

FICHE DE POSTE – CDD DOCTORANT

COMPOSANTE ET SERVICE	INSTITUT PPRIME – UNIVERSITE DE POITIERS
Dates de CDD :	Du 01/10/2025 au 31/09/2028 (36 mois) Département / équipe : Département Génie Mécanique et Systèmes Complexes (GMSC), équipe Photomécanique et Mécanique Expérimentale (PEM)
ENCADRANTS de Thèse	Directeur de Thèse : Nom/Prénom : arnaud.germaneau@univ-poitiers.fr Co-encadrant : Nom/ Prénom : laetitia.caille@univ-poitiers.fr
INTITULE DU POSTE	Doctorant Contractuel
LOCALISATION DU POSTE	SP2MI – 86360 CHASSENEUIL DU POITOU
Titre de l'annonce (Court)	Une nouvelle approche par méthode inverse pour l'identification 3D : une extension à la biomécanique cellulaire
DIPLOMES	Master (Ingénierie de Conception, Mécanique, Mathématiques et Applications)
PROJET DE RECHERCHE	Nom : ANR InvABio n° Eotp : E397CR24

CONTEXTE ET MISSION

La thèse s'inscrit dans le projet ANR InvABio. Le contexte et la description du sujet de thèse se trouvent ci-dessous.

DESCRIPTION DU SUJET DE THÈSE

Contexte de l'étude et résultats antérieurs :

Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes et les plus agressives chez l'adulte. Ces tumeurs sont caractérisées par la présence de cellules invasives à leur périphérie qui peuvent se disséminer dans le tissu cérébral environnant, ce qui est responsable de leur létalité associée aux récives. La capacité des cellules de glioblastome à infiltrer le tissu cérébral au sein de la matrice extracellulaire (MEC) a été liée à la formation d'invadopodes [1].

Essentielles au processus invasif, ces protubérances membranaires sont des structures micrométriques capables de dégrader la MEC par la sécrétion de protéases. Les invadopodes croissent et pénètrent dans la MEC par l'extension du cytosquelette d'actine, favorisée par l'interaction de protéines intracellulaires [2]. La cinétique de leur développement est donc influencée par l'expression de ces protéines intracellulaires mais aussi par la rigidité et la densité de la MEC qui favorise sa dégradation [3]. Le processus d'invasion tumorale et le comportement de ces structures doivent donc être abordés par une approche à la fois biochimique et biomécanique, la biochimie permettant d'identifier les molécules impliquées et la biomécanique permettant de quantifier et d'analyser leurs impacts mécaniques.

Cependant, en raison du manque d'informations à l'interface cellule-MEC, le problème biomécanique représentant la croissance cellulaire par la formation d'invadopodes est mal posé. Depuis plusieurs années, diverses techniques d'identification des paramètres multiphysiques ont été mises au point, en particulier pour caractériser le comportement mécanique des matériaux et des structures. Plusieurs stratégies d'identification basées sur des mesures de champs ont été développées [4-8], mais leur application aux données expérimentales n'est pas toujours optimale. Les mesures de champs potentiellement partielles sont généralement sujettes au bruit et les conditions aux limites sont souvent mal connues. La gestion des conditions aux limites est un défi pour les méthodes d'identification, car le déplacement et la distribution des contraintes sont rarement connus sur l'ensemble des frontières. Une approche numérique basée sur une méthode inverse, la méthode de régularisation évanescence [9-11], a été développée pour identifier les conditions aux limites à partir de mesures de champs par corrélation d'images numériques (DIC). La distribution des contraintes le long de la limite où la charge est appliquée permet d'obtenir un module de rigidité équivalent du matériau étudié. Les paramètres du matériau identifiés ne permettent de donner qu'une réponse macroscopique de la structure bidimensionnelle (2D) puisque la loi de comportement linéaire postulée est celle d'un matériau homogène.

Travaux antérieurs :

Des travaux préliminaires ont été réalisés dans notre laboratoire, en collaboration avec le laboratoire de biologie CoMeT de l'Université de Poitiers, avec la culture de cellules humaines de glioblastome, la mesure de champs cinématiques par corrélation de volumes numériques (DVC) à partir d'images volumiques de microscopie confocale de cellules de glioblastome [12]. Des expériences à cette échelle d'observation associées à des mesures de grandeurs cinématiques représentent un défi important pour caractériser la transformation de la matière et les interactions entre structures cellulaires. Il est également prévu de réaliser une modélisation numérique de la géométrie à l'aide de techniques de traitement et de segmentation d'images 3D pour prédire le comportement des structures à l'échelle cellulaire [13,14]. Cependant, la construction d'un modèle utilisable par la méthode des éléments finis nécessite une bonne connaissance des conditions aux limites.

Nous avons développé un outil qui permet la reconstruction des champs cinématiques et l'identification des conditions aux limites à partir de mesures de champs 2D sur un matériau homogène [10]. La méthode inverse développée est la méthode de régularisation évanescence et la méthode des solutions fondamentales (MFS) [10] ou la méthode des éléments finis (FEM) sont utilisées pour discrétiser l'espace des solutions de l'équation d'équilibre qui régit le problème d'élasticité. La méthode inverse a déjà été appliquée à des cas 3D pour des problèmes acoustiques régis par l'équation de Helmholtz [15].

Nous étendrons le champ d'application de la méthode de régularisation évanescence, qui permet de compléter les champs mesurés et d'identifier les conditions aux limites à partir de mesures incomplètes, à la biologie cellulaire.

Travaux de thèse envisagés :

Cette thèse vise à développer une nouvelle méthode d'identification basée sur une méthode inverse, qui permettra d'étudier le processus de formation des invadopodes et de quantifier les champs mécaniques nécessaires à leur invasion dans la MEC. La méthode inverse, utilisant la modélisation par éléments finis, devra être mise en œuvre pour des cas volumiques afin de déterminer, à partir des

champs de déplacement de la cellule et de l'ECM, les forces agissant à l'interface cellule-ECM pendant la formation des invadopodes. En plus de l'aspect dimensionnel, l'extension de la méthode prendra en compte le comportement anisotrope hétérogène de la cellule. Ce travail permettra de calculer les forces internes à l'interface cellule-matrice à partir de mesures de champs de déplacement (microscopie confocale et DVC) dans la gélatine, dont le comportement linéaire est connu. Les champs de déplacement de la cellule seront également mesurés, et nous connaissons alors les déplacements et les contraintes à l'interface cellule-matrice.

Cet ensemble de travaux représente des développements fondamentaux de la méthode inverse de régularisation évanescente, avec, d'un point de vue numérique, l'extension de la méthode à l'identification des conditions d'interface à partir des champs cinématiques et l'enregistrement des paramètres matériels d'une structure hétérogène avec une simulation par éléments finis, ainsi que le développement de la procédure d'identification dans des situations 3D. D'un point de vue expérimental, la méthode sera appliquée aux données volumiques issues de la DVC à l'échelle cellulaire. D'un point de vue théorique, les outils actuels pourront être généralisés à des comportements non linéaires tels que celui de la cellule. A partir des conditions aux limites sur une partie de la membrane plasmique de la cellule, une procédure inverse de résolution des problèmes de type Cauchy permettrait de calculer les conditions aux limites en termes de déplacements et de forces sur l'ensemble de l'enveloppe cellulaire. Ce dernier travail ferait partie intégrante d'un développement théorique majeur pour la méthode de régularisation évanescente, qui, à l'heure actuelle, a toujours été appliquée à des matériaux présentant un comportement linéaire [15,16].

Bibliographie

- [1] Murphy D.A. et al., The “ins” and “outs” of Podosomes and Invadopodia: Characteristics, Formation and Function. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2011.
- [2] Chepied A. et al., Involvement of the Gap Junction Protein, Connexin43, in the Formation and Function of Invadopodia in the Human U251 Glioblastoma Cell Line. *Cells*, 2020.
- [3] Parekh A. et al., Sensing and Modulation of Invadopodia across a Wide Range of Rigidities. *Biophysical Journal*, 2011.
- [4] Grédiac M. et al., Virtual fields method. In *Full-field measurements and identification in solid mechanics*, 2012.
- [5] Claire D. et al., Identification of a damage law by using full-field displacement measurements. *Int. J. Dam. Mec.*, 2007.
- [6] Pagnacco E. et al., Inverse strategy from displacement field measurement and distributed forces using FEA. In *2005 SEM annual conference and exposition on experimental and applied mechanics*, 2005.
- [7] Ben Abda A. et al., Reciprocity gap principle and cracks identification algorithms. ENIT-LAMSIN research report, 1999.
- [8] Ben Azzouna M. et al., Robust identification of elastic properties using the modified constitutive relation error. *Computer methods in Applied Mechanics and Engineering*, 2015.
- [9] Caillé L., Méthodes de régularisation évanescente pour la complétion de données, manuscrit de thèse, Université de Caen, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02278743>, 2018.

- [10] Caillé L. et al., MFS fading regularization method for the identification of boundary conditions from partial elastic displacement field data, European Journal of Computational Mechanics, 2018.
- [11] Cimetière A. et al., Solution of the Cauchy problem using iterated Tikhonov regularization, Inverse Problems, 2001.
- [12] Valle V. et al., New Development of Digital Volume Correlation for the Study of Fractured Materials. Exp. Mech., 2019.
- [13] Aubert K. et al., Development of Digital Twins to Optimize Trauma Surgery and Postoperative Management. A Case Study Focusing on Tibial Plateau Fracture. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2021.
- [14] Sensale M. et al., Patient-Specific Finite Element Models of Posterior Pedicle Screw Fixation: Effect of Screw's Size and Geometry. Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 2021.
- [15] Delvare F., An iterative method for the Cauchy problem in linear elasticity with fading regularization effect. Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering, 2010.
- [16] Durand B., Numerical solution of Cauchy problems in linear elasticity in axisymmetric situations. International Journal of Solids and Structures, 2011.

COMPETENCES PRINCIPALES REQUISES

L'étudiant diplômé d'un master en mécanique ou mathématiques appliquées à la mécanique devra avoir des connaissances acquises en mécanique et une aisance avec la programmation numérique.

INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES

COMPLÉMENT

Diplôme requis: Master
Domaine de formation :
 Inscription École Doctorale à l'Université de Poitiers