



HAL
open science

Modélisation en biophysique cellulaire et tissulaire par analogie avec la matière molle

David Gonzalez-Rodriguez

► **To cite this version:**

David Gonzalez-Rodriguez. Modélisation en biophysique cellulaire et tissulaire par analogie avec la matière molle. Physique [physics]. Université de Lorraine, 2023. <tel-04246898>

HAL Id: tel-04246898

<https://hal.univ-lorraine.fr/tel-04246898v1>

Submitted on 17 Oct 2023

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY 4.0 - Attribution - International License

Modélisation en biophysique cellulaire et tissulaire par analogie avec la matière molle

Thèse d'Habilitation à Diriger les Recherches
de l'Université de Lorraine

présentée par
David González Rodríguez

Soutenue le 21 septembre 2023 devant le jury composé de :

Mme Françoise BROCHARD-WYART.....Examinatrice
Mme Camille DUPRAT..... Rapportrice
M. Jérôme DUVAL Examineur
M. Jean-François JOANNY.....Rapporteur
M. Rachid RAHOUADJ Membre invité
M. Daniel RIVELINERapporteur
Mme Hong XUExaminatrice

Table des matières

1	Curriculum Vitæ	11
1.1	Présentation	11
1.2	Parcours	13
1.3	Collaborations	14
1.4	Publications	15
1.5	Présentations Scientifiques	20
1.6	Enseignement	22
1.7	Responsabilités Collectives	23
2	Travaux de Recherche	29
2.1	Travaux de thèse : Hydrodynamique côtière	30
2.2	Biomécanique des agrégats cellulaires	32
2.3	Biomécanique cellulaire	50
2.4	Matière Molle	58
3	Travaux en Cours et Perspectives	63
3.1	Colloïdes et matière active	63
3.2	Biophysique	67
	Références bibliographiques	71

Résumé

Je présente dans ce mémoire mon parcours et les travaux de recherche que j'ai effectués jusqu'à 2023, ainsi que des perspectives que j'envisage.

Après une thèse en mécanique des fluides de l'environnement et ingénierie côtière, le thème principal de mes travaux de recherche a été la modélisation théorique de phénomènes biologiques aux échelles cellulaire et tissulaire. Mes approches théoriques s'appuient sur des analogies avec les systèmes de la matière molle. À l'échelle tissulaire, mon sujet central de recherche a été la dynamique des agrégats cellulaires, un système modèle des tissus mous tumoraux ou embryonnaires. Je me suis intéressé à des phénomènes tels que le *frémissement* — une réponse active d'un tissu soumis à une contrainte mécanique —, la fracture viscoélastique des tissus induite par une force ou par un écoulement, ou plus récemment les agrégats hybrides de matière *active* (cellules) et *passive* (particules inertes). À l'échelle cellulaire j'ai exploré des sujets tels que la nage à faible nombre de Reynolds, l'ouverture de tunnels transcellulaires — dont la physique ressemble celle du démouillage liquide —, la réponse cellulaire à la microindentation, ou encore la dynamique d'internalisation de nanoparticules dans les cellules endothéliales. J'ai également étudié des systèmes inertes de la matière molle, comme les colloïdes magnétiques ou des phénomènes de mouillage de suspensions de nanoparticules.

Mes perspectives consistent à développer de nouveaux modèles théoriques de systèmes biologiques, notamment les cellules immunitaires et vasculaires que j'étudie en collaboration avec différents collègues expérimentateurs, ainsi qu'à poursuivre les travaux sur les colloïdes magnétiques que nous menons avec mes collègues à l'Université de Lorraine.

Abstract

In this dissertation I summarize my career and research activities until 2023, as well as my future research perspectives.

After a Ph.D. in environmental fluid mechanics and coastal engineering, my research has focused on the theoretical modeling of biological systems. I have investigated phenomena at the cellular and tissue scales by applying the theoretical framework of soft matter physics. At the tissue scale, my main research line has been the study of cellular aggregates, an *in vitro* model system of tumoral and embryonic tissues. My work includes the investigation of aggregate *shivering*, an active tissue response to mechanical stress, aggregate fracture and its resemblance to that of polymers, or more recently the dynamics of hybrid aggregates composed of active and passive elements (cells and inert particles). At the cellular scale, topics I have studied include low-Reynolds-number swimming, opening of transcellular tunnels, cellular microindentation, or nanoparticle internalization into endothelial cells. I have also worked on inert soft matter systems, such as magnetic colloids or wetting of nanoparticle suspensions.

In the immediate future, I plan to build new theoretical models for biological systems that are currently investigated by my experimental collaborators, such as immune and vascular cells. In parallel, I will continue to develop our research on magnetic colloids in collaboration with my colleagues at University of Lorraine.

Remerciements

Je remercie les membres du jury d'avoir accepté d'évaluer cette HDR. Merci à Hong Xu pour m'avoir accompagné dans la préparation de cette HDR dans son rôle de marraine scientifique.

Merci à tous ceux qui m'ont permis d'apprendre et de progresser dans le métier de chercheur, vous êtes nombreux et je ne pourrai pas tous vous citer. Merci à mon directeur de thèse, Ole S. Madsen, qui m'a initié à la recherche, et à tous les autres chercheurs exceptionnels avec qui j'ai pu interagir pendant ma thèse, comme Chiang C. Mei, Christophe Clanet, John Bush, Eric Lauga et Roman Stocker. Je remercie les excellents encadrants que j'ai eu lors de mes différents post-docs, Christophe Clanet, Françoise Brochard-Wyart, Abdul Barakat et Emmanuel Delangre, qui m'ont chacun montré leur approche perspicace de la recherche. Merci à tous les chercheurs et étudiants avec qui j'ai interagi pendant ces années pour tout ce que vous m'avez apporté.

Je remercie mes collaborateurs passés et présents. Merci à Karine Guevorkian, Stéphane Douezan et Grégory Beaune, avec qui nous avons travaillé sous la lumière de Françoise Brochard, ce qui a été pour moi un énorme plaisir et une grande chance. Merci aux collègues du LadHyX pour nos échanges et pour leur soutien, parmi eux Avin Babataheri, que je remercie pour sa générosité et bienveillance et avec qui je partage recherches et amitié; Julien Husson, maître des micropipettes et créateur inépuisable de sujets de recherche passionnants (et parfois fantasques, comme l'« empalement des cellules »), dont le mémoire de HDR a servi d'exemple pour celui-ci; Gabriel Amselem, source de discussions scientifiques variées et inspirantes autour de ses observations ingénieuses. Merci aux collègues de la « mouvance colloïdes » du LCP-A2MC, Lydiane Bécu, Hong Xu, Olivier Greffier et Jean-Pierre Gobeau, ainsi qu'aux étudiants et doctorants de l'équipe, notamment Mohammed El Ismaili et Hassan Hamid, avec qui nous avons développé une dynamique de recherche fructueuse et agréable. Merci à René Messina, aujourd'hui au laboratoire LPCT, de m'avoir donné l'opportunité de venir à Metz et de m'avoir initié aux colloïdes magnétiques. Merci également à tous mes autres collaborateurs qui ont partagé avec moi autant de sujets intéressants, notamment Emmanuel Lemichez et Marcos avec qui nous avons construit des collaborations particulièrement productives.

Merci à tous les membres de mon laboratoire actuel, le LCP-A2MC, pour l'ambiance accueillante. Je remercie son directeur, Olivier Pagès, pour son accueil et soutien continu depuis mon arrivée, et les chefs d'équipe Jean-François Wax et Hong Xu pour leur soutien et conseils. Merci aux gestionnaires, notamment Carine N'Guyen-Van, Xavier Roux et Karine Lepelletier, ainsi que Catherine François et Véronique Mourot de l'IUT, pour leur aide dans mes différents projets et démarches, à Philippe Senot pour son aide informatique précieuse, et à Didier Moinier, Hervé Titotto et Mme Martine pour leur support au quotidien. Merci enfin à mes collègues et au personnel du département Mesures Physiques de l'IUT de Metz, où j'ai plaisir à enseigner et à échanger.

Curriculum Vitæ

David GONZALEZ-RODRIGUEZ

Ph.D. en mécanique des fluides de l'environnement (MIT, États-Unis).
Maître de conférences à l'Université de Lorraine depuis septembre 2015.
44 ans, né à La Corogne (Espagne).

Adresse professionnelle : LCP-A2MC, 1 bd. Arago, 57078 Metz cedex 3, France
Téléphone professionnel : 03 72 74 91 58
Email : david.gr@univ-lorraine.fr
Site web : <http://alum.mit.edu/www/davidgr/>

1.1 Présentation

Intéressé par la physique appliquée, j'ai obtenu le diplôme d'ingénieur des ponts et chaussées de l'Université de La Corogne, ma ville natale en Espagne, en 2002. Mes résultats académiques m'ont permis par la suite d'obtenir une bourse financée par la Fondation Barrié en Espagne et d'être admis au *Massachusetts Institute of Technology* (MIT) aux États-Unis, où j'ai effectué un *Master of Science* puis un *PhD* dans le domaine de la mécanique des fluides sous la direction de Ole Madsen, que j'ai terminé en 2009.

Dans ma thèse, j'ai étudié l'hydrodynamique côtière et de la couche limite turbulente et le transport des sédiments. L'exigeant programme doctoral du MIT inclut d'amples formations scientifiques, qui m'ont amené à m'intéresser au domaine de la biofluidique et de la biophysique. Dans ce contexte, j'ai mené une première étude théorique sur la biophysique de la nage des micro-organismes en collaboration avec Eric Lauga, alors professeur au MIT et aujourd'hui à l'Université de Cambridge. Pendant mon séjour doctoral au MIT j'ai aussi rencontré d'autres chercheurs qui s'intéressaient à la biophysique et qui m'ont influencé dans mon orientation de recherche future, notamment John Bush, Roman Stoker et Christophe Clanet. Ce dernier, directeur de recherche au CNRS et professeur à l'École Polytechnique, et que j'ai rencontré pendant son séjour comme professeur invité au MIT, m'a proposé un premier post-doctorat en France, où j'ai pu appliquer mes connaissances en physique et en mécanique des fluides à des problèmes biologiques et physiologiques.

Bien que ma première expérience d'enseignement remonte à mes études d'ingénieur en Espagne, lors desquelles j'étais vacataire d'enseignement en programmation, c'est pendant ma thèse au MIT que j'ai pris goût à l'enseignement. Entre 2006 et 2008 j'ai assisté le Prof. Madsen dans son cours de mécanique des fluides pour les étudiants de deuxième

et de quatrième années du MIT. J'ai également participé à la création de matériaux pédagogiques pour la mise en ligne du cours sur *OpenCourseWare*, la plate-forme numérique du MIT alors pionnière de la formation en ligne.

Ma venue en France en 2009 a marqué non seulement un développement thématique, mais aussi une évolution dans mon approche à la recherche, qui jusqu'à là avait été purement théorique. En France, je me suis rapproché de l'expérimental, d'abord en menant des expériences en biophysique moi-même, puis à travers mes collaborations avec des expérimentateurs, où j'apporte des modèles et des conceptualisations pour interpréter les expériences. Entre 2009 et 2011 j'ai fait un premier stage post-doctoral dans l'équipe de Françoise Brochard-Wyart à l'Institut Curie, dans le cadre d'un projet de collaboration avec Christophe Clanet, pendant lequel j'ai étudié la mécanique des tissus modèles en combinant expériences et théorie. Avec Françoise Brochard j'ai beaucoup appris sur la physique de la matière molle, dont nous nous sommes servis pour développer des analogies avec la physique des agrégats cellulaires. Entre 2011 et 2014, j'ai effectué un deuxième post-doctorat dans l'équipe d'Abdul Barakat à l'École Polytechnique, avec qui j'ai étudié la mécanique du transport des nanoparticules dans l'écoulement sanguin et de leur internalisation dans les cellules endothéliales dans le cadre du développement de traitements pour l'athérosclérose. Là aussi, j'ai pu combiner expériences et modélisation. Dans l'année 2014-2015, j'ai effectué un troisième post-doctorat sous la direction d'Emmanuel de Langre (École Polytechnique) et de Paul-Henry Cournède (École Centrale Paris) pendant lequel j'ai fait une excursion à la biophysique des plantes, pour modéliser des couplages multiphysiques dans la réponse d'un arbre au stress hydrique. Mon séjour à l'École Polytechnique m'a permis d'établir différentes collaborations qui continuent à fructifier actuellement.

Depuis ma prise de poste à l'Université de Lorraine en 2015, mes travaux de recherche portent sur deux axes. Le premier axe poursuit les collaborations sur des sujets de biophysique que j'avais pour la plupart établies auparavant, avec deux thématiques : la biophysique des tissus mous, modélisés par des agrégats cellulaires, d'une part, et la mécanique des cellules du système vasculaire, d'autre part. Dans ces collaborations je construis des modèles théoriques pour les expériences biologiques faites par mes collaborateurs. Mon deuxième axe de recherche se développe localement au LCP-A2MC dans le domaine de la physique de la matière molle, notamment des colloïdes magnétiques. Il s'agit d'une thématique de mon laboratoire d'accueil dans laquelle je me suis intégré dès mon arrivée et que j'étudie avec mes collègues Lydiane Bécu et Hong Xu par une combinaison d'approches expérimentales, théoriques et numériques.

Dans la suite de ce chapitre, je présente mon curriculum vitae de façon détaillée. Le chapitre 2 donne ensuite une vision générale des travaux de recherche que j'ai effectués jusqu'à présent, pendant ma thèse, mes différents séjours post-doctoraux et depuis mon arrivée à l'Université de Lorraine. Enfin, le chapitre 3 évoque mes sujets de recherche actuels et les directions futures que j'envisage.

1.2 Parcours

- Depuis 2015 **Maître de Conférences**
LCP-A2MC et IUT de Metz, Université de Lorraine
- 2014 – 2015 **Chercheur Post-doctorant**
Laboratoires LadHyX (Ecole Polytechnique) et MAS (Centrale Paris)
Encadrants : Pr. Emmanuel de Langre et Pr. Paul-Henry Cournède
- 2011 – 2014 **Chercheur Post-doctorant**
Laboratoire d'Hydrodynamique (LadHyX, Ecole Polytechnique)
Encadrant : Pr. Abdul I. Barakat
- 2009 – 2011 **Chercheur Post-doctorant**
Institut Curie (Paris)
Encadrants : Pr. Françoise Brochard-Wyart et Pr. Christophe Clanet
- 2006 – 2009 **Ph.D.** en Mécanique des Fluides de l'Environnement
Massachusetts Institute of Technology (Cambridge, États-Unis)
Directeur de thèse : Pr. Ole S. Madsen
- 2003 – 2005 **Master of Science** en Ingénierie Civile et de l'Environnement
Massachusetts Institute of Technology (Cambridge, États-Unis)
- 2002 – 2003 **Chercheur contractuel**
Laboratoire de Génie Côtier (Université de La Corogne, Espagne)
Encadrant : Pr. Juan R. Acinas
- 1997 – 2002 **Diplôme d'Ingénieur** des Ponts et Chaussées (5 ans)
Université de La Corogne (Espagne)
Premier prix du classement national en Espagne

Distinctions et Prix

- Juin 2008 Prix annuel de l'École d'Ingénieurs d'excellence comme enseignant et encadrant. MIT, États-Unis.
- Mai 2007 Prix annuel Maseeh du Département de Génie Civil d'excellence dans l'enseignement. MIT, États-Unis.
- Mars 2003 Premier prix des diplômés en génie des ponts et chaussées en Espagne en 2002. Ministère de l'Éducation et de la Recherche, Espagne.
- Jan. 2003 Premier prix des diplômés en génie des ponts et chaussées en Galice en 2002. Gouvernement de Galice, Espagne.

- Nov. 2002 Prix du meilleur dossier académique. Université de La Corogne, Espagne.
Oct. 2002 Prix de la Société d'Ingénieurs Civils de Galice, Promotion 2002.
Mars 1997 Médaille d'argent des XXXIII Olympiades Mathématiques Espagnoles.
Nov. 1997 Premier prix des Olympiades Mathématiques Galiciennes.

Financements et Bourses

- 2022 Financement pôle scientifique CPM - Université de Lorraine : 17 kEuros.
2016 – 2018 Financement projet de recherche FEDER / Région Lorraine : 60 kEuros.
2012 – 2014 Bourse post-doctorale de la Fondation pour la Recherche Médicale.
2003 – 2005 Bourse de la Fondation Barrié pour des études aux États-Unis.

1.3 Collaborations

Dans mes travaux de recherche je développe des modèles théoriques très proches des expériences. Cette approche s'appuie fortement sur des collaborations, notamment avec des expérimentateurs en biophysique et en biologie intéressés par la conceptualisation de leurs observations. Voici une liste non exhaustive de mes principaux collaborateurs :

Françoise Brochard-Wyart

J'ai fait mon premier séjour postdoctoral avec Françoise à l'Institut Curie. Avec Christophe Clanet, qui codirigeait le projet, ils ont tous les deux fourni un exemple précieux pour la définition de mon approche à la recherche. Avec Françoise, nous avons travaillé sur la modélisation des agrégats cellulaires par analogie avec la matière molle, en collaboration avec plusieurs excellents expérimentateurs comme Stéphane Douezan, Karine Guevorkian et Grégory Beaune.

Abdul I. Barakat

J'ai effectué mon deuxième séjour post-doctoral avec Abdul, à l'Ecole Polytechnique (laboratoire LadHyX). Ce post-doc a été riche en rencontres et en nouveaux projets. Initialement nous avons travaillé sur la physique de l'internalisation des nanoparticules dans les cellules endothéliales. Après mon départ, nous avons continué à collaborer sur la modélisation de phénomènes du système vasculaire qui sont étudiés expérimentalement par de jeunes chercheurs dans son équipe.

Julien Husson

J'ai rencontré Julien quand nous étions tous les deux en post-doc à l'Institut Curie, puis nous avons déménagé simultanément au LadHyX, au moment où Julien a pris son poste de chercheur permanent. Pendant mon séjour au LadHyX j'ai profité de nombreuses discussions avec Julien, qui ont fructifié dans plusieurs collaborations qui se poursuivent jusqu'à présent sur différentes questions en mécanique cellulaire étudiées expérimentalement par Julien.

Avin Babataheri

J'ai rencontré Avin au LadHyX, où elle était en charge du fonctionnement du laboratoire de bio-ingénierie. Depuis ma prise de poste à l'Université de Lorraine, nous avons entamé des projets de collaboration sur les thématiques expérimentales de recherche en biophysique et en microfluidique développées par Avin. Depuis 2021, je participe à l'encadrement de la thèse d'Aude Sagnimorte, dirigée par Avin.

Emmanuel Lemichez

Depuis 2010, je collabore avec Emmanuel Lemichez et son équipe de biologistes implantée d'abord à l'Université de Nice puis à l'Institut Pasteur à Paris. Notre sujet de collaboration, très fructifère, est la modélisation des tunnels transcellulaires dans les cellules endothéliales, qu'Emmanuel et son équipe ont caractérisés expérimentalement.

Marcos

J'ai rencontré Marcos quand nous effectuions nos thèses respectives au laboratoire Parsons du MIT. Notre collaboration scientifique a commencé suite à nos prises de poste respectives, dans le cas de Marcos à l'université NTU du Singapour. Marcos est un expert en microfluidique appliquée aux systèmes biologiques, thématique dans laquelle nous avons co-encadré les thèses de Quang Duc Tran et Benjamin Tay Zikai.

Lydiane Bécu et Hong Xu

Localement au LCP-A2MC de l'Université de Lorraine, je travaille avec mes collègues Lydiane et Hong sur la caractérisation de systèmes colloïdaux, magnétiques ou actifs. Notre équipe allie l'expertise expérimentale sur les colloïdes magnétiques de Lydiane avec l'expertise en physique statistique et en simulation numérique de Hong, tandis que j'apporte des outils de modélisation théorique et mon bagage en biophysique et en matière molle.

1.4 Publications

1.4.1 Articles publiés dans des revues internationales à comité de lecture

[A31] « Effect of solvent on convectively driven silica particle assembly: decoupling surface tension, viscosity, and evaporation rate. »

L. Roach, D. Gonzalez-Rodriguez, J. Gao, E. Laurichesse, A. Castro Grijalba, R. Oda, V. Schmitt, E. Pouget, M. Tréguer-Delapierre et G. Drisko. *Langmuir* 39: 4216–4223 (2023).

<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c02890>

[A30] « Contractility-induced self-organization of smooth muscle cells: from multilayer cell sheets to dynamic three-dimensional clusters. »

X. Wang, D. Gonzalez-Rodriguez, T. Vourc'h, P. Silberzan et A. I. Barakat. *Communications Biology* 6: 262 (2023)

<https://doi.org/10.1038/s42003-023-04578-8>

- [A29] « Gas-liquid interface of a Lennard-Jones binary mixture controlled by differential activity: phase transition and interfacial stability. »
M. Elismaili, D. Gonzalez-Rodriguez et H. Xu. *European Physical Journal E* 45: 86 (2022).
<https://doi.org/10.1140/epje/s10189-022-00241-y>
- [A28] « Topography-induced large-scale antiparallel collective migration in vascular endothelium. »
C. Leclech, D. Gonzalez-Rodriguez, A. Villedieu, T. Lok, A. M. Déplanche et A. I. Barakat. *Nature Communications* 13: 2797 (2022).
<https://doi.org/10.1038/s41467-022-30488-0>
- [A27] « DHA-phospholipids control membrane fusion and transcellular tunnel dynamics. »
M. C. Tsai, L. Fleuriot, S. Janel, D. Gonzalez-Rodriguez, C. Morel, A. Mettouchi, D. Debayle, S. Dallongeville, J.C. Olivo-Marin, B. Antonny, F. Lafont, E. Lemichez et H. Barelli. *Journal of Cell Science* 135: jcs259119 (2022).
<https://doi.org/10.1242/jcs.259119>
- [A26] « Fusion dynamics of hybrid cell–microparticle aggregates: A jelly pearl model. »
G. Beaune, L. Sinkkonen, D. Gonzalez-Rodriguez, J. V. I. Timonen et F. Brochard-Wyart. *Langmuir* 38: 5296–5306 (2022).
<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.1c02949>
- [A25] « Rotation dynamics and internal structure of self-assembled binary paramagnetic colloidal clusters. »
M. Elismaili, L. Bécu, H. Xu et D. Gonzalez-Rodriguez. *The Journal of Chemical Physics* 155: 154902 (2021).
<https://doi.org/10.1063/5.0062510>
- [A24] « Dissipative non-equilibrium dynamics of self-assembled paramagnetic colloidal clusters. »
M. Elismaili, L. Bécu, H. Xu et D. Gonzalez-Rodriguez. *Soft Matter* 17: 3234-3241 (2021).
<https://doi.org/10.1039/D0SM02218G>
- [A23] « Inert-living matter, when cells and beads play together. »
U. Nagarajan, G. Beaune, A. Y. W. Lam, D. Gonzalez-Rodriguez, F. M. Winnik et F. Brochard-Wyart. *Communications Physics* 4: 2 (2021).
<https://doi.org/10.1038/s42005-020-00506-y>
- [A22] « Activity-modulated phase transition in a two-dimensional mixture of active and passive colloids. »
M. Elismaili, S. Hamze, H. Xu et D. Gonzalez-Rodriguez. *European Physical Journal E* 43: 18 (2020).
<https://doi.org/10.1140/epje/i2020-11942-3>
- [A21] « Creating Regular Matrices of Aligned Silica Nanohelices: Theory and Realization. »
J. Gao, S. Semlali, J. Hunel, D. Montero, Y. Battie, D. Gonzalez-Rodriguez, R. Oda, G. Drisko et E. Pouget. *Chemistry of Materials* 32: 821-829 (2020).
<https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.9b04372>

- [A20] « Quantitative characterization of viscoelastic fracture induced by time-dependent intratumoral pressure in a 3D model tumor. »
 Q. D. Tran, Marcos et D. Gonzalez-Rodriguez. *Biomicrofluidics* 13: 054107 (2019).
<https://doi.org/10.1063/1.5116851>
- [A19] « Spontaneous migration of cellular aggregates from giant keratocytes to running spheroids. »
 G. Beaune, C. Blanch-Mercader, S. Douezan, J. Dumond, D. Gonzalez-Rodriguez, D. Cuvelier, T. Ondarçuhu, P. Sens, S. Dufour, M. P. Murrel et F. Brochard-Wyart. *Proceedings of the National Academy of the Sciences USA* 115: 12926-12931 (2018).
<https://doi.org/10.1073/pnas.1811348115>
- [A18] « Ordering of sedimenting paramagnetic colloids in a monolayer. »
 L. Spiteri, R. Messina, D. Gonzalez-Rodriguez et L. Bécu. *Physical Review E* 98: 020601(R) (2018).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevE.98.020601>
- [A17] « Permeability and viscoelastic fracture of a model tumor under interstitial flow. »
 Q. D. Tran, Marcos et D. Gonzalez-Rodriguez. *Soft Matter* 14: 6386-6392 (2018).
<https://doi.org/10.1039/C8SM00844B>
- [A16] « Micropipette Force Probe to quantify single-cell force generation: application to T cell activation. »
 A. Sawicka, A. Babataheri, S. Dogniaux, A. I. Barakat, D. Gonzalez-Rodriguez, C. Hivroz et J. Husson. *Molecular Biology of the Cell* 28: 3133-3470 (2017).
<https://doi.org/10.1091/mbc.e17-06-0385>
- [A15] « Ezrin enhances line tension along transcellular tunnel edges via NMIIa-driven actomyosin cable formation. »
 C. Stefani, D. Gonzalez-Rodriguez, Y. Senju, A. Doye, N. Efimova, J. Lipuma, M. Chen Tsai, D. Hamaoui, M.-P. Maddugoda, O. Cochet-Escartin, C. Prévost, F. Lafont, T. Svitkina, P. Lappalainen, P. Bassereau et E. Lemichez. *Nature Communications* 8: 15389 (2017).
<https://doi.org/10.1038/ncomms15839>
- [A14] « Mechanical criterion for the rupture of a cell membrane under compression. »
 D. Gonzalez-Rodriguez, L. Guillou, F. Cornat, J. Lafaurie-Janvore, A. Babataheri, E. de Langre, A. I. Barakat et J. Husson. *Biophysical Journal* 111: 2711-2721 (2016).
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2016.11.001>
- [A13] « Turgidity-dependent petiole flexibility enables efficient water use by a tree subjected to water stress. »
 D. Gonzalez-Rodriguez, P.-H. Cournède et E. de Langre. *Journal of Theoretical Biology* 398 : 20-31 (2016).
<https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2016.03.011>
- [A12] « Elasto-capillary instability in mitochondrial fission. »
 D. Gonzalez-Rodriguez, S. Sart, A. Babataheri, D. Taresté, A. I. Barakat, C. Clanet et J. Husson. *Physical Review Letters* 115 : 088102 (2015).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.115.088102>
- [A11] « Optimization of drug delivery by drug-eluting stents. »
 F. Bozsak, D. Gonzalez-Rodriguez, Z. Sternberger, P. Belitz, T. Bewley, J.-M.

- Chomaz et A. I. Barakat. *PLoS One* 10 : e0130182 (2015).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130182>
- [A10] « Dynamics of receptor-mediated nanoparticle internalization into endothelial cells. »
 D. Gonzalez-Rodriguez et A. I. Barakat. *PLoS One* 10 : e0122097 (2015).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122097>
- [A9] « Detachment and fracture of cellular aggregates. »
 D. Gonzalez-Rodriguez, L. Bonnemay, J. Elgeti, S. Dufour, D. Cuvelier et F. Brochard-Wyart. *Soft Matter* 9 : 2282–2290 (2013).
<https://doi.org/10.1039/C2SM26648B>
- [A8] « Transcellular tunnel dynamics: Control of cellular dewetting by acto-myosin and I-bar proteins. »
 E. Lemichez, D. Gonzalez-Rodriguez, P. Bassereau et F. Brochard-Wyart. *Biology of the Cell*, 105 : 109-117 (2013).
<https://doi.org/10.1111/boc.201200063>
- [A7] « Soft matter models of developing tissues and tumors. »
 D. Gonzalez-Rodriguez, K. Guevorkian, S. Douezan et F. Brochard-Wyart. *Science* 338 : 910–917 (2012).
<https://doi.org/10.1126/science.1226418>
- [A6] « Cellular dewetting: Opening of macroapertures in endothelial cells. »
 D. Gonzalez-Rodriguez, M.P. Maddugoda, C. Stefani, S. Janel, F. Lafont, D. Cuvelier, E. Lemichez et F. Brochard-Wyart. *Physical Review Letters* 108 : 218105 (2012).
<https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.108.218105>
- [A5] « cAMP signaling by anthrax edema toxin induces transendothelial cell tunnels, which are resealed by MIM via Arp2/3-driven actin polymerization. »
 M.P. Maddugoda, C. Stefani, D. Gonzalez-Rodriguez, J. Saarikangas, S. Torrino, S. Janel, P. Munro, A. Doye, F. Prodon, M. Aurrand-Lions, P. L. Goossens, F. Lafont, P. Bassereau, P. Lappalainen, F. Brochard et E. Lemichez. *Cell Host Microbe* 10 : 464–474 (2011).
<https://doi.org/10.1016/j.chom.2011.09.014>
- [A4] « Mechanosensitive shivering of model tissues under controlled aspiration. »
 K. Guevorkian, D. Gonzalez-Rodriguez, C. Carlier, S. Dufour et F. Brochard-Wyart. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 108 : 13387 – 13392 (2011).
<https://doi.org/10.1073/pnas.1105741108>
- [A3] « Boundary-layer hydrodynamics and bedload sediment transport in oscillating water tunnels. »
 D. Gonzalez-Rodriguez et O. S. Madsen. *Journal of Fluid Mechanics* 667 : 48–84 (2011).
<https://doi.org/10.1017/S0022112010004337>
- [A2] « Reciprocal locomotion of dense swimmers in Stokes flow. »
 D. Gonzalez-Rodriguez et E. Lauga. *Journal of Physics: Condensed Matter* 21 : 204103 (2009).
<https://doi.org/10.1088/0953-8984/21/20/204103>

- [A1] « Seabed shear stress and bedload transport due to asymmetric and skewed waves. »
D. Gonzalez-Rodriguez et O. S. Madsen. *Coastal Engineering* 54 : 914–929 (2007).
<https://doi.org/10.1016/j.coastaleng.2007.06.004>

1.4.2 Actes des congrès ayant un comité de lecture

- [B2] « Prediction of net bedload transport rates obtained in oscillating water tunnels and applicability to real surf zone wave conditions. »
D. Gonzalez-Rodriguez et O. S. Madsen. *Proceedings of the International Conference on Coastal Engineering* No. 32, Paper #: sediment.21, 2010.
<https://doi.org/10.9753/icce.v32.sediment.21>
- [B1] « Bedload transport due to asymmetric and skewed waves plus a current. »
D. Gonzalez-Rodriguez et O. S. Madsen. 31st ICCE, Hamburg, Germany. *Proceedings of the International Conference on Coastal Engineering*, pp. 1596–1605, World Scientific, 2008.
https://doi.org/10.1142/9789814277426_0132

1.4.3 Chapitres de livre

- [C2] « Flow dynamics of 3D multicellular systems into capillaries. »
K. Guevorkian, F. Brochard-Wyart et D. Gonzalez-Rodriguez.
Chapitre 8 dans « *Viscoelasticity and Collective Cell Migration* », pp. 193–223. Edité par I. Pajiv-Lijakovic et E. H. Barriga. Academic Press, Elsevier, ISBN 978-0-12-820310-1 (2021).
<https://doi.org/10.1016/C2019-0-01440-9>
- [C1] « Dewetting: From physics to the biology of intoxicated cells. »
D. Gonzalez-Rodriguez, C. Morel et E. Lemichez.
Chapitre 6 dans « *Physical Microbiology* », pp. 101–115. Edité par G. Duménil et S. van Teeffelen. *Advances in Experimental Medicine and Biology* book series, vol. 1267. Springer, ISBN 978-3-030-46885-9 (2020).
<https://doi.org/10.1007/978-3-030-46886-6>

1.4.4 Citations

Selon les informations disponibles sur le site *Web of Science* au 1er mai 2023, mes 31 publications dans des journaux à comité de lecture avaient reçu un nombre global de 648 citations, soit une moyenne de 21 citations par article. Mon indice H était de 15. Les statistiques fournies par le site sont présentées dans la Figure 1.1.

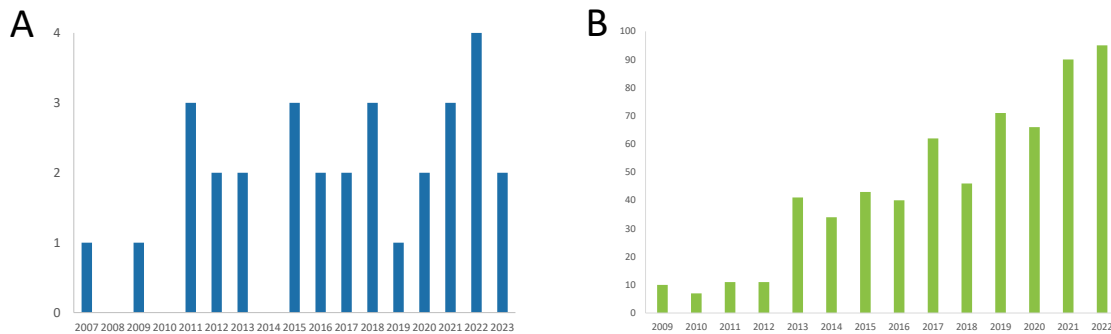


FIGURE 1.1 – (A) Nombre d’articles publiés dans des journaux à comité de lecture par année. (B) Nombre de citations par année. Données tirées de *Web of Science* le 01/05/2023.

1.5 Présentations Scientifiques

1.5.1 Communications dans des congrès et symposiums

- Mai 2021 [orateur invité] « Soft tissues as living viscoelastic droplets. »
Strasbourg Soft Matter Days, France.
- Déc. 2020 [orale] « Activity-modulated phase transition in a two-dimensional mixture of active and passive colloids. »
Journée Scientifique EXPLOR, Université de Lorraine, France.
- Oct. 2018 [orateur invité] « Permeability and fracture of cellular aggregates »
Journées annuelles du GDR CellTiss, La Chapelle-Gauthier, France.
- Jan. 2016 [orateur invité] « Modeling transendothelial macroaperture opening dynamics by analogy with liquid dewetting. »
Réunion du programme interdisciplinaire PhysBio, Nice Sophia Antipolis.
- Nov. 2014 [orale] « New microindentation technique and application to the mechanics of cell rupture. »
Réunion du GDR CellTiss, Mont Sainte-Odile, France.
- Jul. 2014 [orale] « Dynamics of nanoparticle internalization into endothelial cells. »
7th World Congress of Biomechanics, Boston, États-Unis.
- Jun. 2014 [orale] « Dynamics of nanoparticle internalization into endothelial cells. »
Réunion du GDR Mécabio, Paris, France.
- Oct. 2013 [orale] « Mechanics of nanoparticle internalization into endothelial cells. »

- 5th European Cell Mechanics Meeting, Obergurgl, Autriche.
- Jul. 2013 [poster] « Mechanics of nanoparticle internalization into endothelial cells. »
Réunion du GDR Mécabio, Grenoble, France.
- Jul. 2012 [poster] « Mechanics of nanoparticle internalization into endothelial cells. »
GRC on Endothelial Cell Phenotypes in Health and Disease, Barga, Italie.
- Nov. 2011 [orale] « Cellular dewetting: opening of macroapertures in endothelial cells. »
APS-DFD meeting, Baltimore, États-Unis.
- Jul. 2010 [orale] « Prediction of net bedload transport rates obtained in oscillating
water tunnels and applicability to real surf zone wave conditions. »
32nd ICCE, Shanghai, Chine.
- Nov. 2008 [orale] « Breakdown of the Scallop Theorem with particle inertia. »
APS-DFD meeting, San Antonio, États-Unis.
- Sep. 2008 [orale] « Bedload transport due to asymmetric and skewed waves plus a
current. »
31st International Conference on Coastal Engineering, Hamburg, Allemagne.
- Sep. 2006 [poster] « Prediction of non-linear wave characteristics in the surf zone. »
30th International Conference on Coastal Engineering, San Diego, États-Unis.

1.5.2 Séminaires sur invitation

- Nov. 2022 Master Génie Biomécanique, Ecole Polytechnique, Palaiseau.
- Déc. 2021 Master Physique Cellulaire, Université de Strasbourg.
- Nov. 2021 Master Génie Biomécanique, Ecole Polytechnique, Palaiseau.
- Jan. 2021 Master Génie Biomécanique, Ecole Polytechnique, Palaiseau.
- Nov. 2019 Master Génie Biomécanique, Ecole Polytechnique, Palaiseau.
- Déc. 2018 Master Biomécanique, ENIM, Metz.
- Nov. 2017 Master Génie Biomécanique, Ecole Polytechnique, Palaiseau.
- Jan. 2017 Laboratoire LEM3, Université de Lorraine, Metz.
- Jan. 2017 Laboratoire LIEC, Université de Lorraine, Metz.
- Avr. 2015 Laboratoire PMMH, ESPCI, Paris.
- Mar. 2015 Laboratoire LCP-A2MC, Université de Lorraine, Metz.
- Mar. 2015 Séminaire Gulliver, ESPCI, Paris.
- Fév. 2015 Biomechanics Across Scales Workshop, École Polytechnique, Palaiseau.
- Déc. 2014 Séminaire de Biophysique, Ecole Normale Supérieure, Paris.
- Avr. 2013 École d'Ingénierie Civile, Université de La Corogne, Espagne.
- Nov. 2012 Département d'Immunologie, Génétique et Pathologie, Univ. d'Uppsala, Suède.
- Jan. 2012 Laboratoire de Biomécanique et de Bioingénierie, Université de Compiègne.
- Nov. 2011 Département de Matière Molle et Condensée, Université de New York, États-Unis.
- Mar. 2011 LIPhy, Université Joseph Fourier, Grenoble.
- Jan. 2011 LadHyX, Ecole Polytechnique, Palaiseau.

Nov. 2010 Laboratoire MediCity, Université de Turku, Finlande.

Juin 2009 École d'Ingénierie Civile, Université de La Corogne, Espagne.

Nov. 2008 Séminaire de Mathématique Physique, Dépt. de Mathématiques, MIT, États-Unis.

1.6 Enseignement

J'ai commencé à enseigner en 2001, pendant la quatrième année de mes études d'ingénieur à l'Université de La Corogne (Espagne), où j'étais en charge des travaux pratiques d'introduction à la programmation en langage FORTRAN du cours de calcul différentiel de deuxième année.

Pendant ma thèse au MIT, j'ai été assistant d'enseignement du cours de mécanique des fluides pour les étudiants de deuxième et de quatrième année. J'ai enseigné ce cours, d'une durée de quatre mois, en 2006 et en 2008. Mes responsabilités incluaient la conception, l'encadrement et la correction des travaux dirigés, ainsi que les séances de soutien individualisé. En 2006, j'ai également participé à la création des matériaux pédagogiques pour la mise en ligne du cours sur OpenCourseWare, la plate-forme numérique du MIT alors pionnière de la formation en ligne (cours 1.060 sur <http://ocw.mit.edu>). Au MIT, les étudiants évaluent les enseignants à la fin du cours. Grâce à ces évaluations, j'ai été récompensé par des prix annuels d'enseignement les deux années où j'ai enseigné (Prix Maseeh au meilleur enseignant non-permanent du Département d'Ingénierie Civile du MIT de l'année 2005-2006, Prix d'Excellence de l'École d'Ingénierie du MIT au meilleur enseignant non-permanent de 2007-2008).

En 2011, après mon arrivée en France, j'ai enseigné les travaux dirigés du module « Machines Thermiques » aux étudiants de première année de l'IUT de l'actuelle Université Paris-Cité.

Depuis ma prise de poste à l'Université de Lorraine, en septembre 2015, j'enseigne au département Mesures Physiques de l'IUT de Metz, ce qui constitue une partie significative de mon travail quotidien. Le département ayant été en sous-encadrement ces dernières années, j'ai enseigné un volume horaire d'environ 220 heures équivalent-TD par an, dès ma prise de poste. J'enseigne la thermodynamique et la mécanique en première année et la mécanique des fluides et la résistance des matériaux en deuxième année. Je suis fortement investi dans l'encadrement de projets étudiants, et je participe également à l'encadrement des stages.

Ces dernières années j'ai été invité ponctuellement à participer à des enseignements de master, avec des séminaires invités à destination des étudiants des masters de génie biomécanique de l'École Polytechnique (Palaiseau), de l'ENIM (Metz) et du master de physique cellulaire de l'Université de Strasbourg. En 2018 j'ai été invité à enseigner dans le master de physique de la matière condensée de l'Université Libanaise (Beyrouth). Pour cette intervention j'ai conçu un cours d'introduction à la physique de la matière molle en combinant des concepts fondamentaux et des exemples d'illustration tirés de mes propres recherches.

Fonctions d'enseignement exercées

- Depuis Sep. 2015 **Maître de conférences**
IUT Metz – Département Mesures Physiques
- Thermodynamique (TD et TP, 1ère année).
- Mécanique (TD et TP, 1ère année).
- Mécanique des fluides (cours-TD et TP, 2ème année).
- Résistance des matériaux (cours et TD, 2ème année).
- Encadrement de projets et de stages.
Environ 220 heures/an.
- Jan.-Mars 2012 **Enseignant vacataire**
IUT Paris Diderot (aujourd'hui IUT Paris Pajol)
Travaux dirigés de machines thermiques (27 heures).
Responsable : Pr. Alain Ponton.
- Fév.–Mai 2006 et 2008 **Assistant d'enseignement**
Département d'Ingénierie Civile, MIT (États-Unis)
Travaux dirigés de mécanique des fluides (80 heures).
Responsable : Pr. Ole S. Madsen.
- Mars–Juin 2001 **Encadrant de travaux pratiques**
Université de La Corogne (Espagne)
Travaux pratiques de programmation FORTRAN (30 heures).
Responsable : Pr. Ignasi Colominas.

1.7 Responsabilités d'Encadrement, Administratives et Collectives

Depuis la fin de ma thèse et mon arrivée en France en 2009, j'ai co-encadré 5 thèses (dont 2 officiellement en codirection), 6 stages de M2, et 3 autres stages de recherche de différents niveaux.

1.7.1 Encadrement de thèses

Quang Duc Tran (2012–2016, co-encadrement avec Marcos)

J'ai co-encadré la thèse de Quang Duc Tran, effectuée à l'université NTU du Singapour et dirigée par mon collègue le Prof. Marcos. La thèse de Quang portait sur la caractérisation expérimentale dans un système de microfluidique des écoulements interstitiels dans les agrégats cellulaires. J'ai participé à la conception et au développement des expériences et à leur modélisation théorique. Après sa thèse, Quang a effectué plusieurs séjours post-doctoraux en France dans le domaine de la biophysique, et il est aujourd'hui chercheur à l'université Brandeis aux États-Unis.

Benjamin Tay Zikai (depuis 2018, co-encadrement avec Marcos)

J'ai participé à l'encadrement de la thèse de Benjamin Tay Zikai, menée également sous la direction du Prof. Marcos au Singapour. La thèse de Benjamin a continué le travail de Quang, en s'intéressant au rôle de l'adhésion cellulaire véhiculée par les cadhérines sur la perméabilité des agrégats cellulaires.

Mohammed El Ismaili (2019–2022, codirection avec Hong Xu)

Mohammed El Ismaili a réalisé sa thèse à l'Université de Lorraine sous ma codirection. Il a combiné expériences, simulation numérique et modélisation analytique pour étudier des mélanges colloïdaux binaires hors-équilibre. Spécifiquement, il s'est intéressé à deux systèmes : les mélanges binaires de colloïdes magnétiques sous champ tournant (étudiés expérimentalement) et les mélanges binaires de colloïdes actifs et passifs (étudiés par simulation numérique). Mohammed a soutenu sa thèse en novembre 2022, avec 4 articles publiés.

Hassan Hamid Kerim (depuis 2022, co-encadrement avec Lydiane Bécu et Hong Xu)

La thèse de Hassan Hamid a commencé en octobre 2022 en prenant la suite des travaux de Mohammed. Actuellement, Hassan effectue des expériences sur des mélanges binaires de colloïdes magnétiques, en s'intéressant aux colloïdes anisotropes. Je participe à la thèse de Hassan en tant que co-encadrant.

Aude Sagnimorte (depuis 2021, codirection avec Avin Babataheri)

Je codirige actuellement la thèse d'Aude Sagnimorte, dirigée par ma collègue Avin Babataheri à l'École Polytechnique. Aude développe des outils *in vitro* basés sur des techniques de microfluidique et de microfabrication pour étudier le comportement des cellules murales des parois des vaisseaux sanguins. Aude est en troisième année de thèse et sa soutenance est prévue fin 2023.

1.7.2 Encadrement de stages M2

Louis Salkin (M2 ENS Cachan, 2010)

Lors de mon post-doctorat à l'Institut Curie, j'ai encadré le stage expérimental de Louis Salkin, qui a travaillé sur la mécanique d'agrégation des sphéroïdes cellulaires.

Louise Bonnemay (M2 Chimie Paris / ESPCI, 2011)

Également à l'Institut Curie, j'ai encadré les travaux expérimentaux de Louise Bonnemay sur l'adhésion dans les systèmes multicellulaires. Avec Louise nous avons caractérisé le détachement et la fracture dans les agrégats cellulaires.

Pierre Bauër (M2 Physique des Liquides UPMC / ESPCI, 2012)

Lors de mon post-doctorat au LadHyX, j'ai encadré le stage de Pierre Bauër, qui a effectué des études expérimentales et numériques des interactions entre des nanoparticules et le glycocalyx dans le cadre du développement de systèmes de vectorisation ciblée de médicaments.

Samah Hamze (M2 Université Libanaise, 2017)

Suite à ma prise de poste à l'Université de Lorraine, j'ai entamé une collaboration avec Hong Xu sur la modélisation par dynamique moléculaire de mélanges de colloïdes tenus à deux températures à l'état stationnaire, pour modéliser des mélanges binaires dans la matière active. Le stage de master 2 de Samah Hamze a permis de démarrer ce travail.

Bilal Mrad (M2 Université Libanaise, 2018)

L'année suivante, Bilal Mrad a repris et enrichi les travaux de simulation par dynamique moléculaire entamés avec Samah Hamze.

Mohammed El Ismaili (M2 Université Moulay Ismail, 2019)

Mohammed El Ismaili a continué les travaux en simulation par dynamique moléculaire entrepris par Samah et Bilal dans les années précédentes. Les travaux de stage de Mohammed se sont poursuivis pendant sa thèse qu'il a effectuée avec nous, comme mentionné ci-dessus.

1.7.3 Encadrement de stages M1, doctorat et licence

Mathieu Pires (stagiaire de licence MIT, 2008)

En 2008, pendant ma thèse au MIT, j'ai encadré le stage de recherche de trois mois de Matthew Pires, étudiant de deuxième année au MIT, sur la modélisation numérique de l'hydrodynamique côtière.

Kun Cheng (stagiaire de licence NUS, 2012)

Dans l'équipe de Abdul Barakat à l'École Polytechnique, j'ai encadré le stage de licence de deux mois de Kun Cheng, étudiant en génie chimique à l'Université Nationale du Singapour (NUS), sur la modélisation numérique de la mécanique cellulaire.

Zhenmin Fan (stage doctoral, Université Beihang, 2014)

Également à l'École Polytechnique, j'ai encadré le stage doctorale de trois mois de Zhenmin Fan, doctorante à l'Université de Beihang en Chine, sur la modélisation numérique de l'internalisation de nanoparticules dans les cellules endothéliales.

Henri Decauchy (M1 Sorbonne Université, 2018)

À l'Université de Lorraine, avec mon collègue Olivier Greffier, j'ai co-encadré le stage expérimental de 6 semaines de Henri Decauchy, étudiant de M1 en physique à Sorbonne Université, sur la caractérisation mécanique de la dégradation de bandes de coton utilisées comme marqueurs de l'activité microbiologique.

1.7.4 Vulgarisation scientifique

Au MIT j'ai encadré des séances pour présenter la recherche du Département d'Ingénierie Civile aux élèves de première année. Pendant ces séances, j'ai amené les élèves à se poser des questions autour d'expériences simples, afin de leur transmettre la nature de la démarche scientifique.

En France, j'ai participé à la Fête de la Science en 2013 et en 2014. En 2013, je présentais une expérience d'ondes de gravité entre deux fluides de densités différentes et en 2014 l'expérience « Moving Mind », où le mouvement de translation d'une tige dans un liquide visqueux est converti en mouvement de rotation par des palmes fixées au bout de la tige. À chaque fois, j'ai amené les visiteurs à décrire ce qu'ils voyaient et à proposer des explications, en les aidant si besoin d'analogies avec des phénomènes de leur quotidien.

Je maintiens depuis 2008 un site web personnel concernant mes activités de recherche : <http://alum.mit.edu/www/davidgr/>

1.7.5 Rapporteur dans des comités de lecture et expertise scientifique

J'ai servi comme rapporteur pour les comités de lecture des journaux *Nature Physics*, *Langmuir*, *Biophysical Journal*, *Proceedings of the Royal Society B*, *Journal of Theoretical Biology*, *Physical Biology*, *European Physical Journal E*, *European Journal of Physics*.

J'ai servi comme expert scientifique pour l'évaluation de l'appel à projets générique de l'ANR 2021.

1.7.6 Organisation de séminaires

En 2007 et 2008 j'ai collaboré à l'organisation des séminaires de mécanique des fluides de l'environnement au Département d'Ingénierie Civile et de l'Environnement du MIT.

Entre octobre 2013 et décembre 2014, j'ai été responsable de l'organisation des séminaires internes du laboratoire d'hydrodynamique de l'École Polytechnique (LadHyX), qui avaient lieu toutes les deux semaines. Pendant mon séjour post-doctoral au LadHyX, j'ai également organisé les visites et les séminaires de plusieurs chercheurs français et étrangers, dans le cadre du séminaire hebdomadaire de l'opération « Mécanique et Systèmes Vivants ».

Depuis 2016, je suis un des trois co-organisateurs des séminaires du LCP-A2MC (environ un séminaire par mois), en tant que responsable des séminaires de physique. Dans cette fonction, je participe également à l'organisation de la journée annuelle des doctorants du LCP-A2MC, où chaque chercheur non-permanent est invité à présenter l'avancée de ses travaux devant l'ensemble du laboratoire.

1.7.7 Fonctions administratives

Depuis octobre 2015, je suis membre élu du Conseil de Département Mesures Physiques de l'IUT Metz, en représentation des maîtres de conférence du département.

Depuis avril 2021, je suis membre élu du conseil de laboratoire du LCP-A2MC, en représentation des maîtres de conférence du laboratoire.

Travaux de Recherche

J'ai effectué ma recherche doctorale dans le domaine de la dynamique des fluides de l'environnement sous la direction de Ole Madsen au MIT. Dans ma thèse, j'ai étudié l'hydrodynamique côtière et de la couche limite turbulente et le transport des sédiments. C'est au MIT que j'ai commencé à m'intéresser à la biophysique, et j'ai travaillé avec Eric Lauga, alors professeur au MIT, sur la locomotion des micro-organismes à faible nombre de Reynolds. Dans mon séjour doctoral au MIT j'ai suivi les cours donnés par Christophe Clanet en tant que professeur invité en 2008, qui m'a proposé d'effectuer un post-doctorat en biophysique dans un projet en collaboration avec Françoise Brochard-Wyart, à l'Institut Curie à Paris.

Ma venue en France a marqué une transition thématique vers la biophysique ainsi qu'une nouvelle approche à la recherche, plus proche de l'expérimental. Ainsi, j'ai d'abord conduit des expériences moi-même, puis j'ai commencé à collaborer de façon rapprochée avec des expérimentateurs. Pendant mon premier séjour post-doctoral, dans l'équipe de Françoise Brochard-Wyart à l'Institut Curie, j'ai étudié la mécanique des agrégats cellulaire expérimentalement et théoriquement. À l'Institut Curie et par l'intermédiaire de Françoise Brochard et de Patricia Bassereau, j'ai rencontré Emmanuel Lemichez, biologiste et directeur de recherche à l'INSERM, avec qui je collabore depuis sur la modélisation physique de l'ouverture des tunnels transcellulaires. Entre 2011 et 2014, j'ai effectué un deuxième post-doc dans l'équipe d'Abdul Barakat à l'École Polytechnique, sur la mécanique d'internalisation des nanoparticules dans les cellules endothéliales, dans le cadre du développement de traitements pour l'athérosclérose. Au LadHyX j'ai rencontré Julien Husson, avec qui j'ai travaillé depuis sur la modélisation de la mécanique des cellules endothéliales. Dans l'année 2014-2015, j'ai effectué un troisième post-doctorat sous la direction d'Emmanuel de Langre (École Polytechnique) et de Paul-Henry Cournède (École Centrale Paris) pendant lequel j'ai découvert la biophysique des plantes et modélisé la réponse d'un arbre au stress hydrique.

Depuis mon arrivée à l'Université de Lorraine en 2015, mes travaux de recherche portent sur deux axes : la biophysique et la matière molle. En biophysique je développe des modèles théoriques en collaboration avec des expérimentateurs de différentes institutions françaises et étrangères. Depuis 2015 j'ai travaillé sur deux thématiques principales : la biophysique des agrégats cellulaires et la mécanique des cellules du système vasculaire. Mon deuxième axe de travail est la matière molle inerte, principalement les colloïdes magnétiques, que j'étudie avec mes collègues du LCP-A2MC, notamment Lydiane Bécu et Hong Xu.

Par la suite je présente un résumé de mes travaux de recherche, que j'ai répartis dans quatre sections. Après la Section 2.1 sur mes travaux de thèse, les deux sections suivantes

présentent mes travaux en biophysique, dont certains se situent à l'échelle du tissu voire de l'organisme (Section 2.2) et d'autres à l'échelle cellulaire et subcellulaire (section 2.3). Finalement, la Section 2.4 porte sur les recherches dans le domaine de la matière molle que je développe à l'Université de Lorraine. Les numéros des publications donnés au début de chaque section font référence à la liste de publications présentée dans la Section 1.4 du Chapitre 1 ci-dessus.

2.1 Travaux de thèse : Hydrodynamique côtière

(Articles [A1], [A3] ; actes de congrès [B1], [B2])

Ma thèse porte sur la prédiction du transport des sédiments dans la zone de déferlement (Fig. 2.1A), un problème clé dans l'étude de l'évolution des profils de plages [67, 26, 44, 42]. Dans la thèse je modélise analytiquement et numériquement l'hydrodynamique de la couche limite turbulente sous des vagues littorales, dans le but de prédire le transport des sédiments induit. Pour calculer le transport de sédiments, il est tout d'abord nécessaire de calculer la contrainte de cisaillement qui agit sur le fond marin sous l'effet des vagues. Dans le cas idéal d'un mouvement oscillatoire sinusoïdal, pour de grandes profondeurs, le taux de cisaillement maximal peut s'écrire sous la forme

$$\tau_{\max} = \frac{1}{2}\rho f u_{\max}^2, \quad (2.1)$$

où ρ est la masse volumique du fluide, u_{\max} la vitesse maximale induite par la vague près du fond (à la limite extérieure de la couche limite) et f est un coefficient de frottement qui dépend des caractéristiques de la vague et de la rugosité du fond. Cette expression exacte peut être généralisée pour caractériser la variation temporelle du taux de cisaillement, via l'approximation suivante fréquemment utilisée en génie côtier [58, 78, 45] :

$$\tau(t) = \frac{1}{2}\rho f u(t + t_1)|u(t + t_1)|, \quad (2.2)$$

où t_1 correspond au décalage de phase entre le taux de cisaillement et la vitesse d'écoulement induite par la vague, qui peut être aussi calculée par des formules approximées.

La première problématique à laquelle je me suis confronté dans ma thèse est que les vagues littorales ne sont pas bien modélisées par une onde sinusoïdale mais, en raison de l'effet de profondeur limitée, elles deviennent asymétriques (Fig. 2.1B) [100]. C'est pourquoi l'Éq. 2.2 ne peut pas être appliquée au calcul du transport de sédiments dans la zone littorale. En effet, cette équation donne un taux de cisaillement parfaitement symétrique autour de 0 et amène à prédire un transport de sédiments nul, tandis qu'expérimentalement on observe que l'asymétrie des vagues littorales induit un transport de sédiments dans la direction de propagation de la vague [53]. Pour résoudre ce désaccord, je développe des simulations numériques de l'hydrodynamique des vagues asymétriques. Ceci étant une thèse d'ingénieur, un des objectifs est d'obtenir des expressions approximatives faciles à évaluer. Ainsi, nous montrons que l'expression analytique suivante donne une bonne approximation du taux de cisaillement calculé numériquement :

$$\tau(t) = \frac{1}{2}\rho f(t)u(t + t_1)|u(t + t_1)|. \quad (2.3)$$

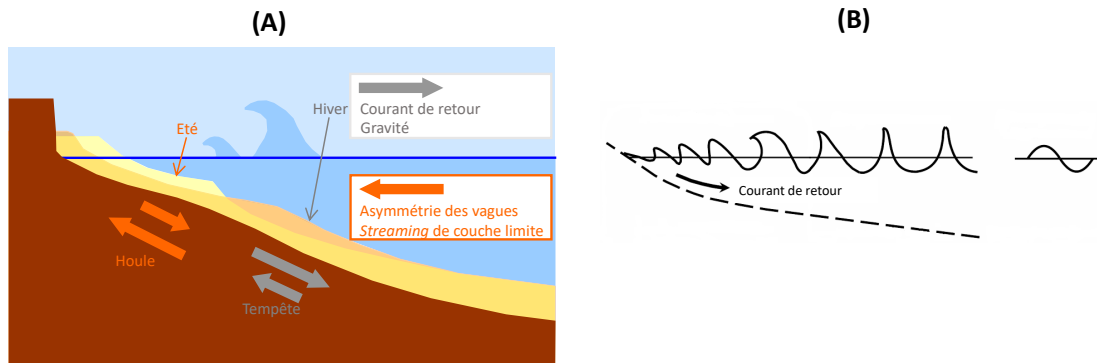


FIGURE 2.1 – **Morphologie des vagues littorales et transport des sédiments.** (A) Schéma représentant les mécanismes physiques dominants du transport des sédiments dans la direction transversale au profil d’une plage. (B) Évolution de la forme d’une vague qui se propage vers la côte. La forme sinusoidale dans les eaux profondes devient asymétrique avec la diminution de la profondeur.

Cette expression est une généralisation de l’Éq. 2.2 où nous remplaçons f par $f(t)$, un coefficient de frottement variable au cours du cycle. Pour $u = u_{\max}$, ce coefficient de frottement variable est pris comme celui d’une vague sinusoidale dont la forme est donnée par celle de la crête de la vague asymétrique. De la même façon, pour $u = u_{\min}$, $f(t)$ prend la valeur correspondante à une vague sinusoidale dont la forme est donnée par celle du creux de la vague asymétrique. Pour les phases intermédiaires, une interpolation linéaire de $f(t)$ entre ces deux valeurs extrêmes est utilisée. Les résultats de ce modèle empirique très simple sont en bon accord avec des simulations numériques de la turbulence que nous avons également effectuées. Notre formule simple permet ainsi de prédire le transport de sédiments observé dans des mesures expérimentales publiées dans la littérature du domaine.

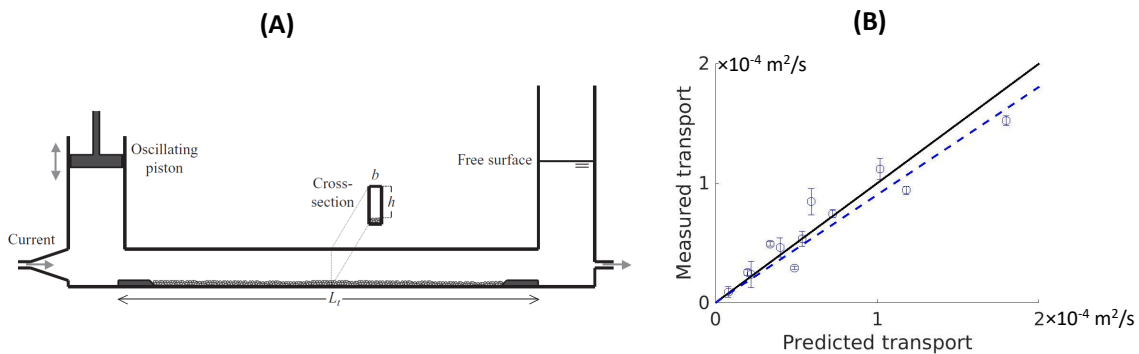


FIGURE 2.2 – **Transport des sédiments dans un tunnel d’eau oscillante.** (A) Schéma d’un tunnel d’eau oscillante. (B) Exemple de comparaison entre les prédictions du modèle théorique (ligne noire) et des données expérimentales de transport de sédiments obtenues dans un tunnel d’eau oscillante (cercles bleus dont la tendance moyenne est indiquée par la ligne en tirets bleus).

La deuxième partie de ma thèse étudie les différences dans l’hydrodynamique de couche limite entre un tunnel d’eau oscillante et des vagues qui se propagent. Les tunnels d’eau

oscillante (Fig. 2.2A) sont des équipements de laboratoire couramment utilisés en ingénierie côtière pour simuler le transport de sédiments sous les vagues et pour valider les prédictions des modèles qui sont ensuite appliqués à des problèmes réels de génie côtier [79, 21, 97]. Or, dans un tunnel d'eau oscillante, un piston génère un mouvement oscillatoire qui se propage presque instantanément, en raison de la très faible compressibilité de l'eau et de l'absence d'une surface libre le long du tunnel, à la différence de la vitesse finie de propagation du mouvement sous une vague. Pour étudier cette différence, je développe une approche analytique pour obtenir une solution approximée des équations de Navier-Stokes. Cette approche se base sur une formulation approximée du tenseur de contraintes de Reynolds, un terme présent dans les équations de Navier-Stokes pour tenir compte des fluctuations de la turbulence :

$$\tau_{ij} = -\rho \overline{u'_i u'_j}, \quad (2.4)$$

où u'_i est le terme de fluctuation de la vitesse. Pour approximer ce terme, j'utilise le modèle à longueur de mélange, originalement proposé par Prandtl [74, 94], qui suppose qu'on peut construire un coefficient de viscosité turbulente $\eta_t \sim \rho u_* l$ où $u_* = \sqrt{\tau_0/\rho}$ est une vitesse caractéristique reliée à la valeur du taux de cisaillement τ_0 associée à la vitesse moyenne (hors fluctuations) et l est une longueur de mélange. Cette longueur de mélange est nulle au contact avec le fond, elle augmente linéairement avec la hauteur z au-dessus du fond tout le long de la couche limite, et elle devient de l'ordre de l'épaisseur de la couche limite à l'extérieur de celle-ci. En utilisant cette approche, dans ma thèse je développe un modèle hydrodynamique analytique qui permet de prédire le transport de sédiments associé et qui est en bon accord avec les données expérimentales pour les tunnels d'eau oscillante (Fig. 2.2B). Ensuite, je me sers du modèle pour montrer des différences significatives entre l'hydrodynamique des tunnels d'eau oscillante et celle des vagues en propagation dans la mer, notamment en raison de l'émergence d'un courant moyen dans les tunnels dû au couplage entre les variations temporelles de la viscosité de turbulence et de la vitesse. Ces différences, qui ont un impact sur le transport des sédiments, doivent donc être prises en compte lors de l'extrapolation aux vagues de la mer des résultats expérimentaux obtenus dans des tunnels d'eau oscillante.

2.2 Biomécanique des agrégats cellulaires

Depuis mon séjour post-doctoral à l'Institut Curie, je travaille sur la physique des tissus mous, d'intérêt pour la compréhension du développement embryonnaire et du cancer. Mes recherches se sont focalisées sur la physique des agrégats cellulaires (Fig. 2.3), un modèle in vitro d'une tumeur ou d'un tissu. C'est un sujet que j'étudie avec l'équipe de Françoise Brochard depuis 2009, et plus récemment aussi en collaboration avec les équipes de Marcos (NTU Singapour) et Abdul Barakat (École Polytechnique). Les agrégats cellulaires que nous étudions sont générés par différentes techniques, souvent à partir de cellules individuelles mises en suspension. Dans la technique d'agitation [80], une fiole contenant la suspension cellulaire est placée dans un agitateur orbitale. Grâce à la présence de molécules d'adhésion intercellulaire (cadhérines), les cellules s'attachent spontanément entre elles et forment des sphéroïdes comportant des centaines ou des milliers de cellules, dont le diamètre typique est de l'ordre de la centaine de micromètres. Dans la technique de la goutte pendante [31], une goutte de la suspension cellulaire est placée dans une boîte

de Petri, puis inversée et gardée dans un incubateur pendant plusieurs heures. La gravité rassemble les cellules qui s'agrègent spontanément. La taille des agrégats résultants peut être contrôlée à partir du volume des gouttes et de leur concentration en cellules. Dans certains cas, les agrégats cellulaires peuvent aussi se former spontanément par démouillage d'une monocouche de cellules placées sur un substrat.

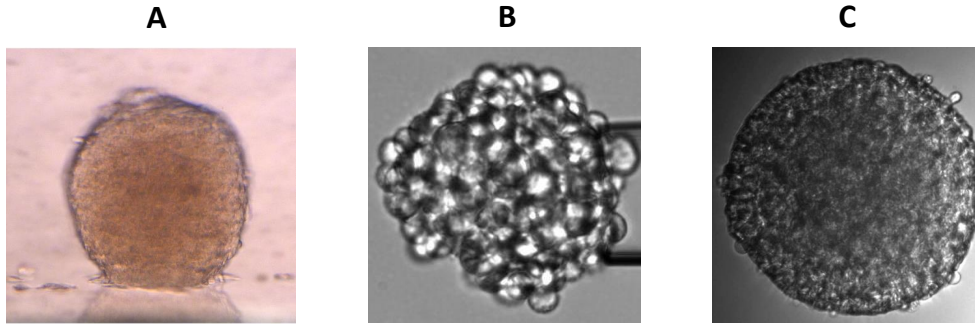


FIGURE 2.3 – **Agrégats cellulaires.** **A.** Vue de côté d'un agrégat de cellules de sarcome murin (S180). **B.** Agrégat de cellules S180 modifiées génétiquement pour exprimer 70% du niveau de cadhérines du type naturel. L'agrégat a un diamètre de $120\ \mu\text{m}$. **C.** Agrégat de cellules S180 exprimant le niveau naturel de cadhérines (100 %). L'agrégat a un diamètre de $300\ \mu\text{m}$.

2.2.1 Mouvement collectif des agrégats cellulaires

(Articles [A4],[A7], [A19], [A26], [A30]; chapitre de livre [C2])

Frémissement

Mes premiers travaux sur les agrégats cellulaires portent sur le « frémissement », une réponse active sous étirement observée expérimentalement par Karine Guevorkian. Les études de K. Guevorkian pendant son post-doctorat à l'Institut Curie visaient à développer un test d'aspiration afin de caractériser les propriétés rhéologiques des tissus et des agrégats cellulaires [37]. Dans ce test, un agrégat de cellules est aspiré dans une micropipette à pression constante. La plupart du temps, la longueur aspirée augmente de façon monotone dans le temps, comme pour une pâte viscoélastique. Toutefois, pour une certaine gamme de pressions d'aspiration ($500\ \text{Pa} \lesssim \Delta P \lesssim 1500\ \text{Pa}$), l'agrégat répond à la pression par des oscillations irrégulières, que nous avons appelé « frémissement ». Le kymographe dans la Fig. 2.4A montre les contractions aléatoires observées dans la langue de l'agrégat aspirée dans la pipette. Ce « frémissement » est supprimé si on traite l'agrégat avec de la blebbistatine, un inhibiteur de la contractilité induite par la myosine II, ce qui démontre que ce phénomène est relié à l'activité cellulaire (Fig. 2.4G). Un examen détaillé du kymographe (Fig. 2.4B) montre deux types de contractions : contractions globales (comme celle indiquée par deux étoiles dans la figure), où l'on détecte une contraction concomitante de la langue dans la pipette et dans le corps de l'agrégat à l'extérieur de la pipette, et contractions locales (indiquées par des triangles), qui sont détectées seulement dans la langue ou seulement dans le corps. Les contractions globales ont typiquement une amplitude plus grande, $a > 3\ \mu\text{m}$, et elles ont lieu avec une périodicité de l'ordre de 500 s

$< T_{lc} < 1000$ s; tandis que l'amplitude des contractions locales est typiquement de l'ordre de $1 \mu\text{m}$ et leur période est de l'ordre de $T_{sc} \approx 200$ s (Fig. 2.4C).

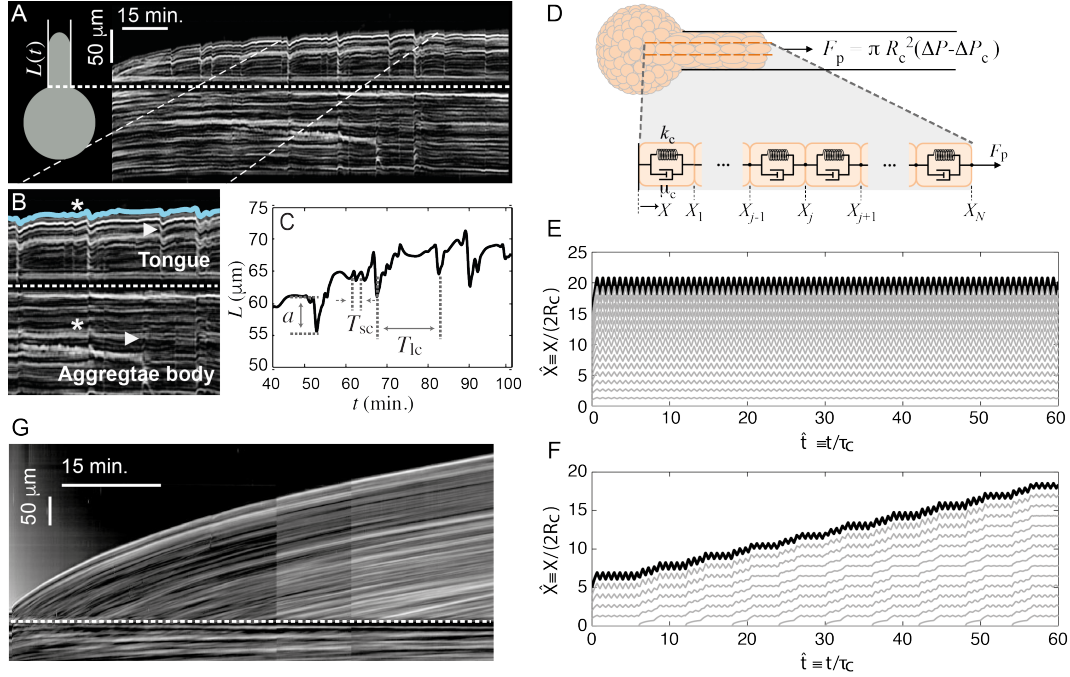


FIGURE 2.4 – **Frémissement des agrégats cellulaires.** **A.** Aspiration d'un agrégat cellulaire dans une micropipette : schéma de l'expérience et kymographe montrant des images le long d'une bande verticale de pixels (axe vertical) en fonction du temps (axe horizontal). **B.** Détail du kymographe montrant des contractions globales synchrones entre la langue aspirée et le corps de l'agrégat (étoiles) et des contractions locales (triangles). **C.** Longueur de la langue aspirée $L(t)$ montrant les paramètres qui caractérisent les deux types de contractions. **D** Schéma du modèle théorique, où chaque cellule est représentée par un élément de Kelvin-Voigt actif. **E, F.** Kymographes simulés par le modèle dans le cas simplifié d'un nombre constant de cellules dans la langue (panneau E) et dans le cas plus réaliste où l'agrégat coule dans la langue (panneau F). **G** Kymographe d'une expérience où l'agrégat est traité à la blebbistatine, ce qui supprime les contractions. Les expériences ont été réalisées par K. Guevorkian et la figure est reproduite de la Réf. [36].

Pour expliquer ce frémissement, nous modélisons l'agrégat comme un matériel visco-élastique actif, où chaque cellule répond par une contraction lorsqu'elle est étirée au-delà d'un certain seuil de déformation, bien que la contraction est retardée par rapport au stimulus qui la déclenche. Une réponse contractile retardée similaire avait été décrite dans des études sur la fermeture dorsale dans le développement embryonnaire de la drosophile [88]. Comme dans notre expérience les cellules sont confinées dans la pipette et soumises à une force unidirectionnelle, et que l'absence d'adhésion avec les parois (traitées au PEG) produit un écoulement piston (*plug flow*), le mouvement cellulaire est unidimensionnel et nous pouvons caractériser le système en considérant une chaîne isolée de cellules (Fig. 2.4D). Cette chaîne de cellules serait soumise à une force d'aspiration $F_p = \pi R_c^2(\Delta P - \Delta P_c)$, où R_c est le rayon d'une cellule et ΔP_c est la pression d'aspiration critique nécessaire pour vaincre la résistance due à la tension superficielle, donnée

par la loi de Laplace. Dans le modèle, chaque cellule est représentée par un élément de Kelvin-Voigt, formé par un ressort de constante $k_c = \pi R_c E$ en parallèle d'un amortisseur de constante $\mu_c = \pi R_c \eta_c$. La force d'aspiration F_p étire les cellules. On suppose que si l'étirement dépasse un certain seuil, $\epsilon_{\text{frém}}$, la cellule répond avec une force contractile F_m qui se manifeste avec un temps de retard τ_s par rapport au moment où le seuil $\epsilon_{\text{frém}}$ est dépassé. La force contractile exercée au temps t , $F_s(t)$, dépend alors de la déformation de la cellule au temps $t - \tau_s$, $\epsilon(t - \tau_s)$:

$$F_s(t) = \begin{cases} 0 & \text{if } \epsilon(t - \tau_s) \leq \epsilon_{\text{frém}} \\ F_m & \text{if } \epsilon(t - \tau_s) > \epsilon_{\text{frém}}. \end{cases} \quad (2.5)$$

Avec une approximation de milieu continu, le système est alors décrit par l'équation différentielle :

$$\tau_c \frac{\partial \epsilon}{\partial t} + \epsilon = \frac{F_p - F_s}{2k_c R_c}, \quad (2.6)$$

où $\tau_c = \eta_c/E$ est le temps de relaxation viscoélastique d'une cellule. L'Éq. 2.6 a pour solution

$$\epsilon(\hat{t}) = \hat{F}_p (1 - e^{-\hat{t}}) + \epsilon_c e^{-\hat{t}} - e^{-\hat{t}} \int_0^{\hat{t}} \hat{F}_m H(\epsilon(\hat{\tau} - \hat{\tau}_s)) e^{\hat{\tau}} d\hat{\tau}, \quad (2.7)$$

où H est la fonction de Heaviside et l'accent circonflexe ($\hat{}$) indique une grandeur adimensionnée par rapport au temps τ_c et à la force $2k_c R_c$. Pour simplifier la notation, les accents circonflexes seront omis par la suite et l'utilisation de grandeurs adimensionnées sous-entendue.

Dans ce modèle, le frémissement est expliqué par des oscillations dans l'étirement cellulaire autour de la valeur critique $\epsilon_{\text{frém}}$, ce qui active et désactive la contractilité qui alimente les oscillations. La symétrie du comportement autour de $\epsilon_{\text{frém}}$ fait que la période d'oscillation T_{sc} est composée d'une demi-période contractile et d'une demi-période non contractile. Pour obtenir l'expression d' $\epsilon(t)$, on évalue l'intégrale dans l'Éq. 2.7 en prenant comme condition initiale $\epsilon(t = 0) = \epsilon_{\text{frém}}$. Pour $0 < t < \tau_s$ la contractilité n'agit pas encore et l'Éq. 2.7 devient :

$$\epsilon(t) = F_p(1 - e^{-t}) + \epsilon_c e^{-t}. \quad (2.8)$$

Pour $t > \tau_s$, la force contractile s'active. Si cette force contractile est suffisamment grande ($F_m > F_p$), la déformation cellulaire diminue et finit par repasser en dessous du seuil $\epsilon_{\text{frém}}$, ce qui a lieu au temps $t = T_{sc}/2$. En conséquence, au temps $T_{sc}/2 + \tau_s$, la force contractile s'arrête. En intégrant l'Éq. 2.7 on obtient, pour $\tau_s < t < T_{sc}/2 + \tau_s$:

$$\epsilon(t) = F_p(1 - e^{-t}) + \epsilon_c e^{-t} - F_m(1 - e^{-(t-\tau_s)}). \quad (2.9)$$

Enfin, on considère l'intervalle $T_{sc}/2 + \tau_s < t < T_{sc}$, pendant lequel la contractilité est éteinte. En intégrant l'Éq. 2.7 on obtient :

$$\epsilon(t) = F_p(1 - e^{-t}) + \epsilon_c e^{-t} + \frac{F_m(1 - e^{\tau_s})}{\epsilon_c - F_p + F_m} e^{-(t-\tau_s)}. \quad (2.10)$$

La valeur de la période d'oscillation T_{sc} est obtenue en imposant qu'à la fin du cycle la cellule revienne à sa déformation initiale, $\epsilon(t = T_{sc}) = \epsilon_c$. En reprenant les variables

dimensionnelles, on obtient la relation suivante entre la période T_{sc} et le temps de retard τ_s :

$$e^{T_{sc}/\tau_c} = 1 + \frac{e^{\tau_s/\tau_c} (e^{\tau_s/\tau_c} - 1)}{\alpha(1 - \alpha)}, \quad (2.11)$$

où α est défini en exprimant la force d'aspiration sous la forme $F_p = F_{frém} + \alpha F_m$, avec $F_{frém} = 2k_c R_c \epsilon_{frém}$ la force d'aspiration critique nécessaire pour induire le phénomène de frémississement.

L'équation 2.11 donne une valeur $T_{sc} > 0$ pour $0 < \alpha < 1$, ce qui indique que la condition pour avoir des oscillations est $F_{frém} < F_p < F_{frém} + F_m$. Cette conclusion est cohérente avec les observations expérimentales, qui montrent l'existence d'une gamme de pressions d'aspiration qui produit le frémississement, $500 \text{ Pa} \lesssim \Delta P \lesssim 1200 \text{ Pa}$. Avec $\Delta P_c \approx 300 \text{ Pa}$, on déduit $\frac{F_p}{\pi R_c^2} \approx 200\text{--}900 \text{ Pa}$, ce qui d'après notre modèle correspond à $\frac{F_{frém}}{\pi R_c^2} = (200 + 900)/2 \text{ Pa}$ et $\frac{F_m}{\pi R_c^2} = (900 - 200)/2 \text{ Pa}$, ce qui donne $\epsilon_{frém} \approx 0.3$ et $F_m \approx 0.1 \mu\text{N}$.

L'amplitude des oscillations est la différence entre le maximum et le minimum de $\epsilon(t)$, donnés par les Eqs. 2.9 et 2.10:

$$\Delta\epsilon = \frac{F_m}{2k_c R_c} (1 - e^{-\tau_s/\tau_c}). \quad (2.12)$$

Expérimentalement, $2R_c \Delta\epsilon \approx 2 \mu\text{m}$. D'après l'Éq. 2.12, en utilisant les valeurs $R_c \approx 15 \mu\text{m}$ et $\tau_c \approx 200 \text{ s}$, on obtient un temps de retard $\tau_s \approx 40 \text{ s}$. Finalement, l'Éq. 2.11 avec $\alpha \approx 0.5$ prédit $T_{sc} \approx 150 \text{ s}$. Ces différentes prédictions sont toutes en bon accord avec les observations expérimentales.

Afin d'obtenir une comparaison visuelle entre les prédictions de ce modèle et les expériences, nous avons aussi développé des simulations numériques d'aspiration de cellules dans une micropipette. La simulation numérique est basée sur un modèle cellulaire de Kelvin-Voigt actif comme détaillé ci-dessus. Une première simulation très simple suppose que le nombre de cellules à l'intérieur de la pipette reste constant (Fig. 2.4(E)). La simulation prédit alors des oscillations régulières, que l'on interprète comme correspondant aux petites oscillations de l'expérience, dont la période est $T_{sc} = 4\tau_s \approx 200 \text{ s}$. Les grandes oscillations observées peuvent être expliquées par la contraction synchrone de plusieurs cellules, associée à des réorganisations cellulaires induites par l'écoulement de l'agrégat vers l'intérieur de la pipette. Pour illustrer qualitativement ce phénomène, nous avons modifié la simulation numérique (Fig. 2.4(F)) pour tenir compte du fait que le nombre de cellules à l'intérieur de la pipette augmente dans le temps. Comme montré dans la figure, cet écoulement induit des hétérogénéités dans le motif d'oscillation, et le kymographe simulé ressemble davantage au kymographe expérimental.

Agrégats filants

Plus récemment j’ai travaillé avec G. Beaune et F. Brochard-Wyart sur la migration d’un agrégat cellulaire sur une surface molle. Quand on place un agrégat cellulaire sur une surface de verre (rigide) décorée avec des protéines de la matrice extracellulaire, l’agrégat s’étale [25], dans ce qui ressemble à un phénomène de mouillage. Par contre, quand on utilise un substrat mou à base de gel, on observe un phénomène de migration collective de l’agrégat, qui adopte un phénotype migratoire similaire à celui du keratocyte. Nous avons développé un modèle théorique pour expliquer ces observations par analogie aux « gouttes filantes » dans le mouillage des liquides réactifs [23].

L’étalement de l’agrégat sur une surface est contrôlé par l’écoulement de cellules du corps de l’agrégat en 3D qui percolent dans la monocouche en 2D [4]. Sur un gel mou, la barrière énergétique de démouillage diminue avec la réduction de rigidité et peut devenir comparable à l’énergie d’adhésion cellule-substrat, ce qui rend le film de mouillage instable aux perturbations. Ainsi, si le gel est suffisamment mou, le démouillage a lieu de façon aléatoire sur un côté de l’agrégat, ce qui brise l’équilibre de tensions et met l’agrégat en mouvement dans la direction où l’adhésion avec le substrat est maintenue. Une fois le mouvement établi, on observe une persistance directionnelle, ce qui peut être expliqué par analogie avec les « gouttes filantes ». Les « gouttes filantes » contiennent un liquide réactif dont la réaction chimique avec le substrat diminue son adhésivité. Ceci crée une asymétrie entre une région vierge plus adhésive devant la goutte et une région transmuée moins adhésive derrière elle, ce qui permet le déplacement spontané de ces gouttes [23]. De façon analogue, il a été observé que les cellules migratoires peuvent enlever des protéines de la matrice extracellulaire de la surface des gels [102], dans des conditions comparables à celles de nos expériences. De cette façon, l’agrégat rend le gel moins adhésif derrière lui, ce qui crée un déséquilibre de forces d’adhésion qui entraîne la migration de l’agrégat. L’équation du mouvement est alors :

$$S_a - S_r \approx kRU, \quad (2.13)$$

où S_a et S_r sont les paramètres d’étalement dans le front avant et arrière, respectivement, k est le coefficient de frottement, R est le rayon de l’agrégat et U est la vitesse de migration. Comme les agrégats ne reviennent pas sur les surfaces déjà visitées, on peut supposer $S_r \approx 0$, tandis que $S_a \approx Tl \approx 10^{-3}\text{N}\cdot\text{m}$ est estimé à partir de la mesure de la contrainte de traction sur le substrat $T \approx 100\text{ Pa}$ et la longueur caractéristique sur laquelle cette traction agit, $l \approx 10\ \mu\text{m}$. Expérimentalement, $R \approx 100\ \mu\text{m}$ et $U \approx 10^{-8}\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$, ce qui correspond à un coefficient de frottement $k \approx 10^9\text{N}\cdot\text{m}^{-3}\cdot\text{s}$, compatible avec des valeurs estimées précédemment [37, 3].

2.2.2 Détachement et fracture d'agrégats cellulaires

(Articles [A9], [A17], [A20])

Expérience de tack des agrégats cellulaires

Pendant mon post-doctorat à l'Institut Curie, et en collaboration avec Louise Bonnemay, stagiaire de M2 que j'ai co-encadrée, nous avons développé un montage expérimental pour mesurer les énergies de détachement d'un agrégat cellulaire collé à un substrat (Fig. 2.5A) ainsi que l'énergie de fracture entre les cellules d'un agrégat (Fig. 2.5B). La première expérience, dite de *détachement*, modélise l'adhésion d'un tissu à une matrice extracellulaire ; elle constitue un analogue cellulaire de l'expérience de *tack* dans les polymères [104]. La deuxième expérience, dite de *fracture*, permet d'étudier l'adhésion intercellulaire. Dans l'expérience de détachement, un agrégat est adhérent à deux plaques fonctionnalisées avec de la fibronectine, une protéine de la matrice extracellulaire, tandis que dans l'expérience de fracture un agrégat est adhérent à chacune des deux plaques et les deux agrégats sont partiellement fusionnés entre eux. En déplaçant l'une des plaques à vitesse constante, une force de traction est appliquée, qui finalement conduit au détachement entre l'agrégat et la plaque ou à la fracture entre les deux agrégats. La plaque non tractée se comporte comme une poutre déformable, dont la flexion informe sur la force appliquée. Nous caractérisons la force et l'énergie de fracture, en fonction de la vitesse d'étirement imposée.

Nous proposons un modèle théorique de ces phénomènes, qui met en évidence l'analogie entre la fracture des tissus mous et celle des matériaux polymères. Notre point de départ est le modèle dit de la « trompette viscoélastique » formulé par Pierre-Gilles de Gennes [18, 19], puis étendu par Saulnier et al. [83]. L'énergie d'adhésion s'écrit :

$$G(v) = G_0 + G_v(v), \quad (2.14)$$

où $G_0 = G(v = 0)$ est l'énergie d'adhésion thermodynamique qui représente des phénomènes locaux dans la région de la fracture, tandis que $G_v(v)$ est le terme dû à la dissipation visqueuse en raison de la nature viscoélastique du matériau, avec v la vitesse de déformation imposée. On obtient la relation [19, 83] :

$$\frac{G_v(v)}{G_0} \approx (E_0 + E_t) \int_{\omega_{\min}}^{\omega_{\max}} \frac{\mu''(\omega)}{\mu'(\omega)^2 + \mu''(\omega)^2} \frac{d\omega}{\omega}, \quad (2.15)$$

avec $\omega_{\min} = v/R$ et $\omega_{\max} = v/r$ où r est la taille de la zone de contact, R le rayon de l'agrégat et $\mu(\omega) = \mu'(\omega) + i\mu''(\omega)$ le module de relaxation. Bien que le choix des limites d'intégration s'appuie sur des lois d'échelle, les prédictions du modèle ne sont pas très sensibles aux valeurs précises de ces limites. Nous évaluons l'intégrale en utilisant le modèle rhéologique de l'agrégat représenté dans la Fig. 2.5C, dont les valeurs des paramètres sont obtenues des relations tension-déformation mesurées dans nos expériences ainsi que de la littérature [37]. Ainsi, on estime $E_0 \approx 9$ kPa qui caractérise la déformation quasi-instantanée suite à l'application de la force, $E_t \approx 1$ kPa qui caractérise la réponse élastique plus lente, $\eta_0 \approx 300$ Pa·s qui caractérise la viscosité cellulaire et $\eta_t \approx 5 \cdot 10^6$ Pa·s qui caractérise la viscosité tissulaire. Notre prédiction théorique de la dépendance $G(v)$ est en bon accord avec nos mesures expérimentales, comme montré dans la Fig. 2.5D.

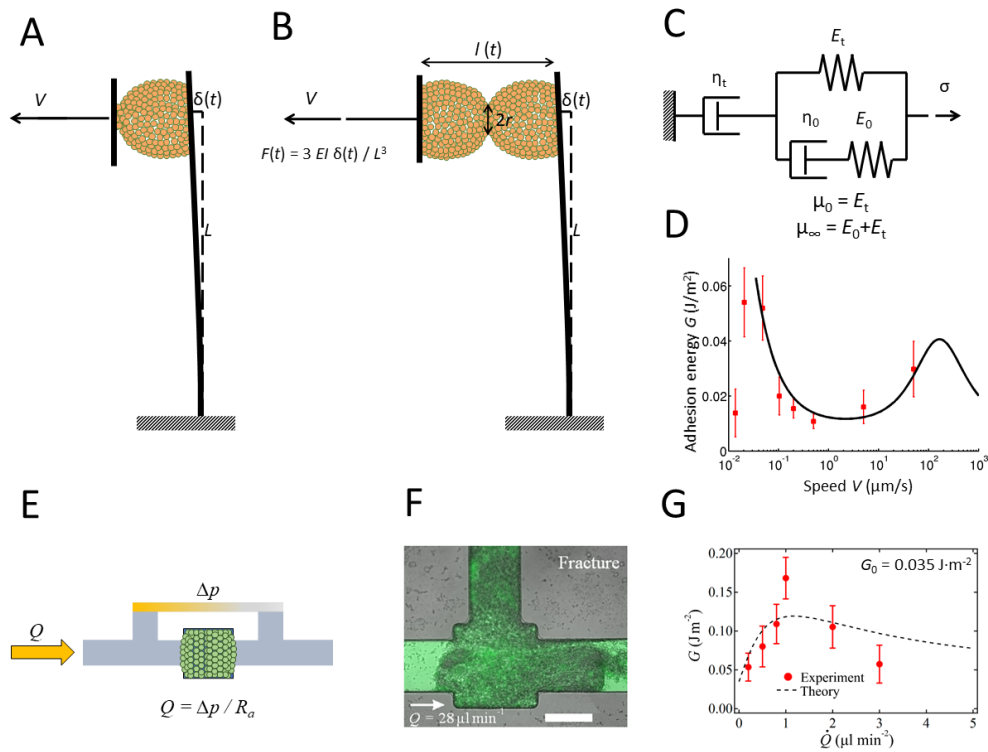


FIGURE 2.5 – Détachement et fracture des agrégats cellulaires. **A-B.** Schéma du dispositif expérimental pour étudier le détachement (panneau A) et la fracture des agrégats (panneau B). **C.** Caractérisation rhéologique de l'agrégat. **D.** Comparaison entre les expériences de détachement (cercles rouges) et le modèle théorique (courbe noire). La figure montre l'énergie d'adhésion G en fonction de la vitesse v de déplacement de la plaque mobile. **E.** Schéma de l'expérience d'agrégat sous écoulement interstitiel. **F.** Fracture d'un agrégat sous l'effet de l'écoulement. La barre d'échelle correspond à $300 \mu\text{m}$. L'expérience a été réalisée par Q. D. Tran lors de sa thèse doctorale, que j'ai co-encadrée. **G.** Comparaison entre les expériences de fracture sous écoulement (cercles rouges) et le modèle (courbe noire pointillée). La figure montre l'énergie d'adhésion G en fonction du taux de variation de l'écoulement appliqué $\dot{Q} = dQ/dt$.

Fracture sous écoulement interstitiel

Après mon arrivée à l'Université de Lorraine, j'ai poursuivi des travaux sur ce sujet dans le cadre de la thèse de Quang Tran, dirigée par mon collaborateur le Prof. Marcos de l'université NTU de Singapour et que j'ai co-encadrée. L'adhésion cellulaire en présence d'un écoulement joue un rôle clé dans la progression de certaines pathologies, notamment dans les premiers stades de l'athérosclérose [12] ou dans l'évolution du cancer [86]. Dans la thèse de Quang nous avons développé un système expérimental constitué d'un canal de microfluidique pour étudier les écoulements interstitiels dans une tumeur. Le dispositif, représenté dans la Fig. 2.5E, peut être vu comme une expérience de Darcy sur un agrégat cellulaire : le débit d'écoulement interstitiel à travers l'agrégat Q dépend de la différence de pression appliquée Δp comme décrit par la loi de Darcy, $Q = \Delta p/R_a$, ce qui nous permet de mesurer la résistance hydraulique de l'agrégat R_a et d'en déduire sa perméabilité intrinsèque $K_a = \mu QL/(A\Delta P)$, où μ est la viscosité dynamique du milieu liquide, L la longueur de l'agrégat et A sa section transversale. Pour des agrégats de cellules tumorales humaines MCF-7 nous estimons ainsi une perméabilité intrinsèque de l'ordre de $K_a = (8 \pm 5) \times 10^{-13} \text{ m}^2$.

Nous observons que l'écoulement interstitiel peut induire la fracture des agrégats cellulaires (Fig. 2.5F). Dans l'expérience nous imposons un débit Q et nous mesurons la différence de pression Δp . En faisant monter progressivement Q , Δp augmente proportionnellement, jusqu'à ce qu'on atteigne une valeur critique Δp_c qui fracture l'agrégat. On calcule alors l'énergie de fracture, $G = \int \delta p(t) dL(t)$, où $L(t)$ est la longueur de l'agrégat mesurée au temps t . On observe que G dépend du taux de variation de l'écoulement imposé, $\dot{Q} = dQ/dt$, car ce paramètre définit le taux de déformation de l'agrégat et donc joue un rôle analogue à la vitesse d'étirement v dans nos expériences précédentes à l'Institut Curie. En effet, nos mesures de fracture sous écoulement peuvent être décrites par le modèle théorique esquissé dans la section précédente, comme montré dans la Fig. 2.5G.

Nos résultats suggèrent que les écoulements interstitiels pourraient participer à l'initiation de la métastase par un phénomène purement mécanique, via la fracture de la tumeur originale sous l'effet de la pression interstitielle. Nos expériences montrent notamment que la pression interstitielle nécessaire pour induire la fracture est de l'ordre de $\Delta p_c \approx 500 \text{ Pa} \approx 4 \text{ mm Hg}$. Cette valeur n'est évidemment pas directement transposable à un éventuel phénomène de fracture *in vivo*, car notre modèle *in vitro* est fort idéalisé. Cependant, il a été montré que des surpressions pouvant aller jusqu'à $\approx 60 \text{ mm Hg}$ sont observées dans des tumeurs *in vivo* [40]. Par ailleurs, il a été montré que l'hypertension, avec des valeurs de pointe de la tension artérielle d'environ 10 mm Hg au delà des valeurs normales, constitue un facteur de risque dans la métastase [81]. Ces observations renforcent notre hypothèse que la fracture induite par l'écoulement puisse participer à l'initiation de la métastase *in vivo*.

2.2.3 Agrégats hybrides

(Articles [A22], [A23], [A26], [A29])

Étalement des agrégats hybrides

Ces dernières années, F. Brochard-Wyart (Institut Curie) et G. Beune (Université Aalto, Finlande) ont étudié les agrégats hybrides cellules-particules [9], sujet sur lequel nous avons collaboré. Dans une première étape nous nous sommes intéressés à l'étalement d'un agrégat sur une surface décorée avec des microparticules de silice ou de polystyrène (Fig. 2.6A,B). Sur un substrat décoré d'une couche suffisamment dense de particules de silice, l'agrégat s'étale sur la couche de particules. Sur un substrat décoré de particules de polystyrène le comportement est différent. Comme les particules de polystyrène sont suffisamment légères, elles sont poussées par l'agrégat lors de son étalement. Ainsi, les particules forment une auréole autour de l'agrégat (Fig. 2.6B) et l'étalement de l'agrégat est ralenti par rapport au cas d'un substrat sans particules. L'effet des particules sur l'étalement est modélisé par l'équation d'étalement suivante :

$$2\pi R\dot{R}S = 2\pi\eta \left(\frac{R\dot{R}}{R_0} \right)^2 R_0 + WR_p \frac{2\pi Rl}{\pi R_p^2} \dot{R}, \quad (2.16)$$

où R est le rayon de la surface d'étalement de l'agrégat, $S = W_{cs} - W_{cc}$ est le paramètre d'étalement ou différence de densité d'énergie entre une interface cellule-substrat (W_{cs}) et une interface cellule-cellule (W_{cc}), η est la viscosité de l'agrégat, R_0 est le rayon initial de l'agrégat sphérique, W est l'énergie d'adhésion particule-substrat, R_p le rayon d'une particule et l est la largeur de l'auréole où les particules s'accumulent autour de l'agrégat, qui est déterminée par la conservation du nombre de particules, $2\pi Rl = \pi R^2\phi_s$, avec ϕ_s la fraction surfacique de particules au début de l'expérience. En absence du deuxième terme à droite, l'Éq. 2.16 décrirait l'étalement d'un agrégat sur une surface nue par un bilan entre le gain énergétique due à l'étalement (membre de gauche) et la dissipation visqueuse, dominée par la perméation des cellules du corps de l'agrégat au film de mouillage (premier terme du membre de droite) [4]. Le deuxième terme du membre de droite correspond à la résistance supplémentaire à l'étalement due aux particules. Pour s'étaler, l'agrégat doit déplacer les billes et donc vaincre leur énergie d'adhésion au substrat donnée par la théorie de Johnson-Kendall-Roberts, $\frac{3}{2}\pi WR_p \sim WR_p$.

Au temps court, la solution de l'Éq 2.16 a pour expression asymptotique

$$A - A_0 = V^* R_0 (t - t_0), \quad (2.17)$$

où $V^* = 2\pi S/\eta$ est la vitesse typique d'étalement. Au temps long, la solution asymptotique est

$$\frac{A - A_0}{R} = \frac{A^* - A_0}{R_0} (1 - e^{-(t-t_0)/\tau}), \quad (2.18)$$

où $A^* = \pi R^{*2}$ avec $R^* = \frac{2\pi R_p S}{W\phi_s}$ le rayon maximal d'étalement de l'agrégat, auquel l'étalement s'arrête à cause de la résistance de l'auréole de particules, et $\tau = R^{*2}/D$ est le temps caractéristique, avec $D = SR_0/\eta$.

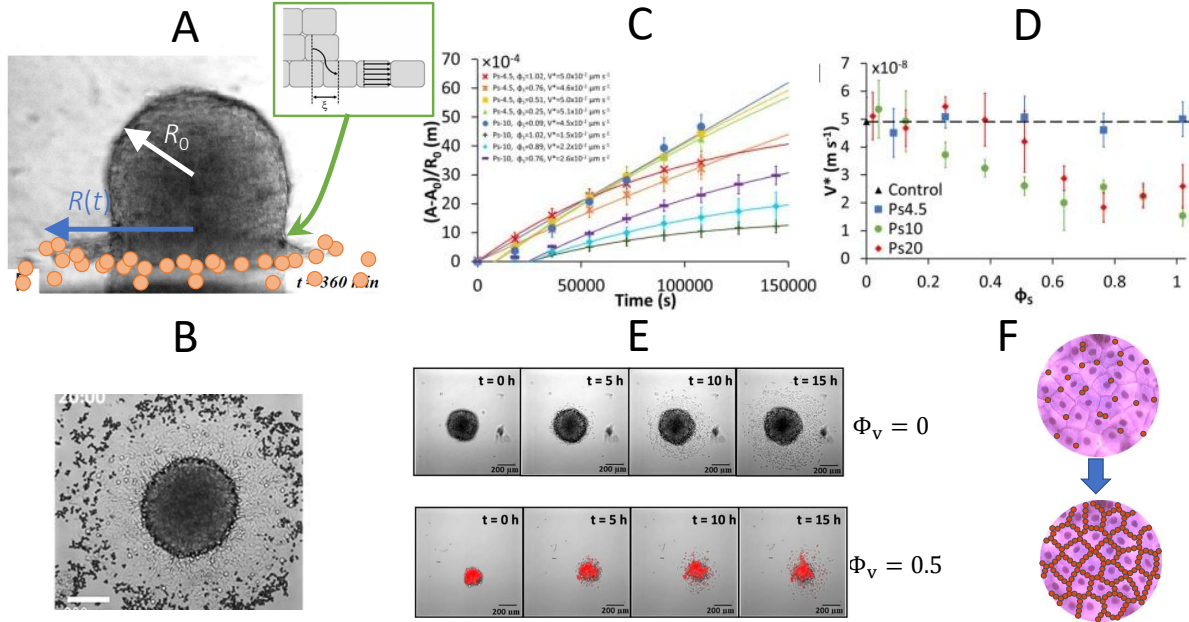


FIGURE 2.6 – Interaction agrégats-particules et étalement des agrégats hybrides. A. Vue de profil de l'étalement d'un agrégat, avec l'auréole de particules dessinée de façon schématique. L'encadré montre la zone de percolation des cellules du corps de l'agrégat au film de mouillage : c'est cette zone qui concentre la dissipation visqueuse. **B.** Expérience d'étalement d'un agrégat sur un substrat de particules de polystyrène de diamètre $10 \mu\text{m}$ avec une fraction surfacique $\phi_s = 0,13$. La barre d'échelle correspond à $200 \mu\text{m}$. **C.** Courbes expérimentales d'évolution de la surface d'étalement A , normalisée d'après la prédiction du modèle théorique, en fonction du temps, pour différentes tailles et fractions surfaciques de particules. L'ajustement de ces courbes par la solution théorique au temps court, Éq. 2.17, permet d'obtenir la valeur de la vitesse caractéristique d'étalement V^* . **D.** Variation de V^* en fonction de la fraction surfacique de particules ϕ_s dans des expériences avec des particules de polystyrène de tailles différentes. La ligne en tirets indique le cas contrôle de l'étalement en absence de particules. **E.** Expériences d'étalement d'agrégats hybrides, formés d'un mélange de cellules et de particules. La rangée supérieure montre l'étalement d'un agrégat cellulaire homogène, tandis que la rangée inférieure montre l'étalement d'un agrégat hybride, avec une fraction volumique de particules $\Phi_v = 0,5$. **F.** Schéma conceptuel de la transition de phase liquide-solide pouvant être induite par l'inclusion de particules. Les différentes expériences montrées dans la figure ont été effectuées par U. Nagarajan et G. Beaune.

Les expériences menées par mes collaborateurs décrivent l'étalement d'agrégats sur des substrats de particules de polystyrène de différentes tailles et de différentes fractions surfaciques ϕ_s . La Fig. 2.6C montre l'évolution de la surface d'étalement A , normalisée d'après le modèle théorique. En ajustant le régime au temps court dans ces courbes par la prédiction théorique donnée par l'Éq. 2.17, nous obtenons des valeurs de la vitesse caractéristique d'étalement, V^* , montrées dans la Fig. 2.6D. On observe que la vitesse V^* diminue avec la fraction surfacique de particules, ce qui confirme que la présence de particules ralentit l'étalement de l'agrégat.

Dans une autre série d'expériences, U. Nagarajan et G. Beaune ont étudié la dynamique d'étalement d'agrégats mixtes formés par un mélange de cellules et de microparticules de polystyrène. Ils observent que la présence des microparticules ralentit l'étalement de l'agrégat (Fig. 2.6E). Ces observations nous mènent à formuler l'hypothèse que l'ajout d'un nombre suffisant de particules pourrait induire une transition de phase liquide-solide dans l'agrégat, comme conceptualisé dans la Fig. 2.6F. Comme les agrégats cellulaires constituent un système modèle des tumeurs, les agrégats hybrides cellule-particule peuvent nous informer sur des aspects physiques en jeu dans les traitements anti-tumoraux à base de particules, ce qui donne à une telle transition de phase de potentielles implications thérapeutiques. Nous proposons ainsi que l'ajout de particules pourrait servir à rigidifier la tumeur et à la rendre moins prône à la métastase.

Simulation numérique d'un système hybride

Nous avons travaillé sur cette dernière question à l'Université de Lorraine, dans le cadre de la thèse de M. El Ismaili que j'ai codirigée avec Hong Xu. Dans cette thèse, nous avons développé des simulations numériques de dynamique moléculaire pour caractériser l'auto-organisation et les propriétés dynamiques des agrégats hybrides cellule-particule, représentés de façon très simplifiée par un assemblage de colloïdes sphériques en 2D avec des potentiels d'interaction de Lennard-Jones. L'activité cellulaire est caractérisée par une température effective [35, 38], qui tient compte de la consommation d'énergie chimique. Ainsi, nous modélisons un système hybride cellule-particule par un mélange binaire, où les deux types de particules sont au contact avec deux thermostats à des températures différentes. Quand la température moyenne du système diminue, on obtient la transition de phase liquide-solide attendue. Cette transition est mise en évidence par un bond dans la valeur de la densité, comme montré dans la Fig. 2.7, et nous la caractérisons également par l'évolution des propriétés thermoélastiques. On observe que cette transition de phase ne dépend pas seulement de la température moyenne du système T^* , mais aussi de la différence de température ΔT entre les deux thermostats. D'après les résultats de ce modèle hautement simplifié, l'ajout de particules pourrait en effet permettre d'induire une transition de phase liquide-solide, bien que cette transition puisse être plus difficile à atteindre que ce qui serait espéré sur la base de la température moyenne du système, car l'augmentation de ΔT diminue la température de transition de phase. Ainsi, afin d'induire la transition, il faudrait introduire plus de particules que prédit par un calcul linéaire naïf basé sur la température moyenne du système.

Ces simulations par dynamique moléculaire mettent également en évidence des phénomènes de ségrégation entre les particules actives et passives lorsque la différence d'activité

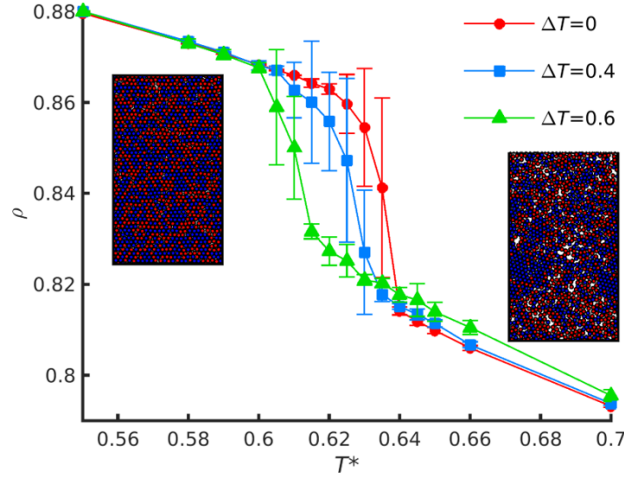


FIGURE 2.7 – **Transition de phase dans les systèmes hybrides actif-passif.** Simulation de dynamique moléculaire d’un mélange binaire de particules *actives* (au contact avec un thermostat chaud T_1) et *passives* (au contact avec un thermostat froid T_2). La figure représente la variation de la densité en fonction de la température moyenne T^* , pour différentes valeurs de la différence de température $\Delta T = T_1 - T_2$. Les encarts montrent des configurations instantanées du système dans l’état solide (gauche) et liquide (droite).

dépasse un certain seuil, en cohérence avec des résultats similaires reportés dans la littérature [35, 13]. Ce phénomène de ségrégation entre les deux types de particules est associé à la formation d’interfaces solide-liquide et liquide-gaz. Dans nos simulations, nous caractérisons les propriétés de l’interface liquide-gaz. Dans le voisinage de cette interface, l’augmentation de l’activité différentielle entre les deux espèces peut induire une cristallisation partielle et donc la coexistence de trois phases (solide, liquide, gaz). Cette triple coexistence est observée loin du point triple thermodynamique classique, car elle est due à la présence d’une activité différentielle.

Fusion des agrégats hybrides

Avec F. Brochard-Wyart et G. Beune nous nous sommes récemment intéressés à la dynamique de fusion des agrégats cellulaires, purs (cellules seulement) ou hybrides (cellules et particules), montrée dans la Fig. 2.8. La dynamique de fusion d’agrégats est souvent décrite par analogie avec la coalescence des gouttes liquides, d’après le modèle classique de Frenkel [32]. Le modèle de Frenkel se résume comme suit. Considérons la fusion entre deux agrégats de rayon R , traité comme constant. Au temps t après le début de la fusion, la région de contact est caractérisée par son rayon a (voir Fig. 2.8A). Un argument géométrique simple indique que l’indentation de chaque agrégat est $\delta \approx a^2/R$. Le modèle de Frenkel suppose que l’agrégat entier subit une déformation de l’ordre de $\epsilon \approx \delta/R \approx a^2/R^2$. La dynamique de déformation est alors gouvernée par le bilan entre le frottement visqueux et l’énergie de surface :

$$\eta \dot{\epsilon}^2 R^3 \approx \gamma a \dot{a}, \quad (2.19)$$

où η est la viscosité dynamique de l'agrégat et γ son coefficient de tension superficielle. L'Éq. 2.19 prédit une évolution exponentielle de $a(t)$, qui au temps court peut être approximée par la loi d'échelle

$$a^2 \approx \frac{\gamma}{\eta} Rt, \quad (2.20)$$

c'est à dire, $a \sim t^{1/2}$. Cette loi d'échelle a été fréquemment utilisée pour décrire la dynamique de fusion d'agrégats cellulaires [33, 47, 84, 24, 89].

G. Beaune a effectué des observations expérimentales de fusion d'agrégats homogènes et hybrides qui divergent de cette loi. En effet, en utilisant des agrégats de cellules de sarcome murin S180, il observe une loi de puissance en $t^{2/3}$ plutôt qu'en $t^{1/2}$. Pour expliquer cette divergence, nous utilisons le modèle d'étalement de Michel et Shanahan pour une sphère solide viscoélastique [61], que nous généralisons au cas de la fusion entre deux gouttes liquides viscoélastiques, qui modélisent le comportement de nos agrégats cellulaires. Essentiellement, dans le modèle de Michel et Shanahan, la dissipation visqueuse est induite par la déformation élastique, qui se concentre sur une région de taille a^3 d'après la théorie JKR de contact d'un solide mou [49]. Cette conceptualisation mène à une déformation de l'ordre de $\epsilon \approx \delta/a \approx a/R$. Le bilan entre dissipation visqueuse et adhésion devient alors

$$\eta \dot{\epsilon}^2 a^3 \approx \gamma a \dot{a}, \quad (2.21)$$

ce qui aboutit à une loi d'échelle de la forme $a \sim t^{2/3}$, comme observé expérimentalement. Nous avons développé un modèle théorique basé sur celui de Michel et Shanahan, bien qu'adapté pour tenir compte de la rhéologie viscoélastique de nos agrégats (représentée dans la Fig. 2.5C).

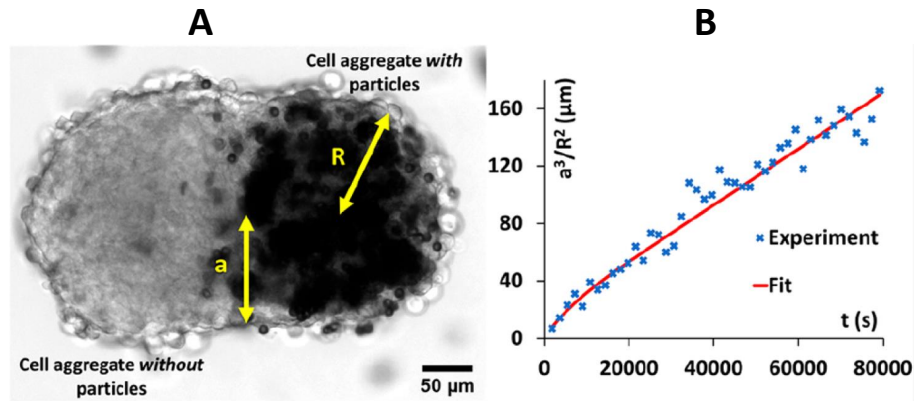


FIGURE 2.8 – **Dynamique de fusion dans les agrégats hybrides.** **A.** Fusion d'un agrégat cellulaire (gauche) et d'un agrégat hybride (droite) et définition des paramètres géométriques. **B.** Évolution de la surface de contact, caractérisée par le rayon a , en fonction du temps. Les croix bleues sont les résultats expérimentaux et la courbe rouge est l'ajustement du modèle théorique. Les expériences ont été effectuées par G. Beaune.

2.2.4 Dynamique collective des cellules vasculaires

(Articles [A28], [A30])

Agrégats de cellules musculaires lisses

Nos études sur la physique des agrégats cellulaires fabriqués *in vitro* trouvent également des applications dans d'autres systèmes multicellulaires formés spontanément. Ainsi, avec l'équipe d'Abdul Barakat à l'École Polytechnique, nous avons étudié les agrégats de cellules musculaires lisses, qui faisaient l'objet de la thèse de Xiuyu Wang. Une monocouche de cellules musculaires lisses peut s'assembler spontanément pour former des sphéroïdes tridimensionnels. Ce phénomène rappelle des anomalies dans l'organisation des cellules musculaires lisses associées à des pathologies comme l'athérosclérose, l'asthme ou les fibromes utérins [22, 43, 87]. Xiuyu Wang a mené des expériences pour caractériser cette transformation morphologique entre une monocouche en 2D et un sphéroïde en 3D, que nous pouvons caractériser comme une transition de démouillage. À la différence d'un démouillage classique, piloté par la différence d'énergie d'adhésion [8], ici la force dominante est la contractilité cellulaire. La forme du trou de démouillage est caractéristique de la fracture d'un matériau viscoélastique [91], avec une forme parabolique dans la région d'initiation de la fracture dominée par le comportement élastique. Suite à ce phénomène de démouillage, on observe la formation de sphéroïdes dont nous décrivons la dynamique d'arrondissement (Fig. 2.9A) et de fusion par analogie avec des gouttes viscoélastiques possédant une tension superficielle effective.

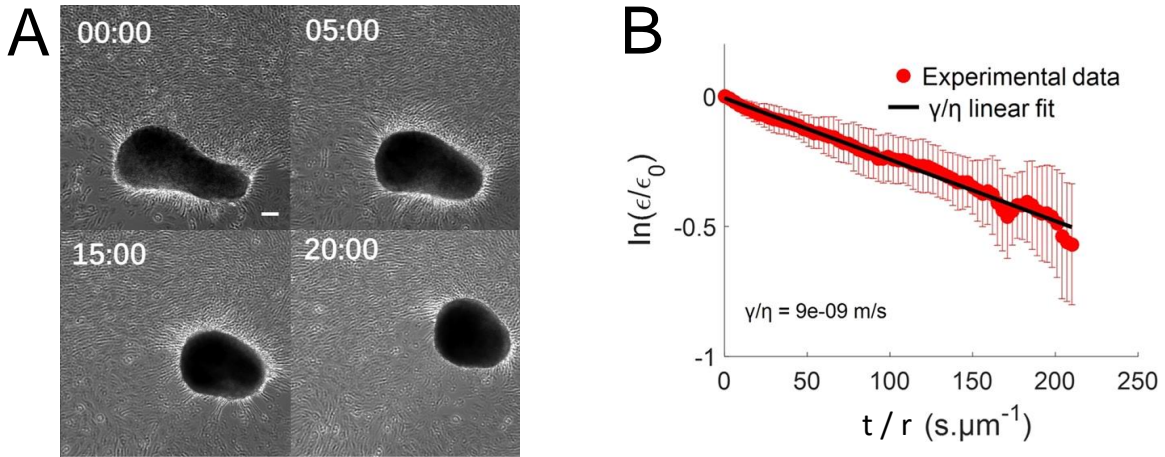


FIGURE 2.9 – **Arrondissement d'un sphéroïde de cellules musculaires lisses.** **A.** Un sphéroïde s'assemble spontanément à partir d'une couche de cellules musculaires lisses. Au fil de l'expérience (temps indiqué en heures), le sphéroïde s'arrondit. La barre d'échelle représente $100 \mu\text{m}$. Les expériences ont été effectuées par X. Wang. **B.** Evolution du paramètre de forme $\epsilon = (a - c)/(a + c)$ obtenu en approximant le sphéroïde par un ellipsoïde de révolution d'axes a , $b = a$ et c . ϵ_0 est la valeur d' ϵ au début de l'expérience ($t = 0$). La figure montre l'évolution de la forme, quantifiée par ϵ/ϵ_0 , en fonction du rapport t/r , avec t le temps et $r = (2a + c)/3$. Les symboles rouges sont les données expérimentales et la droite noire le modèle, qui a comme paramètre d'ajustement la vitesse caractéristique γ/η .

Par exemple, la dynamique d'arrondissement d'un sphéroïde (Fig. 2.9) est décrite par un bilan entre la tension superficielle effective (qui inclut la contractilité) et la dissipation visqueuse de la forme

$$\gamma\dot{S} = -\eta \int_V \nabla \mathbf{u} : \nabla \mathbf{u} dV, \quad (2.22)$$

avec γ le coefficient de tension superficielle effective, η la viscosité dynamique, S et V la surface et le volume du sphéroïde et \mathbf{u} le champ de vitesse à l'intérieur du sphéroïde dû aux réarrangements cellulaires. En supposant un sphéroïde ellipsoïdal et avec un traitement simplifié du champ de vitesse, on obtient une expression analytique pour l'évolution de la forme du sphéroïde, qui tend exponentiellement à une forme sphérique sur un temps caractéristique de l'ordre de $\eta R/\gamma$, avec R le rayon moyen. En ajustant cette loi théorique exponentielle aux expériences, on obtient une estimation de la vitesse caractéristique γ/η (Fig. 2.9B). Une approche similaire permet de caractériser la fusion entre deux sphéroïdes, dont la dynamique est gouvernée par la même physique, avec la même vitesse caractéristique γ/η .

Migration collective des cellules endothéliales

Avec Claire Leclech et Abdul Barakat, nous avons étudié la migration collective *in vitro* d'une monocouche de cellules endothéliales sur un substrat 2D texturé avec des bosses et des rainures micrométriques longitudinales (Fig. 2.10A). Ces rainures définissent une direction préférentielle qui oriente la migration cellulaire. Bien que directionnelle, la microtexture n'impose pas de sens de migration, puisque rien ne distingue l'*avant* de l'*arrière*. De façon surprenante, les cellules migrent en formant des couches d'écoulement antiparallèle, d'une largeur constante qui est contrôlée par la géométrie des micromotifs (Fig. 2.10B).

Inspirés par le travail précédent de Duclos et al. [27], nous expliquons l'émergence de ces couches d'écoulement antiparallèle par un modèle basé sur la théorie des gels actifs [55]. Duclos et al. avaient étudié l'émergence de mouvement directionnel dans une monocouche cellulaire confinée dans une bande de largeur limitée, tandis qu'ici il s'agit d'expliquer l'émergence d'un mouvement antiparallèle dans un système non confiné, en présence d'une microtexture. Pour modéliser ce phénomène, nous avons adapté le modèle de Duclos et al., en traitant nos cellules comme des particules nématiques actives caractérisées par leur orientation θ par rapport à l'axe x , aligné avec les micromotifs. Nous appliquons les équations de la théorie des gels actifs, qui incluent une équation constitutive qui relie la contrainte à l'orientation cellulaire, une équation de continuité et une équation d'équilibre de forces. Le système tend à minimiser l'énergie libre *effective*, donnée par l'équation :

$$\mathcal{F} = \int \left(\frac{K_1}{2} (\nabla \cdot \mathbf{p})^2 + \frac{K_3}{2} (\nabla \times \mathbf{p})^2 + \frac{\alpha}{2} p_y^2 \right), \quad (2.23)$$

où $\mathbf{p} = (\cos \theta, \sin \theta)$ est le champ directeur unitaire et K_1 et K_3 sont les constantes de Frank de divergence et de courbure, respectivement. Les deux premiers termes dans l'Éq. 2.23 sont les termes classiques qui représentent le coût énergétique des variations dans le champ orientationnel, tandis que nous avons ajouté le troisième terme pour tenir compte du coût énergétique d'un manque d'alignement des cellules avec la microtexture. Ce coût

est caractérisé par le paramètre α (une énergie par unité de surface). Une analyse de stabilité nonlinéaire permet de prédire la largeur des couches antiparallèles. L'ordre de grandeur de cette prédiction et les dépendances prédites entre la largeur des couches et des paramètres géométriques du micromotif sont cohérentes avec les observations expérimentales (Fig. 2.10C).

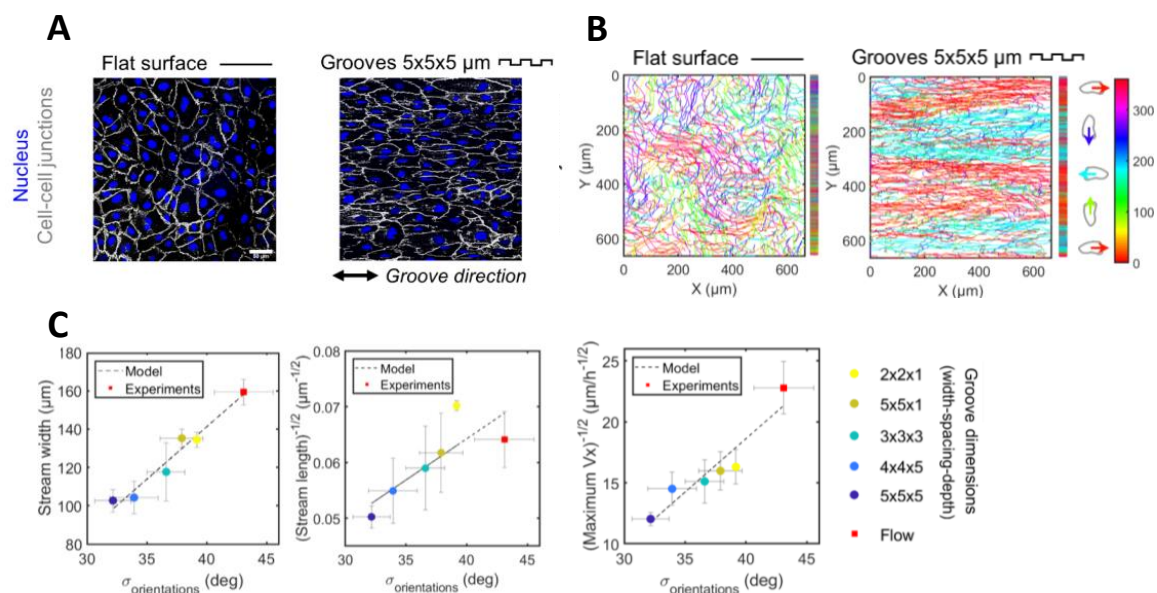


FIGURE 2.10 – Dynamique collective d’une monocouche endothéliale sur une microtexture. **A.** Monocouche de cellules endothéliales (HUVECs) sur un substrat plat (contrôle) ou texturé. Les jonctions cellulaires apparaissent en blanc et les noyaux en bleu. La barre d’échelle représente 50 μm . Les expériences ont été effectuées par C. Leclech. **B.** Trajectoires des cellules sur 24 heures sur un substrat plat ou texturé. Les différentes couleurs indiquent différentes directions. **C.** Largeur et longueur des bandes de migration, et vitesse maximale pour différents types de microtexture. Chaque microtexture est caractérisée par une valeur du paramètre $\sigma_{orientations}$, l’écart type des orientations cellulaires observées expérimentalement, qui mesure la tendance des cellules de s’aligner avec la texture et qui est relié au paramètre α dans le modèle. Les symboles sont des données expérimentales et les lignes pointillées représentent les dépendances prédites par le modèle théorique.

2.2.5 Incursion à l’échelle du vivant : Réponse mécanique d’un arbre au stress hydrique (Article [A13])

Dans un arbre, le stress hydrique dû à la sécheresse affecte simultanément la thermique de la feuille [69], l’hydraulique de l’écoulement dans le xylème (Fig. 2.11A), piloté par la transpiration des feuilles [96, 10], et la mécanique des tissus, qui perdent leur turgescence [68]. La réponse mécanique est couplée à l’état hydrique et thermique de l’arbre à travers l’inclinaison des feuilles (Fig. 2.11B) [92]. Pendant mon dernier séjour post-doctoral, j’ai développé un modèle théorique de ces couplages physiques, afin de comprendre la réponse au stress hydrique sur le court terme d’un arbre isolé. Les résultats du modèle montrent

que le couplage entre mécanique et hydraulique réduit le risque de cavitation due à la sécheresse. La Fig. 2.11C montre la pression minimale atteinte dans le xylème de l'arbre en fonction du stress hydrique dû à une réduction de la quantité d'eau présente dans le sol, quantifiée par son potentiel hydrique Ψ_s . Pour un arbre idéal avec une orientation aléatoire des branches (dont la distribution de probabilité tient en compte la géométrie de la croissance végétale) possédant des pétioles infiniment rigides et ne pouvant pas faner, la pression minimale du xylème diminue proportionnellement à la réduction de potentiel hydrique du sol (ligne à tirets noirs dans la figure), jusqu'à atteindre la cavitation (correspondant au 0 ou valeur de référence de l'axe de pression). Dans le cas plus réaliste où l'on considère la flexibilité des pétioles, dont la turgescence dépend de la pression d'eau, l'arbre atteint la pression de cavitation pour un potentiel hydrique du sol plus bas (courbe verte dans la figure), ce qui correspond à une résistance accrue à la sécheresse. La fanaison des feuilles d'un arbre pourrait ainsi constituer un mécanisme de protection contre le risque de cavitation. Dans cette étude, nous montrons également un rôle de la flexibilité des pétioles dans l'efficacité d'utilisation de l'eau pour l'assimilation de CO_2 dans la photosynthèse.

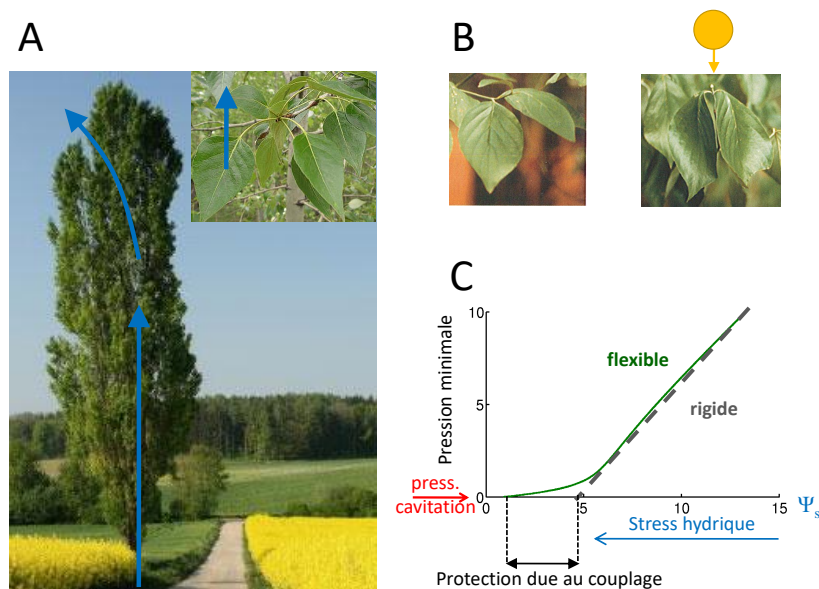


FIGURE 2.11 – Rôle de la flexibilité du pétiole dans la protection d'un arbre contre le risque de cavitation. **A** Schéma du flux d'eau dans un arbre (source de la photo: iSockPhoto.com). **B** Feuilles d'un arbre turgides et fanaison en réponse au stress hydrique. **C** Variation de la pression minimale dans le xylème prédite par le modèle en fonction du stress hydrique, quantifié par le potentiel hydrique du sol Ψ_s . Les deux variables sont des pressions normalisées par la pression de turgescence de référence. La droite en traits noirs représente la réponse d'un arbre infiniment rigide dont les pétioles sont incapables de faner. La courbe verte montre la réponse d'un arbre flexible.

2.3 Biomécanique cellulaire

2.3.1 Nage à faible nombre de Reynolds

(Article [A2])

Pendant ma thèse, je me suis intéressé à la locomotion des petits nageurs à faible nombre de Reynolds. En collaboration avec Eric Lauga (actuellement professeur à l'Université de Cambridge, Royaume-Uni), nous avons étudié analytiquement la locomotion réciproque des micro-organismes dans des conditions de faible inertie. Cette question est pertinente pour comprendre pourquoi certains organismes changent leur mécanisme de natation lors de la croissance, car l'efficacité des différents mécanismes peut dépendre du nombre de Reynolds [14]. En raison de la réversibilité cinématique de l'écoulement de Stokes, un nageur exécutant un mouvement réciproque ne peut pas se propulser dans un fluide visqueux dans la limite de zéro inertie ; ce résultat est connu comme le « théorème du pétoncle » (ou « Scallop Theorem ») de Purcell [75]. Cependant, ce théorème n'est applicable qu'à la limite d'un nageur de taille zéro. Or en réalité tout nageur a une taille finie. Nous nous sommes alors demandé si le « théorème du pétoncle » reste valable pour une inertie très petite mais finie, ou bien si la nage réciproque permet la propulsion pour toute valeur non nulle de l'inertie. Pour un nageur de taille a et masse volumique ρ_p immergé dans un fluide de masse volumique ρ et viscosité dynamique η qui fait un mouvement oscillatoire de pulsation ω et d'amplitude A , on peut définir deux nombres de Reynolds associés aux différents termes inertiels dans l'équation de Navier-Stokes, $Re_\omega = \rho a^2 \omega / \eta$ et, $Re_f = \rho a A \omega / \eta$, mais aussi un nombre de Reynolds associé à la masse volumique du nageur, $Re_p = \rho_p a^2 \omega / \eta$ [54, 57]. Dans notre étude on considère la limite des nageurs lourds, $\rho_p \gg \rho$, de façon à ce que le terme inertiel dominant soit Re_p . On montre alors que la propulsion d'un nageur réciproque est possible pour toute valeur arbitrairement petit de $Re_p > 0$. Pour cela, on analyse plusieurs cas idéalisés de nageurs réciproques, montrés dans la Fig. 2.12, en appliquant le théorème de réciprocité de Lorentz [39, 90], qui relie deux écoulements de Stokes dans une même région V entourée par la surface S :

$$\int_{S(t)} \mathbf{n} \cdot \hat{\boldsymbol{\sigma}} \cdot \mathbf{u} \, dS = \int_{S(t)} \mathbf{n} \cdot \boldsymbol{\sigma} \cdot \hat{\mathbf{u}} \, dS, \quad (2.24)$$

où \mathbf{u} , $\hat{\mathbf{u}}$ et $\boldsymbol{\sigma}$, $\hat{\boldsymbol{\sigma}}$ sont les champs de vitesse et de contrainte associés aux deux solutions de l'équation de Stokes, et \mathbf{n} est le vecteur normal à la surface. Nous appliquons ce théorème à l'écoulement autour du nageur, délimité par la surface $S(t)$. À chaque instant t , on utilise le théorème de réciprocité pour relier l'écoulement réel autour du nageur déformable que nous étudions à l'écoulement autour d'un corps indéformable imaginaire dont la forme est identique à celle du nageur. Ce corps indéformable est traîné par une force extérieure $\hat{\mathbf{F}}$ et un moment extérieur appliqué au point P du corps, $\hat{\mathbf{L}}_P$, qui induisent une translation et une rotation du corps rigide aux vitesses linéaire et angulaire $\hat{\mathbf{U}}_P$ et $\hat{\boldsymbol{\Omega}}$, dont nous pouvons choisir les valeurs. En considérant l'équilibre des forces sur chacun de ces deux systèmes, l'Éq. 2.24 donne :

$$\left(m \frac{d\mathbf{u}_G}{dt} \right) \cdot \left(\hat{\mathbf{U}}_P + \hat{\boldsymbol{\Omega}} \times (\mathbf{r}_G - \mathbf{r}_P) \right) + \frac{d(\mathbf{I}_G \cdot \boldsymbol{\Omega})}{dt} \cdot \hat{\boldsymbol{\Omega}} - \hat{\mathbf{F}} \cdot \mathbf{U}_P - \hat{\mathbf{L}}_P \cdot \boldsymbol{\Omega}$$

$$= \int_{S(t)} \mathbf{n} \cdot \hat{\boldsymbol{\sigma}} \cdot \mathbf{u}' \, dS, \quad (2.25)$$

où G fait référence au centre de masse du corps, m est la masse, I dénote l'inertie, et \mathbf{u}' est le champ de vitesse de déformation du corps par rapport au centre de masse. En choisissant d'abord $\hat{\boldsymbol{\Omega}} = \mathbf{0}$, puis $\hat{\mathbf{U}}_P = \mathbf{0}$, on obtient deux équations qui nous permettent de déterminer les vitesses de translation et de rotation du nageur, \mathbf{U}_P et $\boldsymbol{\Omega}$. En appliquant cette procédure aux exemples de la Fig. 2.12, on obtient à chaque fois une vitesse de propulsion proportionnelle à Re_p . La conclusion est donc que, même en absence d'inertie du fluide, certains corps denses subissant un mouvement réciproque sont capables de nager, et ce pour toute valeur petite mais positive de la masse du nageur.

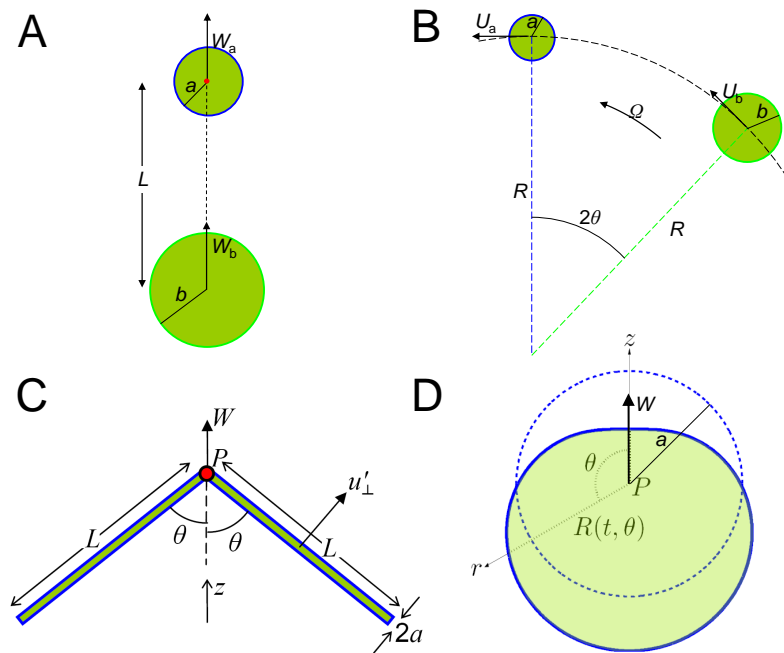


FIGURE 2.12 – **Exemples de nageurs réciproques qui utilisent l'inertie massique pour se déplacer.** **A** Deux sphères, reliées de façon à ce que la distance entre elles oscille dans le temps, avancent avec la petite sphère en tête du mouvement. **B** Deux sphères, reliées à un centre de rotation fixe de façon à ce que l'angle θ oscille dans le temps, décrivent un mouvement de rotation nette avec la petite sphère en tête du mouvement. **C** Modèle d'un pédoncle où les deux vannes sont représentées par deux cylindres articulés. L'ouverture et fermeture du pédoncle lui permettent d'avancer dans le sens indiqué (vitesse W). **D** Sphère qui avance par de petites déformations périodiques de sa surface.

2.3.2 Démouillage cellulaire

(Articles [A5], [A6], [A8], [A15], [A27]; chapitre de livre [C1])

En collaboration avec des biologistes de l'équipe d'Emmanuel Lemichez à l'Institut Pasteur de Paris, nous avons identifié et décrit un phénomène biophysique que nous appelons « démouillage cellulaire ». Lorsque les cellules endothéliales sont infectées par certaines toxines bactériennes, leur cytosquelette perd son intégrité (Fig. 2.13B,C), ce qui conduit à la formation de tunnels transcellulaires qui transpercent complètement la cellule, laquelle adopte une forme toroïdale autour du tunnel. Ces tunnels, appelés « Transendothelial Macroapertures » ou TEMs, sont utilisés par des bactéries pour traverser la barrière endothéliale et infecter des tissus [6, 66]. L'ouverture de tels tunnels (Fig. 2.13A) ressemble au démouillage d'un film liquide visqueux sur une surface hydrophobe [77]. Cependant, contrairement au démouillage visqueux, le démouillage cellulaire est transitoire et se caractérise par une expansion du tunnel jusqu'à une taille maximale avant de se refermer. En appliquant la théorie classique du démouillage [8] et en considérant la dépendance entre la tension membranaire et la taille du pore [82], nous avons développé un modèle qui explique la dynamique d'ouverture et la taille maximale des tunnels transcellulaires.

On considère un tunnel circulaire de rayon R . Comme représenté dans la Fig. 2.13E, la force normale par unité de longueur exercée sur le périmètre du tunnel est :

$$F_d = 2\sigma R - \mathcal{T}, \quad (2.26)$$

où σ est la tension de membrane et \mathcal{T} est la tension de ligne associée à l'énergie nécessaire pour créer le bourrelet autour du tunnel. À la différence du démouillage liquide, qui est piloté par le gain énergétique constant associé à la création d'une surface sèche, le démouillage cellulaire est piloté par la tension de membrane σ , qui est relâché au fur et à mesure que le tunnel s'ouvre. Cette dépendance peut être décrite par la loi de Helfrich [99, 41]. La loi de Helfrich a été déduite pour une membrane lipidique pure dans le régime entropique. Dans son état de départ, les fluctuations thermiques constituent un réservoir de membrane dont l'aire totale disponible est plus grande que l'aire projetée apparente. Pour faire augmenter l'aire projetée, il faut aplatir ces ondulations en augmentant la tension de membrane. Ce raisonnement mène à la relation suivante entre la tension σ et le rayon du tunnel R :

$$\sigma(R) = \sigma_0 \exp\left(-\frac{R^2}{R_c^2}\right), \quad (2.27)$$

où $R_c^2 = R_{\text{cell}}^2(k_B T)/(8\pi\kappa)$ est un rayon caractéristique, avec R_{cell} le rayon de la cellule, k_B la constante de Boltzmann, T la température et κ le module de rigidité de courbure de la membrane. Dans nos travaux, nous avons appliqué l'Éq. 2.27 à une membrane plasmique cellulaire, qui n'est pas une membrane lipidique pure en raison de la présence de protéines transmembranaires et des liaisons avec le cortex d'actine. Cette généralisation, qui n'est pas sans controverse [85], s'appuie sur le fait que dans ces expériences avec des cellules intoxiquées le cortex cellulaire est très perturbé et fortement dépolymérisé.

La tension de ligne \mathcal{T} est associée, en première approximation, au coût énergétique de courbure de la membrane dans le bourrelet qui se forme autour du tunnel (Fig. 2.13F). On peut donc écrire $\mathcal{T} \approx 2\kappa/h$, où h est l'épaisseur de la cellule, dans nos expériences de

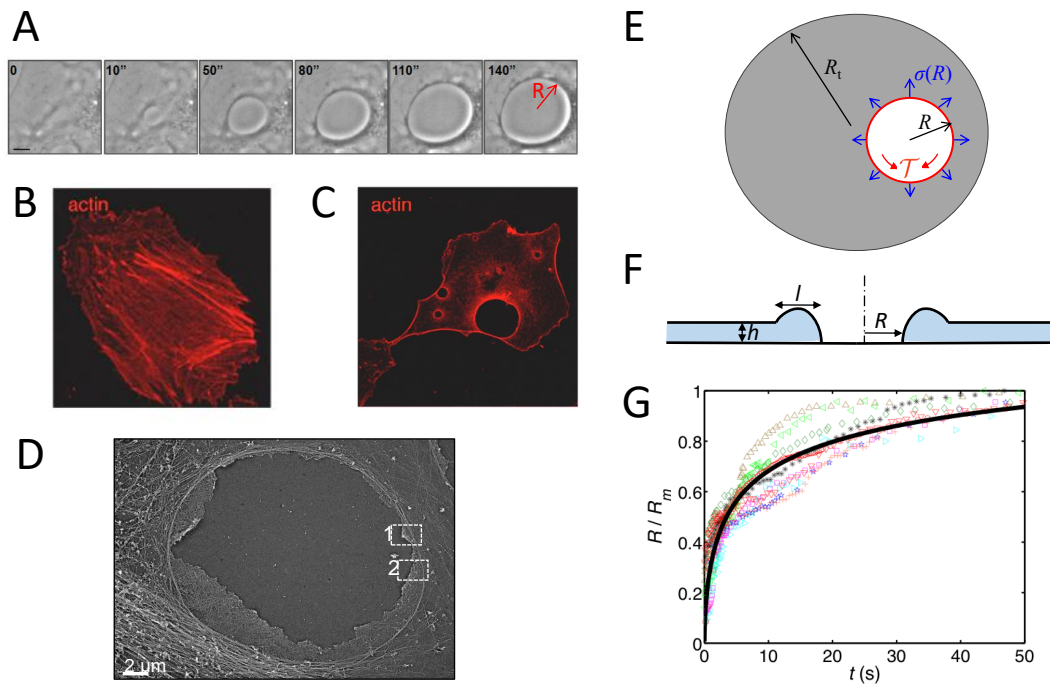


FIGURE 2.13 – **Démouillage cellulaire.** **A.** Séquence d'ouverture d'un tunnel transcellulaire dans une cellule endothéliale infectée avec la toxine EDIN. La barre d'échelle correspond à $1 \mu\text{m}$. **B.** Visualisation de l'actine dans une cellule endothéliale avant traitement avec la toxine. **C.** État du cytosquelette 24 heures après traitement avec la toxine EDIN. **D.** Image de microscopie électronique montrant le câble d'actine qui se forme autour des tunnels matures. **E.** Conceptualisation du phénomène montrant la géométrie et les forces à l'œuvre. **F.** Schéma du tunnel vu de profil, avec les paramètres géométriques du tunnel et du bourrelet environnant. **G.** Comparaison entre la prédiction théorique de la dynamique d'ouverture (courbe noire) et les mesures expérimentales (symboles). Les expériences montrées dans cette figure ont été réalisées dans l'équipe d'E. Lemichez.

l'ordre de 100 nm car les cellules intoxiquées sont fortement aplaties. Dans nos travaux combinant expériences biologiques et modélisation physique, nous avons découvert que cette première approximation de la tension de ligne est insuffisante. D'une part, certaines protéines de la famille BAR (protéine MIM par exemple) qui sont sensibles à la courbure membranaire peuvent s'associer aux bourrelets des tunnels en raison de leur courbure et venir modifier la tension de ligne. D'autre part, quelques dizaines de secondes après la formation du tunnels, la cellule commence à assembler un câble d'actomyosine autour du tunnel (Fig. 2.13D), qui vient augmenter la tension de ligne effective. Nous avons étudié ces différents aspects en détail dans nos différentes publications sur ce sujet.

En imposant $F_d = 0$ dans l'Éq. 2.26, on obtient les états d'équilibre du système. L'équation résultante a deux solutions, qui correspondent au rayon de nucléation R_n , qu'on estime de l'ordre de 100 nm , et au rayon maximale du tunnel R_m , de l'ordre de plusieurs micromètres. Pour $R_n < R < R_m$, $F_d > 0$ et le tunnel s'ouvre spontanément. Ainsi, pour que cette ouverture ait lieu, il faut d'abord créer un tunnel initial plus grand que R_n , car toute perturbation plus petite que R_n se referme. Le mécanisme de nucléation du tunnel initial reste méconnu. Comme la cellule est très aplatie, notre hypothèse est que

les fluctuations de membrane permettent occasionnellement d'approcher suffisamment les deux membranes, ventrale et dorsale, pour déclencher leur fusion, qui peut être facilitée par des protéines spécifiques telles que les SNAREs [46]. Une fois le rayon maximal R_m atteint, le tunnel se stabilise. La taille maximale observée expérimentalement est bien prédite par notre modèle. Au but d'un temps de stabilisation de l'ordre de la minute, le tunnel commence à se refermer. Le processus de fermeture est éminemment actif, associé à la polymérisation d'actine avec formation de lamellipodes. Un modèle de cette fermeture a été proposé par un autre groupe [30]. La fermeture prend une dizaine de minutes et conduit typiquement à la disparition du tunnel.

Au delà de caractériser la taille maximale des tunnels, nous nous sommes aussi intéressés à la description de la dynamique d'ouverture. Pendant l'ouverture, la force motrice F_d est compensée par le frottement visqueux avec le substrat. Cet équilibre de forces mène à l'équation dynamique suivante :

$$kl \frac{dR}{dt} = 2\sigma(R) - \frac{\mathcal{T}}{R}, \quad (2.28)$$

où $k \approx 10^8$ Pa·s/m est le coefficient de frottement entre la cellule et le substrat et l est la largeur du bourrelet formé autour du tunnel. En supposant la conservation du volume cellulaire, et sur la base des observations en AFM d'une épaisseur de bourrelet constante, on déduit $l \sim R$. Ceci mène à un temps caractéristique d'ouverture $\tau = kR_c^2/(2\sigma_0)$, de l'ordre de quelques secondes. Les prédictions de ce modèle reproduisent la dynamique d'ouverture observée (Fig. 2.13G).

Plus récemment, nous avons exploré des implications de cette conceptualisation dans la compréhension de certaines questions en biologie cellulaire. Dans notre dernière publication parue sur le sujet [95], issue de la thèse de Meng C. Tsai (Institut Pasteur et Université de Nice), nous décrivons l'effet de la composition lipidique de la membrane cellulaire sur la dynamique des TEMs. Les expérimentateurs enrichissent la membrane cellulaire des cellules endothéliales (HUVECs) avec des phospholipides contenant de l'acide docosahexaéonique (DHA) polyinsaturé, qui auraient pour rôle de réduire la rigidité de la membrane [72]. En présence de DHA, on observe que les cellules endothéliales ouvrent plus de TEMs que dans le cas contrôle, mais qu'elles atteignent une taille maximale plus petite. Ceci nous amène à étendre notre modèle, qui originellement décrivait l'ouverture d'un TEM isolé, pour considérer la dynamique d'ouverture simultanée de plusieurs TEMs. L'ouverture d'un TEM relaxe la membrane et réduit sa tension (loi de Helfrich), ce qui est ressenti par les TEMs voisins. Confronté aux résultats expérimentaux, la modélisation de l'ouverture de plusieurs TEMs en parallèle suggère que les propriétés effectives globales de la membrane sont conservées malgré l'enrichissement en DHA, ce qui indique que la cellule a des mécanismes de régulation de la surface totale des TEMs qui sont robustes vis-à-vis ce type de variation de la composition lipidique membranaire.

2.3.3 Mécanique de la microindentation cellulaire

(Articles [A13], [A14], [A16])

Lors de mon séjour post-doctoral au LadHyX, j'ai participé au développement d'une nouvelle technique de microindentation pour l'application de forces de l'ordre du nano-newton à des cellules adhérentes, un projet piloté par Julien Husson (Fig. 2.14). Julien Husson fabrique des microindenteurs à partir de pipettes en verre extrudé, dont le bout est rapproché d'une flamme pour le fondre et former une bille de verre de taille micrométrique, qui peut être décoré avec un traitement de surface (Fig. 2.14A). La constante de rigidité de flexion de la tige k est ensuite mesuré. En appliquant une indentation δ avec un angle d'inclinaison α (Figs. 2.14A,C), la bille s'enfonce dans la cellule dans un premier régime qui est bien caractérisé par la théorie de contact de Hertz [48]. Au-delà d'un seuil d'indentation, la cellule se comporte comme infiniment rigide, en raison de la présence du substrat. La bille glisse alors sur la cellule d'une distance Δx , mesurable par observation au microscope. On prédit que la force exercée sur la cellule est

$$F_V = \frac{2k\Delta x}{\sin(2\alpha)}. \quad (2.29)$$

En enfonçant progressivement l'indenteur, cette force finit par induire la rupture de la membrane cellulaire, qui est visualisée par l'utilisation de propidium d'iode dans le milieu de culture. L'entrée de cet agent dans le cytoplasme suite à la rupture membranaire déclenche un signal fluorescent. Ainsi, nous avons caractérisé la rupture membranaire induite par l'indentation, qui a lieu à une valeur constante de la contrainte, de l'ordre de 10 kPa. En répétant l'expérience avec différents indenteurs on montre que ce résultat est indépendant de la géométrie de la tête de l'indenteur (taille et forme) et de la rigidité de la tige (Fig. 2.14B). Par conséquent, nous démontrons que le paramètre qui caractérise la rupture de la membrane n'est pas une force ni une tension, mais une contrainte donnée par le rapport entre la force de compression appliquée par le microindenteur et la surface de contact avec la cellule. Nous proposons que ce critère de rupture est applicable au déploiement d'un stent, où il permettrait d'estimer le degré d'endommagement de l'endothélium attendu en fonction des forces exercés lors du déploiement.

La technique de microindentation permet également d'estimer le coefficient de frottement μ entre l'indenteur et la cellule. Pour cela, l'indenteur est opéré avec un angle d'attaque $\beta \neq 0$ (Fig. 2.14C). Dans ce cas, notre modèle analytique de l'indenteur, qui suppose une déformation élastique de celui-ci et un frottement de Coulomb, prédit la relation suivante entre la force appliquée $F_V \sim k\Delta x$ et le déplacement de la bille Δx :

$$\Delta x = \frac{F_V}{k} (\tan \alpha - \tan \beta) (\cos^2 \alpha + \text{sign}(\beta - \alpha) \mu \sin \alpha \cos \alpha), \quad (2.30)$$

où la signification des variables est présentée dans la Fig. 2.14C. Expérimentalement, on mesure le déplacement atteint lors de la rupture membranaire, Δx^* , en fonction de l'angle d'attaque, β . En ajustant les données expérimentales par la relation donnée par l'Éq. 2.30, où le coefficient de frottement μ est utilisé comme paramètre d'ajustement, on déduit la valeur de celui-ci. Le coefficient de frottement mesuré dans nos expériences est assez faible, $\mu \approx 0,1$ (Fig. 2.14D).

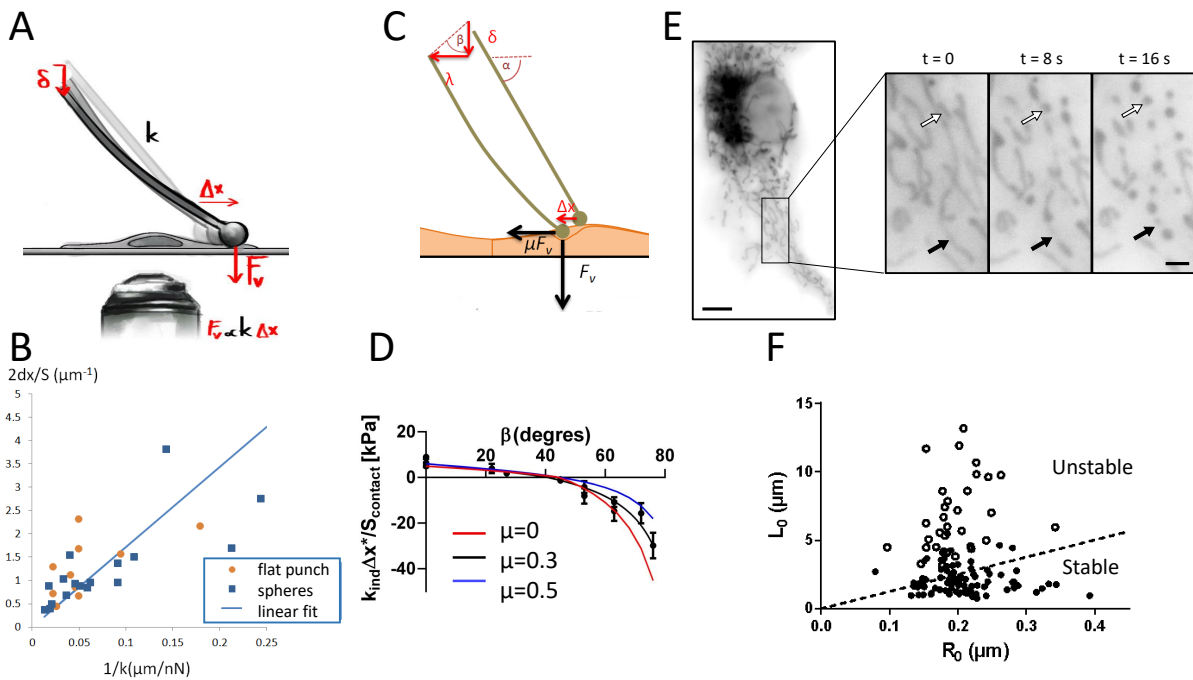


FIGURE 2.14 – **Microindentation cellulaire et application à l'étude de la fission mitochondriale.** **A.** Schéma de la technique de microindentation pour caractériser les propriétés mécaniques d'une cellule adhérente. **B.** Glissement latéral de l'indenteur au moment de la rupture membranaire Δx normalisé par la surface de contact S en fonction de la rigidité à la flexion k . Les expériences avec différents types d'indenteur (symboles) suivent la relation théorique (droite) qui représente un critère de rupture de la membrane correspondant à une contrainte appliquée constante. **C.** Paramètres géométriques du mode d'indentation avec un angle d'attaque $\beta \neq 0$, qui permet d'estimer le coefficient de frottement μ . **D.** Ajustement par l'Éq. 2.30 des données expérimentales de la rupture membranaire pour différents angles d'attaque β , ce qui permet l'estimation de la valeur de μ . **E.** Réponse des mitochondries d'une cellule endothéliale à une perturbation mécanique. Les mitochondries sont marquées en noir et la barre d'échelle correspond à $10 \mu\text{m}$. L'encadré montre le détail du changement morphologique des mitochondries suite à la rupture de la membrane cytoplasmique. La flèche noire dans l'encadré indique une mitochondrie dont la topologie est instable (elle fissionne), tandis que la flèche blanche suit une mitochondrie dont la topologie est stable (elle s'arrondit sans fissionner). La barre d'échelle dans l'encadré correspond à $2 \mu\text{m}$. **F.** Classification des mitochondries d'après leur comportement suite à la rupture membranaire : les mitochondries stables (cercles pleins) ne fissionnent pas, et celles instables (cercles creux) fissionnent en plusieurs morceaux. La frontière entre les deux domaines est dictée par la géométrie des mitochondries, comme prédit par le modèle théorique, Éq. 2.32 (ligne à tirets). Les expériences montrées dans cette figure ont été effectuées par J. Husson.

Dans les expériences d'indentation nous observons que la rupture membranaire induisait la fission des mitochondries à l'intérieur de la cellule (Fig. 2.14E). Les mitochondries sont des organites cellulaires responsables de la production d'énergie dans la cellule (production d'ATP) [70]. Leur forme est très dynamique, car elles subissent à répétition des phénomènes de fission (rupture d'une mitochondrie en plusieurs fragments) et de fusion

(regroupement de mitochondries pour former une unité plus large) [101]. Ces processus dynamiques sont essentiels dans la physiologie cellulaire. Par exemple, une dynamique défectueuse de fission/fusion des mitochondries neuronales a été reliée au développement de maladies neurodégénératives [70]. D'après nos études expérimentales et théoriques du processus de fission, nous proposons que la fission mitochondriale peut être décrite comme une instabilité élasto-capillaire [2, 50], qui ressemble à l'instabilité de Plateau-Rayleigh d'un jet liquide [73, 76]. Dans notre description théorique du phénomène, nous traitons la mitochondrie comme un tube cylindrique, de rayon initial R_0 , rempli d'un liquide visqueux, dont l'écoulement est caractérisé par les équations de Stokes axisymétriques dans le repère (r, z) , correspondant au rayon et à l'axe du cylindre. La membrane du tube a un comportement élasto-capillaire, avec une résistance élastique à la déformation et une force capillaire déstabilisante. Cette description élasto-capillaire permet de formuler la condition de bord appliquée à la périphérie du tube, $r = R$:

$$\left(p - 2\eta \frac{\partial u}{\partial r} \right) \Big|_{r=R} = \gamma \left(\frac{1}{R} - \frac{\partial^2 R}{\partial z^2} \right) + Ed_0 \frac{(R - R_0)}{R^2}, \quad (2.31)$$

où le membre de gauche correspond à la pression totale, somme des pressions statique (p) et dynamique (associée à la vitesse radiale u et à la viscosité η), et les termes du membre de droite correspondent aux contributions de la tension de membrane γ et de l'élasticité E , avec d_0 l'épaisseur de la double membrane mitochondriale. En considérant des perturbations sinusoïdales de la forme cylindrique, on effectue une analyse de stabilité linéaire, qui donne une relation de dispersion $\sigma = f(\lambda)$, où σ est le taux de croissance de la perturbation et λ sa longueur d'onde. Les perturbations s'amplifient ($\sigma > 0$) pour des longueurs d'onde telles que

$$\lambda > \lambda_{\min} = \frac{2\pi R_0}{\sqrt{1 - N_{\text{EC}}}}, \quad (2.32)$$

où $N_{\text{EC}} = Ed_0/\gamma$ est le nombre élasto-capillaire. La mitochondrie devient alors instable et fissionne spontanément si sa longueur $L > \lambda_{\min}$. On postule alors que, dans une cellule intacte, l'élasticité domine sur la tension de membrane ($N_{\text{EC}} > 1$) et les mitochondries sont stables. Après rupture de la membrane cellulaire, les propriétés des mitochondries sont modifiées, E/γ diminue, $N_{\text{EC}} < 1$ et les mitochondries les plus longues fissionnent spontanément. On peut alors estimer que le seuil de stabilité des mitochondries est $L/R_0 < 2\pi$, représenté par la ligne en tirets dans la Fig. 2.14F, qui constitue en effet la frontière entre les observations expérimentales de mitochondries stables et instables suite à la rupture de la membrane cellulaire. En conclusion, notre étude suggère que des phénomènes mécaniques jouent un rôle clé dans le contrôle de la morphologie mitochondriale.

2.3.4 Internalisation de nanoparticules dans les cellules endothéliales (Articles [A10], [A11])

Soutenu par une bourse post-doctorale de la Fondation pour la Recherche Médicale, j'ai travaillé avec Abdul Barakat (École Polytechnique) sur la modélisation de stratégies biomédicales pour traiter l'athérosclérose basées sur l'utilisation de nanoparticules et de stents. Une idée prometteuse pour le traitement de l'athérosclérose est l'injection dans le sang de nanoparticules pour livrer des médicaments en ciblant les cellules malades de la paroi artérielle (Fig. 2.15A). Nous avons développé des expériences *in vitro* (Fig. 2.15B) et un modèle résolu numériquement pour comprendre comment les caractéristiques des nanoparticules, de la mécanique cellulaire et du flux sanguin impactent l'internalisation des nanoparticules dans les cellules endothéliales (Fig. 2.15C). Le modèle considère spécifiquement l'endocytose de nanoparticules induite par la formation de liens entre les récepteurs ICAM-1 spécifiques aux cellules endothéliales, et des ligands présents sur les nanoparticules. Le modèle numérique décrit la déformation viscoélastique de la cellule pour envelopper la particule, où l'énergie de déformation est fournie par la formation de liens récepteur-ligand qui sont énergétiquement favorables, et ce en présence d'un écoulement. Nous décrivons comment les différents paramètres, tels que la densité de ligands et de récepteurs, les caractéristiques des liens chimiques ou le profil d'écoulement impactent l'efficacité d'internalisation. Notamment, nous montrons un rôle clé de la taille de la particule dans l'efficacité de ce mode d'internalisation (Fig. 2.15D). Ce mécanisme est efficace pour des particules dont la taille est de l'ordre de $r \sim 100$ nm, tandis que l'internalisation de particules plus petites est entravée par l'énergie nécessaire pour déformer la membrane, qui augmente avec $1/r^2$, et celle des particules plus grandes par le temps de formation de liens et de déformation viscoélastique. Nous mettons également en évidence un rôle de la pression artérielle dans l'efficacité d'internalisation.

2.4 Matière Molle

2.4.1 Colloïdes magnétiques (Articles [A18], [A24], [A25])

La dynamique des colloïdes magnétiques est une thématique existante au LCP-A2MC de l'Université de Lorraine, à laquelle je contribue dès mon arrivée au laboratoire en 2015. Ma collègue Lydiane Bécu a développé un dispositif pour l'étude de colloïdes paramagnétiques confinés par leur poids à un substrat 2D et soumis à un champ magnétique extérieur [60]. Avec Lydiane Bécu, René Messina et Jean-Pierre Gobeau, nous avons adapté ce dispositif pour étudier la sédimentation d'un ensemble de particules magnétiques en deux dimensions. Dans ces expériences, nous plaçons une suspension de colloïdes paramagnétiques (Dynabeads) de taille micrométrique dans une chambre. Les colloïdes étant plus denses que l'eau, ils sédimentent au fond de la chambre et forment une suspension homogène en 2D. Nous appliquons ensuite un champ magnétique vertical. Ce champ crée des interactions dipolaires répulsives entre les colloïdes, qui s'arrangent alors dans un cristal hexagonal. En partant de cette configuration, nous inclinons le substrat d'un petit

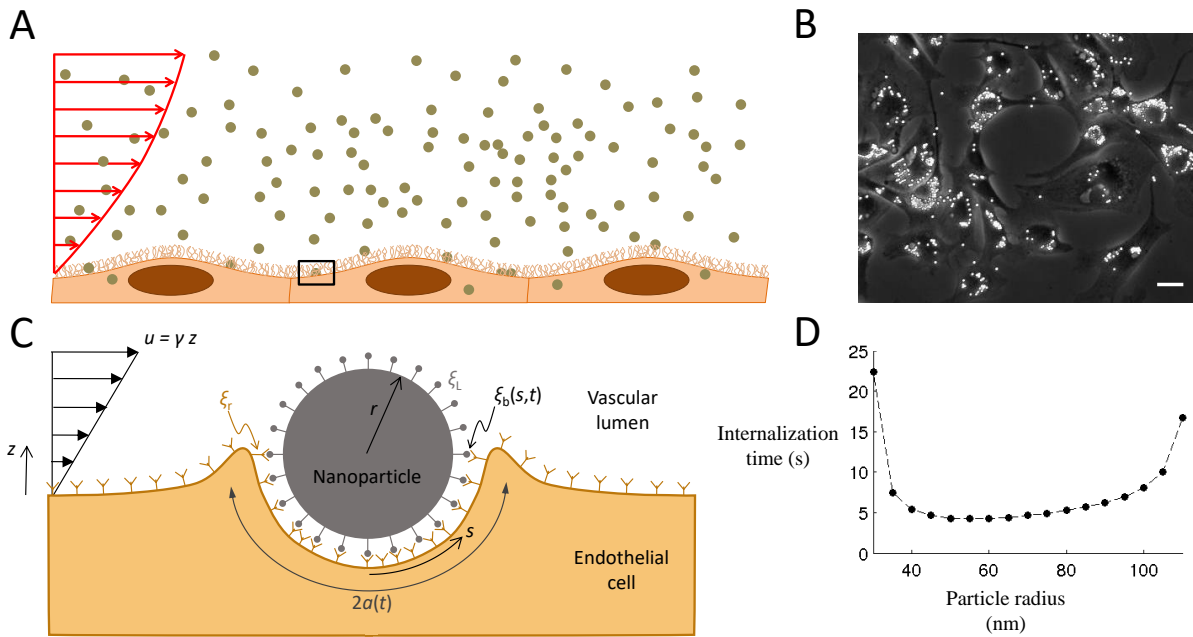


FIGURE 2.15 – **Simulation de l’internalisation de nanoparticules dans les cellules endothéliales.** **A.** Schéma montrant le transport de nanoparticules dans le sang et leur internalisation dans les cellules endothéliales. **B.** Expérience in vitro montrant l’attachement et l’internalisation des nanoparticules (cercles blancs brillants) dans des cellules endothéliales. La barre d’échelle correspond à $10 \mu\text{m}$. **C.** Conceptualisation théorique de l’endocytose d’une nanoparticule induite par la formation de liens entre récepteurs et ligands. **D.** Prédiction théorique du temps d’internalisation en fonction du rayon de la nanoparticule.

angle. La suspension de colloïdes sédimente dans la pente et atteint un état final d’équilibre avec une densité colloïdale variable qui atteint son maximum dans la partie basse du substrat. Nous expliquons le profil de densité observé par un modèle analytique qui décrit la densité locale moyenne (approche type DFT). L’énergie libre du système est la somme de trois contributions : un terme entropique associé à l’agitation thermique, un terme gravitationnel et un terme associé à l’interaction magnétique dipolaire répulsive. En minimisant l’énergie libre, on obtient une équation d’Euler-Lagrange dont la solution est une prédiction de la variation de densité $\rho(y)$ en bon accord avec les résultats expérimentaux. Un aspect intéressant de cette étude est que le long de la pente on observe un changement de phase, avec une configuration qui s’apparente à l’état solide en bas de la pente et à l’état liquide en haut.

Dans le thèse de Mohammed El Ismaili, co-encadrée avec Lydiane Bécu et Hong Xu entre 2019 et 2022, nous avons étudié la dynamique des agrégats de colloïdes magnétiques sous champ tournant. Au LCP-A2MC, L. Bécu et J.-P. Gobeau ont développé un dispositif de champ tournant formé par deux bobines de Helmholtz selon les axes horizontaux x et y et un solénoïde selon la direction verticale z (Fig. 2.16A). On introduit une suspension de particules paramagnétiques (Dynabeads) dans une chambre placée au centre du dispositif. De même que dans l’expérience précédente, les particules sédimentent et forment une suspension en 2D (Fig. 2.16C). On applique ensuite un champ tournant $\mathbf{B}(t)$ contenu dans

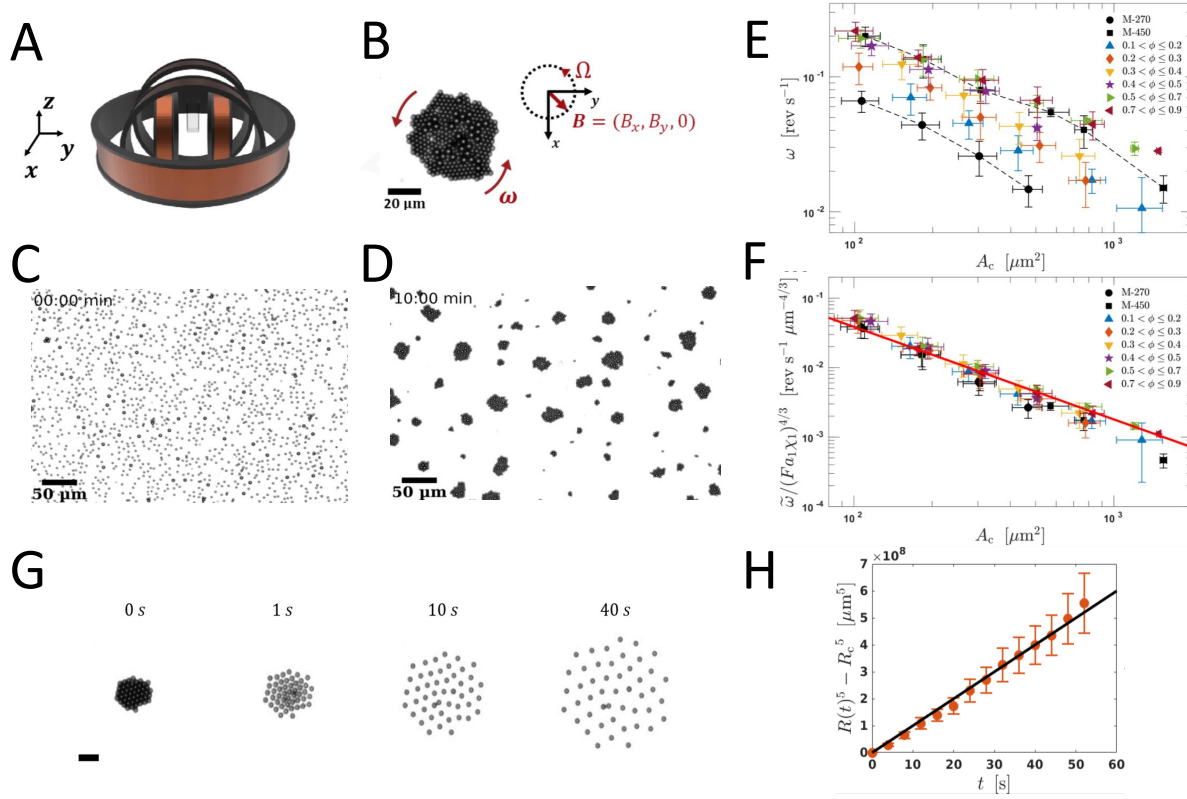


FIGURE 2.16 – **Dynamique des agrégats de particules paramagnétiques sous champ tournant.** **A.** Dispositif expérimental de champ magnétique triaxial entourant une petite chambre qui contient les particules. **B.** Image d'un agrégat binaire, qui mélange deux types différents de particules, formé sous champ tournant. **C.** État initial des expériences, avec une assemblée en 2D de particules magnétiques sédimentées au fond de la chambre. Les expériences ont été effectués par M. El Ismaili lors de sa thèse que j'ai codirigée. L'image montre le cas d'un mélange binaire de deux types de particules. **D.** Suite à l'application du champ tournant, des agrégats se forment spontanément. Ils tournent avec le champ, mais plus lentement que celui-ci. **E.** Mesure expérimentale de la vitesse de rotation des agrégats ω en fonction de leur taille (A_c est la surface de l'agrégat) pour différentes compositions : agrégats homogènes de particules petites (M-270, $2,7 \mu\text{m}$ de diamètre) ou grandes (M-450, $4,5 \mu\text{m}$ de diamètre), et agrégats de compositions intermédiaires. Chaque composition correspond à des marqueurs de couleur différente, et les deux cas homogènes (marqueurs noirs) sont soulignés par des traits. **F.** Après normalisation selon la prédiction du modèle théorique, les différentes courbes du graphique E collapent sur une courbe universelle, donnée par l'Éq. 2.33. **G.** Expérience de désagrégation. Un agrégat homogène, formé sous champ tournant, est soumis à un champ vertical et se désagrège. Les particules s'étalent et occupent une surface de rayon $R(t)$. La barre d'échelle correspond à $20 \mu\text{m}$. **H.** L'évolution de $R(t)$ observée expérimentalement (marqueurs rouges) est correctement décrite par le modèle théorique (ligne noire).

le plan horizontal xy et dont la vitesse angulaire de rotation Ω est de l'ordre de plusieurs centaines de kHz. Sous l'effet du champ, des agrégats se forment spontanément et ils tournent à une vitesse angulaire ω de l'ordre du Hz, donc sensiblement inférieure à celle du champ magnétique Ω (Figs. 2.16B,D). Même les agrégats isotropes tournent avec le champ, ce qui nous a initialement surpris. Ce phénomène avait été observé préalablement par Tierno et al. pour le cas de petits agrégats hexagonaux formés par 7 particules [93] et il avait été expliqué par la propagation d'ondes viscoélastiques de déformation de la surface de l'agrégat, qui créent l'anisotropie nécessaire pour induire la rotation. Nous caractérisons expérimentalement comment la vitesse angulaire des agrégats ω dépend de leur taille, de leur composition et des caractéristiques du champ. Ces expériences sont effectuées soit en partant d'une suspension homogène de particules, soit d'une suspension binaire avec deux types de particules de tailles et susceptibilités magnétiques différentes, qui produisent des agrégats binaires (Figs. 2.16B,D). Nous constatons que les prédictions théoriques de Tierno et al. [93], valables pour de petits agrégats, ne sont pas extrapolables à nos agrégats plus grands. Ceci nous amène à adapter le modèle de Tierno et al. pour tenir compte des spécificités de nos expériences, notamment avec un calcul approprié du frottement visqueux et de la réponse élastique de l'agrégat déduite de la nature des interactions entre particules. En gardant seulement les termes dominants dans notre résultat, la vitesse angulaire de rotation de l'agrégat prédite par notre modèle pour le cas peut s'écrire sous la forme simplifiée suivante :

$$\omega \sim \eta_a^{2/3} (F a_1 \chi_1)^{4/3} \frac{\Omega^{2/3} B^{8/3}}{R_a^{8/3}}, \quad (2.33)$$

où η_a est la viscosité de l'agrégat, a_i et χ_i ($i = 1, 2$) sont le rayon et la susceptibilité magnétique de la particule de type i , Ω est la vitesse de rotation du champ extérieur, d'intensité B , et R_a est le rayon de l'agrégat. $F = F(a_i, \chi_i, x_i)$ est un facteur de composition qui dépend des caractéristiques des particules et de leur fraction en nombre x_i . On remarque que l'Éq. 2.33 est écrite de façon à faire apparaître a_1 et χ_1 explicitement ; ce choix est approprié dans notre système expérimentale, où $i = 1$ représente les petites particules dominantes en nombre. Ce modèle théorique décrit convenablement comment ω dépend des différents paramètres, tels que le rayon de l'agrégat R_a ou la composition, comme montré dans les Figs. 2.16E,F. Le modèle possède un paramètre d'ajustement : la viscosité de l'agrégat η_a . Pour ajuster nos expériences, on estime $\eta_a \approx 3,5 \cdot 10^{-12}$ Pa·m·s, qui est une viscosité en 2D dont la valeur est de l'ordre du produit de la viscosité du milieu aqueux par la distance typique entre particules, d'échelle nanométrique. Physiquement, cette viscosité 2D correspond aux frottements visqueux dans les interstices inter-particulaires.

Le champ horizontal tournant crée une attraction dipolaire entre les particules, ce qui explique la formation des agrégats. S'il est remplacé par un champ vertical, les interactions deviennent répulsives et les agrégats se désagrègent (Fig. 2.16G). La dynamique de désagrégation est expliquée par un modèle de champ moyen où l'évolution de la densité $\rho(r, t)$ est caractérisée par l'équation de continuité du nombre de particules, $\partial\rho/\partial t + \nabla \cdot (\rho\mathbf{v}) = 0$. Ici la vitesse des particules \mathbf{v} est liée à la force d'interaction magnétique \mathbf{F} par la relation $\mathbf{v} = \mathbf{F}/\xi$, avec ξ le coefficient de frottement particule-substrat. Dans l'approche de champ moyen, la force \mathbf{F} est obtenue à partir du gradient de l'énergie potentielle dipolaire moyennée. De cette façon, on obtient une expression de la densité de la forme

$\rho(r, t) = \rho_0(t)y(x)$ qui capture l'évolution observée expérimentalement. Le modèle prédit ainsi une évolution du rayon de l'agrégat en cours de désagrégation qui suit la loi d'échelle $R \sim t^{1/5}$, en bon accord avec les résultats expérimentaux (Fig. 2.16H).

2.4.2 Nanohélices

(Articles [A21], [A31])

J'ai travaillé avec Glenna Drisko et Émilie Pouget, chercheuses du CNRS à l'Université de Bordeaux, sur l'interprétation de leurs expériences de déposition de nanoparticules hélicoïdales sur un substrat par une technique dite de « dip coating », où une plaque est immergée verticalement dans un bain de nanoparticules en suspension puis retirée à vitesse contrôlée. La montée de la plaque entraîne avec elle un film de mouillage, qui s'évapore ensuite pour déposer une couche de particules sur le substrat. Mes collègues à Bordeaux ont observé que le taux de déposition dépend de la vitesse à laquelle on retire la plaque, avec une déposition élevée aux grandes et faibles vitesses, et une déposition minimale aux vitesses intermédiaires. En m'appuyant sur la littérature du domaine [15, 51], j'ai proposé un modèle théorique pour décrire les expériences. Nous identifions deux régimes. À basse vitesse de retrait de la plaque, la déposition de particules est gouvernée par la dynamique d'évaporation, et le débit de particules vers le ménisque liquide est $Q_e \approx cl_c V_e$, où c est la concentration de particules, l_c est la longueur capillaire et V_e est la vitesse d'évaporation. À haute vitesse de retrait de la plaque, la déposition est gouvernée par l'advection fluide, et le débit de particules donné par $Q_a \approx chV$, où h est l'épaisseur du film de mouillage de Landau-Levich et V est la vitesse de retrait de la plaque. En considérant les deux régimes, on déduit l'existence d'un taux de déposition minimale à une vitesse intermédiaire, correspondant à la transition entre les deux régimes, en accord avec les observations expérimentales. Dans les expériences, on observe sous certaines conditions la formation de bandes horizontales de déposition des nanohélices, en alternance avec des bandes horizontales dépourvues de particules. On explique l'émergence de ces bandes par un modèle de stick-slip de la ligne de contact développé à partir d'un modèle similaire existant dans la littérature [51].

Très récemment, Lucien Roach et Glenna Drisko ont effectué de nouvelles expériences pour comprendre le rôle de différents paramètres sur le taux de déposition des particules. Une question centrale de cette étude est le rôle de la viscosité du bain sur la déposition, qu'ils ont investigué en utilisant différents alcools de viscosités sensiblement différentes mais dont les autres propriétés (masse volumique, coefficient de tension superficielle, volatilité) étaient très proches. À premier abord, les mesures semblent indiquer un effet de la viscosité sur le taux de déposition. En analysant les données sous le prisme de la mécanique des fluides, nous nous sommes rendus compte que les différences mesurées s'expliquent par d'autres petites différences dans les propriétés des différents alcools, notamment leurs taux d'évaporation respectifs, sans besoin d'invoquer les différences de viscosité. Nous avons ainsi confirmé que la viscosité ne semble pas impacter le taux de déposition, comme prédit par notre conceptualisation théorique, bien qu'elle paraisse avoir un effet dans la morphologie des motifs de dépôt obtenus, en raison de phénomènes dynamiques.

Travaux en Cours et Perspectives

Dans la continuité de mes activités de recherche actuelles, mon projet scientifique s’articule autour de deux axes. D’une part, en collaboration avec mes collègues à l’Université de Lorraine, je poursuivrai l’étude des colloïdes magnétiques et le développement d’analogies avec la matière active, en combinant modélisation théorique et expériences sur place. Je participe également à un projet à plus long terme de mon laboratoire d’accueil, le LCP-A2MC, qui vise à développer une nouvelle thématique de recherche en interface avec la biologie à l’échelle du laboratoire, en alliant des compétences de plusieurs équipes du laboratoire pour étudier la mécanotransduction dans le vivant. D’autre part, je continuerai à développer des modèles théoriques en biophysique, en collaboration avec mes partenaires français et étrangers qui mènent une activité en biophysique expérimentale, notamment dans l’immédiat avec un projet pour l’interprétation physique du phénomène d’activation des cellules immunitaires.

3.1 Colloïdes et matière active

3.1.1 Colloïdes magnétiques

Dans la thèse de Mohammed El Ismaili que j’ai codirigée, nous avons étudié la dynamique des particules paramagnétiques sous champ magnétique tournant. Cette étude a été rendue possible par le développement par mes collègues L. Bécu et J.-P. Gobeau au LCP-A2MC d’un dispositif constitué par deux paires de bobines de Helmholtz couplées à un solénoïde, qui permet d’appliquer un champ magnétique dynamique 3D sur un échantillon. Grâce au financement FEDER que j’ai obtenu à mon arrivée à l’Université de Lorraine, nous avons pu équiper ce dispositif expérimental avec différents outils d’imagerie, dont un objectif 40x, une caméra CCD et un système de fluorescence. Ce dispositif nous a permis d’étudier la dynamique de rotation des agrégats de particules magnétiques, comme résumé dans la Section 2.4.1. Cependant, en raison des limitations du dispositif existant, qui induisent des forces magnétiques parasites, nous n’avons pas pu aborder la dynamique de formation de ces agrégats.

En effet, le dispositif expérimental peut être amélioré. Notamment, les bobines intérieures sont trop petites et ne permettent pas d’approcher l’objectif de l’échantillon. Par conséquent, pour pouvoir le visualiser, l’échantillon doit être placé de façon légèrement excentrée. D’ailleurs, le bobinage fait à la main présente des irrégularités. Ces deux imperfections du montage créent des hétérogénéités dans le champ magnétique appliqué sur l’échantillon et donc des artefacts expérimentaux, tels qu’une légère dérive des colloïdes

magnétiques. Cette petite dérive est négligeable sur des échelles de temps courtes (jusqu'à plusieurs minutes), pertinentes pour l'étude de la dynamique de rotation des agrégats. Cependant, la dérive pose problème pour étudier des phénomènes plus lents tels que l'auto-assemblage.

Dans la suite de nos travaux, nous poursuivrons le développement du dispositif de champ dynamique. Nous sommes actuellement en train de concevoir un nouveau montage plus grand et mieux adapté au microscope, afin de pouvoir centrer l'échantillon et d'avoir accès à des champs magnétiques au-delà de la limite du dispositif actuel, d'environ 3 mT. Le bobinage du nouveau dispositif sera guidé par une machine et donc plus précis. Nous nous sommes également équipés d'un gaussmètre pour vérifier l'homogénéité du champ magnétique au centre du dispositif. Ce travail sera effectué au LCP-A2MC en collaboration avec Lydiane Bécu (MdC) et Jean-Pierre Gobeau (Assistant Ingénieur).

Ce nouveau dispositif sera tout d'abord utilisé pour étudier la dynamique de formation d'agrégats sous champ tournant. La question centrale est de comprendre comment la taille de ces agrégats est déterminée. C'est une question à laquelle je me suis déjà intéressé auparavant dans le contexte de la formation d'agrégats cellulaires par agitation orbitale, où l'on obtient une taille finie d'agrégat en fonction des conditions d'agitation. Nous envisageons ainsi une étude en parallèle des deux types d'agrégats, magnétiques et biologiques. L'étude du système biologique pourrait être poursuivie en collaboration avec Gabriel Amselem, expérimentateur au LadHyX (Ecole polytechnique) et spécialiste en microfluidique, qu'il applique à l'étude des agrégats cellulaires et bactériens. Notre hypothèse de départ est que la taille des agrégats est déterminée par un bilan entre les forces d'adhésion entre cellules et le cisaillement dû à l'écoulement, qui a tendance à casser les agrégats. Ce type de raisonnement permet par exemple d'expliquer la taille des gouttes de pluie. Une goutte de pluie de taille d qui tombe à la vitesse u se fragmente si la pression dynamique exercée par l'air est comparable à la pression capillaire, $\rho_{\text{air}} u \sim \gamma/d$ [98]. À l'échelle des agrégats magnétiques ou cellulaires, l'argument doit bien entendu être modifié, car les forces d'écoulement dominantes sont visqueuses et pas inertielles. L'étude de cette question peut établir des ponts entre la physique des systèmes inertes (liquides, agrégats magnétiques) et vivants (agrégats cellulaires), une analogie qui est évoquée visuellement dans la Fig. 3.1.

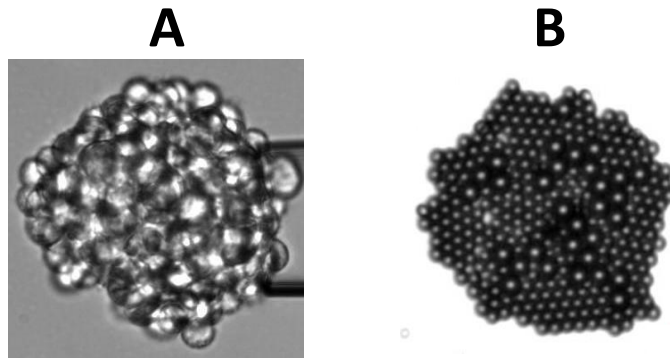


FIGURE 3.1 – Analogie entre les agrégats cellulaires (A) et magnétiques (B).

Nous continuerons également à étudier la structure et dynamique des cristaux col-

loïdaux paramagnétiques. Après avoir abordé l'étude sous champ stationnaire, puis sous champ tournant, nous étudions actuellement les chaînes permanentes. Des chaînes de colloïdes paramagnétiques sont formées sous champ, puis stabilisées par des liaisons chimiques. Un travail expérimental préliminaire portant sur la fabrication de ces chaînes a été effectué par ma collègue L. Bécu dans le cadre des stages de M2 de Patrick Kfoury et de Clara Ethuin, en 2021 et 2022. Par la suite, nous allons explorer la dynamique de ces objets dans la thèse de Hassan Hamid, qui a démarré en octobre 2022 et que je co-encadre avec L. Bécu et H. Xu. D'abord nous nous sommes intéressés à une chaîne unique sous champ dynamique. Bien que ce système ait déjà été étudié [59, 5, 71, 1], H. Hamid a identifié des phénomènes non décrits dans la littérature dans le régime de rotation rapide du champ extérieur, que nous caractérisons actuellement. Dans la suite des travaux, nous allons moduler la déformation de la chaîne, en modifiant la chimie de liaison utilisée. En parallèle, nous étudions avec H. Hamid la dynamique d'agrégats contenant des chaînes, que nous comparons aux agrégats de particules sphériques étudiés préalablement. Les phénomènes d'auto-assemblage sous champ dynamique constituent un domaine riche et encore largement inexploré, et nous anticipons des observations nouvelles sur ce système expérimental, notamment dans ce qui concerne les phénomènes d'interaction entre multiples chaînes.

Une autre question que nous planifions d'étudier est la conception d'un système biomimétique en 2D à base de colloïdes magnétiques. Le couplage entre le champ magnétique dynamique comme source d'énergie et le frottement hétérogène avec le substrat permet de créer une agitation aléatoire des colloïdes, qui peuvent ainsi être décrits comme une forme de matière *activée*. Nous puisons notre inspiration des systèmes granulaires vibrés [17], où des grains posés sur une table vibratoire effectuent des sauts aléatoires en raison du frottement variable avec le substrat, ce qui permet de définir une température effective de ce système *activé* [103]. On remarque que le champ magnétique dans notre montage, généré par des bobines de Helmholtz, est approximativement uniforme dans l'espace, et il n'exerce donc pas de force sur une particule paramagnétique isolée. Les forces existantes proviennent ici des interactions de paires, et l'aspect aléatoire vient du désordre de la distribution des particules.

Ces études expérimentales seront complétées par des travaux de simulation numérique par dynamique moléculaire, que nous continuerons à développer en collaboration avec Hong Xu au LCP-A2MC. Dans le cadre de la thèse de M. El Ismaili, nous avons étudié des systèmes binaires idéalisés de particules *actives* (chaudes) et *passives* (froides). Notre projet futur est de faire évoluer les simulations afin de les rapprocher des systèmes expérimentaux qui nous intéressent, magnétiques et biologiques, notamment en considérant des potentiels d'interaction plus réalistes.

3.1.2 Mécanotransduction

La mécanotransduction désigne la sensibilité des cellules aux forces et comment elles les traduisent en réponse biochimique et biologique. Ce sujet passionnant explore actuellement des phénomènes biologiques variés comme l'adhésion cellulaire [56], leur différenciation [28], ou encore la morphogénèse des tissus ou des agrégats biologiques [29]. La compréhension des phénomènes de mécanotransduction a des enjeux sociétaux majeurs. Par exemple, l'action de la force du vent sur les plantes modifie sa morphologie de croissance, avec des implications agronomiques considérables [7]. Les différents types de contraintes de l'écoulement sanguin sur les cellules endothéliales conditionnent le développement de l'athérosclérose [16]. Les forces exercées sur les colonies bactériennes modifient leur structure et leur fonction et peuvent moduler leur croissance [52, 34].

Mon laboratoire d'accueil, le LCP-A2MC, est structuré en trois grandes équipes (physique, nanomatériaux et chimie) résultant de la fusion de plusieurs laboratoires qui existaient auparavant. Le projet scientifique du laboratoire au moyen terme cherche à développer les liens internes et il prévoit une collaboration entre les équipes de physique et de chimie pour l'étude de la mécanotransduction, dans laquelle je participerai pour le côté physique. Dans le cadre de ce projet, nous appliquerons nos ressources expérimentales en physique pour exercer une large gamme de profils de force contrôlés, de type magnétique ou microfluidique, qui pourraient être appliqués aux cellules. L'équipe de physique à laquelle j'appartiens apportera également son expertise en modélisation théorique et en simulation numérique. Cet ensemble de compétences en physique permettra d'adresser une question fondamentale qui se pose dans le domaine de la mécanotransduction : comment les cellules sentent (ou pas) les différents types de force ? La réponse cellulaire est-elle monotone avec l'intensité de la force ou y a-t-il des effets de seuil ? Les cellules répondent-elles à un certain niveau de force, ou bien de contrainte, ou encore de déformation ? Quid des échelles spatiales et temporelles des forces appliquées ? Côté chimie, via sa plateforme et les chercheurs qui la composent, le LCP-A2MC est doté de spectrométrie de masse très haute résolution qui permettra d'explorer le contenu cellulaire pour mesurer et comprendre l'impact des stimuli. Étant donné l'absence d'activité expérimentale en biologie au LCP-A2MC, le développement de ce projet mécanotransduction aura pour première étape la recherche de proches collaborations avec des laboratoires locaux. Plusieurs partenaires lorrains potentiels ont été identifiés : le L2CM pour des applications sur les bactéries (plateforme ABC) ou les levures, le LIEC pour des applications environnementales, l'INRA (interactions hôtes-pathogènes) ou enfin CITHEFOR pour les maladies cardiovasculaires.

3.2 Biophysique

En parallèle des travaux de recherche menées localement, je continue mes travaux de modélisation en biophysique avec des collaborateurs expérimentateurs dans d'autres institutions. Ces travaux sont essentiellement pilotés par les questions posées par les expériences, bien que la modélisation théorique permette souvent de diriger les questions expérimentales. À l'échelle tissulaire, je poursuis les travaux sur les agrégats cellulaires et des systèmes proches. À l'échelle cellulaire, je continue à travailler sur la modélisation des tunnels transcellulaires et j'ai démarré des nouveaux travaux de modélisation de la migration cellulaire. En particulier, suite à l'obtention d'un financement ANR cette année, avec mes collaborateurs nous entamons un projet de 4 ans sur la physique des lymphocytes.

3.2.1 Physique des organoïdes

Je collabore actuellement avec l'équipe de Daniel Riveline à l'IGBMC (Université de Strasbourg) pour proposer des modèles théoriques des organoïdes *in vitro* étudiés dans leur laboratoire [64], qui constituent des modèles puissants pour l'étude de l'embryogenèse ainsi que pour le développement de l'ingénierie tissulaire. Nous transposons le cadre théorique développé pour l'étude des agrégats cellulaires et basé sur des analogies avec la matière molle aux spécificités morphologiques et biophysiques de ces organoïdes.

3.2.2 Biomicrofluidique

Avec l'équipe du Prof. Marcos à l'université NTU du Singapour, nous continuons à développer des systèmes de microfluidique qui permettent d'appliquer des écoulements au sein d'un agrégat cellulaire, modélisant ainsi l'écoulement interstitiel dans une tumeur. Nos recherches actuelles portent sur le rôle des protéines d'adhésion intercellulaire (cadhérines) et des protéines d'adhésion cellule-matrice. Nous modulons l'expression de ces protéines dans les agrégats, afin d'étudier leur effet sur l'écoulement (perméabilité, fracture). On observe une dépendance complexe entre l'énergie requise pour induire la fracture et l'intensité des adhésions. La résistance de l'agrégat à la fracture augmente sensiblement avec la densité de cadhérines dans le régime de forts écoulements (où l'on observe une rupture fragile). Cependant, l'influence des cadhérines est sensiblement moindre pour la fracture ductile sous écoulement plus faible.

3.2.3 Tunnels transcellulaires

Avec l'équipe de E. Lemichez (Institut Pasteur, Paris) nous poursuivons nos études sur la dynamique de formation de tunnels transcellulaires (TEMs). Notre dernière étude, qui arrive à son achèvement, investigate le rôle des invaginations appelées *caveolæ* sur la dynamique d'ouverture des TEMs. Ce sujet a constitué le sujet de la thèse de Camille Morel (Institut Pasteur), dans le cadre de laquelle nous avons développé une conceptualisation théorique, en collaboration également avec Cécile Leduc (Institut Jacques Monod). La thèse de C. Morel étudiait la dynamique de formation des TEMs dans des cellules endothéliales où l'expression de différentes protéines constitutives des caveolæ est silencieuse : caveoline 1 et cavine. C. Morel a identifié un rôle différencié de ces deux protéines sur la dynamique d'ouverture des TEMs, beaucoup plus importante dans le cas de la caveoline. En combinant les observations expérimentales avec la modélisation physique, nous concluons que la caveoline contrôle la dynamique des TEMs via une modification de la tension de membrane et de la rigidité de courbure, ce qui est corroboré par une mesure directe de ces propriétés [63].

3.2.4 Migration cellulaire

J'entretiens des échanges réguliers avec les expérimentateurs du laboratoire LadHyX de l'École Polytechnique impliqués dans la thématique « Mécanique et Systèmes Vivants » de ce laboratoire, notamment avec Abdul Barakat, Avin Babataheri, Julien Husson et Gabriel Amselem. Globalement, nos collaborations portent sur la caractérisation mécanique des cellules et sur la modélisation de la migration cellulaire individuelle ou collective. Depuis 2021 je co-dirige la thèse d'Aude Sagnimorte, dirigée par Avin Babataheri. Cette thèse porte sur la mécanique des pericytes, des cellules contractiles du système vasculaire qui participent à la régulation de l'écoulement [20]. À l'aide de techniques de microfabrication de fibres molles [11], nous cherchons à mesurer la contractilité des pericytes. Nous nous intéressons également à leur dynamique de migration, notamment dans le cadre de l'angiogenèse, que nous étudions dans des expériences modèles *in vitro* qui utilisent des micromotifs de protéines de la matrice extracellulaire déposés sur un substrat 2D, et qui permettent d'étudier la dynamique cellulaire sous confinement.

3.2.5 Cellules immunitaires

Les réponses des systèmes vivants aux entrées externes sont étonnamment rapides et robustes. Cette réactivité a récemment été attribuée au fait que les systèmes vivants sont en état de criticité, prêts à passer d'un état méta-stable à un autre [62, 65]. Bien que l'idée soit extrêmement séduisante du point de vue de la physique, il y a un manque d'exemples biologiques spécifiques où des phénomènes caractéristiques de la criticité ont été identifiés et quantifiés. En collaboration avec mes collègues expérimentateurs Pierre-Henri Puech (INSERM, Laboratoire d'Adhésion et Inflammation, Marseille ; coordinateur du projet), Julien Husson (LadHyX, Ecole Polytechnique) et Paolo Pierobon (Institut Cochin, Université Paris Cité) nous venons d'obtenir un financement de l'ANR qui nous permettra d'étudier l'activation d'un lymphocyte T (un type crucial de cellule immunitaire) par une

cellule dite présentatrice d'antigène. Il s'agit d'un système biologique fondamental qui présente un comportement critique, qui est en outre sensible aux signaux mécaniques, qui est pertinent pour la biologie cellulaire et l'immunologie et qui est au cœur de notre réponse immunitaire. Ce système implique une communication (chimique et mécanique) entre deux cellules isolées. Notre hypothèse est que les deux cellules sont en état de criticité, c'est-à-dire proches d'une transition de phase, et que leur contrôle mutuel les verrouille à un point critique auto-organisé. Mes collaborateurs sont des expérimentateurs experts dans la biophysique des cellules immunitaires qui maîtrisent différentes techniques expérimentales de pointe. J'apporterai le développement d'une conceptualisation théorique qui permette d'interpréter les expériences dans le cadre d'un comportement critique, ainsi que des modèles théoriques pour relier la physique aux différentes échelles du problème, moléculaire et cellulaire.

Références bibliographiques

- [1] H. Abdi, R. Soheilian, R. M. Erb, and C. E. Maloney. Paramagnetic colloids: Chaotic routes to clusters and molecules. *Phys. Rev. E*, 97:032601, 2018. doi:10.1103/PhysRevE.97.032601.
- [2] R. Bar-Ziv and E. Moses. Instability and “pearling” states produced in tubular membranes by competition of curvature and tension. *Phys. Rev. Lett.*, 73:1392–1395, 1994. doi:10.1103/PhysRevLett.73.1392.
- [3] M. Basan, J.-F. Joanny, J. Prost, and T. Risler. Undulation instability of epithelial tissues. *Phys. Rev. Lett.*, 106:158101, 2011. doi:10.1103/PhysRevLett.106.158101.
- [4] G. Beaune, T. V. Stirbat, N. Khalifat, O. Cochet-Escartin, S. Garcia, V. V. Gurchenkov, M. P. Murrell, S; Dufour, D. Cuvelier, and F. Brochard-Wyart. How cells flow in the spreading of cellular aggregates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 111:8055–8060, 2014. doi:10.1073/pnas.1323788111.
- [5] S. L. Biswal and A. P. Gast. Rotational dynamics of semiflexible paramagnetic particle chains. *Phys. Rev. E*, 69:041406, 2004. doi:10.1103/PhysRevE.69.041406.
- [6] L. Boyer, A. Doye, M. Rolando, G. Flatau, P. Munro, P. Gounon, R. Clément, C. Pulcini, M. R. Popoff, A. Mettouchi, L. Landraud, O. Dussurget, and E. Lemichez. Induction of transient macroapertures in endothelial cells through RhoA inhibition by *Staphylococcus aureus* factors. *J. Cell Biol.*, 173:809–819, 2006. doi:10.1083/jcb.200509009.
- [7] J. Braam. In touch: plant responses to mechanical stimuli. *New Phytol.*, 165:373–389, 2005. doi:10.1111/j.1469-8137.2004.01263.x.
- [8] F. Brochard-Wyart, D. Quéré, and P.-G. de Gennes. *Capillarity and Wetting Phenomena: Drops, Bubbles, Pearls, Waves*. Springer, 2003. doi:10.1007/978-0-387-21656-0.
- [9] B. Brunel, G. Beaune, U. Nagarajan, S. Dufour, F. Brochard-Wyart, and F. M. Winik. Nanostickers for cells: a model study using cell-nanoparticle hybrid aggregates. *Soft Matter*, 12:7902–7907, 2016. doi:10.1039/C6SM01450J.
- [10] T. N. Buckley. The control of stomata by water balance. *New Phytol.*, 168:275–292, 2005. doi:10.1111/j.1469-8137.2005.01543.x.
- [11] J. Cappello, M. Bechert, C. Duprat, O. du Roure, F. Gallaire, and A. Lindner. Transport of flexible fibers in confined micro-channels. *Phys. Rev. Fluids*, 4:034202, 2019. doi:10.1103/PhysRevFluids.4.034202.
- [12] C. G. Caro, J. M. Fitz-Gerald, and R. C. Schroter. Arterial wall shear and distribution of early atheroma in man. *Nature*, 223:1159–1161, 1969. doi:10.1038/2231159a0.
- [13] S. S. N. Chari, C. Dasgupta, and P. K. Maiti. Scalar activity induced phase separation and liquid-solid transition in a Lennard-Jones system. *Soft Matter*, 15:7275–7285, 2019. doi:10.1039/C9SM00962K.
- [14] S. Childress and R. Dudley. Transition from ciliary to flapping mode in a swimming mollusc: flapping flight as a bifurcation in Re_w . *J. Fluid Mech.*, 498:257–288, 2004. doi:10.1017/S002211200300689X.

-
- [15] C. E. Colosqui, J. F. Morris, and H. A. Stone. Hydrodynamically driven colloidal assembly in dip coating. *Phys. Rev. Lett.*, 110(8):188302, 2013. doi:10.1103/PhysRevLett.110.188302.
- [16] G. Dai, M. R. Kaazempur-Mofrad, S. Natarajan, Y. Zhang, S. Vaughn, B. R. Blackman, R. D. Kamm, G. García-Cardena, and M. A. Gimbrone Jr. Distinct endothelial phenotypes evoked by arterial waveforms derived from atherosclerosis-susceptible and -resistant regions of human vasculature. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 101:14871–14876, 2004. doi:10.1073/pnas.0406073101.
- [17] G. D’Anna, P. Mayor, A. Barrat, V. Loreto, and F. Nori. Observing brownian motion in vibration-fluidized granular matter. *Nature*, 424:909–912, 2003. doi:10.1038/nature01867.
- [18] P.-G. de Gennes. Fracture d’un adhésif faiblement réticulé. *C. R. Acad. Sci. Paris - Série II*, 307:1949–1953, 1988.
- [19] P.-G. de Gennes. Soft adhesives. *Langmuir*, 12:4497–4500, 1996. doi:10.1021/la950886y.
- [20] C. A. Dessalles, A. Babataheri, and A. I. Barakat. Pericyte mechanics and mechanobiology. *J Cell Sci.*, 134:jcs240226, 2021. doi:10.1242/jcs.240226.
- [21] C. M. Dohmen-Janssen, D. F. Kroekenstoel, W. N. Hassan, and J. S. Ribberink. Phase lags in oscillatory sheet flow: experiments and bed load modelling. *Coastal Eng.*, 46:61–87, 2002. doi:10.1016/S0378-3839(02)00056-X.
- [22] A. C. Doran and C. A. Meller, N. McNamara. Role of smooth muscle cells in the initiation and early progression of atherosclerosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 28:812–819, 2008. doi:10.1161/ATVBAHA.107.159327.
- [23] F. D. Dos Santos and T. Ondarçuhu. Free-running droplets. *Phys. Rev. Lett.*, 75:2972, 1995. doi:10.1103/PhysRevLett.75.2972.
- [24] S. Douezan and F. Brochard-Wyart. Active diffusion-limited aggregation of cells. *Soft Matter*, 8:784–788, 2012. doi:10.1039/C1SM06399E.
- [25] S. Douezan, K. Guevorkian, R. Naouar, S. Dufour, D. Cuvelier, and F. Brochard-Wyart. Spreading dynamics and wetting transition of cellular aggregates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 108:7315–7320, 2011. doi:10.1073/pnas.1018057108.
- [26] T. G. Drake and J. Calantoni. Discrete particle model for sheet flow sediment transport in the nearshore. *J. Geophys. Res.*, 106:19859–19868, 2001. doi:10.1029/2000JC000611.
- [27] G. Duclos, C. Blanch-Mercader, V. Yashunsky, G. Salbreux, J.-F. Joanny, J. Prost, and P. Silberzan. Spontaneous shear flow in confined cellular nematics. *Nat. Phys.*, 14:728–732, 2018. doi:10.1038/s41567-018-0099-7.
- [28] A. J. Engler, S. Sen, H. L. Sweeney, and D. E. Discher. Matrix elasticity directs stem cell lineage specification. *Cell*, 126:677–689, 2006. doi:10.1016/j.cell.2006.06.044.
- [29] E. Farge. Mechanotransduction in development. *Curr. Top. Dev. Biol.*, 95:243–265, 2011. doi:10.1016/B978-0-12-385065-2.00008-6.
- [30] E. G. Fedorov and T. Shemesh. Physical model for stabilization and repair of trans-endothelial apertures. *Biophys. J.*, 112:388–397, 2017. doi:10.1016/j.bpj.2016.11.3207.
- [31] R. Foty. A simple hanging drop cell culture protocol for generation of 3D spheroids. *J. Vis. Exp.*, 51:e2720, 2011. doi:10.3791/2720.
- [32] J. Frenkel. Viscous flow of crystalline bodies under the action of surface tension. *J. Phys.*, 9:385, 1945.

- [33] R. Gordon, N. S. Goel, M. S. Steinberg, and L. L. Wiseman. A rheological mechanism sufficient to explain the kinetics of cell sorting. *J. Theor. Biol.*, 37:43–73, 1972. doi:10.1016/0022-5193(72)90114-2.
- [34] M. A. A. Grant, B. Waclaw, R. J. Allen, and P. Cicute. The role of mechanical forces in the planar-to-bulk transition in growing *Escherichia coli* microcolonies. *J. R. Soc. Interface*, 11:20140400, 2014. doi:10.1098/rsif.2014.0400.
- [35] A. Y. Grosberg and J.-F. Joanny. Nonequilibrium statistical mechanics of mixtures of particles in contact with different thermostats. *Phys. Rev. E*, 92:032118, 2015. doi:10.1103/PhysRevE.92.032118.
- [36] K. Guevorkian, F. Brochard-Wyart, and D. Gonzalez-Rodriguez. Chapter 8 - Flow dynamics of 3D multicellular systems into capillaries. In Ivana Pajic-Lijakovic and Elias H Barriga, editors, *Viscoelasticity and Collective Cell Migration*, pages 193–223. Academic Press, 2021. doi:10.1016/B978-0-12-820310-1.00008-2.
- [37] K. Guevorkian, M. J. Colbert, M. Durth, S. Dufour, and F. Brochard-Wyart. Aspiration of biological viscoelastic drops. *Phys. Rev. Lett.*, 104:218101, 2010. doi:10.1103/PhysRevLett.104.218101.
- [38] M. Han, S. Granick, and E. Luijten. Effective temperature concept evaluated in an active colloid mixture. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 114:7513–7518, 2017. doi:10.1073/pnas.1706702114.
- [39] J. Happel and H. Brenner. *Low Reynolds Number Hydrodynamics*. Prentice-Hall, 1965. doi:10.1007/978-94-009-8352-6.
- [40] C.-H. Heldin, K. Rubin, K. Pietras, and A. Östman. High interstitial fluid pressure – An obstacle in cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer*, 4:806–813, 2004. doi:doi.org/10.1038/nrc1456.
- [41] W. Helfrich and R. M. Servuss. Undulations, steric interaction and cohesion of fluid membranes. *Il Nuovo Cimento*, 3:137–151, 1984. doi:doi.org/10.1007/BF02452208.
- [42] S. M. Henderson, J. S. Allen, and P. A. Newberger. Nearshore sandbar migration predicted by an eddy-diffusive boundary layer model. *J. Geophys. Res.*, 109:C06024, 2004. doi:10.1029/2003JC002137.
- [43] S. J. Hirst. Airway smooth muscle cell culture: application to studies of airway wall remodelling and phenotype plasticity in asthma. *Eur. Resp. J.*, 9:808–820, 1996. doi:10.1183/09031936.96.09040808.
- [44] F. Hoefel and S. Elgar. Wave-induced sediment transport and sandbar migration. *Science*, 299:1885–1887, 2003. doi:10.1126/science.1081448.
- [45] T.-J. Hsu, S. Elgar, and R. T. Guza. Wave-induced sediment transport and onshore sandbar migration. *Coastal Eng.*, 53:817–824, 2006. doi:10.1016/j.coastaleng.2006.04.003.
- [46] R. Jahn and R. H. Scheller. SNAREs – engines for membrane fusion. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 7:631–643, 2006. doi:10.1038/nrm2002.
- [47] K. Jakab, B. Damon, O. Marga, F. and Doaga, V. Mironov, I. Kosztin, R. Markwald, and G. Forgacs. Relating cell and tissue mechanics: Implications and applications. *Dev. Dyn.*, 237:2438–2449, 2008. doi:10.1002/dvdy.21684.
- [48] K. L. Johnson. *Contact Mechanics*. Cambridge University Press, 1985. doi:10.1017/CB09781139171731.
- [49] K. L. Johnson, K. Kendall, and A. D. Roberts. Surface energy and the contact of elastic solids. *Proc. R. Soc. London A Math. Phys. Sci.*, 324:301–313, 1971. doi:10.1098/rspa.1971.0141.

-
- [50] S. Jung, C. Clanet, and J. W. M. Bush. Capillary instability on an elastic helix. *Soft Matter*, 10:3225–3228, 2014. doi:10.1039/C3SM52629A.
- [51] N. C. Kaplan, N. Wu, S. Mandre, J. Aizenberg, and L. Mahadevan. Dynamics of evaporative colloidal patterning. *Phys. Fluids*, 27:092105, 2015. doi:10.1063/1.4930283.
- [52] J. Kim, H.-S. Kim, S. Han, J.-Y. lee, J.-E. Oh, S. Chung, and H.-D. Park. Hydrodynamic effects on bacterial biofilm development in a microfluidic environment. *Lab Chip*, 13:1846–1849, 2013. doi:10.1039/c3lc40802g.
- [53] D. B. King. *Studies in oscillatory flow bedload sediment transport*. PhD thesis, University of California, San Diego, 1991. URL: <https://escholarship.org/uc/item/491653vx>.
- [54] D. L. Koch and Hill R. J. Inertial effects in suspension and porous-media flows. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 33:619–647, 2001. doi:10.1146/annurev.fluid.33.1.619.
- [55] K. Kruse, J.-F. Joanny, F. Jülicher, J. Prost, and K. Sekimoto. Generic theory of active polar gels: a paradigm for cytoskeletal dynamics. *Eur. Phys. J. E*, 16:5–16, 2005. doi:10.1140/epje/e2005-00002-5.
- [56] B. Ladoux and A. Nicolas. Physically based principles of cell adhesion mechanosensitivity in tissues. *Rep. Prog. Phys.*, 75:116601, 2012. doi:10.1088/0034-4885/75/11/116601.
- [57] E. Lauga. Continuous breakdown of Purcell’s scallop theorem with inertia. *Phys. Fluids*, 19:061703, 2007. doi:10.1063/1.2738609.
- [58] O. S. Madsen and W. D. Grant. Quantitative description of sediment transport by waves. In ASCE, editor, *Proceedings of the 15th International Conference on Coastal Engineering*, pages 1093–1112, 1976. doi:10.9753/icce.v15.64.
- [59] S. Melle and J. E. Martin. Chain model of a magnetorheological suspension in a rotating field. *J. Chem. Phys.*, 118:9875–9881, 2003. doi:10.1063/1.1570817.
- [60] R. Messina, S. Aljawhari, L. Bécu, J. Schockmel, G. Lumay, and N. Vandewalle. Quantitatively mimicking wet colloidal suspensions with dry granular media. *Sci. Rep.*, 5:10348, 2015. doi:10.1038/srep10348.
- [61] F. Michel and M. E. R. Shanahan. Cinétique de l’expérience JKR. *C. R. Acad. Sci. Série II*, 310:17–20, 1990.
- [62] T. Mora and W. Bialek. Are biological systems poised at criticality? *J. Stat. Phys.*, 144:268–302, 2011. doi:10.1007/s10955-011-0229-4.
- [63] C Morel, E. Lemerle, F.-C. Tsai, T. Obadia, N. Srivastava, M. Marechal, A. Salles, M. Albert, C. Stefani, C. Lamaze, S. Vassilopoulos, M. Piel, P. Bassereau, D. Gonzalez-Rodriguez, C. Leduc, and E. Lemichez. Caveolae govern plasma membrane mechanics to protect cells against EDIN B-induced transcellular tunnel formation and lethality from *S. aureus* septicemia. *BioRxiv*, 2022.09.27.509635, 2022. doi:10.1101/2022.09.27.50963.
- [64] M. Mukenhirn, C.-H. Wang, T. Guyomar, M. J. Bovyn, M. F. Staddon, L. Maraspini, R. ande Lu, C. Martin-Lemaitre, M. Sano, T. Hiraiwa, D. Riveline, and A. Honigmann. Tight junctions regulate lumen morphology via hydrostatic pressure and junctional tension. *BioRxiv*, 2023.05.23.541893, 2023. doi:10.1101/2023.05.23.541893.
- [65] M. A. Muñoz. Colloquium: Criticality and dynamical scaling in living systems. *Rev. Mod. Phys.*, 90:031001, 2018. doi:10.1103/RevModPhys.90.031001.
- [66] P. Munro, M. Benchetrit, M.-A. Nahori, C. Stefani, R. Clément, J.-F. Michiels, L. Landraud, O. Dussurget, and E. Lemichez. The *Staphylococcus aureus* epidermal cell differentiation inhibitor toxin promotes formation of infection foci in a mouse model of bacteremia. *Infect. Immun.*, 78:3404–3411, 2010. doi:10.1128/IAI.00319-10.

- [67] P. Nielsen. *Coastal Bottom Boundary Layers and Sediment Transport*, volume 4 of *Advanced Series on Ocean Engineering*. World Scientific, 1992. doi:doi.org/10.1142/1269.
- [68] S. B. Nilsson, C. H. Hertz, and S. Falk. On the relation between turgor pressure and tissue rigidity. II. Theoretical calculations on model systems. *Physiol. Plant.*, 11:818–837, 1958. doi:10.1111/j.1399-3054.1958.tb08275.x.
- [69] P. S. Nobel. *Physicochemical and Environmental Plant Physiology, Fifth Edition*. Academic Press, 2020. doi:10.1016/C2018-0-04662-9.
- [70] C. S. Palmer, L. D. Osellame, D. Stojanovski, and M. T. Ryan. The regulation of mitochondrial morphology: Intricate mechanisms and dynamic machinery. *Cell. Signal.*, 23:1534–1545, 2011. doi:10.1016/j.cellsig.2011.05.021.
- [71] I. Petousis, H. Homburg, R. Derks, and A. Dietzel. Transient behaviour of magnetic micro-bead chains rotating in a fluid by external fields. *Lab Chip*, 7:1746–1751, 2007. doi:10.1039/B713735B.
- [72] M. Pinot, S. Vanni, S. Pagnotta, S. Lacas-Gervais, L.-A. Payet, T. Ferreira, R. Gautier, B. Goud, B. Antony, and H. Barelli. Polyunsaturated phospholipids facilitate membrane deformation and fission by endocytic proteins. *Science*, 345:693–697, 2014. doi:10.1126/science.1255288.
- [73] J. Plateau. *Statique Expérimentale et Théorique des Liquides Soumis aux Seules Forces Moléculaires*. Gauthier-Villars, 1873.
- [74] L. Prandtl. Bericht über Untersuchungen zur ausgebildeten Turbulenz. *Zeitschrift für Angewandte Mathematik und Mechanik*, 5:136–139, 1925. doi:10.1002/zamm.19250050212.
- [75] E. M. Purcell. Life at low Reynolds number. *Am. J. Phys.*, 45:3–11, 1977. doi:10.1119/1.10903.
- [76] J. W. S. Rayleigh. On the instability of jets. *Proc. London Math. Soc.*, s1-10:4–13, 1878. doi:10.1112/plms/s1-10.1.4.
- [77] C. Redon, F. Brochard-Wyart, and F. Rondelez. Dynamics of dewetting. *Phys. Rev. Lett.*, 66:715, 1991. doi:10.1103/PhysRevLett.66.715.
- [78] J. S. Ribberink. Bed-load transport for steady flows and unsteady oscillatory flows. *Coastal Eng.*, 34:59–82, 1998. doi:10.1016/S0378-3839(98)00013-1.
- [79] J. S. Ribberink and A. A. Al-Salem. Sediment transport in oscillatory boundary layers in cases of rippled beds and sheet flow. *J. Geophys. Res.*, 99:127707–12727, 1994. doi:10.1029/94JC00380.
- [80] P. L. Ryan, R. A. Foty, J. Kohn, and M. L. Steinberg. Tissue spreading on implantable substrates is a competitive outcome of cell-cell vs. cell-substratum adhesivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98:4323–4327, 2001. doi:10.1073/pnas.071615398.
- [81] A. E. Sahmoun, L. D. Case, S. Chavour, S. Kareem, and G. G. Schwartz. Hypertension and risk of brain metastasis from small cell lung cancer: A retrospective follow-up study. *Anticancer Res.*, 24:3115–3120, 2004. URL: <https://ar.iiarjournals.org/content/24/5B/3115>.
- [82] O. Sandre, L. Moreaux, and F. Brochard-Wyart. Dynamics of transient pores in stretched vesicles. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 96:10591–10596, 1999. doi:10.1073/pnas.96.19.10591.
- [83] F. Saulnier, T. Ondarçuhu, A. Aradian, and E. Raphaël. Adhesion between a viscoelastic material and a solid surface. *Macromolecules*, 37(3):1067–1075, 2004. doi:10.1021/ma021759t.

- [84] E.-M. Schötz, R. D. Burdine, F. Jülicher, M. S. Steinberg, C.-P. Heisenberg, and R. A. Foty. Quantitative differences in tissue surface tension influence zebrafish germ layer positioning. *HFSP J.*, 2:42–56, 2008. doi:doi.org/10.2976/1.2834817.
- [85] P. Sens and J. Plastino. Membrane tension and cytoskeleton organization in cell motility. *J. Phys. Condens. Matter*, 27:273103, 2015. doi:10.1088/0953-8984/27/27/273103.
- [86] A. C. Shieh and M. A. Swartz. Regulation of tumor invasion by interstitial fluid flow. *Phys. Biol.*, 8:015012, 2011. doi:10.1088/1478-3975/8/1/015012.
- [87] O. Shynlova, A. Oldenhof, A. Dorogin, Q. Xu, J. Mu, N. Nashman, and S. L. Lye. Myometrial apoptosis: Activation of the caspase cascade in the pregnant rat myometrium at midgestation. *Biol. Reprod.*, 74:839–849, 2006. doi:10.1095/biolreprod.105.048124.
- [88] J. Solon, A. Kaya-Copur, J. Colombelli, and D. Brunner. Pulsed forces timed by a ratchet-like mechanism drive directed tissue movement during dorsal closure. *Cell*, 137(7):1331–1342, 2009. doi:10.1016/j.cell.2009.03.050.
- [89] T. V. Stirbat, A. Mgharbel, S. Bodenec, K. Ferri, H. C. Mertani, J.-P. Rieu, and H. Delanoë-Ayari. Fine tuning of tissues’ viscosity and surface tension through contractility suggests a new role for α -catenin. *PLoS One*, 8:e52554, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0052554.
- [90] H. A. Stone and D. T. Samuel. Propulsion of microorganisms by surface distortions. *Phys. Rev. Lett.*, 77:4102–4104, 1996. doi:10.1103/PhysRevLett.77.4102.
- [91] H. Tabuteau, S. Mora, M. Ciccotti, C.-Y. Hui, and C. Ligoure. Propagation of a brittle fracture in a viscoelastic fluid. *Soft Matter*, 7:9474–9483, 2011. doi:10.1039/C1SM06024D.
- [92] L. Tadrist, M. Saudreau, and E. de Langre. Wind and gravity mechanical effects on leaf inclination angles. *J. Theor. Biol.*, 341:9–16, 2014. doi:10.1016/j.jtbi.2013.09.025.
- [93] P. Tierno, R. Muruganathan, and T. M. Fischer. Viscoelasticity of dynamically self-assembled paramagnetic colloidal clusters. *Phys. Rev. Lett.*, 98(2):028301, jan 2007. doi:10.1103/physrevlett.98.028301.
- [94] J. Trowbridge and O. S. Madsen. Turbulent wave boundary layers. Part 2. Second-order theory and mass transport. *J. Geophys. Res.*, 89:7999–8007, 1984. doi:10.1029/JC089iC05p07999.
- [95] M.-C. Tsai, L. Fleuriot, S. Janel, D. Gonzalez-Rodriguez, C. Morel, A. Mettouchi, D. Debayle, S. Dallongeville, J.-C. Olivo-Marin, B. Antonny, F. Lafont, E. Lemichez, and H. Barrelli. DHA-containing phospholipids control membrane fusion and transcellular tunnel dynamics. *J. Cell Sci.*, 135:jcs259119, 2022. doi:10.1242/jcs.259119.
- [96] A. Tuzet, A. Perrier, and R. Leuning. A coupled model of stomatal conductance, photosynthesis and transpiration. *Plant Cell Environ.*, 26:1097–1116, 2003. doi:10.1046/j.1365-3040.2003.01035.x.
- [97] J. J. van der Werf, J. J. L. M. Schretlen, J. S. Ribbering, and T. O’Donoghue. Database of full-scale laboratory experiments on wave-driven sand transport processes. *Coast. Eng.*, 56:726–732, 2009. doi:10.1016/j.coastaleng.2009.01.008.
- [98] E. Villermaux. Fragmentation. *Annu. Rev. Fluid Mech.*, 39:419–446, 2007. doi:10.1146/annurev.fluid.39.050905.110214.
- [99] Helfrich W. Out-of-plane fluctuations of lipid bilayers. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 30:841–842, 1975. doi:10.1515/znc-1975-11-1230.
- [100] A. Watanabe and S. Sato. A sheet-flow transport rate formula for asymmetric, forward-leaning waves and currents. In World Scientific, editor, *Proceedings of the 29th International Conference on Coastal Engineering*, pages 1703–1714, 2004. doi:10.1142/9789812701916_0136.

- [101] L. M. Westrate, J. A. Drocco, K. R. Martin, W. S. Hlavacek, and J. P. MacKeigan. Mitochondrial morphological features are associated with fission and fusion events. *PLoS One*, 9:e95265, 2014. doi:10.1371/journal.pone.0095265.
- [102] A. K. Yip, K. Iwasaki, C. Ursekar, H. Machiyama, M. Saxena, H. Chen, I. Harada, K.-H. Chiam, and Y. Sawada. Cellular response to substrate rigidity is governed by either stress or strain. *Biophys. J.*, 104:19–29, 2013. doi:10.1016/j.bpj.2012.11.3805.
- [103] F. Zamponi, F. Bonetto, L. F. Cugliandolo, and J. Kurchan. A fluctuation theorem for non-equilibrium relaxational systems driven by external forces. *J. Stat. Mech.: Theory Exp.*, 2005:P09013, 2005. doi:10.1088/1742-5468/2005/09/P09013.
- [104] A. Zosel. Adhesion and tack of polymers: Influence of mechanical properties and surface tensions. *Colloid & Polymer Sci*, 263:541–553, 1985. doi:10.1007/BF01421887.