



HAL
open science

**Modélisation mécanique des tissus biologiques :
application à la croissance des tumeurs solides et à la
reconstruction multiéchelles des propriétés élastiques de
la cuticule d'arthropode**

Safaa Lhadi

► **To cite this version:**

Safaa Lhadi. Modélisation mécanique des tissus biologiques : application à la croissance des tumeurs solides et à la reconstruction multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode. Organisation et fonctions cellulaires [q-bio.SC]. Université de Strasbourg, 2015. Français. NNT : 2015STRAD030 . tel-01331323

HAL Id: tel-01331323

<https://theses.hal.science/tel-01331323>

Submitted on 13 Jun 2016

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.

Ecole Doctorale Mathématiques,
Sciences de l'Information et de l'Ingénieur

Laboratoire ICube UMR 7357

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de

Docteur de l'Université de Strasbourg

Discipline: Sciences de l'Ingénieur

Spécialité : Mécanique des Matériaux

par

Safaa LHADI

**Modélisation mécanique des tissus biologiques:
Application à la croissance des tumeurs solides et à la reconstruction
multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode**

Soutenue publiquement le 21 septembre 2015

Composition du jury :

Directeur de thèse	Pr. REMOND Yves	Université de Strasbourg, CNRS
Co-directeur de thèse	Pr. AHZI Saïd	Université de Strasbourg, CNRS
Rapporteur	Dr. MADEO Angela	MCF (HDR), INSA de Lyon
Rapporteur	Pr. MERCIER Sébastien	LEM3, Université de Lorraine, CNRS

À ma famille,

*et à tous ceux qui m'ont soutenu durant
cette aventure*

*À ma fille Nada née au cours de cette
thèse*

*« Pour ce qui est de l'avenir, il ne s'agit pas de le prévoir
mais de le rendre possible »*

Antoine de Saint Exupéry

Remerciements

Le présent travail a été réalisé au laboratoire des sciences de l'Ingénieur, de l'Informatique et de l'Imagerie (ICube) de l'Université de Strasbourg.

Je tiens tout d'abord à exprimer ma gratitude au professeur Yves Rémond pour avoir dirigé cette thèse et m'avoir accueillie au sein de l'équipe « Matériaux Multiéchelles Biomécanique ». Je tiens particulièrement à le remercier pour ses conseils précieux et pour l'autonomie qu'il m'a accordée dans mon travail.

Je tiens à adresser mes sincères remerciements au professeur Saïd Ahzi, co-directeur de cette thèse pour sa confiance en moi, pour la qualité de ses conseils scientifiques en particulier dans la rédaction des articles scientifiques, son partage des connaissances très avancées sur les modèles micromécaniques, pour sa disponibilité et son écoute.

J'adresse mes remerciements au professeur Sébastien Mercier, Université de Lorraine et au docteur Angela Madeo, maître de conférences (HDR) INSA de Lyon, pour avoir accepté de rapporter et examiner pertinemment ce travail. J'ai eu l'honneur de vous faire partager mes travaux de recherche.

Je souhaite également remercier professeur Jean-Luc Kahn, praticien hospitalier, Faculté de médecine de l'Université de Strasbourg, pour avoir accepté notre invitation, pour son partage de connaissances médicales et pour son appréciation de l'originalité de ce travail.

Un grand merci au docteur Daniel George, maître de conférences (HDR) Université de Strasbourg, membre invité de ma soutenance de thèse, pour sa collaboration et les nombreuses discussions scientifiques.

Je ne saurais oublier de remercier les membres de l'équipe « Matériaux Multiéchelles Biomécanique » pour les nombreuses discussions scientifiques, pour leur amitié et leur sympathie. Merci aux permanents et je commencerai par les deux charmantes dames Siham Touchal (MCF-HDR) et Nadia Bahlouli (Professeur des Universités), merci à Pedro De Magalhaes Correia (MCF), Daniel George (MCF-HDR) et à tous les docteurs-doctorants que j'ai eu la chance de connaître tout au long de ma thèse :

Akbar, Bohayra, Camille, Chrystelle, Hamdi, Kui, Majid, Mathieu, Mehdi, Mossi, Nicolas, Rania, Rodrigue et Wei. Merci également au personnel administratif et technique du laboratoire.

Enfin, je tiens à remercier ma chère famille pour leur soutien et leur présence. Merci à mes parents, pour m'avoir toujours épaulée et encouragée. Un énorme merci à ma mère qui a beaucoup contribué en gardant ma fille Nada née au cours de cette thèse, grâce à toi j'ai pu continuer ma thèse avec beaucoup plus de rassurance. Merci à ma sœur Majda et à mes frères Marouane et Yassine, merci à ma belle-sœur Yousra, pour leur aide volontaire et leur présence très apaisante.

Je terminerai par un grand merci à mon mari Faouzi pour son soutien physique et moral tout au long de cette thèse, pour son encouragement et sa coopération à s'occuper de notre fille pendant les moments où j'étais trop prise par la thèse. Un Gros bisou à toi Nada, ma rosée du matin !

Table des matières

Introduction générale.....	1
Première Partie : Modélisation continue de la croissance tumorale avasculaire	5
Abréviations.....	7
Notations	8
1 Les tumeurs solides : quelques généralités à l'attention du mécanicien.....	11
1.1 Généralités sur les tumeurs solides	11
1.1.1 Définition d'une tumeur	11
1.1.2 Le type histologique d'une tumeur	12
1.1.3 La différenciation tumorale	12
1.1.4 Tumeurs bénignes, et malignes.....	13
1.1.5 La nomenclature des tumeurs	14
1.1.6 Le diagnostic des tumeurs	15
1.1.7 Les traitements.....	16
1.2 Le cancer est un processus multi-étapes	19
1.2.1 La division cellulaire à l'infini	19
1.2.2 Le stade avasculaire.....	20
1.2.3 L'angiogenèse.....	21
1.2.4 L'invasion cellulaire	22
1.2.4.1 Le détachement de la masse tumorale	23
1.2.4.2 La dégradation de la matrice extracellulaire	23
1.2.4.3 La migration des cellules cancéreuses	23
1.3 Le rôle mécanique du microenvironnement sur le développement tumoral	24
1.3.1 Les expérimentations de Helmlinger et al. (1997).....	25
1.3.2 Les expérimentations de Delarue et al. (2014)	27
1.4 Conclusion	32

2	Les modèles mécaniques continus de la croissance tumorale	33
2.1	Hypothèse de continuité.....	33
2.1.1	Les modèles solides	34
2.1.2	Les modèles multiphasiques	35
2.2	Description Lagrangienne.....	36
2.3	Description Eulérienne.....	37
2.4	Tenseur gradient de la transformation	37
2.5	Les contraintes associées aux différentes déformations.....	39
2.5.1	Le tenseur de contrainte de Cauchy introduit par le PPV	39
2.5.2	Le premier tenseur de contrainte de Piola-Kirchoff	40
2.5.3	Le second tenseur de contrainte de Piola-Kirchoff.....	41
2.6	Généralités sur le comportement mécanique des tissus mous	42
2.6.1	La déformation élastique	43
2.6.2	Le potentiel d'énergie de déformation élastique.....	45
2.6.2.1	L'énergie de déformation d'un matériau isotrope.....	45
2.6.2.2	Conditions requises du potentiel d'énergie de déformation.....	45
2.6.2.3	L'énergie de déformation d'un matériau incompressible	46
2.6.2.4	L'énergie de déformation d'un matériau compressible	46
2.6.3	Les modèles hyperélastiques	48
2.6.3.2	Comparaison des modèles hyperélastiques.....	55
2.6.3.2.1	Les contraintes nominales estimées dans les matériaux incompressibles.....	55
2.6.3.2.2	Les contraintes nominales estimées dans les matériaux compressibles.....	60
2.6.3.2.2.1	Essai de traction simple	61
2.6.3.2.2.2	Essai de traction équibiaxiale.....	62
2.7	Conclusion	67
3	Nouveau modèle mécanique de la croissance tumorale	69
3.1	Cinématique de la croissance	69
3.1.1	Mouvement	69
3.1.2	Décomposition multiple de la transformation	70
3.2	Lois de conservation de la croissance	72
3.2.1	Conservation de la masse.....	72
3.2.2	Conservation de la quantité de mouvement.....	72

3.2.3	Conservation de l'énergie interne.....	73
3.3	Lois de comportement de la croissance	74
3.3.1	Taux de croissance.....	74
3.3.2	Propriétés spécifiques à la croissance volumique du sphéroïde	75
3.3.3	Loi de comportement des nutriments.....	76
3.3.4	Loi de comportement de la tumeur	77
3.3.5	Loi de comportement du gel de culture	78
3.3.5.1	Gel d'agarose à faible concentration.....	78
3.3.5.2	Gel d'agarose à forte concentration	79
3.4	Le problème de la croissance tumorale à une dimension.....	80
3.5	Conditions initiales, conditions aux limites	81
3.5.1	Conditions initiales	81
3.5.2	Conditions aux interfaces	81
3.5.3	Conditions aux limites	82
3.6	Normalisation et système complet	82
3.7	Conclusion	83
4	Résultats de la modélisation.....	85
4.1	Valeurs des paramètres du modèle.....	85
4.2	Résolution numérique par la méthode des différences finies.....	87
4.3	Sphéroïde flottant.....	89
4.3.1	Approximation de la fonction de croissance g.....	89
4.3.2	Prise en compte de l'équation de l'énergie interne.....	96
4.4	Effet du gel sur la croissance	99
4.5	Conclusion	102
	Bibliographie.....	103
	Deuxième Partie : Modélisation multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode	111
	Notations	113
	Abréviations.....	115
5	Les techniques d'homogénéisation en élasticité linéaire : prise en compte de la géométrie et de l'orientation des inclusions.....	117
5.1	Principes de base en homogénéisation par champ moyen en élasticité linéaire : description micro-macro du composite.....	117

5.2	Approximation de Voigt et Reuss	120
5.3	Approximation de Hashin-Shtrikman-Walpole	121
5.4	Le problème de l'inclusion	122
5.4.1	Les modèles à inclusion.....	124
5.4.1.1	La solution diluée ou la solution d'Eshelby.....	124
5.4.1.2	Le modèle autocohérent.....	125
5.4.1.3	Le modèle de Mori –Tanaka	126
5.4.2	Application des modèles micromécaniques aux composites biphasés	130
5.4.2.1	Inclusion de forme sphérique.....	131
5.4.2.2	Prise en compte de l'orientation des inclusions de forme non sphérique	134
5.4.3	L'inclusion double.....	137
5.5	Conclusion	138
6	Homogénéisation multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode	141
6.1	Organisation hiérarchique de la cuticule d'arthropode	143
6.1.1	La minéralisation dans la cuticule d'arthropode.....	144
6.1.2	Le système de canaux de pores.....	144
6.1.3	Modèle multiéchelles de Nikolov et al. (2011).....	145
6.2	Notre modèle multiéchelles de reconstruction de propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode.....	147
6.2.1	Propriétés effectives des fibres à base de chitine et de protéines (F).....	147
6.2.1.1	Homogénéisation par la méthode Mori-Tanaka.....	147
6.2.1.2	Homogénéisation par la méthode autocohérente	148
6.2.1.3	Approximations de Voigt et Reuss	148
6.2.2	Propriétés effectives de la matrice minérale-protéinique (MP)	148
6.2.2.1	Homogénéisation par la méthode de Mori-Tanaka.....	149
6.2.2.2	Homogénéisation par la méthode autocohérente	149
6.2.2.3	Homogénéisation par l'approche statistique de Torquato.....	149
6.2.2.4	Approximation de Voigt et Reuss.....	150
6.2.3	Propriétés effectives du stratifié de fibres sans pores (PW)	151
6.2.3.1	Homogénéisation par la méthode de Mori-Tanaka.....	151
6.2.3.2	Homogénéisation par la méthode autocohérente	152
6.2.3.3	Approximation de Voigt et Reuss.....	152
6.2.4	Propriétés effectives du stratifié de fibres avec canaux de pores (PWC)	152

6.3	Conclusion	154
7	Identification, Optimisation et Résultats de la modélisation	155
7.1	Identification des paramètres du modèle multiéchelles	155
7.1.1	Les chaînes de chitine α	155
7.1.2	Les protéines dans les fibres F.....	157
7.1.3	Les sphères ACC	157
7.1.4	Les protéines dans la matrice minérale-protéinique	157
7.1.5	Le stratifié de fibres sans canaux de pores	157
7.1.6	Le stratifié avec les canaux de pores	157
7.2	Optimisation et résultats du modèle.....	158
7.2.1	Sensibilité du modèle aux méthodes d'homogénéisation	160
7.2.2	Influence de la méthode d'homogénéisation appliquée au niveau IIIb	164
7.2.3	Influence de certains paramètres sur le comportement élastique macroscopique	165
7.2.3.1	Influence des composants des fibres F.....	165
7.2.3.2	Influence des propriétés de la matrice minérale-protéinique	168
7.3	Conclusion	171
8	Prise en compte des interfaces à certaines échelles de la cuticule	173
8.1	Interphase entre les nanofibrilles de chitine et les protéines.....	173
8.2	Interphase entre la matrice protéinique et les sphères ACC	175
8.3	Interphase entre les fibres F et la matrice minérale-protéinique	176
8.4	Effet des interphases	177
8.4.1	Effet de l'interphase au niveau IIIa.....	177
8.4.2	Effet de l'interphase au niveau IIIb	180
8.4.3	Effet de l'interphase au niveau IV	181
8.4.4	Effet combiné des interphases multiéchelles	185
8.5	Conclusion	188
	Bibliographie.....	189
	Conclusion générale et perspectives	197

Introduction générale

Le contenu de cette thèse s'adresse à la modélisation multiéchelles de certains tissus biologiques. Qu'il s'agisse de reconstruction de propriétés élastiques ou de description de phénomènes biophysiques, une approche multiéchelles s'avère très importante. Car en général, les explications des observations macroscopiques ne sont données qu'aux niveaux des petites échelles.

Nous nous sommes intéressés particulièrement à la croissance des tumeurs solides dans leur stade avasculaire et à la reconstruction de propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode. Ce sont deux champs d'application différents que nous présentons dans ce mémoire en deux parties distinctes.

La première partie de ce mémoire est consacrée à la description et à la modélisation mécanique de la croissance tumorale avasculaire. On rappelle que le cancer trouve son origine dans une croissance cellulaire incontrôlée et inappropriée d'un tissu ou d'un organe. Pour des raisons inconnues, une cellule acquiert un phénotype cancéreux et le fait hériter aux cellules filles lors de ses divisions. A l'heure actuelle aucune étude n'épargne un type cellulaire donné. Les dernières statistiques mondiales sur le cancer montrent qu'il est en augmentation avec 14,1 millions de nouveaux cas en 2012. On compte 12,7 millions de décès annuels liés au cancer contre 7,6 millions en 2008. Ces chiffres soulignent qu'il ne s'agit pas seulement d'une maladie ordinaire mais d'une menace potentielle d'où le grand intérêt accordé à la recherche contre le cancer. Aujourd'hui le cancer n'est plus un problème réservé aux biologistes et aux médecins mais il mobilise toute la communauté scientifique. Que ce soit dans la recherche clinique, ou dans la modélisation, ou encore dans l'amélioration des techniques d'imagerie, les efforts ne manquent pas et les connexions multidisciplinaires mises en place ces dernières années commencent à porter leurs fruits en permettant des résultats curatifs.

Il a été mis en évidence qu'en plus des agents biochimiques, le rôle mécanique du microenvironnement dans lequel réside la tumeur est déterminant pour son développement. De nombreuses expérimentations *in vitro* faites sur des sphéroïdes

multicellulaires montrent que les gels de culture possédant certaines propriétés mécaniques inhibent la croissance tumorale. Ce sont les interactions entre le microenvironnement et la tumeur qui notamment sont responsables des réductions de la taille des sphéroïdes et du nombre des cellules prolifératives. Ce constat pourrait être exploité en faveur de la restriction du développement tumoral.

Dans la littérature, il existe de nombreux modèles physiques proposant de comprendre le phénomène de la croissance tumorale. Certains modèles dits discrets sont fondés sur la probabilité de division d'une cellule, corrélée à des contraintes spatiales et nutritionnelles (Gevertz et al., 2008; Gevertz and Torquato, 2006; Kansal et al., 2000; Torquato, 2011). D'autres modèles dits continus traitent la croissance tumorale par l'approche de la mécanique des milieux continus. L'avantage de ce genre de modèles est qu'ils permettent de tenir compte des interactions mécaniques, entre la tumeur et le tissu environnant, qui se produisent au cours de la croissance tumorale. L'idée remonte à Skalak (1981); Skalak et al. (1982). Ces auteurs proposent de décrire le tissu vivant comme un milieu continu capable de croître et de se déformer, soumis à des lois de conservation, prenant en compte les échanges de masse possibles avec l'extérieur. Les deux approches citées plus haut sont en cohérence avec les résultats des expérimentations et des données médicales. Aujourd'hui, les modèles de croissance tumorale empruntent une voie à la fois plus réaliste et plus complexe, en intégrant les enjeux propres à chaque niveau d'échelle : moléculaire, cellulaire et tissulaire.

Dans ce travail, nous souhaitons apporter des éléments de réponse à l'effet des interactions mécaniques entre la tumeur et son microenvironnement, sur le développement tumoral. Nous avons adopté l'approche par des modèles continus. Nous souhaitons également étudier l'effet de la différence entre les propriétés mécaniques de la tumeur et celles de son microenvironnement. Nous considérons qu'une tumeur bien différenciée possède des propriétés mécaniques proches de son microenvironnement, tandis qu'une tumeur indifférenciée possède des propriétés mécaniques très éloignées. En général, c'est la tumeur qui est la plus rigide. Dans la littérature, les tumeurs solides sont modélisées par un comportement hyperélastique compressible mais leurs propriétés mécaniques réelles sont mal connues d'où l'intérêt de les modéliser par différentes lois hyperélastiques avec des raideurs variées. Ceci pourrait représenter différents types de tumeurs avec différentes propriétés mécaniques et nous donner une idée sur l'évolution des contraintes à l'interface tumeur/microenvironnement en fonction de la loi de comportement considérée.

Ce travail est réparti en quatre chapitres. Dans le premier chapitre, nous donnons quelques généralités sur les tumeurs solides. Une description simplifiée des étapes de la croissance tumorale est ensuite proposée avec quelques exemples démontrant l'inhibition de la croissance tumorale lorsque le microenvironnement possède certaines propriétés mécaniques spécifiques.

Dans le deuxième chapitre, nous donnerons quelques éléments sur la mécanique des milieux continus, sur lesquels reposent les modèles continus traitant la croissance tumorale. Ensuite nous présentons et comparons certaines lois hyperélastiques ce qui nous sera utile par la suite.

Dans le troisième chapitre, notre modèle de croissance tumorale fondé sur la mécanique des milieux continus est présenté. En utilisant les lois de conservation prenant en compte l'échange de masse éventuel avec l'extérieur, nous définissons un système d'équations différentielles ordinaires du second-ordre couplant la croissance et la déformation de la tumeur, complété par des lois d'évolution de la croissance et par le comportement mécanique du tissu tumoral ainsi que par des conditions initiales et aux limites.

Les résultats de la modélisation sont présentés dans le quatrième chapitre. On montre l'effet inhibiteur du gel de culture sur la croissance tumorale lorsque ce dernier est modélisé par différentes lois élastiques. Nos résultats sont qualitativement en cohérence avec les résultats expérimentaux de la littérature.

La deuxième partie du mémoire est consacrée à la reconstruction multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode. Les exosquelettes ou les cuticules des arthropodes sont des nano-composites naturels qui possèdent d'excellentes propriétés mécaniques vis-à-vis de leurs masses. Ils fournissent à l'organisme la stabilité, la motilité à travers la formation des joints et les attachements des muscles, et constituent une barrière à l'environnement. Comme pour la plupart des matériaux biologiques, la cuticule possède les deux principes de conception suivants :1) une organisation hiérarchique et 2) une microstructure complexe mais extrêmement ordonnée. D'un point de vue mécanique, sa compréhension s'avère particulièrement intéressante. L'objectif final est de comprendre les principes naturels de conception et d'établir une relation entre la structure et les fonctions mécaniques de la cuticule.

Ce travail est également réparti en quatre chapitres numérotés à la suite des chapitres de la première partie. Dans le cinquième chapitre une attention particulière est

donnée à la présentation des techniques d'homogénéisation en élasticité linéaire. Ce sont des outils indispensables pour le passage entre échelles.

Dans le sixième chapitre, nous présentons notre modèle multiéchelles de reconstruction des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode en se fondant sur l'organisation hiérarchique de la cuticule donnée par Fabritius et al., (2009); Nikolov et al., (2011). Pour une échelle donnée, les expressions des modules élastiques des composants correspondants sont données par différentes méthodes d'homogénéisation. Les modules élastiques macroscopiques de la cuticule sont estimés par une homogénéisation multiéchelles.

Dans le septième chapitre, les résultats du modèle sont présentés ainsi que l'influence de certains paramètres multiéchelles sur la réponse macroscopique. Ces résultats nous ont orientés vers une investigation des interfaces à certaines échelles de la nano-microstructure, ce qui fait l'objet du huitième chapitre.

Enfin, ce mémoire se termine par une discussion générale et par les perspectives des travaux présentés.

Première Partie :

**Modélisation continue de la
croissance tumorale avasculaire**

Abréviations

MCS	MultiCellular Spheroid
CE	Cellules Endothéliales
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire, Vascular Endothelial Growth Factor, en anglais
MEC	Matrice ExtraCellulaire
EDO	Equations Différentielles Ordinaires
VER	Volume Elémentaire Représentatif

Notations

Dans la première partie de ce manuscrit, les notations suivantes sont employées

X	Vecteur matériel non déformé
x	Vecteur matériel déformé
C_0	Configuration de référence
C_k	Configuration intermédiaire
C_t	Configuration actuelle
F	Tenseur gradient de la transformation
F^e	Tenseur gradient de la transformation élastique
F^g	Tenseur gradient de la transformation de croissance
J, J^e, J^g	Jacobien de F , de F^e , de F^g
C	Tenseur des déformations de Cauchy-Green droit
B	Tenseur des déformations de Cauchy-Green gauche
E	Tenseur des déformations de Green-Lagrange
v	Vecteur vitesse
L	Tenseur gradient des vitesses
μ	Module de cisaillement
ν	Coefficient de Poisson
E	Module de Young
κ	Module de compressibilité
K	Constante de Boltzmann
θ	Température
$\lambda_{i=1,2,3}$	Allongements principaux

$I_{i=1,2,3}$	Invariants du tenseur C
W	Fonction d'énergie de déformation
W_{INC}	Fonction d'énergie de déformation d'un matériau incompressible
W_{vol}	Fonction d'énergie de déformation isochore
ρ	Champ de la masse volumique
U	Champ de déplacement
T	Tenseur des contraintes de Cauchy
P	Premier tenseur des contraintes de Piola-Kirchoff
S	Second tenseur des contraintes de Piola-Kirchoff
I	Tenseur identité d'ordre 2
t	Temps
M	Masse
V	Volume
Γ	Taux de croissance
G_1	Constante de croissance
G_2	Constante de croissance
J_m	Limite d'extensibilité dans le modèle de Gent
n	Concentration de l'oxygène
D	Diffusion de l'oxygène
$1/\tau$	Taux d'absorption
R	Rayon du sphéroïde
\bar{R}	Frontière entre le sphéroïde et le gel
R^f	Extrémité du gel
g	Fonction de croissance
ε	Energie interne
f	Paramètre d'interpolation dans le modèle de Blatz-Ko

1 Les tumeurs solides : quelques généralités à l'attention du mécanicien

Le corps humain est constitué de 60 000 milliards de cellules en moyenne, et d'une centaine de types différents. Toutes peuvent probablement subir des altérations génétiques qui les font hériter aux cellules filles lors des divisions cellulaires. L'accumulation de ces altérations pendant les divisions donne naissance à des masses tumorales ou à des cancers différents en termes d'histologie, de localisation, d'évolution, d'agressivité...etc. Le développement d'une tumeur se fait sur de longues années en impliquant différents mécanismes biologiques. Aujourd'hui, il est admis qu'en plus des interactions biochimiques entre les cellules tumorales et leur microenvironnement, les interactions mécaniques jouent aussi un rôle crucial dans la détermination de la progression tumorale.

Dans cette section, je souhaite rapprocher le lecteur mécanicien de la compréhension du développement tumoral en lui donnant quelques généralités sur les tumeurs solides, par une description simplifiée des étapes de la croissance tumorale, illustrée par quelques exemples démontrant l'inhibition de la croissance tumorale lorsque le microenvironnement possède certaines propriétés mécaniques.

Nous allons voir que les tumeurs partagent certaines propriétés communes lors de leur développement. Mais gardons en tête que chaque tumeur peut avoir ses propres propriétés et sa propre destinée.

1.1 Généralités sur les tumeurs solides

1.1.1 Définition d'une tumeur

Une tumeur est un mot qui dérive du latin (tumere) synonyme du mot « néoplasme » désignant une augmentation de volume d'un tissu suite à un dérèglement de la croissance cellulaire. Une tumeur est capable de persister, de croître, et témoigne d'une grande autonomie biologique. Les tumeurs dites solides sont les tumeurs qui

touchent les organes solides comme le sein, la prostate, et le cerveau. Par opposition à la leucémie, un cancer qui touche le sang ou la moelle osseuse, La tumeur solide, comme son nom l'indique, est un regroupement local de cellules tumorales donnant lieu à ce qu'on appelle une masse tumorale. Le tissu tumoral est constitué de cellules tumorales et du tissu de soutien appelé « stroma » constitué de cellules et de substance extracellulaire dans laquelle passe la vascularisation tumorale. Les cellules du stroma ne présentent pas les anomalies génétiques des cellules tumorales.

1.1.2 Le type histologique d'une tumeur

Les tumeurs sont classées en fonction de l'organe dont elles dérivent, puis en fonction de leur type histologique c.-à-d. de la cellule normale dont la tumeur semble dériver. Dans le cas de certaines métastases où il est difficile d'identifier l'organe primitif qui a donné lieu à la tumeur, la classification se restreint au type histologique. La reconnaissance de ces critères et le classement de la tumeur dans le type adéquat sont la base du diagnostic anatomopathologique de toute tumeur. Au sein d'un même organe, les différents types histologiques de tumeur peuvent avoir un parcours particulier et une réponse variable aux traitements. Le traitement doit donc être adapté en fonction du type histologique de chaque tumeur.

1.1.3 La différenciation tumorale

La tendance d'une tumeur à ressembler à un tissu normal définit la différenciation tumorale. Une tumeur bien différenciée est une tumeur qui ressemble nettement au tissu normal et qui tend à reproduire sa structure et ses fonctions. Alors qu'une tumeur peu différenciée ou indifférenciée, est une tumeur qui ressemble peu ou pas du tout au tissu normal, respectivement (Fig. 1.1). Le plus souvent, les tumeurs bien différenciées sont des tumeurs bénignes.

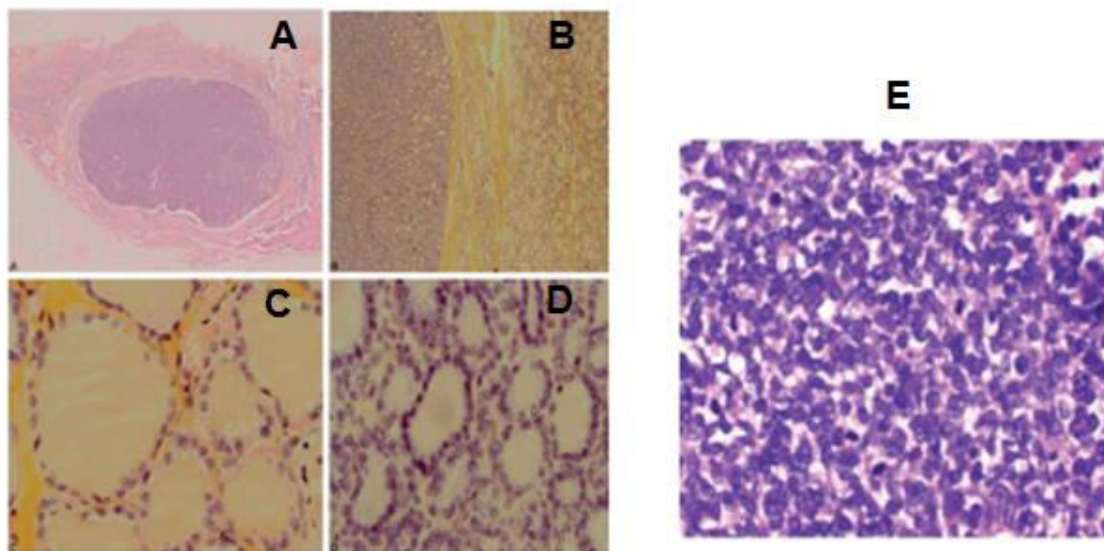


Fig. 1.1- Adénome thyroïdien bien différencié : (A) coupe montée, la tumeur est bien limitée par rapport au tissu thyroïdien adjacent. (B) faible grandissement, montrant la bonne délimitation de la tumeur, entourée par une capsule fibreuse. (C) fort grandissement montrant le tissu thyroïdien sain, (D) la tumeur : le tissu normal et la tumeur sont très proches, la tumeur conserve une architecture vésiculaire évidente. (E) fort grandissement, carcinome à petites cellules indifférenciées « en graine d'avoine », comportant de nombreuses mitoses. Images extraites du Campus d'Anatomie Pathologique-collège Français des Pathologistes.

1.1.4 Tumeurs bénignes, et malignes

Une tumeur peut être bénigne, pré-maligne, mais lorsqu'elle est dite maligne on parle alors de cancer. Les tumeurs bénignes se développent localement et n'envahissent pas les tissus voisins. Leur croissance est lente et peut s'écouler sur des dizaines d'années. Toutefois, elles peuvent atteindre des tailles importantes, menaçant la vie du patient, en raison de leur siège ou de désordres métaboliques. Comme par exemple l'adénome parathyroïdien¹, responsable d'une hyperparathyroïdie et par conséquent d'une hypercalcémie² parfois mortelle. L'exérèse chirurgicale permet de les extraire complètement grâce à leur aspect limité et bien encapsulé comme la plupart des tumeurs bénignes. Contrairement aux tumeurs bénignes, le cancer est rapide, invasif et mortel. Les cellules cancéreuses sont capables de se détacher de la masse tumorale, de migrer au-delà du tissu primitif via les voies sanguines et lymphatiques pour ensuite affecter d'autres organes. Les tumeurs filles issues de la tumeur primitive sont appelées tumeurs

¹ C'est une tumeur bénigne des glandes parathyroïdes qui sont situées à la face postérieure de la thyroïde

² C'est l'augmentation de la concentration du calcium dans le sang au-dessus de la normale

secondaires ou métastases. Et ce sont ces dernières qui sont responsables des récurrences après l'intervention chirurgicale. Le tableau (1.1) récapitule la différence entre les propriétés des tumeurs bénignes et malignes.

TAB. 1.1-Récapitulatif propriétés des tumeurs bénignes/malignes

Tumeurs bénignes	Tumeurs malignes
Bien limitée	Mal limitée
encapsulée	Non encapsulée
Histologiquement semblable au tissu d'origine (bien différenciée)	Plus au moins semblable au tissu d'origine
Cellules régulières	Cellules irrégulières
Croissance lente	Croissance rapide
Refoulement sans destruction des tissus voisins	Envahissement des tissus voisins
Pas de récurrence après excision complète	Excision complète difficile. Récurrence possible
Pas de métastase	Métastases

1.1.5 La nomenclature des tumeurs

La nomenclature des tumeurs suit une terminologie précise. Le nom d'une tumeur se compose généralement d'une racine et d'un suffixe et peut être associé à un adjectif. La racine définit la différenciation tumorale (ex : adéno désigne une tumeur glandulaire, rhabdomyo désigne une tumeur musculaire striée) et le suffixe désigne s'il s'agit d'une tumeur bénigne ou maligne.

Le suffixe :

-ome est utilisé pour nommer les tumeurs bénignes à l'exception de certaines (ex : les lymphomes et les mélanomes qui sont des tumeurs malignes).

-matose désigne la présence de tumeurs multiples ou diffuses

-carcinome désigne une tumeur maligne épithéliale (ex : adénocarcinome)

-sarcome désigne une tumeur maligne conjonctive (ex : rhabdomyosarcome)

-blastome désigne une tumeur embryonnaire (ex : néphroblastome ou neuroblastome).

1.1 Généralités sur les tumeurs solides

A titre introductif, quelques classifications de tumeurs sont données dans le tableau (1.2).

TAB. 1.2- Quelques classifications de tumeurs

Quelques tumeurs épithéliales		
Cellule /tissu d'origine	Tumeur bénigne	Tumeur maligne
Epithélium malpighien	Papillome malpighien	Carcinome épidermoïde
Epithélium glandulaire	Adénome	Adénocarcinome
Quelques tumeurs conjonctives		
Fibroblastes	Fibrome	Fibrosarcome
Adipocytes	Lipome	Liposarcome
Cellules endothéliales	Angiome	Angiosarcome
Quelques tumeurs des tissus hématopoïétiques		
Lymphocytes		Syndrome lympho-prolifératifs
Myéloïdes		Syndrome myéloprolifératifs
Quelques tumeurs dérivées d'autres tissus		
Mélanocyte	Naevus naevo-cellulaire	Mélanome
Cellules gliales	Astrocytome	

1.1.6 Le diagnostic des tumeurs

Le diagnostic consiste à déterminer le plus précisément possible le type histologique de la tumeur, évaluer l'extension du cancer et son retentissement sur l'organisme afin d'établir un pronostic et délivrer le traitement le plus adapté à la situation. Naturellement, lorsque la découverte de la tumeur est précoce, les chances de guérison du patient sont importantes. Les circonstances de la découverte sont nombreuses car les symptômes varient selon le stade d'évolution de la tumeur. Généralement, le stade précoce de la maladie n'engendre aucun symptôme clinique, la tumeur alors est découverte lors de dépistages préventifs (ex : cancer de sein, cancer du col de l'utérus) ou décelée sur l'imagerie lors d'un examen de médecine de travail (ex : cancer du poumon-imagerie thoracique). Les symptômes banals parviennent à des stades dits semi-précoces et se manifestent par exemple dans la modification d'une verrue ou d'un grain de beauté,

dans un nodule palpable, ou dans des troubles du système digestif. Les symptômes les plus évocateurs sont présents dans des stades plus évolués de la maladie, ils peuvent être des douleurs, une hémorragie, une fièvre, une constipation et peuvent être extrêmement graves : coma, paralysie, occlusion, infection...

C'est l'examen anatomopathologique qui permet d'avoir la certitude du diagnostic. Il comprend un examen macroscopique de la lésion, suivi d'un examen microscopique. La lésion peut être directement visible ou par endoscopie (ex : peau) mais lorsque la localisation de la tumeur n'en est pas favorable, des moyens paracliniques tels que la tomodensitométrie³ permettent une vision globale de la tumeur, de son infiltration, et de zones nécrosées. Cet examen constitue une première caractérisation de la tumeur.

Ensuite, une étude microscopique complète l'examen macroscopique mais surtout elle est fondamentale dans la détermination du diagnostic et du traitement ultérieur. On distingue deux examens microscopiques: la cytologie et l'examen histologique. La cytologie consiste à examiner des cellules isolées à partir d'un prélèvement dans des sécrétions naturelles (ex : frottis vaginal, crachats) ou à partir de ponction d'aiguille fine dans une séreuse (ex : pleurésie, ascite) ou dans un nodule plein (ex : sein, foie). Elle permet de confirmer l'existence d'une anomalie mais ne peut infirmer l'existence de cellules malignes ayant pu échapper à un recueil très ponctuel. Elle est aussi insuffisante dans la détermination du type histologique, et du degré de différenciation d'une tumeur car les cellules sont étudiées séparément.

L'examen histologique est réalisé sur un fragment tissulaire obtenu par biopsie chirurgicale ou endoscopique, il permet d'étudier à la fois les anomalies cellulaires et aussi les modifications de structure du tissu. Contrairement à la cytologie, il permet de préciser le type histologique d'une tumeur, son degré de différenciation, son activité mitotique, et de déterminer l'extension microscopique dans les diverses couches du tissu.

1.1.7 Les traitements

Plusieurs facteurs participent à la détermination du traitement à suivre. L'équipe médicale propose le traitement adéquat selon le type histologique de la tumeur, son grade, son stade, la taille de la tumeur, sa localisation, s'il y a risque de métastases, l'âge, le sexe et l'état du patient, etc. La chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie sont les

³ Est une technique d'imagerie médicale appelée aussi scanner, elle étudie plus précisément les tissus denses. Lorsque le contraste des images obtenues est prononcé, elle permet d'identifier et caractériser les lésions internes.

traitements les plus anciens et les plus utilisés, ils s'avèrent curatifs pour certaines tumeurs. Mais néanmoins les tumeurs dans des stades très avancées, les métastases, semblent être moins sensibles à ces traitements. Les recherches ne manquent pas et continuent à se poursuivre dans les traitements dédiés aux tumeurs, qu'il s'agisse d'amélioration des techniques d'imagerie pour une visibilité plus nette et réelle de la tumeur, de son extension, de son invasion, ou qu'il s'agisse des traitements visant à compléter l'exérèse chirurgicale, le progrès médical est au rendez-vous et continue à porter ses fruits : guérisons complètes dans certains cas, allongement du pronostic vital, moins de souffrance, opérations mini-invasives, etc.

L'exérèse chirurgicale

La chirurgie pour les tumeurs solides est une issue qui s'impose, elle permet d'enlever le foyer principal, mais il persiste souvent une possibilité de récurrence. C'est pourquoi on l'associe souvent à la chimiothérapie et/ou la radiothérapie qui dans certains cas sont même réalisées avant l'intervention chirurgicale. Selon la localisation de la tumeur, la chirurgie peut être mutilante, le patient doit alors être préparé psychiquement aux dégâts esthétiques et fonctionnels.

La radiothérapie

La radiothérapie, est un moyen d'irradiation locale de la zone concernée. Elle consiste à détruire les cellules cancéreuses tout en préservant le mieux possible les tissus sains. On en distingue deux types : une radiothérapie externe où les rayons sont émis en faisceau à partir d'une machine située à proximité du patient. Et la curiethérapie qui consiste à implanter des sources radioactives directement à l'intérieur du corps du patient. Il existe une troisième modalité de radiothérapie, la radiothérapie métabolique. Elle est utilisée pour traiter certains cancers en administrant une substance radioactive par voie orale ou par injection intraveineuse, qui se fixera préférentiellement sur les cellules cancéreuses et ensuite les détruira. Une radiothérapie est proposée en fonction du grade et du stade du cancer. Elle peut être utilisée avant, pendant ou après la chirurgie. L'avantage d'utiliser la radiothérapie pendant la chirurgie (peropératoire) est d'exposer directement la tumeur à une dose unique élevée de rayons, ce qui réduit l'irradiation des tissus sains.

En général, les doses d'irradiation sont de quelques Gy⁴ à quelques dizaines de Gy à savoir qu'une dose de 1 Gy correspond à une énergie de 1 joule absorbée par une masse de 1 Kg. Ce sont des doses faibles comparées aux tolérances des organes. De plus, Les doses sont étalées et découpées en plusieurs séances afin de permettre la régénération des tissus.

Malheureusement, Cette alternative peut présenter des effets secondaires : fatigue, sclérose de la peau, des muscles, des lymphatiques avec des œdèmes persistants, inflammation des muqueuses digestives, et baisse de l'immunité en général.

La chimiothérapie

La chimiothérapie est le seul moyen théorique de contrôler la dissémination cancéreuse, elle consiste à introduire des substances chimiques véhiculées par le sang et circulant dans tout le corps. Ces substances sont capables d'interférer dans le métabolisme des cellules en bloquant la division cellulaire, en créant des lésions dans l'ADN ou en empêchant la réparation de brins cassés lorsqu'elle est associée à la radiothérapie. La chimiothérapie est un moyen adjuvant à la chirurgie, le médecin peut la proposer avant la chirurgie afin de pouvoir diminuer la taille de la tumeur et d'évaluer l'efficacité des médicaments sur la tumeur. Elle est fortement proposée pour traiter les métastases car elle peut agir directement sur les cellules cancéreuses récidivantes après la chirurgie et la radiothérapie et non visibles à l'imagerie. La durée d'une chimiothérapie métastatique varie de trois mois à plus d'un an.

Généralement les patients subissant la chimiothérapie souffrent d'une grande fatigue accompagnée de nausées, de vomissements, chute de cheveux, perte de poids prononcée. Ils souffrent également d'une baisse de l'immunité avec risque infectieux augmenté et besoins transfusionnels.

Les autres traitements

De nos jours, plusieurs travaux se focalisent sur les thérapeutiques ciblées, freinant la croissance de la tumeur en s'attaquant aux mécanismes qui lui permettent de se développer. Les traitements ciblés agissent sur les agents anti-angiogènes ou sur les facteurs de croissance. Il existe trois types de traitements ciblés qui se différencient par leur action spécifique sur l'un ou l'autre des deux mécanismes : Les hormonothérapies, les traitements avec des anticorps ou les traitements inhibiteurs. L'hormonothérapie vise

⁴ Gy est l'abrégié de Gray, unité de la dose des rayons en radiothérapie, elle a pris le nom du physicien anglais Louis Gray

à limiter ou encore arrêter l'action des hormones stimulantes de la croissance des cellules cancéreuses. Les traitements avec des anticorps agissent sur les facteurs de croissance des cellules cancéreuses et empêchent indirectement la cellule de se diviser. Les inhibiteurs sont des molécules qui viennent perturber le développement de la tumeur, soit en bloquant les agents angiogènes soit en perturbant certains facteurs de croissance.

1.2 Le cancer est un processus multi-étapes

Le cancer est un système très complexe qui peut être considéré comme un processus multi-étapes respectant une certaine séquence.

1.2.1 La division cellulaire à l'infini

C'est une cellule mutée qui est à l'origine d'une tumeur. Lorsqu'une cellule est défectueuse, elle doit être réparée, le cas échéant, elle meurt. En biologie, ce processus est appelé apoptose⁵. Par analogie à la chute des feuilles des arbres à l'automne, les cellules vieilles et/ou irréparables vont être éliminées par dégradation. Pour des raisons mal connues jusqu'à nos jours, la cellule défectueuse qui devient par la suite cancéreuse, n'obéit pas à l'apoptose, elle continue de se reproduire et de transmettre les lésions mutées de l'ADN aux cellules filles lors de la division cellulaire. Après un certain nombre de divisions, la cellule accumule plusieurs altérations de l'ADN pour acquérir au final un phénotype cancéreux. Au sein d'une tumeur, on peut retrouver des cellules à différents phénotypes cancéreux (Fig. 1.2), ce sont ces phénotypes qui détermineront l'histologie, la complexité et la malignité d'une tumeur.

Les cellules *in vivo* ressentent en continu l'état biochimique et mécanique de l'environnement dans lequel elles sont immergées. Elles traduisent ensuite les signaux extracellulaires en des signaux intracellulaires, les intègrent et répondent en conséquence. La réponse cellulaire peut se manifester dans des changements au niveau de l'état métabolique, de l'expression génétique, de la croissance, de la différenciation, de la division, du mouvement, ou de l'apoptose. Contrairement aux cellules saines, les cellules cancéreuses n'ont pas besoin de ces signaux extracellulaires de croissance pour proliférer. En général, parmi les mutations génétiques que subissent les cellules cancéreuses, on retrouve l'activation du gène de croissance et la suppression du gène p53 responsable de

⁵ L'apoptose est la mort cellulaire programmée, un processus actif qui dépend des gènes spécifiques conduisant à l'autodestruction cellulaire.

la régulation de la prolifération. Par conséquent les cellules cancéreuses vont pouvoir proliférer d'une manière incontrôlée et illimitée. Si les cellules saines sont capables de se reproduire par mitose jusqu'à 50-80 fois (Hayflick, 1965), les cellules cancéreuses vont au-delà de cette limite si les moyens nutritionnels et mécaniques leur sont favorables.

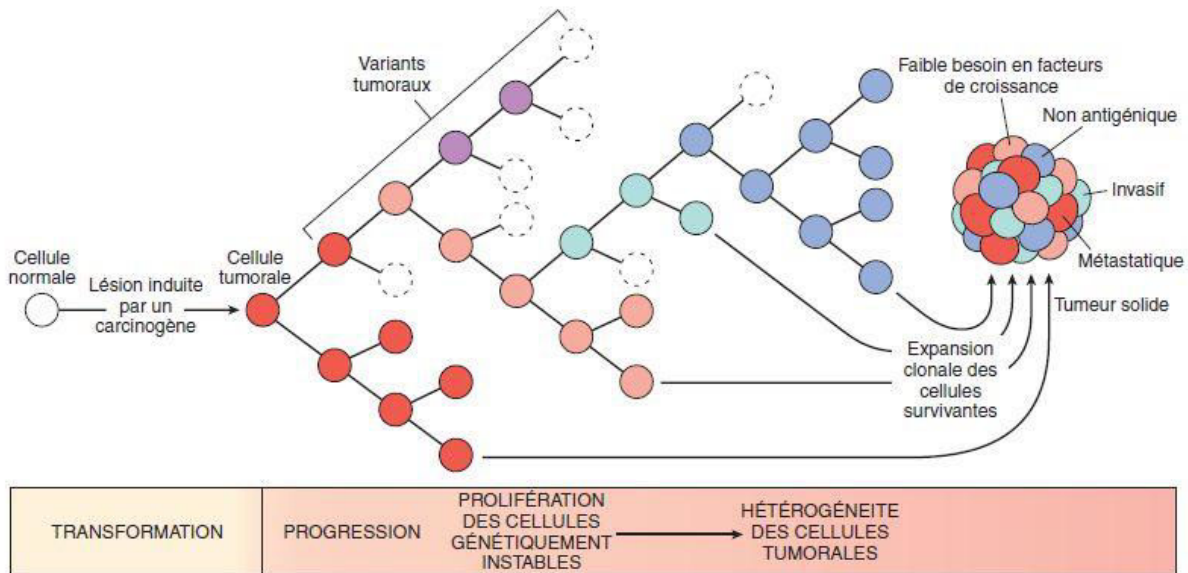


Fig. 1.2- Progression tumorale et génération d'hétérogénéité (Image obtenue à partir du site Web du Campus d'Anatomie Pathologique).

1.2.2 Le stade avasculaire

Initialement, les tumeurs solides sont avasculaires i.e., elles ne possèdent pas leur propre vascularisation. La tumeur obtient ses besoins nutritionnels par diffusion à partir de son environnement immédiat. Lorsque la tumeur prend en volume, elle devient très demandeuse en nutriments mais le flux de nutriments à travers la surface de la tumeur ne peut approvisionner la masse tumorale entière. Les cellules au centre de la tumeur sont privées de nutriments et par conséquent deviennent quiescentes⁶ avant de devenir nécroses⁷. Seules les cellules à la surface de la tumeur -dites prolifératives- peuvent continuer de proliférer. Macroscopiquement, on constate une taille stable de la tumeur entre 1-3 mm de diamètre car les cellules prolifératives sont contrebalancées par les cellules mortes. Sur la figure (1.3) on illustre l'évolution du stade avasculaire d'une

⁶ Ce sont des cellules qui ont arrêté provisoirement de se diviser, elles rentrent dans un état physiologique particulier appelé quiescent

⁷ Contrairement à l'apoptose, la nécrose est un processus de mort cellulaire provoqué par un agent chimique ou physique.

tumeur solide, à partir de certaines tailles du sphéroïde tumoral on commence à distinguer trois couronnes : nécrose, quiescente, et proliférative.

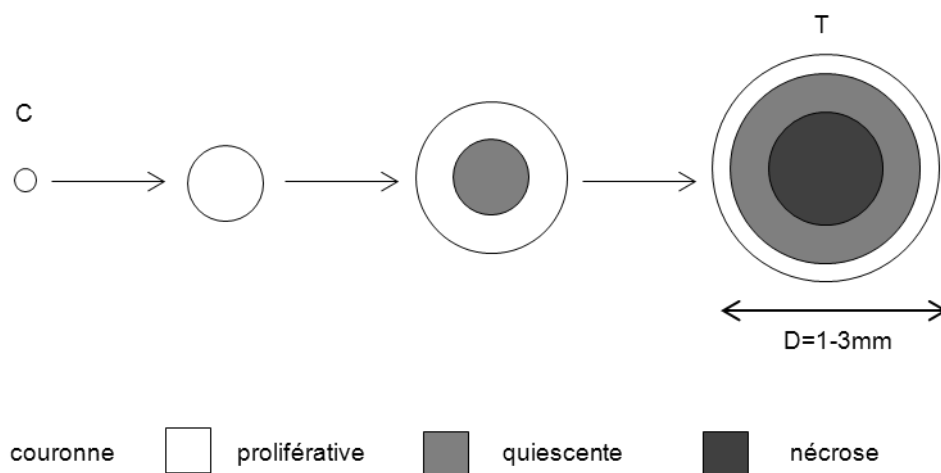


Fig. 1.3- Evolution du stade avasculaire d'une tumeur solide. La tumeur est idéalisée par un sphéroïde multicouches : proliférative, quiescente et nécrose.

1.2.3 L'angiogenèse

Néanmoins, la tumeur n'abandonne pas le défi. En réponse à l'hypoxie⁸, certaines cellules cancéreuses et non pas toutes, ayant acquis un phénotype spécifique, vont sécréter des signaux spécifiques sous forme de substances diffusibles dites angiogéniques. Elles vont diffuser jusqu'aux vaisseaux préexistants, stimuler en premier la dégradation de leur membrane basale puis stimuler l'activation des cellules endothéliales⁹. Ces dernières vont proliférer et migrer vers la tumeur pour former de nouveaux capillaires sanguins (des bourgeons) reliant la tumeur aux vaisseaux préexistants (Fig. 1.4, Fig. 1.5). Ce processus est appelé angiogenèse ou encore néovascularisation, observé autour des tumeurs depuis des centaines d'années (Goldmann, 1908) mais ce n'est qu'en 1968, qu'il a été établi que la tumeur stimulait la création de sa néovascularisation par l'intermédiaire de ces substances diffusibles (Ehrmann and Knoth, 1968; Greenblatt and Philippe, 1968). Une de ces substances est connue sous le nom du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF (pour Vascular Endothelial Growth Factor, en anglais). L'angiogenèse constitue la transition entre le stade avasculaire et le stade vasculaire maligne. Les nouveaux capillaires vont certainement apporter les nutriments nécessaires à la reprise de la croissance tumorale

⁸ L'hypoxie est la diminution de la quantité d'oxygène apportée aux organes par le sang.

⁹ Les cellules endothéliales sont très spécialisées, elles tapissent les parois internes de tous les vaisseaux sanguins et jouent un rôle important dans le développement et le maintien des fonctions vasculaires.

mais surtout vont être une voie libre pour les métastases. Pour remédier à l'invasion cellulaire, plusieurs recherches se focalisent sur l'empêchement de l'angiogenèse (Folkman, 2002).

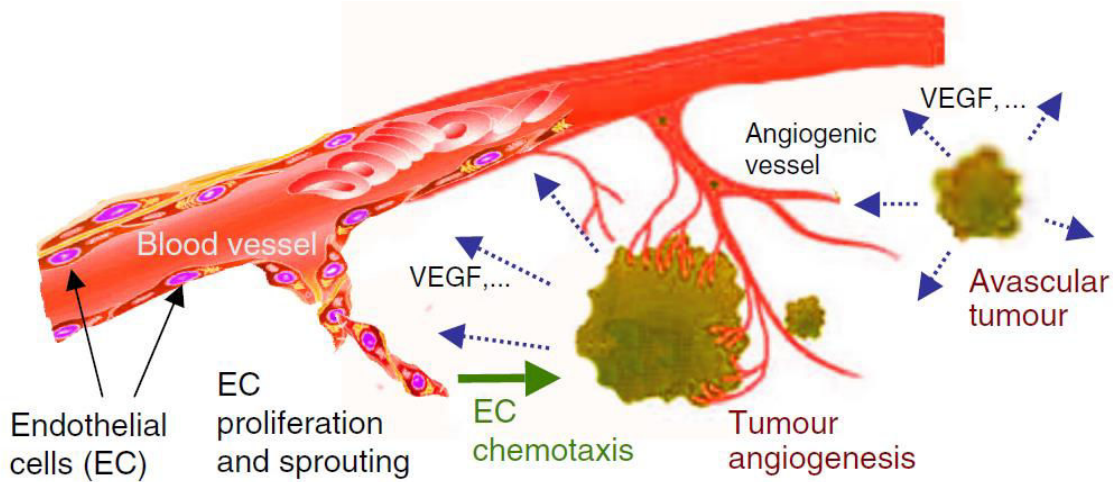


Fig. 1.4- Le processus d'angiogenèse: les cellules secrètent le VEGF pour stimuler les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins préexistants. Des bourgeons se forment et apportent les besoins nutritionnels de la masse tumorale (Tracqui, 2009) .

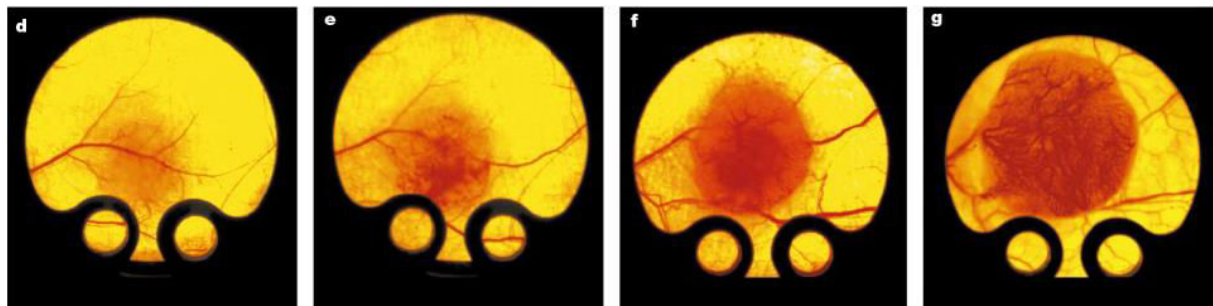


Fig. 1.5- Evolution in vivo de la néovascularisation d'une tumeur solide (Carmeliet and Jain, 2000).

1.2.4 L'invasion cellulaire

L'invasion tumorale constitue la caractéristique majeure des cancers et les distingue des tumeurs bénignes qui restent localisées et n'envahissent pas les tissus sains voisins.

L'invasion des cellules fait intervenir plusieurs mécanismes :

- 1) détachement des cellules de la masse tumorale
- 2) dégradation de la matrice extracellulaire
- 3) migration ou mobilisation des cellules cancéreuses.

1.2.4.1 Le détachement de la masse tumorale

Les cellules normales sont liées entre elles et à la matrice extracellulaire par des systèmes de jonction et par des molécules d'adhésion. Le détachement des cellules entre elles, est dû à la diminution des jonctions intercellulaires et à la modulation de l'expression des molécules d'adhésion appelées cadhérines. La capacité des cellules à se dissocier dépend aussi de leur degré de différenciation. Chez de nombreux types de tumeurs, on constate la présence de cellules moins différenciées et/ou indifférenciées au niveau du front invasif de la tumeur (Mehendiratta et al., 2014)

1.2.4.2 La dégradation de la matrice extracellulaire

Les cellules cancéreuses ont acquis un phénotype qui leur permet de dégrader les constituants de la membrane basale et de la matrice extracellulaire. Par le moyen des métalloprotéases matricielles (MMP), des enzymes sécrétées par les cellules cancéreuses et/ou par les cellules du stroma stimulées par les facteurs solubles sécrétés aussi par les cellules cancéreuses, les protéines de la MEC seront dégradées et des espaces intercellulaires seront créés favorisant la migration des cellules invasives.

1.2.4.3 La migration des cellules cancéreuses

Après que les cellules invasives se sont dissociées de la masse tumorale et ont dégradé la MEC, elles vont pouvoir se propager préférentiellement suivant les voies de moindre résistance : espaces conjonctifs lâches, espaces péri-nerveux, capillaires lymphatiques et sanguins. Elles peuvent se disperser localement dans le tissu conjonctif et atteindre certaines distances de la masse tumorale principale. Dans ce cas, l'exérèse chirurgicale doit être la plus large possible afin d'éviter les récives locales. Lorsque les cellules invasives empruntent les voies circulatoires, qu'il s'agit des petits vaisseaux induits par l'angiogenèse ou des capillaires en périphérie de la tumeur, les cellules doivent résister aux différentes agressions mécaniques comme la pression sanguine, l'élongation et la friction dans les capillaires. Peu de cellules parviennent à survivre et à envahir d'autres tissus. Lorsque c'est le cas, les cellules survivantes vont avoir besoin, de nouer des adhésions leur permettant de s'ancrer dans le nouveau tissu, d'échapper à la réponse immunitaire anti-tumorale du site colonisé, et dans un stade plus avancé, vont devoir créer une néovascularisation si les tumeurs secondaires (métastases) ont plus de 3mm de diamètre. Comme pour la tumeur primitive, les métastases peuvent aussi stimuler l'angiogenèse et donner naissance à de nouvelles métastases.

1.3 Le rôle mécanique du microenvironnement sur le développement tumoral

Depuis plus d'un siècle, l'importance des interactions entre la tumeur et son microenvironnement, le stroma, a été mise en évidence. Il a été démontré que la croissance des tumeurs solides diffère selon les environnements dans lesquels elles résident. Lorsque les tumeurs solides ont lieu dans des environnements contraints, elles sont en compétition de l'espace et sont soumises à des contraintes de compression pouvant provoquer des changements cruciaux à l'échelle cellulaire (Butcher et al., 2009; Delarue et al., 2014; Huang and Ingber, 2005). Une tumeur communique avec son microenvironnement par l'intermédiaire de divers signaux qu'on peut classer en deux catégories majeures : des signaux biochimiques et d'autres mécaniques. La première catégorie a été largement étudiée (Mueller and Fusenig, 2004), mais on connaît beaucoup moins la deuxième. Le défi à relever aujourd'hui en ce qui concerne la croissance tumorale, est de pouvoir établir une corrélation entre les contraintes mécaniques du microenvironnement et la progression tumorale à différentes échelles. Cette éventuelle corrélation pourrait être utilisée en faveur de la restriction de la progression tumorale.

Plusieurs travaux mettent en évidence l'implication des propriétés mécaniques du microenvironnement sur le développement tumoral (Delarue et al., 2014; Helmlinger et al., 1997; Stephanou et al., 2007). Les auteurs se sont fondés dans leurs expérimentations *in vitro* sur des sphéroïdes multicellulaires MCS (MultiCellular Spheroid, en anglais), qui sont des modèles 3D d'agrégats de cellules mammaliennes démontrant des capacités structurelles et physiologiques similaires aux tumeurs solides *in vivo*. Par exemple, ils reproduisent l'arrangement concentrique de différentes populations de cellules qu'on retrouve *in vivo*. Les MCS ont été introduits par Sutherland (1988) et aujourd'hui ils sont extensivement utilisés comme modèles de prolifération cellulaire, d'invasion, d'angiogenèse ou encore des modèles de traitements (Friedrich et al., 2009; Helmlinger et al., 1997; Stein et al., 2007). En général, les cellules tumorales constituant les MCS sont issues de tumeurs *ex vivo*, mais peuvent être fabriquées au laboratoire à partir de certaines transformations sur des cellules saines (Lin and Chang, 2008).

Les expérimentations que nous allons présenter dans ce qui suit, relèvent l'effet inhibiteur du microenvironnement sur la croissance tumorale. Nous allons voir que l'inhibition qui se manifeste dans la diminution de la taille du sphéroïde (échelle

macroscopique) n'est qu'un résultat de ce qui se passe à des échelles plus petites : l'échelle cellulaire et l'échelle moléculaire.

1.3.1 Les expérimentations de Helmlinger et al. (1997)

Dans les travaux de Helmlinger et al. (1997), les auteurs ont cultivé un adénocarcinome (LS174T) dans des gels d'agarose à différentes densités 0.3-1%. Plus le gel d'agarose est dense, plus ses propriétés élastiques sont importantes. Le but de ces expérimentations est d'évaluer l'effet du gel d'agarose sur le développement tumoral. Sur la figure (1.6) sont présentées les évolutions des diamètres des sphéroïdes LS174T en fonction du temps et de la densité du gel d'agarose. Macroscopiquement, le diamètre tumoral décroît inversement avec la densité du gel d'agarose ou encore avec sa rigidité. Sur la figure (1.6) sont aussi présentés les diamètres obtenus à partir des cultures LST74T faites dans des suspensions libres. L'évolution du diamètre du sphéroïde en fonction du temps peut être représentée par la loi de Gompertz (Freyer, 1988), une loi empirique de la croissance volumique, de la forme

$$\ln \left(\ln \frac{V}{V_0} \right) = -\alpha t + \frac{V_{max}}{V_0} \quad (1.1)$$

où V est une mesure de la taille du sphéroïde, V_0 est la taille initiale, et V_{max} est la taille finale. Le paramètre α peut être interprété comme le taux de prolifération des cellules présentes dans la couronne proliférative. Helmlinger et al. (1997) montrent que les paramètres α estimés à partir des courbes (Fig.1.6A) sont identiques. Par conséquent, ils concluent que les contraintes exercées par le gel n'affectent pas le taux de prolifération net des sphéroïdes LS174T.

Par ailleurs, l'inhibition de croissance se manifeste dans des diamètres plus petits comparés aux diamètres obtenus pour des cultures en suspensions libres, elle est la conséquence directe des contraintes uniformes qu'exerce le gel sur le sphéroïde tumoral (TAB.1.3). Deux résultats confirment ce qui vient d'être dit : d'une part, la réversibilité de la croissance où les sphéroïdes inhibés ont tendance à reprendre une croissance normale lorsqu'ils sont extraits du gel d'agarose et cultivés dans des suspensions libres (Fig.1.6B) et d'autre part, les sphéroïdes cultivés dans des gels d'agarose contiennent moins de cellules apoptoses comparés à ceux cultivés dans les suspensions libres (Fig.1.6C). En outre, la densité cellulaire augmente avec la rigidité du gel, plus le gel est rigide plus les distances entre les cellules sont petites (Fig.1.6D). A partir de ces expérimentations, on remarque aussi que la relation entre l'inhibition de croissance et la

rigidité du gel est non linéaire : on distingue une forte inhibition de croissance des sphéroïdes cultivés dans les gels d'agarose de 0.9 et 1% comparés à ceux cultivés dans des gels d'agaroses de 0.3 -0.8% (Fig.1.6A, B).

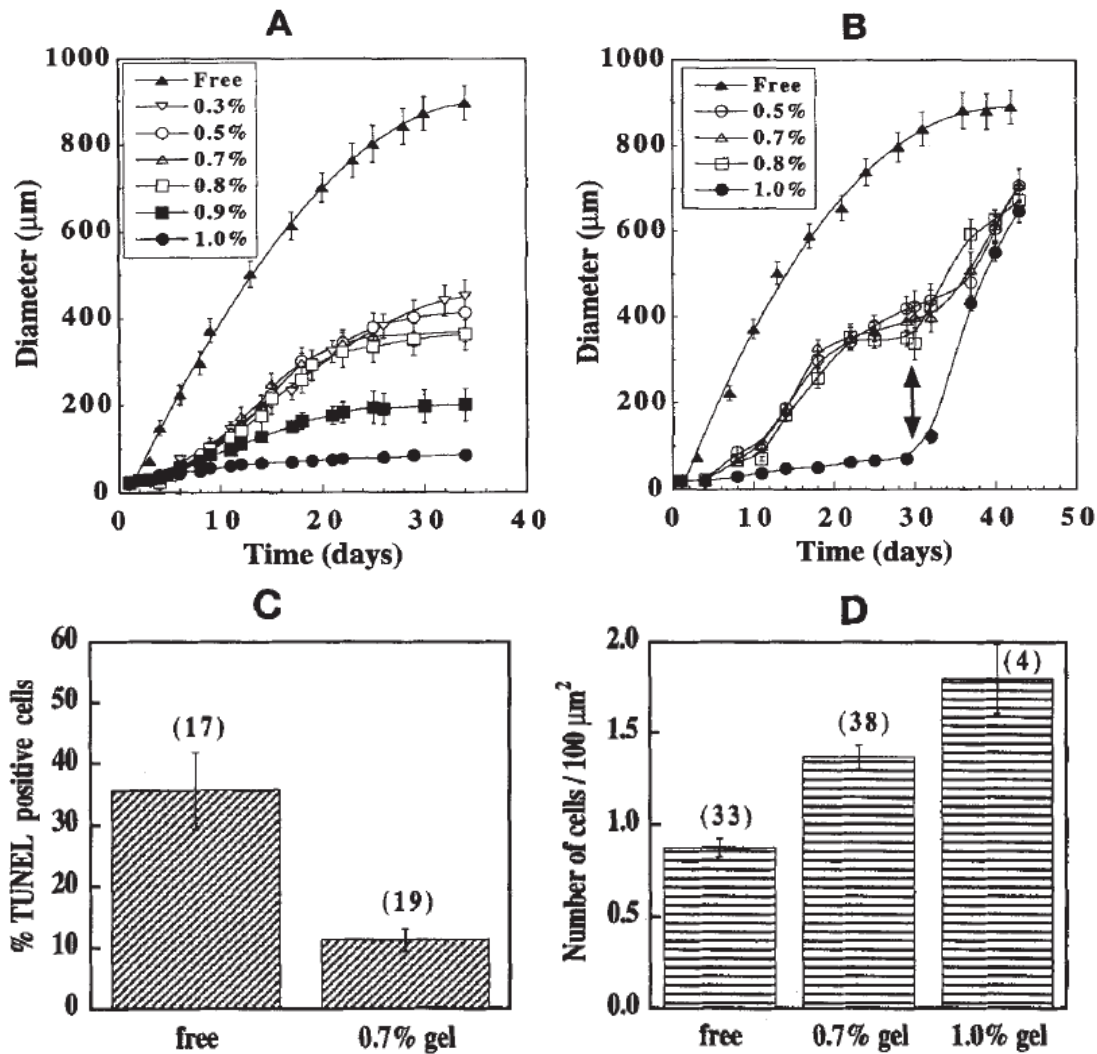


Fig.1.6- Résultats des expérimentations de Helmlinger et al. (1997) faites sur les sphéroïdes LS174T : (A) diamètre des LS174T cultivées dans des suspensions libres et dans des gels d'agarose de concentration 0.3 à 1%. (B) Libération des sphéroïdes des gels d'agarose au 30ème jour. (C) Pourcentage des cellules apoptoses dans LS174T cultivées dans la suspension libre et dans le gel d'agarose à 0.7%. (D)Densité cellulaire. Les résultats (C) et (D) sont ceux obtenus au 28ème jour de la culture.

TAB.1.3- Les contraintes estimées autour des sphéroïdes LS174T cultivés dans des gels d'agarose à différentes densités à partir de Helmlinger et al. (1997). 1mmHg =133,322 Pa.

Concentration du gel (%)	Taille initiale du sphéroïde (µm)	Taille finale du sphéroïde (µm)	Contrainte finale autour du sphéroïde (mmHg)
0.5	20	414	45
0.7	24	370	105
0.8	24	360	100
0.9	23	200	120
1.0	24	85	50

1.3.2 Les expérimentations de Delarue et al. (2014)

Les expérimentations récentes de Delarue et al. (2014) confirment l'effet inhibiteur des contraintes sur le développement tumoral. Ils ont étudié l'effet des contraintes de compression sur des MCS issus de différentes lignées cellulaires : carcinome du colon de rat CT26, cancer de sein humain BC52 et carcinome du colon humain HT29. Ces contraintes de compression ont été imposées par l'ajout d'un polymère biocompatible au milieu de culture. Les résultats des expérimentations montrent que la taille des sphéroïdes subissant les contraintes de compression de l'ordre de 5-10kPa, est réduite comparée à celle des sphéroïdes cultivés dans des suspensions libres. Ceci est vrai pour toutes les lignées cellulaires étudiées avec une distinction dans le temps de réponse de la lignée BC52 (Fig.1.7).

A l'échelle cellulaire, Ils montrent que les cellules au centre du MCS répondent très vite ($t=5$ min) à ces contraintes par la diminution de leur volume. Pour mesurer le changement du volume cellulaire, ils se sont basés sur la mesure de la distance entre les nucléoles des cellules adjacentes. Les distances entre les cellules positionnées au centre du MCS sont réduites de 20%. Les distances entre les cellules positionnées plus loin du centre sont réduites également mais le pourcentage reste plus faible. A partir de la figure (1.8) on remarque que ces distances restent inchangées entre $t=5$ min et $t=24$ h.

Les auteurs ont exploré également l'effet des contraintes de compression imposées sur le cycle cellulaire. Ils montrent que les cellules du MCS soumises à ces contraintes, en particulier les cellules positionnées au centre, se bloquent au stade G1 de leur cycle. En outre, le pourcentage des cellules en arrêt en G1 augmente avec l'intensité des

contraintes de compression appliquées (Fig.1.9A). Ce phénomène est connu sous le nom de point de restriction, a été mis en évidence auparavant par Huang et al. (1998) sur les cellules endothéliales individuelles, c.-à-d. des cellules dispersées ne formant pas des MCS. Lorsque ces cellules sont soumises à des tractions, elles se bloquent au stade G1 de leur cycle. Cependant, Delarue et al. (2014) montrent que le cycle de vie des lignées de cellules CT26 individuelles n'est pas affecté par les contraintes contrairement aux lignées CT26 formant des MCS (Fig.1.9A). Sur la figure (1.9B) est présentée l'évolution de la phosphorylation de la protéine pRb, une protéine qui contrôle le point de restriction/arrêt cellulaire en G1. Autrement dit, cette protéine doit être suffisamment produite pour passer le point de restriction en G1. Lorsque le MCS est soumis à des contraintes de compression, on constate une diminution progressive de pRb à partir du premier jour de la culture. Réciproquement, on constate une augmentation de la protéine p27, une protéine kinase responsable de l'inhibition de pRb (Fig.1.9B). Par conséquent, il a été conclu que les contraintes de compression inhibent la prolifération cellulaire par la surexpression de la protéine kinase p27. La figure (1.10) montre les séquences qui entraînent la réduction de la prolifération cellulaire. La compression se manifeste, sur des échelles de temps très petites ($t=5\text{min}$) par la réduction des volumes des cellules, sur des échelles de temps modérées ($t=1\text{h}$) les cellules vont produire la protéine inhibitrice de la prolifération ce qui empêchera la production de la protéine pRb et donc les cellules vont s'arrêter au stade G1 de leur cycle ($t=24\text{h}$).

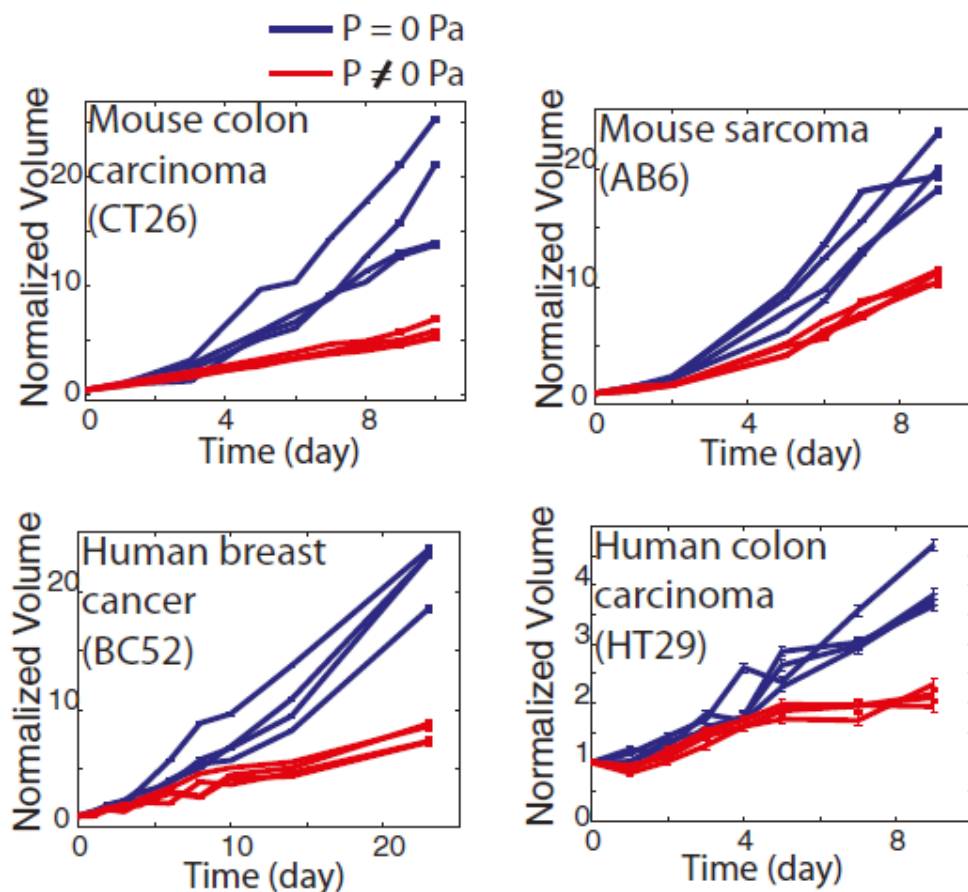


Fig.1.7- Volume du MCS normalisé par rapport au volume initial en fonction du temps. Les lignées cellulaires étudiées sont les CT26, AB6, BC52 et HT29. Les contraintes imposées sont de l'ordre de 0, 5 et 10 kPa (Delarue et al., 2014).

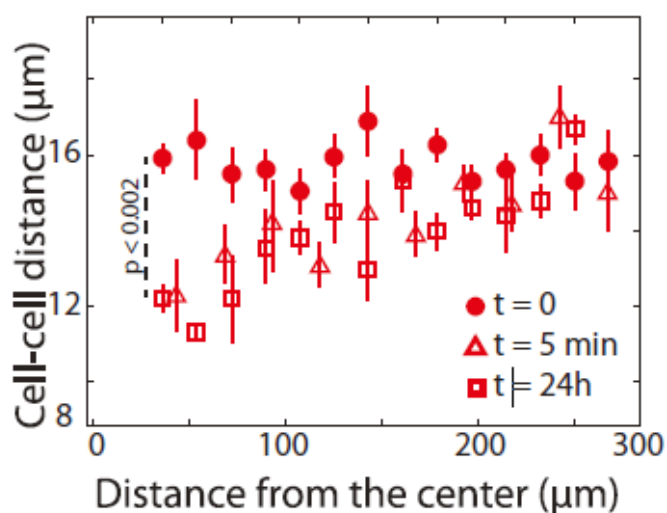


Fig.1.8- Distance moyenne entre les nucléoles de deux cellules adjacentes en fonction des positions des cellules dans le MCS. Les distances sont données à $t=0$, $t=5 \text{ min}$ et $t=24 \text{ h}$ (Delarue et al., 2014).

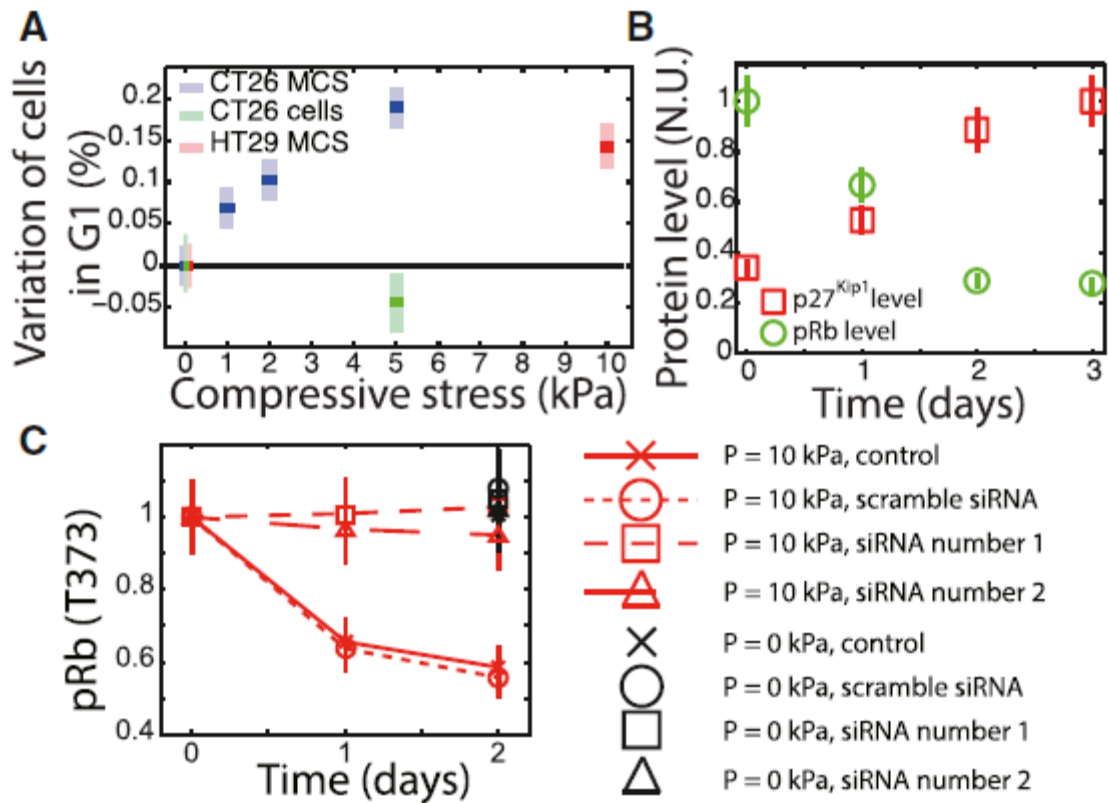


Fig.1.9- Indicateurs d'inhibition de prolifération cellulaire à cause des contraintes de compression (A) Pourcentage des cellules dans le stade G1 pour différentes contraintes de compression. (B) Evolution des quantités pRb et p27 en fonction du temps. (C) Evolution de pRb en fonction des contraintes appliquées (Delarue et al., 2014).

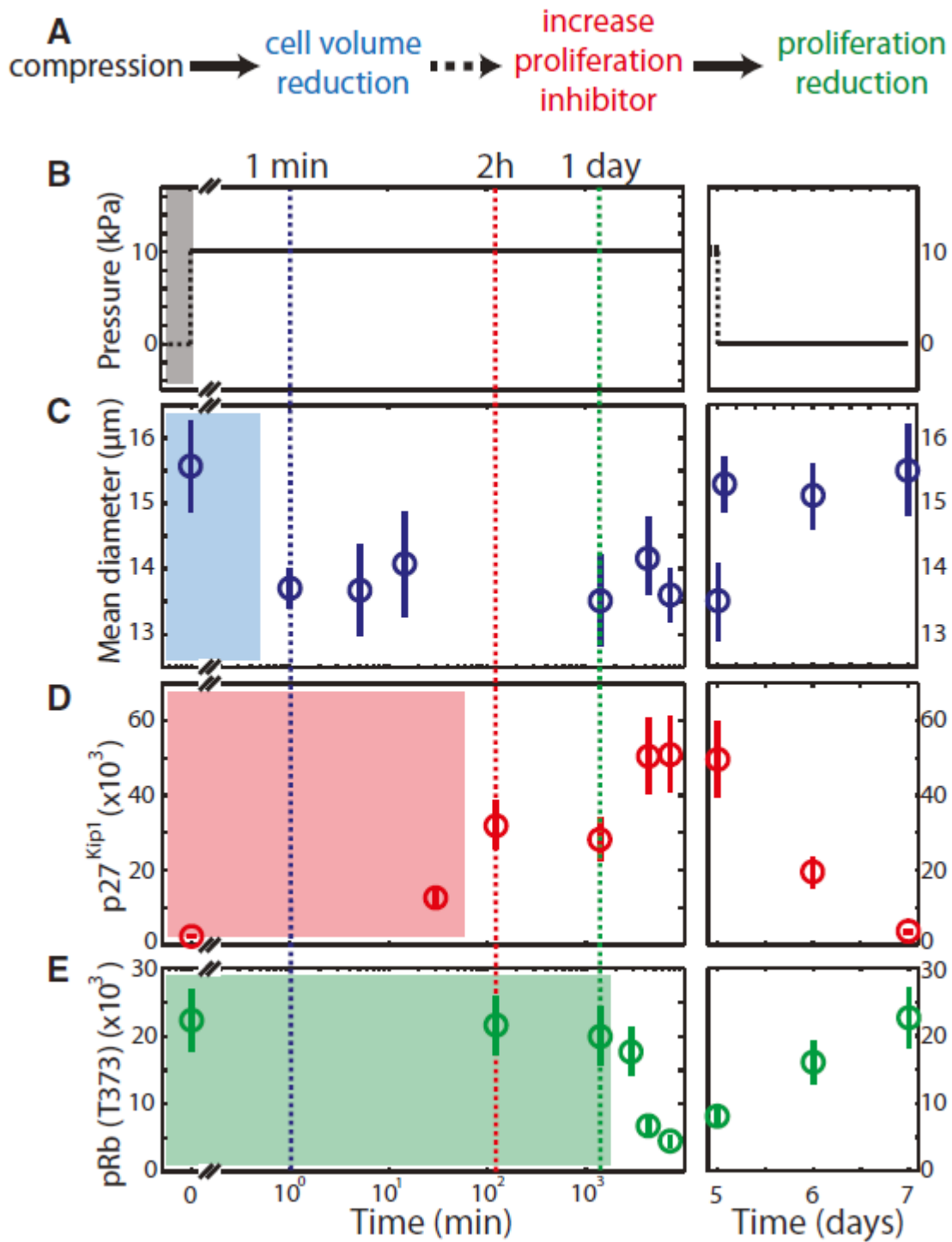


Fig. 1.10- Récapitulatif de l'inhibition de la prolifération cellulaire. (A) réduction de la prolifération cellulaire engendrée par une séquence de faits (B-E). (B) contraintes appliquées à l'origine de la réduction de la prolifération. (C) évolution rapide dans le temps ($t=5\text{min}$) de la distance moyenne entre deux cellules adjacentes : une mesure de l'évolution du volume cellulaire. (D) évolution de la protéine kinase p27 ($t=1\text{h}$) responsable de l'inhibition de la protéine pRb et donc responsable de l'arrêt des cellules en G1 ($t=24\text{h}$). (Delarue et al., 2014).

1.4 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre, d'une façon très simplifiée les séquences distinguées du développement des tumeurs solides. Nous avons vu qu'une tumeur est initiée par une accumulation d'altérations génétiques lors des divisions cellulaires que font hériter les cellules mères aux cellules filles. Le degré d'agressivité d'une tumeur dépendra de son degré d'hétérogénéité et de sa différenciation. Plus la tumeur est différenciée moins elle sera menaçante. Macroscopiquement, La croissance des tumeurs solides se manifeste dans la taille de la tumeur ou dans le taux de croissance. En général, l'évolution de la taille d'une tumeur peut être décrite par la loi empirique de Gompertz. Ce dernier postule que la taille d'une tumeur peut être décomposée en trois phases : une croissance exponentielle, lorsque le diamètre de la tumeur est très petit, une croissance linéaire lorsqu'il devient modéré et une croissance stable ou saturée, lorsque les nutriments sont insuffisants pour satisfaire les besoins du sphéroïde large de l'ordre de quelques centimètres *in vivo*.

Par ailleurs, le développement tumoral va dépendre d'autres facteurs, en plus des facteurs biochimiques, le rôle mécanique du microenvironnement dans lequel survient la tumeur a été mis en évidence. Nous avons cité une sélection des travaux faits sur ce sujet, soulignant l'effet des contraintes mécaniques exercées par le microenvironnement sur la croissance tumorale. Les expérimentations présentées dans ce chapitre et d'autres non évoquées ici convergent vers la même conclusion : les contraintes mécaniques exercées sur la tumeur inhibent sa croissance. L'inhibition se manifeste macroscopiquement dans la réduction de la taille tumorale, plus les contraintes sont importantes plus la taille tumorale est réduite. En outre, nous avons vu que ceci n'est qu'une conséquence des interactions séquentielles produites à l'échelle cellulaire et moléculaire.

Nous rappelons que le but de notre travail est de modéliser le phénomène de la croissance tumorale sous différentes conditions biomécaniques. En s'appuyant sur les connaissances et les évidences abordées dans ce chapitre, nous allons voir dans le deuxième chapitre, quelles sont les hypothèses sur lesquelles les modèles mécaniques de la croissance tumorale sont fondés.

2 Les modèles mécaniques continus de la croissance tumorale

La croissance tumorale a fait l'objet de plusieurs études fondées sur la mécanique des milieux continus (Ambrosi and Mollica, 2004, 2002; Ciarletta et al., 2012; Kim et al., 2011; Menzel and Kuhl, 2012; Roose et al., 2003; Volokh, 2006). Le tissu tumoral est donc considéré comme un milieu continu capable de croître et de se déformer tout en respectant les lois fondamentales de la physique. Les interactions entre la tumeur et son microenvironnement sont traduites par une continuité des champs de déplacement et des contraintes aux interfaces. La connaissance au préalable des propriétés mécaniques du tissu tumoral et de son microenvironnement est essentielle dans l'estimation des contraintes engendrées au cours du développement tumoral. Car selon la loi de comportement qu'on leur attribue, les contraintes pourraient être sous- ou surestimées. En général, la tumeur est considérée comme un milieu isotrope hyperélastique compressible. Dans ce chapitre, nous allons tout d'abord donner quelques éléments utiles sur la mécanique des milieux continus, sur lesquels reposent les modèles mécaniques. Ensuite nous allons voir quelles sont les particularités de la description de la croissance d'une tumeur solide.

2.1 Hypothèse de continuité

Pour le physicien, la continuité du domaine sera traduite mathématiquement par la continuité de ses fonctions caractéristiques. Les grandeurs physiques telles que la masse volumique, la température, le déplacement, la pression peuvent être représentées par des fonctions continues dans l'espace et dans le temps. Selon l'échelle à laquelle on se trouve, à l'échelle atomique par exemple, la matière est composée d'une juxtaposition d'atomes ne possédant pas les mêmes caractéristiques, le milieu ne peut donc être considéré comme continu et dans ce cas, les mécaniques relativiste et quantique s'avèrent plus appropriées. Par ailleurs, la continuité d'un milieu reste une hypothèse valable sous certaines conditions physiques et à des échelles macroscopiques.

Des données expérimentales indiquent que, selon l'origine cellulaire des tumeurs (carcinome, sarcome, gliome, etc.), la relaxation des contraintes n'est pas la même. Les travaux de Netti et al. (2000) montrent que le carcinome présente un comportement visqueux lorsqu'il est soumis à des compressions successives. D'une part pour de faibles déformations, les contraintes n'évoluent pas entre deux compressions successives et d'autre part au relâchement, les contraintes se relaxent et reviennent à leurs valeurs initiales. Il s'agit plutôt d'un comportement similaire aux solutions macromoléculaires. En revanche les expérimentations faites sur le sarcome et le glioblastome montrent que ces derniers possèdent un comportement viscoélastique typique aux solides bien-structurés : les contraintes, 1)-augmentent séquentiellement avec la déformation et 2)- ne se relaxent pas complètement après relâchement.

Sur ces arguments sont fondés les modèles continus de la croissance tumorale. Les tissus mous en général, ont été considérés dans plusieurs études comme des corps continus capables de croître et de se déformer (Rodriguez et al., 1994; Skalak et al., 1982). En ce qui concerne le tissu tumoral, il est constitué de solide et de porosités de fluide interstitiel. Ce dernier a été pris en compte dans plusieurs modèles par une phase fluide en interaction avec la phase solide de la tumeur (Chen et al., 2001; Landman and Please, 2001; Roose et al., 2003). Cependant, dans plusieurs modèles le fluide interstitiel est confondu dans une seule phase solide (Ambrosi and Mollica, 2002; Volokh, 2006).

2.1.1 Les modèles solides

Plusieurs auteurs considèrent la masse tumorale comme étant une seule phase solide de forme sphéroïdale parfaite et ne discernent pas le fluide interstitiel (Ambrosi and Guana, 2007; Ambrosi and Mollica, 2004; Rodriguez et al., 1994; Volokh, 2006). En outre certains, voire même la majorité de ces modèles, se fondent sur la description de l'évolution des propriétés mécaniques d'une tumeur en croissance et sur la décomposition multiplicative de la transformation. L'idée a été étendue de la plasticité (Lee, 1969) à la description de la croissance par Rodriguez et al. (1994), où ils proposent une décomposition multiplicative du tenseur gradient de la transformation actuelle F en deux parties: une transformation irréversible de croissance F^g et une transformation réversible élastique F^e que l'on décrit dans l'équation (2.1). On peut imaginer plusieurs transformations intermédiaires (virtuelles) pour arriver à la transformation actuelle. Cependant, dans le cas de la croissance, nous devons définir une configuration intermédiaire unique qui correspond à la transformation persistante après déchargement.

$$F = F^e F^g \quad (2.1)$$

En revanche, D'autres modèles se passent de cette décomposition et obtiennent par analogie à la thermoélasticité, une estimation des contraintes à partir des déformations et des modules de croissance (Volkh, 2006).

Les lois de conservation 1) de la masse, 2) de la quantité de mouvement et 3) de l'énergie sont modifiées de façon à prendre en compte le changement de masse possible avec l'extérieur. Le couplage des deux premières lois permet de conclure sur la variation des contraintes. En considérant une étude quasi-statique et négligeant les forces de volume, la divergence du tenseur des contraintes se réduit à zéro. La loi de conservation de l'énergie permet à son tour de relier les concentrations de nutriments - dépensés pour la croissance- à la déformation du sphéroïde.

2.1.2 Les modèles multiphasiques

Dans les modèles multiphasiques, le sphéroïde tumoral est considéré comme un mélange des cellules et du fluide extracellulaire, caractérisés par leur fraction volumiques et par leurs vitesses. Les phases solide et fluide sont reliées par les lois de conservation de la quantité de mouvement impliquant les forces hydrodynamiques, les pressions hydrostatiques et les forces intercellulaires. La croissance est la conséquence de la prolifération cellulaire et de l'échange de masse entre les deux phases, quant aux cellules mortes elles sont transformées en fluide. Le sphéroïde symétrique est constitué d'une couronne de cellules nécroses, concentrique, produite à cause des limitations de la diffusion des nutriments vers le centre lorsque la taille tumorale s'élargit, et d'une couronne circonférentielle active de cellules prolifératives. Les principaux nutriments considérés dans la majorité des modèles des MCS en croissance sont l'oxygène et le glucose. Toutefois, certains modèles se restreignent à étudier seulement l'effet de l'oxygène afin d'éviter les problèmes rencontrés par Mueller-Klieser et al. (1986) et Casciari et al. (1992). Ces derniers montrent qu'une augmentation de la concentration du glucose induit une décroissance de la consommation de l'oxygène connu sous le nom « the Crabtree effect » et vice versa, une augmentation de l'oxygène induit une décroissance de la consommation du glucose «the Pasteur effect ».

L'expansion du sphéroïde est restreinte par la matrice extracellulaire environnante, cette dernière est considérée comme un milieu hyperélastique isotrope compressible dans les modèles solides comme dans les modèles multiphasiques. L'idée de modéliser la

matrice extracellulaire par un comportement non linéaire est tirée des travaux de Helmlinger et al. (1997), les auteurs montrent une augmentation de la concentration du gel d'agarose (constituant la MEC) avec la compression, engendrant une augmentation de la rigidité du gel et un caractère non linéaire de l'évolution des contraintes. Cependant, d'autres modèles utilisent un comportement élastique linéaire dans la description de la MEC ou du gel de culture (Roose et al., 2003), ce qui pourrait sous-estimer les contraintes engendrées par la tumeur sphéroïde lorsque le gel possède des propriétés mécaniques non linéaires. Donc une meilleure investigation mécanique de la MEC s'impose.

2.2 Description Lagrangienne

Dans la description du mouvement d'un corps, Il est très important de distinguer entre les coordonnées de Lagrange et les coordonnées d'Euler. On a plutôt recours à la description Lagrangienne lorsqu'il s'agit de traiter des problèmes des corps solides, tandis que la description Eulérienne est fortement employée dans le traitement des problèmes des corps fluides.

Considérons un repère orthonormé $R(O; \vec{E}_1, \vec{E}_2, \vec{E}_3)$ associé à un référentiel Rg . La cinématique classique d'un milieu continu est construite à partir des notions de temps et d'espace physique. Dans la configuration de référence C_0 , à l'instant $t = 0$, le point matériel M est représenté par le point M_0 de coordonnées matérielles X_1, X_2, X_3 . Le vecteur $\overrightarrow{OM_0}$ est donné par

$$\overrightarrow{OM_0} = X_1\vec{E}_1 + X_2\vec{E}_2 + X_3\vec{E}_3 \quad (2.2)$$

Le mouvement du domaine est décrit par l'évolution des positions de l'ensemble des particules matérielles constituant le domaine. Dans la configuration actuelle C_t , le point M_t représente la position du point M à l'instant t (Fig. 2.1).

$$\overrightarrow{OM_t} = x_1\vec{E}_1 + x_2\vec{E}_2 + x_3\vec{E}_3 \quad (2.3)$$

Les coordonnées x_i sont reliées aux coordonnées X_j par l'intermédiaire des fonctions scalaires Φ_i

$$x_i = \Phi_i(X_j, t) \quad (2.4)$$

Dans cette description, les variables indépendantes X_1, X_2, X_3 et le temps t sont dites variables de Lagrange.

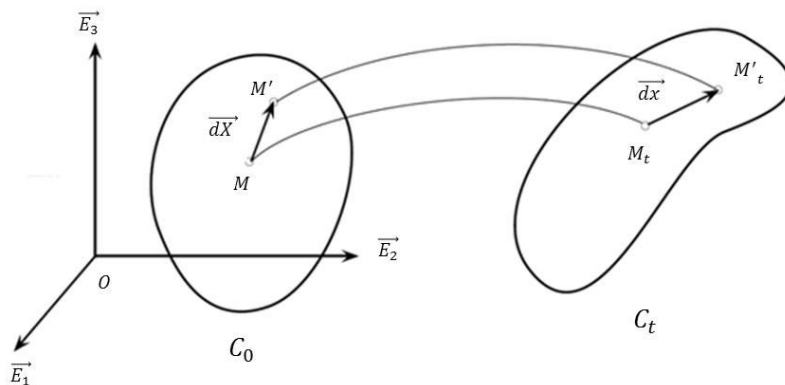


Fig. 2.1- Configuration de référence C_0 et configuration actuelle C_t : le vecteur infinitésimal \overrightarrow{dX} est transformé en \overrightarrow{dx} .

2.3 Description Eulérienne

Les hypothèses de continuité imposent que les fonctions Φ_i soient des bijections de la configuration de référence C_0 sur la configuration actuelle C_t . Il revient à dire qu'il existe une relation inverse entre les variables de position de référence et les variables de position actuelles

$$X_I = \Psi_I(x_j, t) \tag{2.5}$$

Les coordonnées x_j et le temps t sont considérés comme indépendants et sont dits variables d'Euler. Dans la description Eulérienne, on ne se préoccupe pas de ce qu'il advient de chaque particule, mais on s'intéresse à ce qui se passe à chaque instant en tout point de l'espace.

2.4 Tenseur gradient de la transformation

Une quantité clef dans la description de la déformation d'un corps continu est le gradient de la transformation F . Le tenseur gradient F , du second-ordre, est défini tel que

$$\overrightarrow{dx} = F \overrightarrow{dX} \tag{2.6}$$

Les vecteurs \overrightarrow{dX} et \overrightarrow{dx} correspondent respectivement à un vecteur infinitésimal de la configuration de référence C_0 et de sa transformée dans la configuration actuelle C_t . Le tenseur gradient F peut être donné aussi par la relation suivante :

$$F = \text{grad } \vec{U} + I \tag{2.7}$$

Où \vec{U} correspond au vecteur déplacement ($\vec{U} = \vec{dx} - \vec{dX}$). A la configuration de référence, le tenseur gradient de la transformation F correspond au tenseur d'identité du second-ordre, I .

Dans la littérature, le tenseur F est appelé aussi tenseur gradient de la déformation. Mais on préfère utiliser le terme transformation plutôt que déformation car dans un mouvement de solide rigide, le milieu ne se déforme pas au sens strict du terme (variation de longueur, variation d'angle) mais toutefois, le tenseur gradient F n'est pas identiquement nul. Il correspond à la matrice de rotation orthogonale de la configuration C_0 par rapport à C_t .

Dans la description des grandes déformations, le tenseur de dilatation C est fortement employé. Soient deux vecteurs matériels \vec{dX}, \vec{dX}' , et leurs déformés respectifs \vec{dx}, \vec{dx}' , le produit scalaire de ses deux derniers est donné par

$$\vec{dx} \cdot \vec{dx}' = \vec{dX} \cdot C \cdot \vec{dX}' \quad (2.8)$$

Où

$$C = F^T F \quad (2.9)$$

Le tenseur C est appelé aussi tenseur de Cauchy-Green droit, il est symétrique et Lagrangien car ses deux références sont exprimées dans la configuration de référence C_0 .

De la même façon, le produit scalaire $\vec{dX} \cdot \vec{dX}'$ peut être défini à partir du produit scalaire $\vec{dx} \cdot \vec{dx}'$. On aura alors une deuxième mesure de la déformation, mais cette fois-ci, le tenseur défini est Eulérien.

$$\vec{dX} \cdot \vec{dX}' = \vec{dx} \cdot B \cdot \vec{dx}' \quad (2.10)$$

Le tenseur $B = FF^T$ est appelé tenseur des déformations de Cauchy-Green gauche, il est également symétrique.

Une troisième mesure de la déformation, est le tenseur des déformations de Green-Lagrange, E . Il est déduit de la variation des produits scalaires $\vec{dx} \cdot \vec{dx}' - \vec{dX} \cdot \vec{dX}'$:

$$\vec{dx} \cdot \vec{dx}' - \vec{dX} \cdot \vec{dX}' = 2 \vec{dX} \cdot E \cdot \vec{dX}' \quad (2.11)$$

Le tenseur des déformations de Green-Lagrange E , est symétrique et Lagrangien, son expression en fonction du tenseur gradient F est la suivante :

$$E = \frac{F^T F - I}{2} \quad (2.12)$$

On peut remarquer qu'il est identiquement nul dans un mouvement de solide rigide ($C = I$).

Il existe une infinité d'autres indicateurs de déformation que l'on n'abordera pas ici.

2.5 Les contraintes associées aux différentes déformations

2.5.1 Le tenseur de contrainte de Cauchy introduit par le Principe des Puissances Virtuelles

En mécanique des milieux continus déformables, le Principe des Puissances Virtuelles postule qu'à tout instant et à tout mouvement virtuel d'un système S quelconque, la somme des puissances virtuelles de toutes les actions s'exerçant sur S est nulle (en statique).

Ces actions sont classées de la manière suivante : on distingue les actions extérieures, les actions intérieures et les actions d'accélération.

- Actions extérieures. Elles résultent de la puissance P_e échangée avec l'extérieur du système.
- Actions intérieures. Elles correspondent aux interactions entre particules. La puissance de ces actions est notée P_i . Elle est l'opposé de la puissance de déformation (P_{def}).
- Actions d'accélération. Elles caractérisent la variation d'énergie cinétique du système. La puissance de ces actions est notée P_a

Mathématiquement on écrit :

$$P_e + P_i + P_a = 0 \quad (2.13)$$

La quantité scalaire de la puissance virtuelle est donnée par

$$P_j = \int_S \phi_j v \, dm, \quad j = i, e, a \quad (2.14)$$

Dans l'équation (2.14) v représente un champ de vitesse virtuelle et ϕ_j est le champ d'action j . Pour caractériser la puissance de déformation de S, il est naturel de considérer le tenseur taux de déformation virtuel du second-ordre D défini par (HPP)

$$D = \frac{1}{2}(\nabla v^T + \nabla v) \quad (2.15)$$

Dans l'équation (2.15) ∇ est l'opérateur gradient et l'indice T désigne la transposée. En remplaçant le champ de vitesse virtuelle dans l'équation (2.14) par le taux de déformation virtuelle D, la puissance virtuelle de déformation s'écrit en introduisant le tenseur de contrainte de Cauchy T

$$P_{def} = \int_S T : D \, dV \quad (2.16)$$

Par construction, le tenseur T est du second-order, il est nécessairement Eulérien et symétrique puisque le tenseur D l'est. La contrainte de Cauchy est la contrainte associant à une surface unitaire de la configuration déformée la force agissant sur cette surface. De ce fait, les contraintes de Cauchy sont dites « contraintes vraies ».

En l'absence des forces volumiques et en statique, l'équilibre mécanique du système s'écrit, en chaque point de la configuration déformée

$$div T = 0 \quad (2.17)$$

L'opérateur divergence 'div' se calcule par rapport à la configuration actuelle « déformée ».

2.5.2 Le premier tenseur de contrainte de Piola-Kirchoff

L'idée est de relier à un taux de déformation une contrainte par dualité énergétique. Si ε est un tenseur de déformation, alors π sa contrainte duale est définie par

$$p_{def} = \pi : \dot{\varepsilon} \quad (2.18)$$

Où p_{def} est la densité de puissance mécanique de déformation dans la configuration de référence. Nous avons vu dans la section (2.4) qu'il existe plusieurs tenseurs de déformation. Cependant, tous contiennent la même information physique. Le choix d'employer un tenseur de déformation est lié à certains arguments. La densité de puissance virtuelle de déformation peut être réécrite en employant le tenseur de transformation F sous

$$p_{def} = P : F \quad (2.19)$$

P est le premier tenseur de Piola-Kirchoff, il est Lagrangien et ses contraintes sont dites « contraintes nominales » car elles associent aux surfaces unitaires de la

configuration de référence les forces agissant sur elles. Contrairement au tenseur de Cauchy, le tenseur P n'est pas symétrique. En utilisant la transformée de Piola, il est lié au tenseur de contrainte de Cauchy T par :

$$P = JTF^{-T} \quad (2.20)$$

Où F et $J = \det(F)$ correspondent respectivement au tenseur gradient de la transformation et à son jacobien. L'équation d'équilibre dans la configuration de référence s'écrit

$$\text{Div } P = 0 \quad (2.21)$$

2.5.3 Le second tenseur de contrainte de Piola-Kirchoff

Appelé aussi tenseur de Piola-Lagrange qu'on note S , il est le tenseur de contrainte duale au tenseur de déformation de Green-Lagrange. Naturellement, il est Lagrangien et très utilisé dans les grandes déformations du fait de sa symétrie. Contrairement au tenseur de Cauchy et au premier tenseur de Piola-Kirchoff, il n'a pas d'interprétation physique directe. Il est lié au tenseur de contrainte de Cauchy par

$$S = JF^{-1}TF^{-T} \quad (2.22)$$

Un petit exemple d'illustration

Nous allons concrétiser les différences entre ces trois tenseurs par un exemple très simple. Considérons une éprouvette de forme cylindrique initialement de longueur L et de section A . Elle est soumise à un essai de traction simple, après déformation, la longueur et la section actuelles de l'éprouvette déformée sont données par l et a respectivement.

La contrainte non nulle du tenseur de Cauchy est donnée par

$$T = \frac{F}{a} \quad (2.23)$$

Tandis que la contrainte du premier tenseur de Piola-Kirchoff, appelée aussi contrainte nominale est donnée par

$$P = \frac{F}{A} = \frac{la}{LA} \frac{LF}{l a} = \frac{\rho_0 T}{\rho \lambda} \quad (2.24)$$

La contrainte du second tenseur de Piola-Kirchoff est calculée à partir de l'équation (2.22):

$$S = \frac{L}{l}P = \frac{1}{\lambda} \frac{F}{A} \quad (2.25)$$

Dans les équations (2.23-2.25), les quantités F , ρ_0 , ρ et λ correspondent à la force, à la masse volumique initiale, à la masse volumique actuelle et à l'allongement principal ($\lambda = l/L$), respectivement. On note que pour les petites déformations, les mesures T , P et S sont équivalentes.

2.6 Généralités sur le comportement mécanique des tissus mous

La connaissance du comportement élastique des tissus vivants permet de prévoir la réponse (déformation) à certaines sollicitations (forces). En médecine par exemple, le chirurgien avant d'appliquer une force *in-vivo*, il doit avoir une connaissance préalable des propriétés élastiques du tissu envisagé, afin que les forces appliquées soient inférieures aux limites élastiques de ce dernier pour ne pas l'endommager (Hostettler et al., 2010; Hostettler et al., 2010; Zhu et al., 2012). Ou encore, lorsque le tissu est soumis à des essais d'indentation *ex-vivo*, les forces appliquées sont adaptées à ses capacités élastiques afin de le préserver.

La connaissance des propriétés mécaniques des tissus vivants peut être aussi révélatrice de pathologie, car la pathologie peut s'accompagner d'un changement des propriétés mécaniques du tissu. Par exemple, dans la cirrhose du foie, dans les tumeurs de la prostate et du sein, les tissus deviennent plus rigides (Krouskop et al, 1998).

Ces quelques exemples, nous permettent de comprendre l'intérêt de connaître le comportement mécanique des tissus vivants. Cela explique le grand nombre de travaux relatifs à la caractérisation des tissus vivants et en particulier des tissus mous. Les observations expérimentales des tissus mous sont obtenues principalement à partir de deux sources : des essais mécaniques *in-vitro* appliqués sur des échantillons excisés et des examens histologiques. Les essais mécaniques révèlent que la plupart des tissus mous partagent des propriétés mécaniques communes : ils sont incompressibles ou quasi-incompressibles, ils se déforment largement, leur réponse contrainte-déformation est non linéaire, ils ont un caractère viscoélastique, et ils sont anisotropes (Fung, 1984). Quant à l'analyse histologique, elle révèle que les tissus mous sont des matériaux composites complexes composés de différents constituants : des fibres d'élastine, des fibres de collagène, des cellules musculaires, des substances amorphes, et de différents fluides.

Chaque constituant est différent (morphologie, propriétés physiques, répartition) et contribue à la détermination du comportement macroscopique.

Généralement, les tissus mous sont décrits par un comportement hyperélastique, un comportement propre au caoutchouc et aux élastomères (Patlazhan and Rémond, 2013). Un matériau hyperélastique est capable de subir d'importantes déformations élastiques et sa réponse contrainte-déformation est non linéaire. Cependant, Fung (1984) a montré qu'il est plus judicieux de les décrire par un comportement pseudoélastique car ce n'est qu'après une série périodique de chargement et déchargement qu'on retrouve une relation contrainte-déformation stable. Ce phénomène est très connu chez les tissus mous et de ce fait, ils sont dits précontraints. Sur la figure (2.2) est présentée la réponse contrainte-déformation du tissu pulmonaire d'un chien obtenue après un certain nombre de cycles de chargement-déchargement.

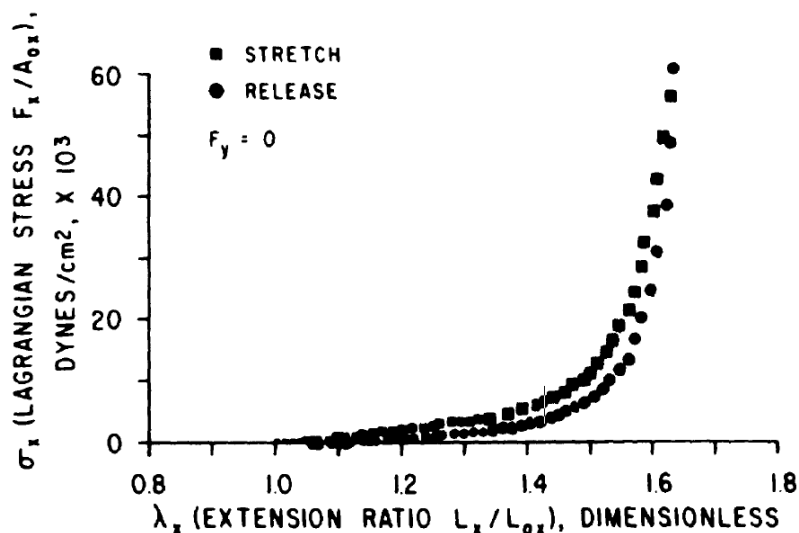


Fig. 2.2- Courbe de contrainte-déformation à partir d'un essai de traction uniaxiale : Hystérésis produit entre le chargement et le déchargement (Fung, 1984).

2.6.1 La déformation élastique

Un matériau est dit élastique lorsque le travail de la déformation associé à la transformation F est indépendant du chemin parcouru. La contrainte T ne dépendra que de la déformation ε . Mathématiquement, on écrit

$$T = T(\varepsilon) \tag{2.26}$$

Le travail effectué par la contrainte produisant une déformation dans un matériau élastique est emmagasiné sous forme d'énergie potentielle dans un processus thermodynamiquement réversible. Ce travail est appelé aussi énergie de déformation

qu'on notera W . La contrainte correspond à la dérivée de l'énergie de déformation par rapport à la déformation :

$$T = \frac{\partial W}{\partial \varepsilon} \quad (2.27)$$

Le taux de variation de l'énergie interne du système, notée I est donné par

$$\rho \frac{dI}{dt} = \frac{dW}{dt} + \rho \frac{dQ}{dt} \quad (2.28)$$

Où Q désigne la quantité de chaleur apporté au système, ρ désigne la masse volumique et t le temps. A partir de l'équation (2.28), il vient que

$$dW = \rho(dI - dQ) \quad (2.29)$$

Dans un matériau élastique, l'énergie de déformation est emmagasinée sous forme d'énergie interne ou sous forme d'énergie libre reliée à l'entropie du système. Or, la variation de l'entropie totale est exprimée en fonction de la variation de la quantité de chaleur et de la température θ par :

$$dS = \frac{dQ}{\theta} \quad (2.30)$$

Par conséquent, le tenseur des contraintes sera exprimé en fonction de l'entropie totale du système et de l'énergie interne :

$$T = \rho \left(\frac{\partial I}{\partial \varepsilon} - \theta \frac{\partial S}{\partial \varepsilon} \right) \quad (2.31)$$

Il vient de l'équation (2.31) que les contraintes élastiques proviennent d'une augmentation de l'énergie interne, ou d'une diminution de l'entropie spécifique par rapport à la déformation ou des deux. Pour les matériaux cristallins (ex. à base de collagène) les contraintes dérivent d'une augmentation de l'énergie interne, et donc l'énergie de déformation est équivalente à ρI (matériau parfait). Par contre, les contraintes dans les matériaux caoutchoutiques (à base d'élastine) dérivent d'une diminution de l'entropie, et donc l'énergie de déformation est équivalente à $\rho F^{Helmoltz}$ où $F^{Helmoltz}$ est l'énergie libre spécifique de Helmholtz :

$$F^{Helmoltz} = I - \theta S \quad (2.32)$$

2.6.2 Le potentiel d'énergie de déformation élastique

Le potentiel d'énergie de déformation est une fonction scalaire ne dépendant que d'une seule variable tensorielle : le tenseur gradient de la transformation F .

$$W = W(F) \quad (2.33)$$

L'énergie de déformation croît respectivement avec la déformation, elle atteint son minimum lorsque $F = I$, c.-à-d. lorsque l'état de contraintes est libre. Qu'il s'agisse d'une expansion ou d'une compression, l'énergie de déformation est toujours positive.

$$W(F = I) = 0, \quad W(F) \geq 0$$

$$W(F) \rightarrow \infty \quad \text{quand} \quad \det(F) \rightarrow \infty \quad (2.34)$$

$$W(F) \rightarrow \infty \quad \text{quand} \quad \det(F) \rightarrow 0$$

2.6.2.1 L'énergie de déformation d'un matériau isotrope

Dans le cadre de ce travail, nous allons nous limiter aux matériaux isotropes. Nous rappelons qu'un matériau est dit isotrope lorsque ses propriétés mécaniques en un point sont identiques dans toutes les directions. Alors, son potentiel d'énergie de déformation ne dépendra que des trois invariants du tenseur des déformations de Cauchy-Green droit C : I_1, I_2, I_3

$$W = W(I_1, I_2, I_3)$$

Avec (2.35)

$$I_1 = \text{tr}(C), \quad I_2 = \frac{1}{2} \{ \text{tr}(C)^2 - \text{tr}(C^2) \}, \quad I_3 = \det(C)$$

En ce qui concerne les matériaux anisotropes - les matériaux isotropes transverses et orthotropes-, le potentiel d'énergie de déformation dépendra d'invariants additionnels où le lecteur intéressé est vivement invité à consulter les références (Smith and Rivlin, 1958).

2.6.2.2 Conditions requises du potentiel d'énergie de déformation

Pour des petites déformations, le potentiel d'énergie de déformation d'un matériau hyperélastique isotrope doit satisfaire les conditions de consistance avec l'élasticité linéaire :

$$\frac{\partial \tilde{W}}{\partial I_1} + \frac{\partial \tilde{W}}{\partial I_2} = - \left(\frac{\partial \tilde{W}}{\partial I_2} + \frac{\partial \tilde{W}}{\partial I_3} \right) = \frac{\mu}{2} \quad (2.36)$$

et

$$\frac{\partial^2 \tilde{W}}{\partial I_1^2} + 4 \frac{\partial^2 \tilde{W}}{\partial I_1 \partial I_2} + 4 \frac{\partial^2 \tilde{W}}{\partial I_2^2} + 2 \frac{\partial^2 \tilde{W}}{\partial I_1 \partial I_3} + 4 \frac{\partial^2 \tilde{W}}{\partial I_2 \partial I_3} + \frac{\partial^2 \tilde{W}}{\partial I_3^2} = \frac{\kappa}{4} + \frac{\mu}{3} \quad (2.37)$$

où \tilde{W} est la fonction d'énergie de déformation définie telle que

$$\tilde{W} = W(I_1 = 3, I_2 = 3, I_3 = 1) \quad (2.38)$$

et μ et κ correspondent aux modules de cisaillement et de compressibilité, respectivement.

2.6.2.3 L'énergie de déformation d'un matériau incompressible

La déformation d'un matériau incompressible, n'engendre pas de changement de volume ($dv/dV = \det(F) = \det(C) = 1$), le potentiel d'énergie de déformation n'est donc fonction que de I_1 et I_2 . De ce fait, les contraintes ne sont pas complètement déterminées du potentiel d'énergie de déformation. Car la pression hydrostatique doit être prise en compte dans le calcul des contraintes. Les expressions du premier tenseur des contraintes de Piola-Kirchoff P et du tenseur de Cauchy T d'un matériau incompressible sont données dans par

$$P = pF^{-T} + \frac{\partial W}{\partial F} \quad (2.39)$$

et

$$T = pI + F \left(\frac{\partial W}{\partial F} \right)^T \quad (2.40)$$

Où p est un multiplicateur Lagrangien (contrainte hydrostatique négative) et ne peut être déterminée de la réponse du matériau, mais il sera calculée à partir des équations d'équilibre et des conditions aux limites.

2.6.2.4 L'énergie de déformation d'un matériau compressible

Le potentiel d'énergie de déformation d'un matériau compressible doit tenir compte du changement de volume. Pour cela, un deuxième terme volumétrique est rajouté à la fonction d'énergie de déformation de base c.-à-d. à la fonction d'énergie de déformation

du matériau incompressible, W_{INC} . On note le terme volumétrique, W_{vol} . Le potentiel d'énergie de déformation global aura la forme suivante

$$W = W_{INC} + W_{vol}(J) \quad (2.41)$$

On note que le choix de la fonction d'énergie de déformation W_{INC} n'est pas unique. La méthode la plus courante consiste à exprimer W_{INC} dans l'espace entier par le moyen de la théorie moléculaire classique (Bischoff et al., 2001).

$$W_{INC} = W_{INC}(I_1, I_2, J) \quad (2.42)$$

Une deuxième méthode, repose sur la décomposition de la déformation en deux parties : une déformation isochore et une déformation volumétrique pure. Autrement dit, il revient à exprimer la fonction d'énergie de déformation en fonction des parties déviatoriques des invariants de la déformation :

$$\bar{I}_1 = \frac{I_1}{J^{2/3}}, \quad \bar{I}_2 = \frac{I_2}{J^{4/3}} \quad (2.43)$$

La fonction d'énergie de déformation est donc de la forme :

$$W_{INC} = W_{DEV}(\bar{I}_1, \bar{I}_2) \quad (2.44)$$

En général, les modèles se fondent sur la première méthode (Eq. 2.42) pour décrire le comportement des matériaux compressibles. Car il a été constaté que les modèles fondés sur l'équation (2.44) échouent dans la description du comportement hyperélastique compressible pour des grandes déformations (Ehlers and Eipper, 1998).

Dans la littérature, plusieurs fonctions d'énergie de déformation volumétriques ont été proposées. Toutefois nous allons nous restreindre à citer trois exemples. Ces fonctions d'énergies volumétriques sont empiriques et leurs paramètres seront déterminés à partir des conditions de consistance données dans les équations (2.36-2.38).

La première fonction notée W_{vol}^1 est donnée dans l'équation (2.45) . Elle a été proposée dans les travaux de Ogden (1972) dont les résultats du modèle sont en bon accord avec les résultats expérimentaux.

$$W_{vol}^1 = c\beta^{-2}(\beta \ln(J) + J^{-\beta} - 1) \quad (2.45)$$

Le paramètre c est lié au module de compressibilité par les conditions de consistance et β est un paramètre empirique négatif.

La deuxième fonction qu'on note W_{vol}^2 , a été proposée dans les travaux de Bischoff et al. (2001), elle est de la forme

$$W_{vol}^2 = \frac{B}{\alpha^2} \{ \cosh[\alpha(J - 1)] - 1 \} \quad (2.46)$$

Où encore B est un paramètre déterminé à partir des conditions de consistance et α est un paramètre positif permettant d'ajuster les résultats du modèle par rapport aux résultats expérimentaux.

La troisième fonction qu'on note W_{vol}^3 a été proposée dans les travaux de Levinson and Burgess (1971). Elle est appropriée aux matériaux légèrement compressibles.

$$W_{vol}^3 = \frac{\mu}{2} \{ d(J^2 - 1) - 2(d + 1)(J - 1) + 2\ln(J) \} \quad (2.47)$$

Le paramètre d est relié au module de compressibilité par les conditions de consistance.

Par la suite, les tenseurs des contraintes T et P , sont directement calculés à partir de la fonction d'énergie de déformation compressible définie dans l'équation (2.41).

$$T = \frac{1}{J} F \left(\frac{\partial W}{\partial F} \right)^T \quad (2.48)$$

et

$$P = \frac{\partial W}{\partial F} \quad (2.49)$$

2.6.3 Les modèles hyperélastiques

Le comportement hyperélastique peut être décrit phénoménologiquement c.-à-d. en se basant sur les données expérimentales obtenues par des essais mécaniques. Les résultats des expérimentations permettent de formuler une loi constitutive raisonnable sans avoir à corréler la microstructure au comportement macroscopique. Autrement dit, il s'agit de formuler la fonction d'énergie de déformation du matériau hyperélastique abordée dans la section précédente. D'autre part, les matériaux hyperélastiques ont fait l'objet d'une étude microstructurale et statistique, où l'énergie de déformation est directement reliée aux composants de la microstructure, à leur distribution spatiale et aux interactions possibles entre les différents constituants. Dans la littérature, Il existe de nombreux modèles décrivant le comportement hyperélastique du caoutchouc, des polymères et des tissus mous. Or, l'objectif de cette section est de résumer certains modèles qui sont à nos yeux familiers, bien établis et fréquemment employés en tant que référence. Tout d'abord nous allons présenter une sélection des modèles hyperélastiques

de la littérature, ensuite nous allons les comparer pour des essais de traction simple et de traction équi-biaxiale et enfin nous allons retenir quelques-uns dans la description du comportement élastique du tissu tumoral.

2.6.3.1 Une sélection des modèles hyperélastiques de la littérature

Le modèle de Saint Venant-Kirchhoff

Ce modèle est une extension de la loi linéaire (loi de Hooke) au régime non linéaire, en remplaçant la déformation infinitésimale ε par le tenseur des déformations Green-Lagrange, E . L'énergie de déformation est donc

$$W(E) = \frac{\lambda}{2} [tr(E)]^2 + \mu tr(E^2) \quad (2.50)$$

Le paramètre μ correspond au module de cisaillement, λ est le coefficient de lamé. La fonction d'énergie de déformation du modèle Saint-Venant Kirchhoff n'est pas une fonction polyconvexe. En particulier, la limite de W en compression n'est pas raisonnable ($\det(F) \rightarrow 0, i. e., E \rightarrow -I/2$), les contraintes ont tendance à s'annuler. Par conséquent, il est recommandé d'éviter ce modèle pour décrire le comportement hyperélastique. Toutefois, le modèle Saint-Venant Kirchhoff est employé dans la description des métaux du fait que les déformations élastiques sont relativement petites.

Le modèle Neo-Hookéen

Il a été introduit pour la première fois dans les travaux de Treloar (1975). Où ils proposent une fonction d'énergie de déformation qui ne dépend que du premier invariant I_1 du tenseur Cauchy-Green droit C

$$W = \frac{\mu}{2} (I_1 - 3) \quad (2.51)$$

Où μ est un paramètre microstructural déterminé statistiquement, donné par $\mu = NK\theta/2$, où N correspond au nombre des chaînes du polymère par unité de volume, K correspond à la constante de Boltzmann et θ correspond à la température. Aujourd'hui ce paramètre est déterminé expérimentalement et connu sous le nom « module de cisaillement ».

Le modèle Neo-Hookéen est un modèle simple à implémenter et ses prédictions contrainte-déformation en traction simple pour des déformations inférieures à 40% et en cisaillement pure pour des déformations inférieures à 90% sont en bon accord avec les

résultats expérimentaux. Au-delà de ces limites, d'autres modèles s'avèrent plus pertinents.

Le modèle de Mooney-Rivlin

fondé sur les hypothèses que le caoutchouc est un matériau incompressible, isotrope et obéissant à la loi de Hooke dans un essai de cisaillement simple, Mooney (1940) a développé un modèle hyperélastique purement mathématique. Le potentiel d'énergie de déformation qu'il propose est une combinaison linéaire du premier et du deuxième invariants I_1 et I_2 du tenseur de Cauchy-Green gauche B .

$$W = C_1(I_1 - 3) + C_2(I_2 - 3) \quad (2.52)$$

Les constantes C_1 et C_2 sont des constantes élastiques déterminées empiriquement et reliées par les conditions de consistance comme suit

$$C_1 + C_2 = \frac{\mu}{2} \quad (2.53)$$

Par la suite, Rivlin (1948) propose une fonction d'énergie de déformation généralisée sous la forme suivante

$$W = \sum_{i,j=0}^N C_{ij}(I_1 - 3)^i(I_2 - 3)^j \quad (2.54)$$

Où $C_{00} = 0$, C_{ij} sont les constantes du matériau qui correspondent à la réponse de distorsion.

Le modèle d'Ogden

Le modèle d'Ogden (Ogden, 1972) est employé pour décrire le comportement hyperélastique en grandes déformations. L'énergie de déformation qu'il propose est une fonction des allongements principaux $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$.

$$W = \sum_{p=1}^N \frac{\mu_p}{\alpha_p} (\lambda_1^{\alpha_p} + \lambda_2^{\alpha_p} + \lambda_3^{\alpha_p} - 3) \quad (2.55)$$

Où N, μ_p, α_p sont des constantes du matériau. Pour satisfaire les conditions de consistance, les constantes du modèle sont reliées par

$$2\mu = \sum_{p=1}^N \mu_p \alpha_p \quad (2.56)$$

Et pour que la fonction d'énergie de déformation soit polyconvexe, les paramètres μ_p et α_p doivent satisfaire les conditions suivantes :

$$\mu_p \alpha_p > 0, \quad |\alpha_p| > 1 \quad \forall p = 1, \dots, N \quad (2.57)$$

En pratique, pour $N = 3$, les prédictions du modèle d'Ogden sont en bon accord avec les résultats expérimentaux. Il est simple à implémenter et constitue un modèle de référence pour le caoutchouc naturel. Pour les valeurs particulières $N = 1, \alpha = 2$, le modèle d'Ogden se réduit au modèle Neo-Hookéen.

Le modèle de Yeoh

Pour décrire le comportement hyperélastique des matériaux incompressibles, Yeoh en 1993 propose une fonction d'énergie de déformation de forme cubique ne dépendant que du premier invariant (Yeoh, 1993). La fonction généralisée de l'énergie de déformation de Yeoh est donnée par

$$W = \sum_{i=1}^N c_{i0} (I_1 - 3)^i \quad (2.58)$$

Où N et c_{i0} sont des constantes du matériau. En général, on a plus tendance à utiliser le modèle de Yeoh pour $N = 3$. De même, les conditions de consistance imposent $2c_{10} = \mu$. Lorsque $N = 1$, le modèle de Yeoh est réduit au modèle Neo-Hookéen.

Le modèle de Blatz-Ko

Une des propriétés des élastomères poreux est leur quasi-incompressibilité. Pour cela, Blatz and Ko (1962) ont proposé une fonction d'énergie de déformation extensible aux polymères compressibles fondée sur une combinaison d'arguments théoriques et des expérimentations sur le polyuréthane. La fonction d'énergie de Blatz-Ko est donnée sous sa forme générale

$$W = f \frac{\mu}{2} \left[(I_1 - 3) + \frac{1}{\beta} (I_3^{-\beta} - 1) \right] + (1 - f) \frac{\mu}{2} \left[\left(\frac{I_2}{I_3} - 3 \right) + \frac{1}{\beta} (I_3^{\beta} - 1) \right] \quad (2.59)$$

Où $\beta = \nu/(1 - 2\nu)$, μ et ν correspondent au module de cisaillement et au coefficient de Poisson initiaux, $f \in [0,1]$ est un paramètre d'interpolation. Pour les matériaux incompressibles ($I_3 = 1$), l'équation (2.59) se réduit au modèle de Mooney-Rivlin. Egalement, en prenant $f = 1$, et en remplaçant $I_3 = 1$, le modèle Blatz-Ko est confondu avec le modèle Neo-Hookéen. La fonction d'énergie de déformation du modèle

de Blatz-Ko a été employée par Ambrosi et al. (2002, 2004) pour décrire le comportement élastique des tumeurs solides et dans les travaux de Fung (1993) pour décrire le comportement mécanique de certains tissus mous.

Le modèle d'Arruda-Boyce

Le modèle d'Arruda-Boyce appelé aussi le modèle 8-chaînes a été proposé en 1993 (Arruda and Boyce, 1993). Le nom 8-chaînes vient du fait que les auteurs ont idéalisé le polymère par un cube élémentaire où les chaînes élastiques sont reliées du centre aux huit sommets du cube (Fig. 2.3). Il est fréquemment employé pour prédire le comportement hyperélastique des matériaux caoutchoutiques en grandes déformations >300%.

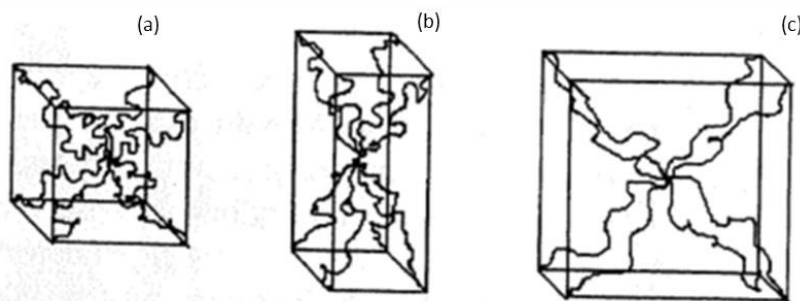


Fig. 2.3- Dessin schématique du modèle 8-chaînes. On représente le cube élémentaire dans son état initial (indéformé) (a), lorsqu'il est soumis à un essai de traction uniaxiale (b) et lorsqu'il est soumis à un essai de traction équibiaxiale (c).

La fonction d'énergie de déformation sous sa forme originale (Arruda and Boyce, 1993) est donnée par

$$W = NK\theta\sqrt{n} \left[\beta_{chain}\lambda_{chain} + \sqrt{n}\ln\left(\frac{\beta_{chain}}{\sinh(\beta_{chain})}\right) \right] \quad (2.60)$$

avec

$$\lambda_{chain} = \sqrt{\frac{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_2^2}{3}} \quad (2.61)$$

$$\beta_{chain} = \mathcal{L}^{-1}\left(\frac{\lambda_{chain}}{\sqrt{n}}\right)$$

La quantité $NK\theta$ correspond au module de cisaillement initial du matériau où N est le nombre de chaînes moléculaires par unité de volume, K est la constante de Boltzmann et θ la température. Le paramètre n représente le nombre de jonctions présentes dans la

chaîne, λ_{chain} correspond à l'élongation d'une chaîne moléculaire qui vaut la racine de la moyenne des allongements principaux appliqués. \mathcal{L}^{-1} est la fonction Langevin inverse qu'on donne dans l'équation (2.62).

$$\mathcal{L}(a) = \coth(a) - \frac{1}{a} \quad (2.62)$$

Le modèle de Gent

Gent (1996) propose un modèle micromécanique pour décrire le comportement hyperélastique des polymères incompressibles. Il est fondé sur le concept de limite d'extensibilité des chaînes moléculaires. La fonction d'énergie de déformation du modèle de Gent est donnée par

$$W = -\frac{\mu J_m}{2} \ln\left(1 - \frac{I_1 - 3}{J_m}\right) \quad (2.63)$$

où μ est le module de cisaillement initial, J_m est la valeur limite de la quantité $I_1 - 3$. Pour des valeurs de I_1 proches de J_m , la limite d'extensibilité du matériau est atteinte. On note qu'il existe des similarités entre le modèle de Gent et le modèle 8-chaînes, une comparaison des deux modèles a été faite par Boyce and Arruda (2000). Ils montrent qu'une réécriture sous forme développée des deux fonctions d'énergie de déformation données dans les équations (2.60 et 2.63) permet de relever des similarités qui justifient les résultats très proches rencontrés dans les déformations petites et modérées. En général, ces deux modèles constituent une référence dans la prédiction du comportement hyperélastique des polymères pour des déformations modérées.

Le modèle de Fung

Fung (1967) suggère à partir d'expérimentations sur plusieurs types de tissus mous, que la relation contrainte-allongement puisse être décrite par une loi exponentielle. Ils montrent que la rigidité (dérivée de la contrainte par rapport à l'allongement) est linéairement reliée à la contrainte. Le potentiel d'énergie de déformation d'un matériau isotrope qu'il propose est de la forme

$$W = \frac{\mu}{2c} (e^{c(I_1-3)} - 1) \quad (2.64)$$

Où μ correspond au module de cisaillement initial du matériau, constante propre au matériau. Il est clair que l'utilisation de la fonction exponentielle permet de capturer l'effet de fort raidissement rencontré lors des essais de traction simple sur des tissus

mous, qui est un phénomène lié aux interactions de la microstructure. Par exemple, ce phénomène a été identifié à partir des essais de traction simple réalisés sur la peau, où il montre que la courbe contrainte-déformation peut être décomposée en trois phases (Holzapfel, 2001). Dans la première phase, lorsque la charge est faible, ce sont les fibres d'élastine qui déterminent le comportement mécanique de la peau. Alors que les fibres de collagène, sont encore relaxées et ondulées. A ce stade, le comportement mécanique de la peau est isotrope linéaire et surtout mou. Dans la deuxième phase, pour des charges moyennes, les fibres de collagène commencent à s'aligner dans la direction de la charge et interagissent avec la matrice ce qui explique l'aspect non linéaire de la courbe contrainte-déformation. Dans la troisième phase, la courbe retrouve son aspect linéaire mais cette fois-ci, on retrouve un comportement rigide grâce au parfait alignement des fibres de collagène (Fig. 2.4).

On retrouve dans la littérature plusieurs versions du modèle de Fung adaptées pour décrire le comportement hyperélastique de la peau (Tong and Fung, 1976), des artères (Chuong and Fung, 1983; Fung et al., 1979), du péricarde (Chew et al., 1986), de la plèvre (Humphrey et al., 1987) et du myocarde (Yin et al., 1987).

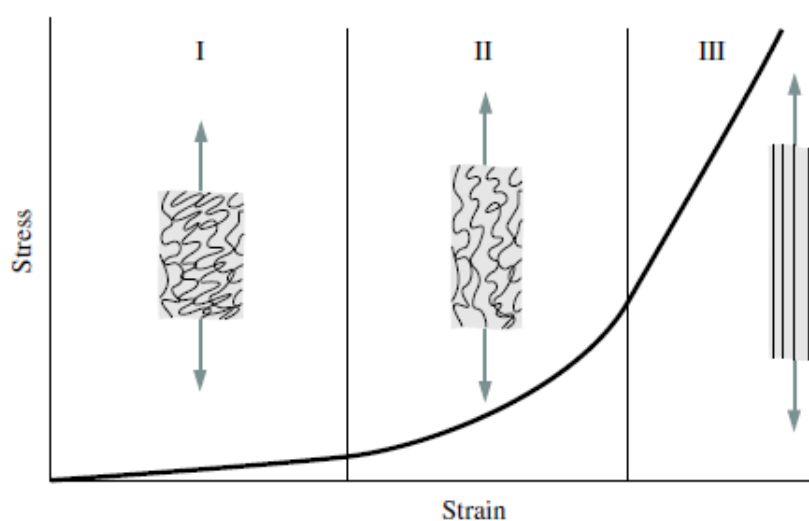


Fig. 2.4- Courbe contrainte-déformation schématique de la peau soumise à un essai de traction, les fibres de collagène s'alignent avec la déformation (Holzapfel, 2001).

Le modèle de Humphrey and Yin

Pour décrire le comportement pseudoélastique du myocarde à l'état passif, Humphrey et Yin (1987) proposent une loi de comportement fondée sur une combinaison d'arguments microstructuraux et sur des observations expérimentales. Dans leur modèle, le myocarde est considéré comme un composite à deux phases : la première phase

représente les éléments non musculaires et la deuxième phase représente les fibres musculaires. A partir d'observations micrographiques, ils constatent que les éléments non musculaires représentent une distribution plus ou moins aléatoire, de ce fait, la première phase est considérée isotrope. Quant aux fibres musculaires, elles forment des plans parallèles orientés dans une direction définie. Par conséquent, le tissu cardiaque est anisotrope. La fonction d'énergie de déformation globale qu'ils proposent est la somme des énergies de déformation emmagasinées dans chaque phase. Dans l'équation (2.65), on donne son expression où c , b , A et a sont des paramètres du matériau évalués par un essai de traction biaxiale sur une fine couche du myocarde à l'état passif : $c = 2.078 \pm 0.977 \text{ g/cm}^2$, $b = 9.448 \pm 0.468$, $A = 3.462 \pm 2.951 \text{ g/cm}^2$, et $a = 65.86 \pm 12.32$ avec des coefficients de corrélation moyenne de 0.994 et 0.995 dans les directions longitudinale et transverse de la fibre respectivement.

$$W = c[e^{b(I_1-3)} - 1] + A[e^{a(\alpha-1)^2} - 1] \quad (2.65)$$

On note qu'une comparaison de modèles hyperélastiques dans la prédiction des propriétés mécaniques de certains tissus biologiques soumises à des chargements multiaxiaux a été donnée par Nierenberger et al. (2012).

2.6.3.2 Comparaison des modèles hyperélastiques

2.6.3.2.1 Les contraintes nominales estimées dans les matériaux incompressibles

Dans le tableau (2.1), sont résumées les expressions des allongements propres, les trois invariants du tenseur Cauchy-Green droit, les contraintes non nulles de Cauchy et de Piola-Kirchoff pour un matériau incompressible soumis à deux sollicitations mécaniques : traction simple et traction équi-biaxiale. Les contraintes nominales normalisées calculées à partir des différents modèles hyperélastiques présentés dans la section(2.6.3.1) sont données dans la figure (2.5) pour un essai de traction simple et dans la figure (2.6) pour un essai de traction équi-biaxiale, en fonction de l'allongement propre longitudinal. Sur les figures (2.5c et 2.6c) sont donnés les allongements transverses en fonction des allongements longitudinaux pour les essais de traction simple et de traction équi-biaxiale. Il est à noter que les allongements transverses sont déterminés à partir des conditions d'incompressibilité c.-à-d. à partir de $\lambda_1\lambda_2\lambda_3 = 1$.

Les résultats des modèles hyperélastiques fondés exclusivement sur le premier invariant du tenseur de Cauchy-Green droit sont tracés sur une courbe à part (Fig. 2.5a, Fig. 2.6a). À partir de la figure (2.5a), on constate que les contraintes déterminées à partir

de ces modèles sont plus importantes que les contraintes déterminées à partir des autres modèles (Fig. 2.5b). Cela concerne seulement les résultats de l'essai de traction simple, car il est remarquable que les contraintes déterminées à partir du modèle Mooney-Rivlin soient plus importantes en traction équi-biaxiale que les contraintes déterminées par exemple à partir des modèles Gent et Yeoh (Fig. 2.6a,b).

Nous rappelons, que le modèle Blatz-Ko pour $f = 1$, dans le cas incompressible correspond au modèle Neo-Hookéen. Nous constatons pour des valeurs de $f = 0.1$ et 0.5 , que le modèle de Blatz-Ko coïncide avec le modèle de Mooney-Rivlin pour des valeurs de $\alpha = 0.1$ et 0.25 respectivement dans un essai de traction simple. Cependant, ceci n'est pas vrai dans l'essai de traction équi-biaxiale où les contraintes sont sous-estimées par le modèle de Blatz-Ko (Fig. 2.6b).

Les modèles hyperélastiques tels que Yeoh et Ogden font intervenir plusieurs paramètres dont la sensibilité est très importante. Il est parfois difficile de les déterminer empiriquement tout en respectant les conditions de polyconvexité de la fonction d'énergie de déformation.

A partir des figures (2.5a et 2.6a), pour des valeurs de $n = 26.5$, les similarités entre les modèles de Gent et d'Arruda-Boyce sont clairement identifiées pour des allongements petits et modérés $\lambda \in [1, 5]$. Sur la figure (2.7) nous traçons les courbes des deux modèles pour $\mu = 0.27 \text{ MPa}$ et les comparons aux données expérimentales de Treloar (1975). Pour le modèle Arruda-Boyce, nous avons utilisé pour la fonction de Langevin inverse, l'approximation de Cohen (1991) valable pour des valeurs de $x \in [-1, 1]$:

$$\mathcal{L}^{-1}(x) = \frac{x(3 - x^2)}{1 - x^2} \quad (2.66)$$

Nous avons également testé d'autres approximations de la fonction Langevin inverse, par exemple l'approximation de Jedynek (2014). Mais aucune sensibilité n'a été constatée par rapport à la fonction d'approximation choisie.

TAB. 2.1- Contraintes vraies et nominales en fonction des allongements propres pour un matériau incompressible.

Matériau incompressible ($I_3 = 1$)			
Essai mécanique	Allongements Principaux	Invariants de C	Contraintes non nulles
Traction simple	$\lambda_1 = \lambda$ $\lambda_2 = \lambda_3 = 1/\sqrt{\lambda}$	$I_1 = \lambda^2 + 2/\lambda$ $I_2 = 2\lambda + 1/\lambda^2$	$T_{11} = \lambda_1 \partial W / \partial \lambda_1 + p$ $P_{11} = \partial W / \partial \lambda_1 + p / \lambda_1$ Avec $p = -\lambda_2 \partial W / \partial \lambda_2$
Traction équi-biaxiale	$\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$ $\lambda_3 = 1/\lambda^2$	$I_1 = 2\lambda^2 + 1/\lambda^4$ $I_2 = \lambda^4 + 2/\lambda^2$	$T_{11} = T_{22} = \lambda_1 \partial W / \partial \lambda_1 + p$ $P_{11} = P_{22} = \partial W / \partial \lambda_1 + p / \lambda_1$ Avec $p = -\lambda_3 \partial W / \partial \lambda_3$

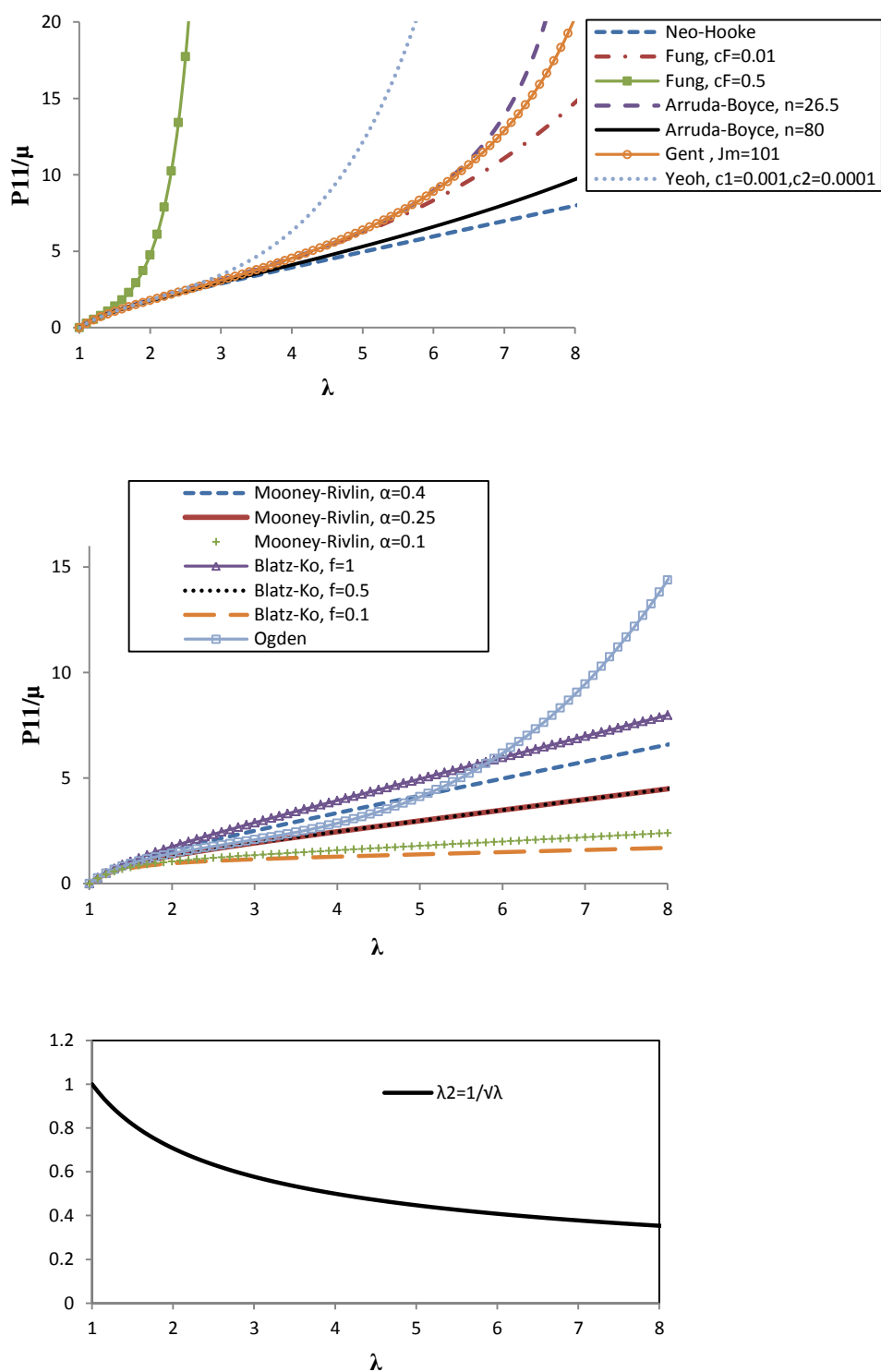


Fig. 2.5- Traction simple : les contraintes nominales normalisées par rapport au module de cisaillement μ (A et B) et les allongements transversaux (C) estimés par différents modèles hyperélastiques, sont tracés en fonction des allongements longitudinaux. Dans le modèle de Mooney-Rivlin, le paramètre α est défini tel que: $C_1 = \alpha \times \mu$, $C_2 = (1 - \alpha) \times \mu$. Dans le modèle d'Ogden : $N = 3$ et $\alpha_1 = 1.3, \alpha_2 = 5, \alpha_3 = -2$, $\mu_1 = 0.62, \mu_2 = 0.00118, \mu_3 = -0.00981$.

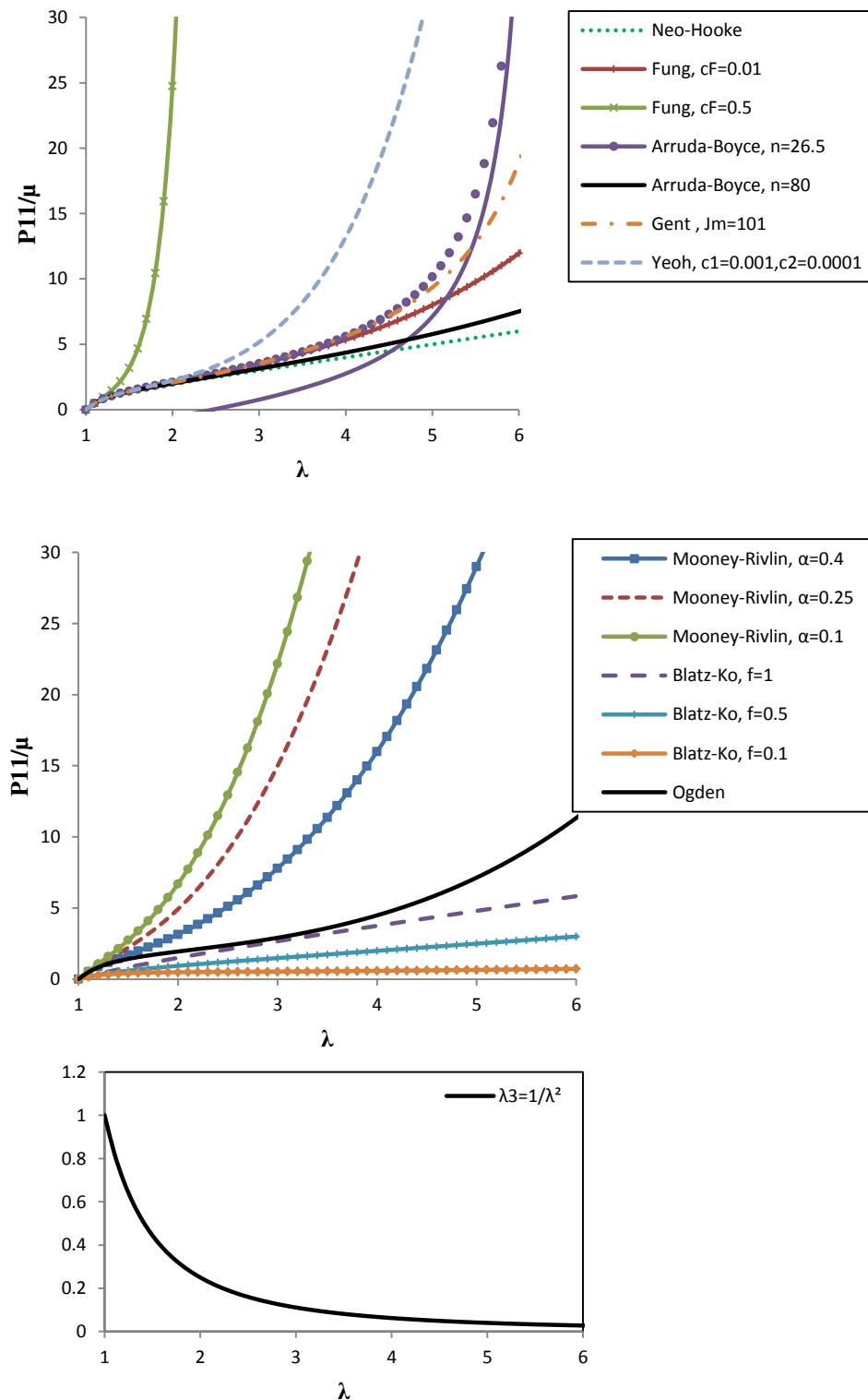


Fig. 2.6- Traction équi-biaxiale : les contraintes nominales normalisées par rapport au module de cisaillement μ (A et B) et les allongements transversaux (C) estimés par différents modèles hyperélastiques, sont tracés en fonction des allongements longitudinaux. Dans le modèle de Mooney-Rivlin, le paramètre α est défini tel que: $C_1 = \alpha \times \mu$, $C_2 = (1 - \alpha) \times \mu$. Dans le modèle d'Ogden : $N = 3$ et $\alpha_1 = 1.3, \alpha_2 = 5, \alpha_3 = -2, \mu_1 = 0.62, \mu_2 = 0.00118, \mu_3 = -0.00981$.

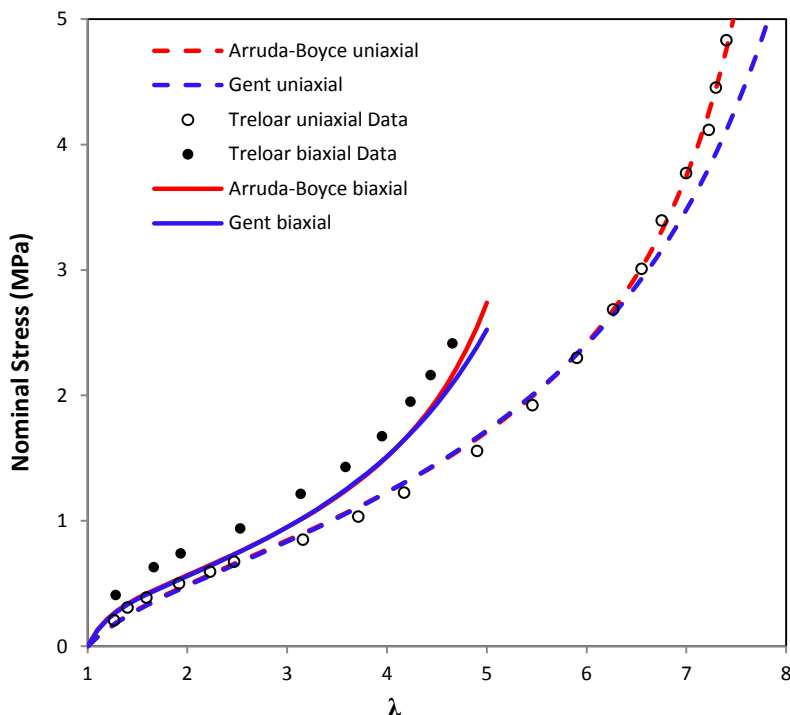


Fig. 2.7- Contraintes nominales estimées par les modèles de Gent et d'Arruda-Boyce tracées en fonction des allongements longitudinaux. Les résultats des deux modèles sont comparés aux résultats de Treloar. $\mu = 0.27MPa$, $J_m = 101$, $n = 26.5$.

2.6.3.2.2 Les contraintes nominales estimées dans les matériaux compressibles

Nous avons vu que les matériaux compressibles peuvent être modélisés par une somme de deux fonctions : une fonction d'énergie de déformation incompressible étendue à l'espace entier (I_1, I_2, J) et une fonction d'énergie de déformation volumétrique. Nous allons étudier trois modèles hyperélastiques compressibles : le modèle de Gent, le modèle de Mooney-Rivlin et le modèle de Blatz-Ko. La fonction d'énergie de déformation donnée par Blatz-Ko sous sa forme générale tient compte de la compressibilité, nous n'avons donc pas à la modifier. Pour le modèle de Gent, nous utiliserons la fonction d'énergie de déformation étendue à l'espace entier donnée dans Bischoff et al. (2001).

$$W^{Gent} = -\frac{\mu}{2} \left\{ J_m \ln \left(1 - \frac{I_1 - 3}{J_m} \right) + 2 \ln J \right\} + W_{vol}^1 \quad (2.67)$$

Quant au modèle de Mooney-Rivlin, nous utiliserons la fonction d'énergie de déformation déviatorique

$$W^{MR} = C_1(\bar{I}_1 - 3) + C_2(\bar{I}_2 - 3) + W_{vol}^1 \quad (2.68)$$

Nous nous limitons à utiliser la première fonction volumétrique W_{vol}^1 , présentée dans la section (2.6.2.4).

$$W_{vol}^1 = c\beta^{-2}(\beta \ln(J) + J^{-\beta} - 1) \quad (2.69)$$

Notons que le paramètre c de la fonction W_{vol}^1 varie selon la fonction d'énergie de déformation choisie. Les conditions de consistance sur la fonction d'énergie de déformation de Gent imposent

$$c = \kappa - 2\mu \left(\frac{1}{3} + \frac{1}{J_m} \right) \quad (2.70)$$

De même les conditions de consistance sur la fonction d'énergie de Mooney-Rivlin, W^{MR} , imposent

$$c = \kappa \quad (2.71)$$

Les expressions des contraintes non nulles vraies et nominales pour un matériau compressible sont données en fonction des allongements principaux dans le tableau (2.2). Ici, contrairement au cas incompressible, nous n'avons pas de relation directe entre l'allongement longitudinal et transversal. Néanmoins, la relation entre ces deux derniers est établie à partir des conditions aux limites. L'allongement transversal est déterminé de façon à ce que les contraintes $P_{22} = P_{33} = 0$ pour un essai de traction simple et $P_{33} = 0$ pour un essai de traction équi-biaxiale.

2.6.3.2.2.1 Essai de traction simple

Les contraintes nominales normalisées sont tracées en fonction des allongements longitudinaux pour les modèles de Blatz-Ko, Gent et Mooney-Rivlin (Fig. 2.8) On remarque que le modèle compressible de Gent est insensible au paramètre β , ces résultats sont attendus car dans les travaux de Horgan and Saccomandi (2005) il a été démontré que l'effet du paramètre β dans le modèle de Gent est du second-ordre. Cependant, les contraintes nominales estimées par le modèle compressible de Mooney-Rivlin pour $\beta = -10$ sont supérieures à celles estimées pour $\beta = -2$. Par ailleurs, la différence entre les deux courbes diminue lorsque le matériau est légèrement compressible ($\nu = 0.45$). On note que les contraintes les plus élevées sont celles obtenues par le modèle de Gent ($J_m = 101$), on note également les similarités entre les courbes issues des modèles de Blatz-Ko ($f = 0.5$) et le modèle de Mooney-Rivlin ($\alpha = 0.4, \beta = -2$).

Les allongements transversaux pour les matériaux compressibles estimés par les différents modèles hyperélastiques, contrairement aux matériaux compressibles, ne sont

pas identiques. L'évolution de l'allongement transversal en fonction de l'allongement longitudinal dépendra du modèle hyperélastique et du coefficient de Poisson du matériau. Sur la Figure (2.9) sont tracés les allongements transversaux (λ_2) estimés par les modèles de Blatz-Ko, Gent et Mooney-Rivlin, en fonction de l'allongement longitudinal. Pour le modèle de Mooney-Rivlin, on constate une dépendance de l'allongement transversal au paramètre β . Cette dépendance augmente à la fois avec l'allongement longitudinal ($\lambda > 2$) et avec le coefficient de Poisson initial. Les allongements transversaux estimés par le modèle Blatz-Ko sont insensibles au paramètre f (Fig. 2.9B). Par ailleurs l'allongement transversal estimé par le modèle de Blatz-Ko correspond bien à l'approximation, $\lambda_2 = \lambda^{-\nu}$ donnée par Blatz and Ko (1962) (Fig. 2.9D).

2.6.3.2.2 Essai de traction équibiaxiale

Les contraintes nominales normalisées obtenues pour un essai de traction équibiaxiale sont tracées en fonction des allongements longitudinaux sur la Figure (2.10A et B). Contrairement aux résultats de traction simple, les contraintes estimées par le modèle de Mooney-Rivlin sont supérieures aux contraintes estimées par les modèles de Gent et de Blatz-Ko. Nous rappelons que le modèle de Mooney-Rivlin est fondé sur une combinaison du premier et du deuxième invariant. Ce qui explique la surestimation des contraintes dans un essai de traction équibiaxiale. On constate toujours la sensibilité du modèle Mooney-Rivlin au paramètre β , pour une faible variation de ce paramètre ($\beta = -3$), l'évolution des contraintes en fonction des allongements longitudinaux se prononce vers un caractère non linéaire, comparée à la courbe obtenue pour $\beta = -2$. Il est évident à partir des Figures (2.8 et 2.10) que les contraintes estimées par les modèles compressibles sont inférieures à celles obtenues par les mêmes modèles mais incompressibles. Plus le matériau est compressible ($\nu=0.35$), plus les contraintes sont faibles. Pour un essai de traction équibiaxiale, nous pourrions dire que le modèle de Blatz-Ko constitue une borne inférieure dans l'estimation des contraintes comparé aux modèles compressibles. Les différences entre les allongements transversaux obtenus par les différents modèles ont tendance à diverger lorsque le matériau possède un caractère compressible prononcé, $\nu = 0.35$ (Fig. 2.10D). Ce sont les allongements transversaux obtenus par le modèle de Gent, qui sont les plus faibles.

TAB. 2.2- Les contraintes vraies et nominales en fonction des allongements propres pour un matériau compressible.

Matériau compressible			
Essai mécanique	Allongements Principaux	Invariants de C	Contraintes non nulles
Traction simple	$\lambda_1 = \lambda$ $\lambda_2 = \lambda_3$	$I_1 = \lambda^2 + 2\lambda_2^2$ $I_2 = 2\lambda^2\lambda_2^2 + \lambda_2^4$ $I_3 = \lambda^2\lambda_2^4$	$T_{11} = \lambda_1 \partial W / \partial \lambda_1$ $P_{11} = \partial W / \partial \lambda_1$
Traction équilibiaxiale	$\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda$ λ_3	$I_1 = 2\lambda^2 + \lambda_3^2$ $I_2 = \lambda^4 + 2\lambda^2\lambda_3^2$ $I_3 = \lambda^4\lambda_3^2$	$T_{11} = T_{22} = \lambda_1 \partial W / \partial \lambda_1$ $P_{11} = P_{22} = \partial W / \partial \lambda_1$

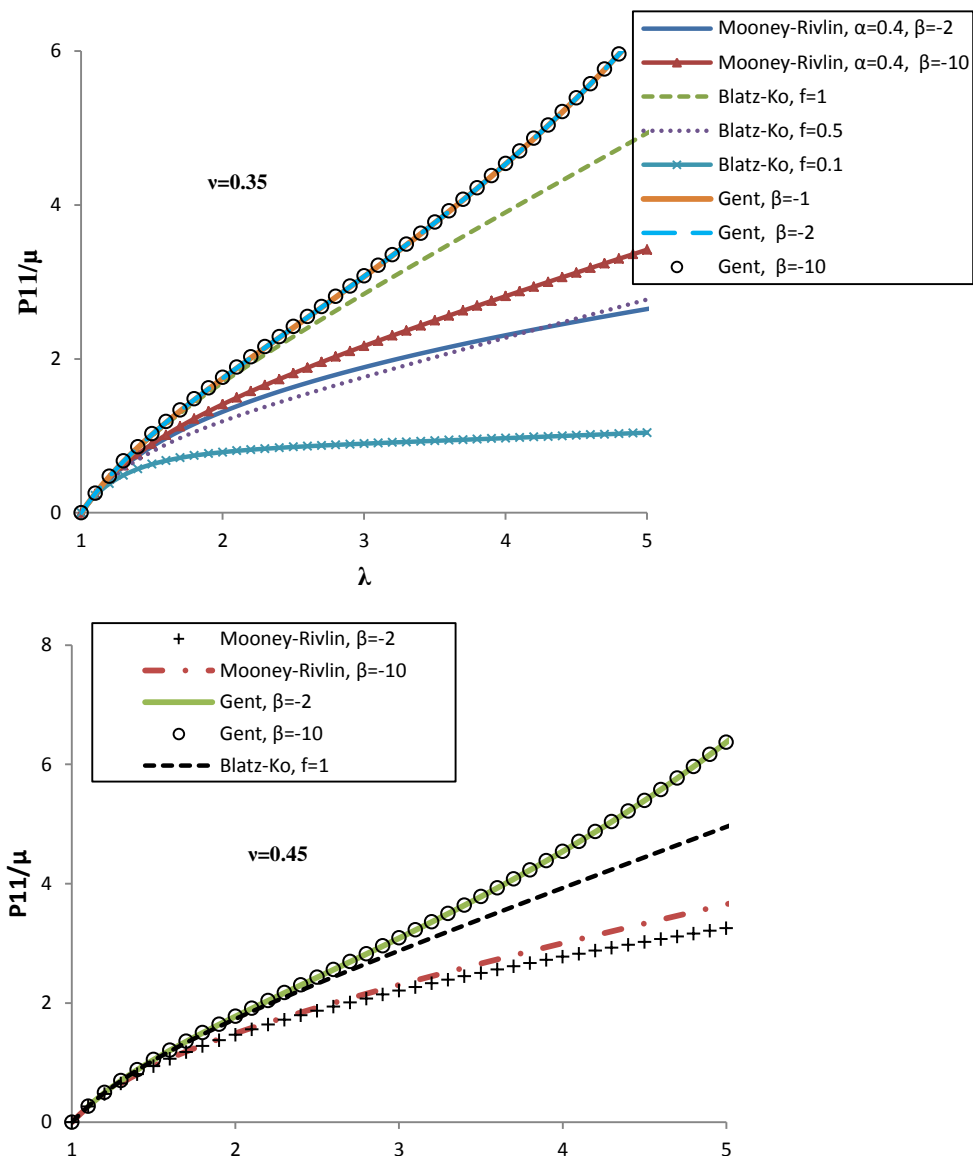


Fig. 2.8- Traction simple : les contraintes nominales normalisées par rapport au module de cisaillement μ , estimées par les modèles compressibles de Gent, Blatz-Ko et Mooney-Rivlin, sont tracées en fonction des allongements longitudinaux. Les valeurs du coefficient de Poisson utilisées sont $\nu = 0.35$ et $\nu = 0.45$. Dans le modèle de Gent : $Jm = 101$. Dans le modèle de Mooney-Rivlin le paramètre α est défini tel que : $C_1 = \alpha \times \mu$, $C_2 = (1 - \alpha) \times \mu$.

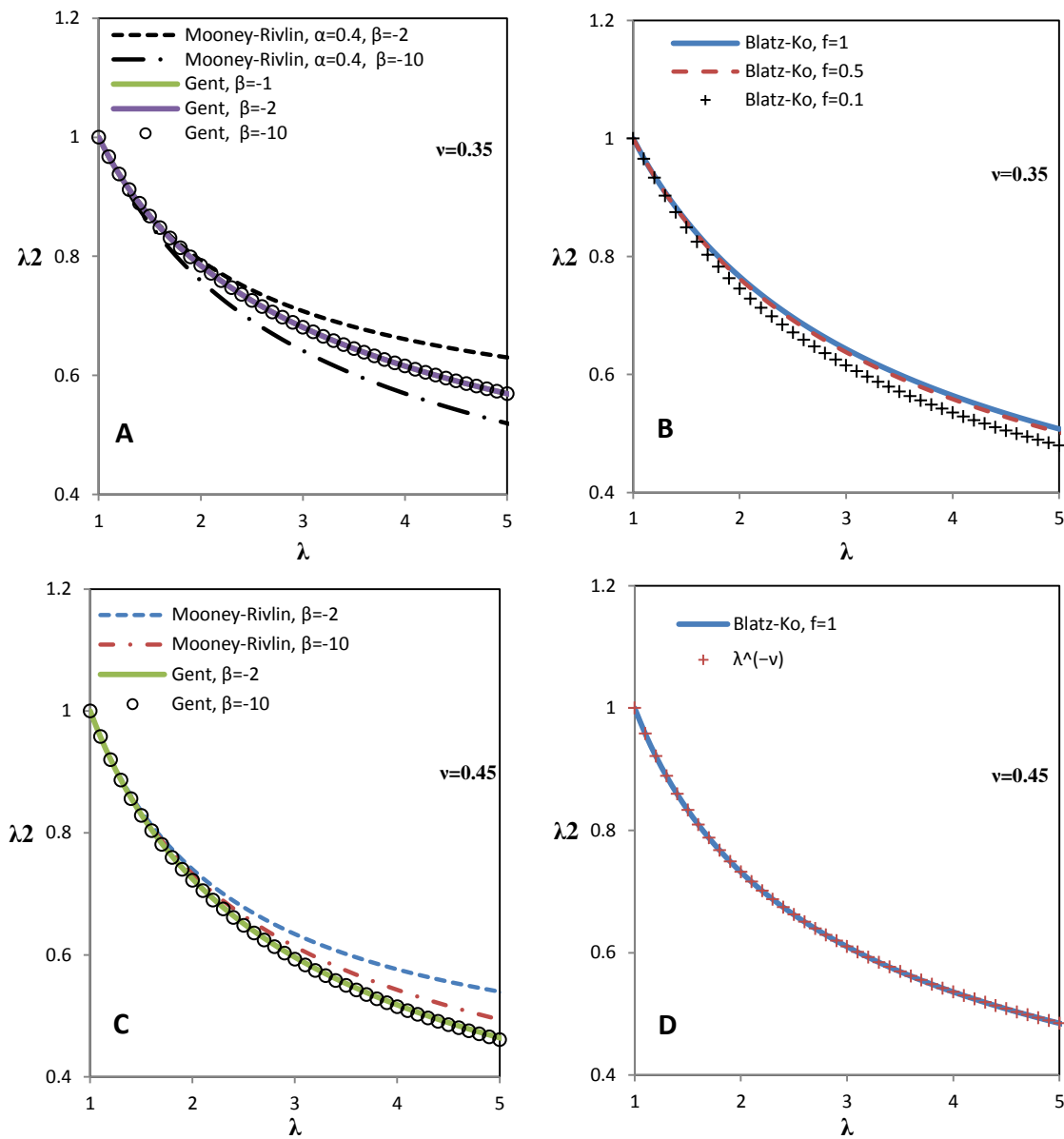


Fig. 2.9- Traction simple : les allongements transversaux estimés par les modèles compressibles de Gent, Blatz-Ko et Mooney-Rivlin, sont tracés en fonction des allongements longitudinaux. Les valeurs du coefficient de Poisson utilisées sont $\nu = 0.35$ et $\nu = 0.45$. Dans le modèle de Mooney-Rivlin le paramètre α est défini tel que : $C_1 = \alpha \times \mu$, $C_2 = (1 - \alpha) \times \mu$.

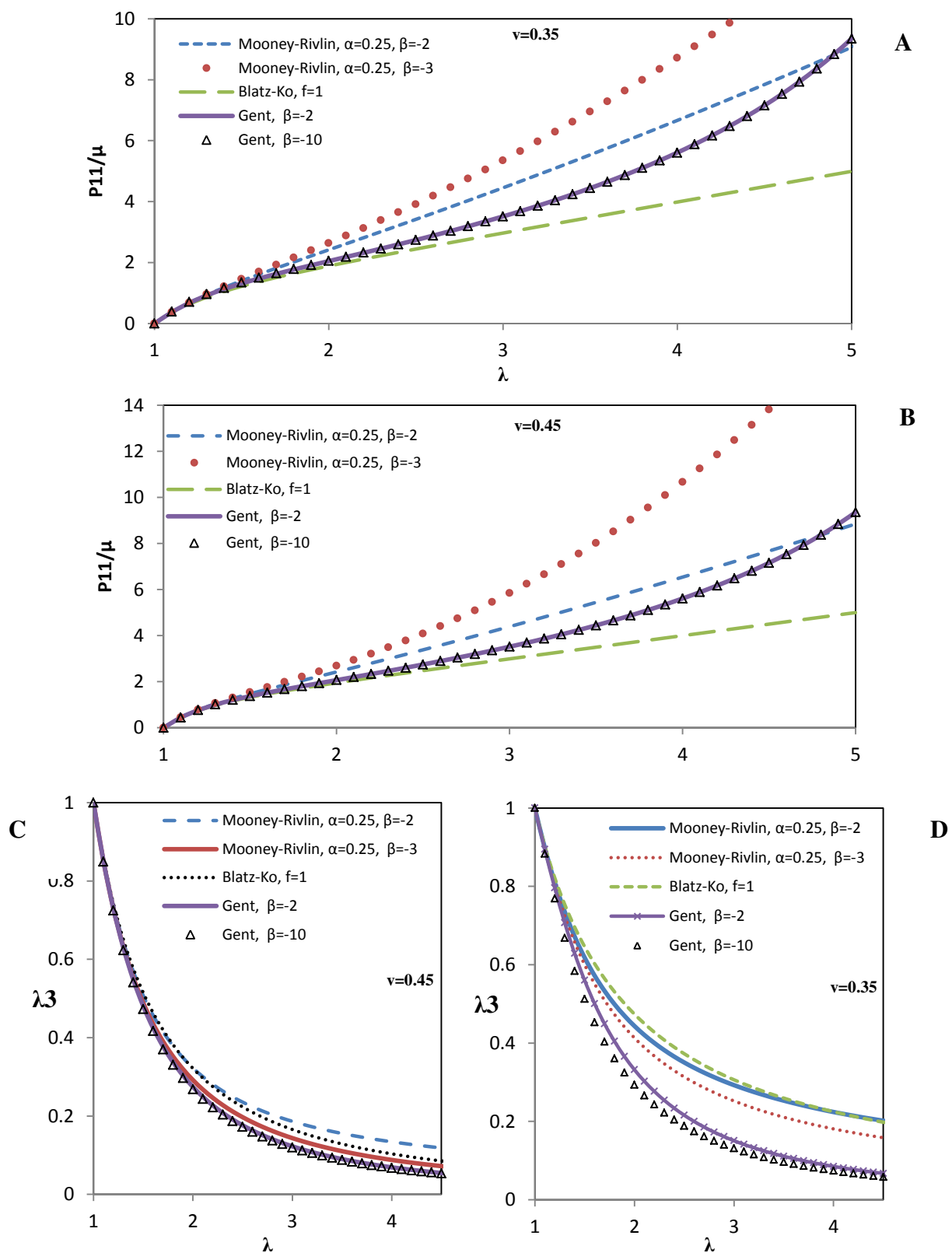


Fig. 2.10- Traction équi-biaxiale : les contraintes nominales normalisées et les allongements transversaux estimés par différents modèles pour des coefficients de Poisson $\nu = 0.35$ (A et C), $\nu = 0.45$ (B et d). Les courbes sont tracées en fonction des allongements longitudinaux. Dans le modèle de Gent : $Jm = 101$. Dans le modèle de Mooney-Rivlin le paramètre α est défini tel que : $C_1 = \alpha \times \mu, C_2 = (1 - \alpha) \times \mu$.

2.7 Conclusion

Dans les modèles continus de la croissance tumorale, il est courant de modéliser la tumeur par un sphéroïde parfait, qui garde sa forme au cours de la croissance : la déformation du sphéroïde se fait uniquement dans la direction radiale. Cette hypothèse permet d'alléger la formulation du problème de la croissance tumorale. En prenant en compte le caractère isotrope de la tumeur, Il revient donc à résoudre un problème à une dimension.

Nous avons vu que la plupart des modèles mécaniques continus traitant le phénomène de la croissance, se basent sur la décomposition multiplicative de la transformation. L'idée a été étendue à la description de la croissance par Rodriguez et al. (1994). Ils proposent une décomposition multiplicative du tenseur gradient de la transformation actuelle en deux parties: une transformation irréversible de croissance et une transformation réversible élastique. Toutefois, d'autres travaux s'en passent et distinguent le fluide interstitiel de la phase solide que constituent les cellules et la matrice extracellulaire (ou gel de culture).

Les expérimentations faites sur les MCS de sarcome et glioblastome concluent que ces derniers peuvent être décrits par un comportement viscoélastique: d'une part les contraintes -entre deux compressions successives- augmentent séquentiellement avec la déformation et d'autre part, elles ne se relaxent pas complètement après déchargement (Netti et al., 2000). En outre, d'autres expérimentations mettent en évidence le caractère compressible du tissu tumoral. Généralement, le tissu tumoral est décrit par un comportement hyperélastique, un comportement propre au caoutchouc, dont nous avons décrit et présenté certains exemples de la littérature dédiés aux matériaux incompressibles. Nous avons également présenté une extension de ces modèles hyperélastiques au caractère compressible du tissu tumoral. Différents modèles ont été comparés sur des essais de traction simple et de traction équibiaxiale.

Enfin, les modèles mécaniques de la croissance tumorale sont qualitativement en bon accord avec les résultats expérimentaux, où l'on montre l'effet inhibiteur du microenvironnement sur le développement tumoral. Néanmoins, les contraintes estimées aux interfaces tumeur/microenvironnement dépendent fortement des lois de comportement attribuées au tissu tumoral et au gel de culture, et seront sous- ou surestimées selon le rapprochement du modèle de la réalité du tissu. La sensibilité des contraintes aux lois de comportement sera étudiée dans le prochain chapitre.

3 Nouveau modèle mécanique de la croissance tumorale

Dans le présent chapitre, nous souhaitons comprendre la croissance tumorale d'un point de vue mécanique et étudier l'effet des interactions mécaniques avec son microenvironnement sur son développement. Il a été souligné dans les chapitres précédents que les éventuelles interactions entre la tumeur et son microenvironnement pourraient inhiber la croissance tumorale. A cette fin, nous modélisons la tumeur par un solide continu, capable de croître et de se déformer élastiquement. En se fondant sur certaines hypothèses et en employant les lois de conservation prenant en compte l'échange de masse avec l'extérieur, nous définissons un système d'équations différentielles du second-ordre descriptif de la croissance tumorale. Il sera par la suite complété par des lois de comportement que nous définissons pour la croissance et pour le comportement mécanique de la tumeur et de son microenvironnement.

La croissance des tumeurs dans des suspensions libres sera modélisée par un ensemble de conditions aux limites spécifique. Ensuite, le gel de culture sera incorporé dans le modèle où l'effet inhibiteur sera mathématiquement traduit par des conditions sur le déplacement et les contraintes aux interfaces tumeur/gel.

3.1 Cinématique de la croissance

3.1.1 Mouvement

Soit B un domaine fini et continu qui représente la tumeur solide. A $t = 0$, C_0 est la configuration de référence du domaine B . Lorsque le temps s'écoule, le corps B subit une croissance accompagnée d'une déformation. Sa configuration actuelle est notée C_t . Les coordonnées spatiales des particules $X \in C_0$ sont reliées aux coordonnées de position de la configuration actuelle C_t par la fonction χ

$$x = \chi(X, t) \quad (3.1)$$

Le tenseur gradient de la transformation et le vecteur vitesse correspondants sont donnés par

$$F = \frac{\partial \mathcal{X}}{\partial X} , \quad v = \frac{\partial \mathcal{X}}{\partial t} \quad (3.2)$$

Le tenseur F est inversible, son jacobien $J = \det(F) > 0$ et $F(t = 0)$ correspond au tenseur identité du second-ordre, I . Par la transformation décrite ci-dessus, un élément de volume dV d'une particule $X \in C_0$ devient $dv = dV \times \det(F)$. Soient $\rho = \rho(x, t)$ le champ des masses volumiques au temps actuel t et $\rho_0 = \rho(X, t = 0)$ la masse volumique à $t = 0$. Les masses initiale et actuelle de la particule, dM_0 et dM , sont données respectivement par

$$dM_0 = \rho_0(X)dV \text{ et } dM = \rho(x, t)dv \quad (3.3)$$

3.1.2 Décomposition multiple de la transformation

Soit C_k la configuration intermédiaire (Fig. 3.1), une configuration virtuelle appelée aussi configuration locale ou naturelle. Par analogie aux déformations élastoplastiques, où le tenseur gradient de la transformation peut être décomposé en plusieurs configurations intermédiaires, par exemple $F = F^1 F^2 F^3 F^e$ où le tenseur gradient plastique $F^p = F^1 F^2 F^3$ (Lee, 1969), Nous décomposons le tenseur gradient de transformation actuel F en deux contributions F^e et F^g . Le tenseur F^e est la contribution élastique réversible et F^g est la transformation irréversible de croissance (Rodriguez et al., 1994). Nous pourrions décomposer le tenseur F^g en de multiples configurations intermédiaires mais dans notre cas d'étude, cela n'a pas d'avantage. Au contraire nous allons considérer une seule et unique configuration intermédiaire C_k propre à la croissance pure. Une conséquence de cette hypothèse est la conservation de la masse entre la configuration intermédiaire et la configuration actuelle : le changement de masse a lieu seulement entre C_0 et C_k .

$$F = F^e . F^g \quad (3.4)$$

Par construction du tenseur gradient de la transformation F , les tenseurs gradients du second-ordre F^e et F^g sont aussi inversibles, avec $J^e = \det(F^e) > 0$ et $J^g = \det(F^g) > 0$.

Entre les configurations C_0 et C_k , les cellules prolifèrent, elles engendrent des augmentations de masse et de volume élémentaires. Cependant, la masse volumique est considérée constante. On peut imaginer les cellules qui décident de proliférer et donc doublent leurs volumes, et par conséquent doublent leurs masses : le rapport masse/volume reste constant. On note que cette hypothèse a été utilisée par plusieurs

3.2 Lois de conservation de la croissance

auteurs dans la description de la croissance (Ambrosi and Mollica, 2004, 2002; Menzel and Kuhl, 2012). Les transports de masse, de volume et de masse volumique entre les configurations de référence, intermédiaire et actuelle, sont résumés dans la figure (3.2).

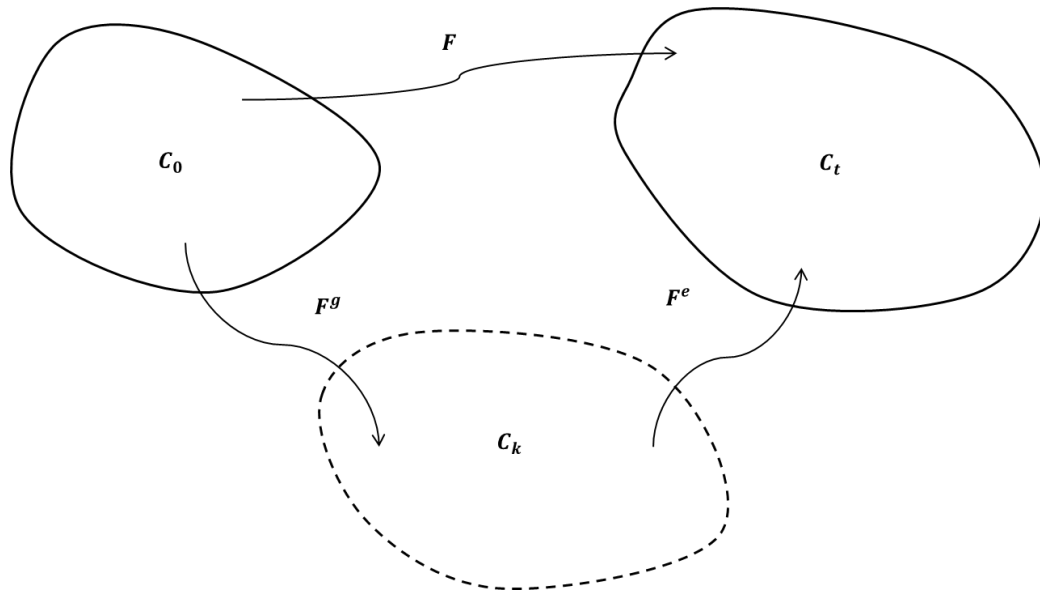


Fig. 3.1- Illustration de la décomposition multiple du gradient de la transformation $F = F^e F^g$: contribution réversible élastique F^e et irréversible de croissance F^g . La configuration C_k est représentée par des pointillés car elle est fictive.

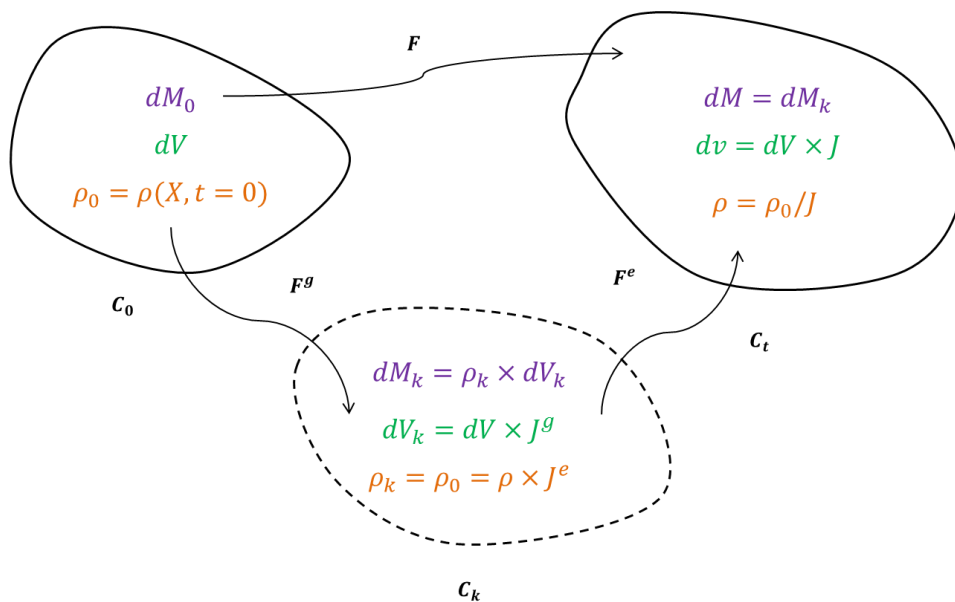


Fig. 3.2- Transports de masse (dM), de volume (dV) et de masse volumique (ρ) entre les configurations C_0 , C_k et C_t : $J = \det(F)$, $J^e = \det(F^e)$, $J^g = \det(F^g)$.

3.2 Lois de conservation de la croissance

Les lois de conservation d'un corps en croissance doivent tenir compte des échanges possibles avec l'extérieur. Nous considérons la masse tumorale comme une seule phase solide, par conséquent, nous négligerons les termes additionnels d'interaction propres à la théorie des mélanges. Les équations de conservation de la masse, de la quantité du mouvement et de l'énergie seront revisitées similairement aux travaux de Ambrosi and Mollica (2004) et Waffenschmidt and Menzel (2012).

3.2.1 Conservation de la masse

Contrairement à la mécanique des systèmes fermés, les systèmes ouverts connaissent un changement de masse entre la configuration de référence et la configuration actuelle dû aux échanges avec l'environnement extérieur. Le taux de variation de la masse volumique spatiale est égal à la somme de la divergence du flux de masse r et la source $\Gamma \times \rho$. La conservation de la masse, en coordonnées eulériennes est de la forme

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} + \text{div}(\rho v) = \text{div}(r) + \Gamma \rho. \quad (3.5)$$

Le flux de masse r peut être relié à la migration cellulaire mais dans ce travail, nous posons $r = 0$, de façon à considérer que le changement de masse est dû exclusivement à la source. Le paramètre Γ représente le taux de croissance dépendant des variables d'état du problème. Il peut être relié à la prolifération cellulaire, à la mitose, à la nécrose, à l'apoptose, et à d'autres raisons. Le taux de croissance sera donné dans les sections suivantes. Nous tenons à donner l'expression de la conservation de la masse dans la description lagrangienne car elle nous sera utile ultérieurement, elle est réécrite sous la forme

$$(\dot{\rho}J) = \Gamma \rho J \quad (3.6)$$

3.2.2 Conservation de la quantité de mouvement

Il est évident que l'échange de masse avec l'environnement extérieur affecte non seulement la loi de conservation de la masse mais entraîne également une quantité de mouvement spécifique, de même pour l'énergie et l'entropie. La loi de conservation de la quantité de mouvement pour les systèmes ouverts s'écrit

$$\frac{\partial(\rho v)}{\partial t} + \text{div}(\rho v \otimes v) - \text{div}T = \rho b + \Gamma \rho v \quad (3.7)$$

Où ‘*div*’ désigne l’opérateur divergence par rapport à la configuration actuelle, les quantités T , b et $\Gamma \rho v$ représentent le tenseur des contraintes de Cauchy, les forces de volume et la contribution à la quantité de mouvement entraînée par la source de masse pour les systèmes thermodynamiques ouverts. En substituant la loi de la conservation de la masse (EQ. 3.5) dans l’équation (3.7), la conservation de la quantité de mouvement se réécrit

$$\rho \dot{v} = \text{div}T + \rho b \quad (3.8)$$

En négligeant les forces de volume b et en assumant un régime quasi-statique $\dot{v} = 0$, une hypothèse raisonnable envers le phénomène de croissance tumorale- la forme locale de la quantité de mouvement se réduit à

$$\text{div}T = 0 \quad (3.9)$$

Parfois la description lagrangienne est beaucoup plus convenable, en particulier pour les problèmes aux limites. Dans ces cas, il est recommandé d’introduire le tenseur lagrangien des contraintes, le premier tenseur de Piola-Kirchoff, relié au tenseur de Cauchy par $P = JTF^{-t}$. L’équation (3.9) devient donc

$$\text{Div}(P) = 0 \quad (3.10)$$

L’opérateur *Div* désigne la divergence par rapport à la configuration de référence.

3.2.3 Conservation de l’énergie interne

La conservation de l’énergie ou le premier principe de la thermodynamique postule que la somme des dérivées par rapport au temps de l’énergie cinétique et de l’énergie interne contrebalance la puissance externe. Dans la mécanique des milieux continus classique des systèmes fermés, la puissance externe est composée d’une contribution mécanique pure et d’une contribution thermique. Cependant, la contribution thermique peut-être remplacée par des contributions non mécaniques liées aux problèmes des systèmes ouverts (Kuhl and Steinmann, 2003; Malvern, 1969). Dans notre cas d’étude, les échanges considérés sont massiques. La conservation de l’énergie interne, dans la description eulérienne est donnée par

$$\frac{\partial(\rho \varepsilon)}{\partial t} + \text{div}(\rho \varepsilon v + q) = T \cdot L + \rho r \quad (3.11)$$

On note que la conservation de l'énergie interne (EQ. 3.11) a été donnée dans les travaux de Ambrosi and Mollica (2004). La quantité ε désigne l'énergie interne par unité de volume : elle représente le stockage d'énergie dépensé pour la croissance. q désigne le flux de l'énergie interne et r désigne la source par unité de masse fourni pour la croissance. Le symbole $T.L$ indique le produit contracté entre le tenseur symétrique T et le tenseur gradient de vitesses $L = \dot{F}F^{-1}$. Dans un processus quasi-stable, l'équation (3.11) se simplifie à

$$\frac{\partial(\rho\varepsilon)}{\partial t} + \text{div}(q) = \rho r \quad (3.12)$$

Nous exprimons l'équation (3.12) en coordonnées lagrangiennes en utilisant les transformées de Piola, elle se réécrit de la façon suivante :

$$\frac{\partial(J\rho\varepsilon)}{\partial t} + \text{Div}(JqF^{-t}) = J\rho r \quad (3.13)$$

3.3 Lois de comportement de la croissance

3.3.1 Taux de croissance

L'objectif de cette section est de relier le taux de croissance au tenseur gradient de croissance, F^g . Dans les travaux (Ambrosi and Mollica, 2002; Menzel and Kuhl, 2012), les auteurs expriment le taux de croissance par la relation suivante :

$$\Gamma = \text{tr}(L^g) \quad (3.14)$$

Dans l'équation (3.14), le terme 'tr' désigne la trace et le tenseur L^g désigne le tenseur gradient de vitesse de croissance défini tel que $L^g = \dot{F}^g F^{-g}$. Dans les travaux de Ambrosi and Mollica (2002), le taux de croissance est déduit à partir de la dérivée temporelle de la quantité $\rho \times J^e$. En considérant qu'il y a conservation de masse entre les configurations C_k et C_t , la relation entre ρ_0 et ρ est la suivante :

$$\rho_0 = \rho J^e \quad (3.15)$$

En dérivant par rapport au temps l'équation (3.15) et sachant que $\dot{\rho}_0 = 0$, on obtient

$$\dot{\rho} = -\rho \frac{j^e}{J^e} \quad (3.16)$$

3.3 Lois de comportement de la croissance

La substitution de l'équation (3.16) dans l'équation de la conservation de la masse (3.6), permet d'éliminer la masse volumique ρ , on a donc

$$\Gamma = \frac{j}{J} - \frac{j^e}{J^e} \quad (3.17)$$

Nous rappelons que $J = J^e \times J^g$, et donc nous arrivons à l'expression finale du taux de croissance:

$$\Gamma = \frac{j^g}{J^g} = tr(L^g) \quad (3.18)$$

3.3.2 Propriétés spécifiques à la croissance volumique du sphéroïde

Dans le cas spécial de la croissance volumique, le cas de la croissance tumorale, le tissu est caractérisé par un tenseur gradient de croissance isotrope, $F^g = gI$ où $g = g(X, t, n)$. En utilisant cette propriété dans l'équation (3.18), le taux de croissance exprimé en fonction de g s'écrit :

$$\Gamma = 3 \frac{\dot{g}}{g} \quad (3.19)$$

Par l'intermédiaire de cette relation, le taux de croissance et la déformation seront liés. D'ailleurs, le taux de croissance doit être relié à la concentration du ou des nutriment(s). Nous utiliserons dans ce travail la relation donnée par Casciari et al. (1992) où il est montré que le taux de croissance, Γ et la concentration locale d'oxygène, n peuvent être reliés par

$$\Gamma = \frac{G_1 n}{n + G_2} \quad (3.20)$$

Où G_1 et G_2 sont des paramètres constants.

A partir des expérimentations de Helmlinger et al. (1997), il a été montré que la croissance des tumeurs sphéroïdes dépendait de la nature et de la rigidité du gel de culture. Le diamètre des tumeurs solides cultivées dans des suspensions libres est beaucoup plus important comparé aux diamètres obtenus pour des tumeurs solides cultivées dans des gels d'agarose. Plus le gel d'agarose est dense plus la croissance est inhibée et donc le diamètre de la tumeur est réduit. L'inhibition de la croissance ou de la prolifération cellulaire peut être due aux contraintes exercées par le gel. Les cellules vont sentir la mécanique du substrat et vont réagir selon l'intensité des contraintes exercées.

Pour prendre en compte cet effet dans notre modèle, nous allons ajuster le taux de croissance de façon à dépendre des contraintes, nous proposons cette forme :

$$\Gamma^* = \left(1 - \frac{|tr(P)|}{P_{crit}}\right) \Gamma \quad (3.21)$$

où Γ^* est le taux de croissance ajusté pour tenir compte des contraintes exercées par le gel de culture, $tr(P) = P_{RR} + P_{\Theta\Theta} + P_{\Phi\Phi}$ et P_{crit} est un paramètre constant qui traduit la résistance aux contraintes. Autrement dit, le taux de croissance diminue avec l'augmentation de la trace du tenseur des contraintes. Lorsque $tr(P) = P_{crit}$, on a $\Gamma^* = 0$, plus de croissance. Pour $tr(P) = 0$, on a $\Gamma^* = \Gamma$: c'est le cas où les tumeurs sont cultivées dans des suspensions libres. Notons que l'expression de Γ^* est donnée de façon à dépendre de la trace du tenseur des contraintes et non pas des contraintes radiales, une hypothèse utilisée par différents auteurs (Ambrosi and Mollica, 2004; Kim et al., 2011).

3.3.3 Loi de comportement des nutriments

Nous avons présenté dans la section (3.2.3) la loi de la conservation de l'énergie, nous avons exprimé la variation de l'énergie interne par rapport au temps en fonction de 1) la divergence du flux de l'énergie et 2) de la source. D'un point de vue mécanique, la concentration du nutriment est une mesure de l'énergie dépensée pour la croissance. Dans ce travail, le seul nutriment considéré est l'oxygène. Nous devons donc relier les quantités ε , q et r à la concentration de l'oxygène, qui est une fonction dépendant de l'espace et du temps notée n . Nous utiliserons les relations suivantes :

$$\varepsilon = cn, \quad q = -cDgrad(n), \quad r = -c \frac{A n}{K + n} \quad (3.22)$$

Où D est le coefficient de diffusion considéré constant, A et K sont des paramètres liés à l'absorption de l'oxygène. Les quantités ε , q et r sont proportionnelles à la concentration n par le paramètre c , ce dernier permet de respecter les unités de chaque quantité. En remplaçant ces quantités dans l'équation de la conservation de l'énergie interne (3.11), le paramètre c est substitué et nous obtenons alors l'équation de réaction-diffusion pour le champ n suivante :

$$D \times Div[F^{-1}Div(JnF^{-t})] = \frac{J\rho A n}{K + n} \quad (3.23)$$

Dans l'équation (3.23), le terme $\partial(J\rho\varepsilon)/\partial t$ a été négligé devant les deux autres termes. Nous considérons que le temps nécessaire pour atteindre un état de diffusion stable est beaucoup plus petit que celui nécessaire pour la croissance. Donc, la diffusion et la production sont contrebalancées dans des échelles de temps similaires.

3.3.4 Loi de comportement de la tumeur

Les tissus biologiques en général sont connus pour être anisotropes à cause de leur microstructure. Cependant, les tumeurs sphéroïdes dans le stade avasculaire constituent un cas spécial des tissus vivants. Ils sont considérés dans ce travail et dans d'autres travaux comme des matériaux isotropes, hyperélastiques et compressibles. Ambrosi and Mollica (2004, 2002) ont utilisé la loi hyperélastique compressible de Blatz-Ko pour modéliser la réponse élastique de la tumeur entre les configurations C_k et C_t . D'autres auteurs ont utilisé d'autres lois hyperélastiques, par exemple Volokh (2006) modélise le comportement élastique du sphéroïde par une loi de exponentielle, tandis que Kim et al. (2011) ont opté pour une loi élastique linéaire. Toutefois, le comportement élastique exact des tumeurs solides est mal connu, pour cette raison, nous avons choisi de modéliser la tumeur solide par deux lois hyperélastiques différentes : le modèle de Blatz-Ko, et le modèle de Gent étendu au cas compressible.

Nous rappelons la fonction d'énergie de déformation du modèle de Blatz-Ko, $W^{Blatz-Ko}$

$$W^{Blatz-Ko} = f \frac{\mu}{2} \left[(I_1^e - 3) + \frac{1}{\beta} (I_3^{e-\beta} - 1) \right] + (1-f) \frac{\mu}{2} \left[\left(\frac{I_2^e}{I_3^e} - 3 \right) + \frac{1}{\beta} (I_3^{e\beta} - 1) \right] \quad (3.24)$$

où I_1^e , I_2^e and I_3^e sont le premier, le second et le troisième invariant du tenseur de Cauchy-Green gauche $B^e = F^e F^{eT}$, respectivement. Le paramètre $\beta = \nu/(1-2\nu)$, μ et ν sont le module de cisaillement initial, le coefficient de Poisson initial, respectivement. Le paramètre d'interpolation f est tel que : $f \in [0, 1]$. On note que dans les travaux de Ambrosi and Mollica (2004, 2002), le modèle de Blatz-Ko a été utilisé pour $f = 1$. En revanche, dans ce travail, nous utiliserons le modèle Blatz-Ko pour différentes valeurs de f .

La fonction d'énergie de déformation du modèle de Gent étendue au cas compressible que nous utiliserons dans ce travail, W^{Gent} est donnée par :

$$W^{Gent} = -\frac{\mu}{2} \left\{ J_m \ln \left(1 - \frac{I_1^e - 3}{J_m} \right) + 2 \ln J^e \right\} + c_G \beta_G^{-2} (\beta \ln(J^e) + J^{e-\beta_G} - 1) \quad (3.25)$$

Le premier terme dans l'équation (3.25) est l'extension du modèle de Gent incompressible à l'espace entier (I_1, I_2, I_3) donné par Bischoff et al. (2001). Le deuxième terme est la fonction volumique proposée par Ogden (1972), capturant la réponse pression-volume. Le paramètre J_m est la valeur limite de la quantité $I_1^e - 3$, le paramètre β_G est de signe négatif, son effet sur les matériaux légèrement compressibles est du second-ordre. La constante c_G est liée au module de compressibilité κ par les lois de consistance avec l'élasticité linéaire pour des petites déformations :

$$c_G = \kappa - 2\mu \left(\frac{1}{3} + \frac{1}{J_m} \right) \quad (3.26)$$

3.3.5 Loi de comportement du gel de culture

Lorsqu'on modélise la croissance des sphéroïdes dans des suspensions libres, nous n'avons pas à définir une loi de comportement pour le gel de culture. Les interactions entre le sphéroïde et son microenvironnement sont modélisées uniquement par les contraintes radiales nulles aux interfaces. Lorsque le gel de culture possède une certaine résistance à la croissance, il est donc considéré comme un matériau solide élastique. Le gel de culture que nous avons considéré dans notre modèle est le gel d'agarose, ce dernier constitue une excellente matrice extracellulaire pour les cellules *in vitro* ; il est impliqué dans plusieurs phénomènes biologiques, tels que la croissance cellulaire, la motilité et la différenciation (Benkherourou et al., 1999). Nous modéliserons le gel d'agarose par deux lois de comportement différentes selon sa concentration.

3.3.5.1 Gel d'agarose à faible concentration

Les expérimentations sur la caractérisation des propriétés mécaniques des gels d'agarose à faible concentration, pour des valeurs comprises entre 2 et 5 g/L, montrent que le gel d'agarose se comporte comme un matériau élastique linéaire (Benkherourou et al., 1999). Les valeurs des modules de Young mesurés sont entre 1 et 10kPa, ou encore le module de Young peut être relié directement à la concentration du gel d'agarose, C , par la relation suivante :

$$E = \alpha_B C^{\beta_B} \quad (3.27)$$

Les paramètres α_B et β_B valent $280 \pm 30 \frac{\text{Pa.ml}}{\text{mg}}$, et 2.30 ± 0.2 , respectivement.

En se fondant sur les résultats de Benkherourou et al. (1999), nous proposons de modéliser le gel d'agarose pour des faibles concentrations par la fonction d'énergie de déformation de Hooke, de la forme

$$W^{gel,1} = \frac{1}{2} (C_{ijkl}^{e,gel} \varepsilon_{ij}^{gel} \varepsilon_{kl}^{gel}) \quad (3.28)$$

Où $C^{e,gel}$, représente le tenseur élastique du gel d'agarose à faible concentration, du quatrième-ordre et ε^{gel} représente le tenseur des déformations.

3.3.5.2 Gel d'agarose à forte concentration

Dans les travaux de Helmlinger et al. (1997) les concentrations des gels d'agarose utilisés pour les cultures MCS sont comprises entre 3 et 10g/L. Ils caractérisent le gel d'agarose comme étant un polymère rempli de fluide. La fonction d'énergie de déformation qu'ils proposent est de la forme :

$$W^{gel,2} = C_H (e^{\beta_H(I_1-3)} - 1) + \gamma_H \frac{I_3 - 1}{(I_3 - \phi_0)^{n_H}} \quad (3.29)$$

Où les paramètres C_H , β_H , γ_H , et n_H sont des paramètres déterminés empiriquement, ils dépendent de la concentration du gel, ϕ_0 . Malheureusement, les valeurs de ces paramètres n'ont pas été données dans les travaux de Helmlinger et al. (1997). Nous avons tenté de les identifier par les conditions de consistance sur la fonction $W^{gel,2}$, nous obtenons alors le système d'équations suivant :

$$\begin{cases} C_H \cdot \beta_H = \frac{\mu}{2} \\ -\frac{\gamma_H}{(1 - \phi_0)^{n_H}} = \frac{\mu}{2} \\ C_H \cdot \beta_H^2 - \frac{2\gamma_H \cdot n}{(1 - \phi_0)^{n_H+1}} = \frac{\kappa}{4} + \frac{\mu}{3} \end{cases} \quad (3.30)$$

Nous avons donc trois équations indépendantes et quatre inconnues, nous ne pourrions pas identifier ces paramètres, la résolution du système d'équations donne la relation suivante.

$$\beta_H + \frac{2n_H}{1 - \phi_0} = \frac{\kappa}{2\mu} + \frac{2}{3} \quad (3.31)$$

Pour cette raison, nous nous sommes restreints à modéliser le gel et le modèle d'agarose pour de fortes concentrations par les modèles hyperélastiques de Blatz-Ko et de Gent. Nous souhaitons par ces modèles étudier l'effet de la différence des propriétés élastiques entre du gel de culture et le sphéroïde tumoral sur la croissance. Nous modélisons une tumeur bien différenciée en caractérisant la tumeur et le gel de culture par la même loi hyperélastique. Tandis qu'une tumeur indifférenciée serait modélisée par une loi hyperélastique différente du gel de culture.

3.4 Le problème de la croissance tumorale à une dimension

Sous les hypothèses d'une symétrie sphérique, le problème de la croissance des tumeurs sphéroïdes se réduit à une dimension dans l'intervalle $[0, R]$. La tumeur sphéroïde est initialement localisée dans l'intervalle $[0, \bar{R}]$ et le gel de culture occupe l'espace $[\bar{R}, R^f]$. Le \bar{R} est choisi suffisamment petit pour éviter les effets des contraintes externes sur la croissance du sphéroïde. Dans les coordonnées sphériques, la déformation sera de la forme :

$$r = \lambda(R), \quad \theta = \theta, \quad \phi = \Phi \quad (3.32)$$

Le tenseur gradient de la transformation F est diagonal, donné par

$$F = \text{Diag} \left[\lambda', \quad \frac{\lambda}{R}, \quad \frac{\lambda}{R} \right] \quad (3.33)$$

L'exposant $(.)'$ désigne la dérivation par rapport à R . On rappelle l'expression du tenseur gradient de la croissance : $F^g = gI$, nous pourrions donc déduire $F^e = FF^{-g}$:

$$F^e = \text{Diag} \left[\frac{\lambda'}{g}, \quad \frac{\lambda}{gR}, \quad \frac{\lambda}{gR} \right] \quad (3.34)$$

L'équation de la conservation de l'énergie interne (3.23), en forçant la symétrie sphérique, s'écrit

$$\frac{1}{\lambda' \lambda^2} \frac{d}{dR} \left(\frac{\lambda^2}{\lambda'} \frac{dn}{dR} \right) = \frac{\rho A n}{D(K + n)} \quad (3.35)$$

Le premier tenseur des contraintes de Piola-Kirchoff est calculé à partir de la fonction d'énergie de déformation :

$$p^{t,*} = J^g \frac{\partial W^{t,*}}{\partial F^e} F^{g^{-t}} \quad (3.36)$$

3.4 Le problème de la croissance à une dimension

Où les exposants, 't' désigne la tumeur et '*' désigne la fonction d'énergie de déformation, $W^{Blatz-Ko}$ ou W^{Gent} . Par construction de F , le tenseur des contraintes de Piola-Kirchoff du premier-ordre est diagonal :

$$P^{t,*} = \text{Diag} [P_{RR}^{t,*}, P_{\Theta\Theta}^{t,*}, P_{\Theta\Theta}^{t,*}] \quad (3.37)$$

L'équation de conservation de la quantité de mouvement dans le sphéroïde tumoral s'écrit,

$$\frac{dP_{RR}^{t,*}}{dR} + \frac{2}{R}(P_{RR}^{t,*} - P_{\Theta\Theta}^{t,*}) = 0 \quad (3.38)$$

Dans le gel, elle s'écrit,

$$\frac{dP_{RR}^{gel}}{dR} + \frac{2}{R}(P_{RR}^{gel} - P_{\Theta\Theta}^{gel}) = 0 \quad (3.39)$$

3.5 Conditions initiales, conditions aux limites

Pour que le modèle puisse converger nous devons imposer certaines conditions, initiales, aux interfaces sphéroïde/gel et aux limites du gel.

3.5.1 Conditions initiales

Initialement, nous considérons une distribution homogène de la masse volumique en tout point du sphéroïde de rayon initial \bar{R}

$$\rho(R, t = 0) = \rho_0 \quad (3.40)$$

3.5.2 Conditions aux interfaces

Lorsqu'on modélise la croissance des tumeurs dans des suspensions libres, on impose les contraintes radiales -aux interfaces tumeur/suspension libre- nulles. Pour la modélisation dans les gels d'agarose, on impose une continuité des contraintes radiales et des déplacements aux interfaces sphéroïde/gel traduites par les équations suivantes :

si suspension libre,

$$P_{RR}|_{R=\bar{R}} = 0 \quad (3.41)$$

si gel d'agarose,

$$[[\lambda]]_{R=\bar{R}} = 0, \quad [[P_{RR}]]_{R=\bar{R}} = 0 \quad (3.42)$$

3.5.3 Conditions aux limites

Nous considérons que le centre du sphéroïde ne se déplace pas au cours de la croissance, sa position par rapport à B_0 est $R = 0$, mathématiquement dit

$$\lambda|_{R=0} = 0 \quad (3.43)$$

On suppose que la portion du gel proche de la tumeur se déforme beaucoup plus que le reste du gel. On impose un déplacement nul à l'extrémité du gel R^f .

$$\lambda|_{R=R^f} = R^f \quad (3.44)$$

La concentration de l'oxygène, $n(R, t)$ est maximale à l'extrémité du sphéroïde ($R = \bar{R}$). On suppose que la variation par rapport à R , de la concentration de l'oxygène est nulle près du centre du sphéroïde.

$$n|_{R=\bar{R}} = n_0 \quad (3.45)$$

et

$$\left. \frac{dn}{dR} \right|_{R=0} = 0 \quad (3.46)$$

3.6 Normalisation et système complet

Les équations du modèle de la croissance tumorale peuvent être adimensionalisées en les normalisant avec le temps caractéristique (T), la taille caractéristique du domaine de culture (R^f), la concentration d'oxygène à la surface du sphéroïde (n_0), la densité cellulaire initiale (ρ_0) et la contrainte maximale autour du sphéroïde (σ). Les variables adimensionalisées sont données par

$$t^* = \frac{t}{T} \quad R^* = \frac{R}{R^f} \quad \lambda^* = \frac{\lambda}{R^f} \quad n^* = \frac{n}{n_0} \quad \rho^* = \frac{\rho}{\rho_0} \quad P^* = \frac{P}{\sigma} \quad (3.47)$$

Les paramètres adimensionalisés sont définis alors par:

$$\begin{aligned} D^* &= \frac{D T}{R^{f2}} & A^* &= \frac{A T \rho_0}{n_0} & K^* &= \frac{K}{n_0} \\ G_1^* &= G_1 \times T & G_2^* &= \frac{G_2}{n_0} & \mu^* &= \frac{\mu}{\sigma} \end{aligned} \quad (3.48)$$

Dans la suite de cette partie du manuscrit, les astérisques représentant les variables et les paramètres adimensionalisés seront omis afin d'alléger les notations. Nous résumons notre modèle de la croissance des tumeurs sphéroïdes par le système d'équations différentielles ordinaires du second-ordre suivant :

$$\left\{ \begin{array}{l} \rho_0 = J^e \rho \\ \frac{dP_{RR}^{t,*}}{dR} + \frac{2}{R} (P_{RR}^{t,*} - P_{\Theta\Theta}^{t,*}) = 0 \\ \frac{1}{\lambda' \lambda^2} \frac{d}{dR} \left(\frac{\lambda^2}{\lambda'} \frac{dn}{dR} \right) = \frac{\rho A n}{D(K + n)} \end{array} \right. \quad (3.49)$$

Complété par les lois de comportement suivantes :

$$\dot{g} = \frac{g}{3} \Gamma(R, n, P) \quad (3.50)$$

et

$$P^{t,*} = J^g \frac{\partial W^{t,*}}{\partial F^e} F^{g-t} \quad (3.51)$$

et les conditions initiales, aux interfaces et aux limites données dans les équations (3.40 - 3.46).

3.7 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté notre modèle de la croissance tumorale, fondé sur une approche de la mécanique des milieux continus. Nous avons considéré la masse tumorale comme étant un milieu solide continu capable de croître et de se déformer. Nous avons employé les lois de conservation : de la masse, de la quantité de mouvement et de l'énergie, prenant en compte l'échange possible de la masse avec l'environnement extérieur. Par ces équations nous avons établi un système d'équations différentielles ordinaires du second-ordre couplant la croissance et la déformation de la tumeur. Nous avons également opté pour la décomposition multiple du tenseur gradient de la transformation en une contribution réversible élastique et une deuxième irréversible propre à la croissance. Afin de compléter notre système d'équations, nous avons défini les lois de comportement sur la croissance et sur le comportement mécanique du tissu tumoral et du gel de culture. En se fondant sur les évidences présentées dans le chapitre 2, on modélise le tissu tumoral par un comportement hyperélastique compressible.

Néanmoins, les propriétés mécaniques du tissu tumoral restent encore mal-connues, pour cette raison, nous avons proposé de le caractériser par deux lois hyperélastiques différentes : le modèle de Blatz-Ko et le modèle de Gent étendu au cas compressible. Quant au gel de culture, nous avons considéré le gel d'agarose à faible et à forte concentration, et nous avons proposé deux lois de comportement : la loi élastique linéaire-Hooke pour les gels à faible concentration et la loi hyperélastique pour ceux à forte concentration, au-delà de 5 g/L.

En outre, nous nous sommes basés dans notre modélisation sur l'idéalisation de la tumeur en sphéroïde isotrope, une hypothèse employée par plusieurs auteurs, qui permet d'alléger l'implémentation numérique, et donc de réduire le problème à une dimension.

Il reste maintenant à résoudre le système d'équations défini dans la section (3.4) complété par les conditions initiales, aux interfaces et aux limites. Nous souhaitons donc explorer, le rôle du gel d'agarose dans le développement tumoral par le moyen des lois hyperélastiques définies, et également l'effet de différenciation des propriétés mécaniques de la tumeur par rapport à son microenvironnement. Les résultats de la modélisation sont présentés dans le chapitre 4.

4 Résultats de la modélisation

Dans ce chapitre, on présente les résultats du modèle de croissance pour les deux cas suivants : lorsque le sphéroïde est en croissance libre –sphéroïde flottant- et lorsqu’il subit des contraintes mécaniques de son microenvironnement. Dans un premier temps on présente les résultats du modèle en se fondant sur une approximation de la fonction de croissance $g(R)$ donnée dans la littérature. Nous étudions l’influence de la loi hyperélastique et des modules élastiques sur les champs de déplacement et des contraintes dans le sphéroïde flottant. Ensuite, on présente les résultats du modèle incorporant la loi de l’énergie interne. Enfin, on présente l’effet du gel sur la croissance lorsque celui-ci est modélisé par une loi de comportement élastique.

4.1 Valeurs des paramètres du modèle

Nous avons résumé dans le tableau (4.1), les valeurs des paramètres cellulaires et mécaniques utilisées dans les simulations numériques. Ces valeurs sont issues de données expérimentales, ou extraites des modèles décrits précédemment. Les sources bibliographiques auxquelles elles font référence sont également citées sur le tableau.

Dans nos simulations, nous considérons le rayon initial du sphéroïde tumoral de 0.1mm et la longueur (rayon) caractéristique du domaine de notre culture de 1mm. Dans les expérimentations, les cellules ont un diamètre de $\approx 20\mu m$, ce qui correspond à 5 cellules à travers un rayon de 0.1mm. Dans les expérimentations in vitro de Helmlinger et al. (1997), les cultures de croissance cellulaire démarrent avec une seule cellule mais ceci est très difficile à implémenter numériquement. En outre, nous ne pouvons pas traiter une seule cellule par un milieu continu, mais on peut envisager un modèle hybride dans ce cas. Pour cette raison nous utilisons dans notre modèle de croissance un rayon initial plus large que la taille d’une cellule, on note que plusieurs modèles continus de la croissance reposent sur un rayon initial qui fait 5 fois la taille d’une cellule (Kim et al., 2011 ; Ambrosi and Mollica, 2004). Par conséquent, nous considérons à l’instant $t=0$ les contraintes et les déplacements nuls, le champ de densité est identique en tout point de l’espace. On impose une concentration d’oxygène fixe aux extrémités du sphéroïde de 0.2

mol/m³. Les paramètres caractéristiques de notre modèle sont résumés dans le tableau (4.2).

TAB. 4.1- Valeurs des paramètres du modèle continu de la croissance tumorale et sources de littérature correspondantes.

Paramètre	Description	Valeur	Source
D	Diffusion de l'oxygène dans la tumeur	1.55×10^{-4} m ² /jour	(Mueller-Kleiser and Sutherland, 1984)
A	Consommation de l'oxygène	6.18×10^{-12} mol/(cellule× jour)	(Casciari et al., 1992a,b)
K	Consommation de l'oxygène	4.64×10^{-3} mol/m ³	(Casciari et al., 1992a,b)
G_1	Taux de croissance	0.14 jour ⁻¹	(Kim et al., 2011)
G_2	Taux de croissance	8.3×10^{-3} mol/m ³	(Casciari et al., 1992a,b)
E^t	Module de Young de la tumeur	4.55 KPa	(Roose et al., 2003)
E^a	Module de Young du gel d'agarose	1-10 KPa	(Benkherourou, 1999)
ν	Coefficient de Poisson	0.3	(Roose et al., 2003)

TAB. 4.2- Paramètres caractéristiques du modèle

Paramètre	valeur	unité
Rayon initial du sphéroïde (\bar{R})	0.1	mm
Longueur caractéristique de la culture (R^f)	1	mm
Temps caractéristique (T)	20	jour
Concentration d'oxygène (n_0)	0.2	mol/m ³
Contrainte maximale (σ)	15	kPa
Densité initiale (ρ_0)	10 ¹⁴	cellule/m ³

4.2 Résolution numérique par la méthode des différences finies

Vu l'unidimensionnalité du problème, nous optons pour la résolution du problème non linéaire par la méthode des différences finies implicite. Il s'agit de trouver les solutions du système c.-à-d. trouver le couple $\{n(R, t)$ et $\lambda(R, t)\}$ de façon à satisfaire les équations du système (3.49) en tout point de l'espace occupé par le sphéroïde et satisfaire les conditions aux interfaces et aux limites. On rappelle que ces équations sont fonctions des variables : R , $\lambda(R)$, λ' , λ'' , $n(R)$, n' et n'' . Après discrétisation adéquate du domaine dans l'espace et dans le temps, les dérivées premières et secondes par rapport à R , des variables $y(R)$ sont approximées par les relations suivantes :

$$\frac{dy}{dR} = y' = \frac{y(i+1) - y(i)}{\Delta R} \quad (4.1)$$

et

$$\frac{d^2y}{dR^2} = y'' = \frac{y(i+1) - 2y(i) + y(i-1)}{\Delta R^2} \quad (4.2)$$

Quant à l'expression de la dérivée par rapport au temps t , elle est donnée par

$$\frac{dy}{dt} = \dot{y} = \frac{y^{t+1} - y^t}{\Delta t} \quad (4.3)$$

Les paramètres ΔR et Δt sont les incréments de l'espace et du temps respectivement.

On note le caractère non linéaire de notre modèle ce qui engendre un temps de calcul important. Les solutions sont calculées en tout point du sphéroïde et à chaque incrément de temps. Le rayon du sphéroïde est divisé en m points ce qui nous donne $2m$ équations à résoudre à chaque incrément de temps. Notre méthode consiste en chaque point de l'espace, à balayer des valeurs de couple $\{n(R, t)$ et $\lambda(R, t)\}$. Lorsqu'un couple donné satisfait l'équation de réaction-diffusion (3.55-3) on le remplace dans l'équation d'équilibre (3.55-2). Si l'équation est satisfaite on garde le couple $\{n(R, t)$ et $\lambda(R, t)\}$ sinon on recommence. Lorsque l'objectif est atteint, on passe au point suivant. Les mêmes opérations sont répétées jusqu'au dernier point. On signale qu'au premier pas d'espace, plusieurs couples $\{n(R, t)$ et $\lambda(R, t)\}$ satisfont le système d'équations. Les simulations sont faites pour toutes les valeurs du couple et la solution retenue est celle qui se rapproche le plus des conditions aux limites c.-à-d. la concentration d'oxygène et les contraintes radiales nulles à l'extrémité du sphéroïde dans le cas d'un sphéroïde flottant.

Lorsque le sphéroïde est modélisé dans le gel, non seulement nous devons résoudre les équations du système (3.49) dans le sphéroïde, mais on doit résoudre parallèlement l'équation (3.39) dans le gel et déterminer quelles sont les valeurs de $\{n(R, t)$ et $\lambda(R, t)\}$ qui satisfont à la fois les équations du système et les conditions aux interfaces et aux limites. On résout le système d'équations (3.49) dans le sphéroïde en posant certaines valeurs sur le déplacement, ensuite le déplacement à l'extrémité du sphéroïde est incorporé dans l'équation (3.39) pour obtenir les contraintes radiales correspondantes dans le gel et enfin évaluer le champ des contraintes et du déplacement dans le gel. Nous ajustons les valeurs initiales posées de sorte que les contraintes radiales aux interfaces obtenues par le sphéroïde et le gel soient identiques et nous veillons à ce que le déplacement dans le gel décroisse jusqu'à complète nullité à l'extrémité du gel : lorsque $R = R^f$.

4.3 Sphéroïde flottant

Dans cette section sont présentés les résultats du modèle de croissance du sphéroïde flottant. Tout d'abord on présente les résultats préliminaires du modèle de croissance reposant sur une approximation de la fonction de croissance g donnée dans la littérature. Ensuite, les résultats du modèle faisant intervenir l'équation de réaction-diffusion ou l'équation de l'énergie interne sont présentés et discutés.

4.3.1 Approximation de la fonction de croissance g

Dans les travaux d'Ambrosi et al. (2002) la fonction de croissance g a été donnée sous la forme :

$$g(R) = \frac{\alpha \sinh(kR)}{R} \quad (4.4)$$

Où α et k sont des paramètres liés à la croissance et dépendent de la taille du sphéroïde. Les auteurs présentent la fonction g comme elle est donnée sur la figure (4.1). Les paramètres α et k sont identifiés tels que $\alpha = 1/k$. Les solutions pour k sont ± 2.959 .

Sur la figure (4.2) sont tracés les champs de déplacement et des contraintes dans le sphéroïde calculés en considérant la fonction de croissance g donnée dans l'équation (4.4). On note que les résultats sont donnés en fonction du rayon R , qui correspond au rayon du sphéroïde de référence (initial). On remarque que les résultats du modèle sont identiques pour les valeurs de $k=2.959$ et -2.959 . En imposant les contraintes radiales nulles à l'extrémité du sphéroïde, le déplacement normalisé obtenu est de ~ 1.45 (fig. 4.2 A).

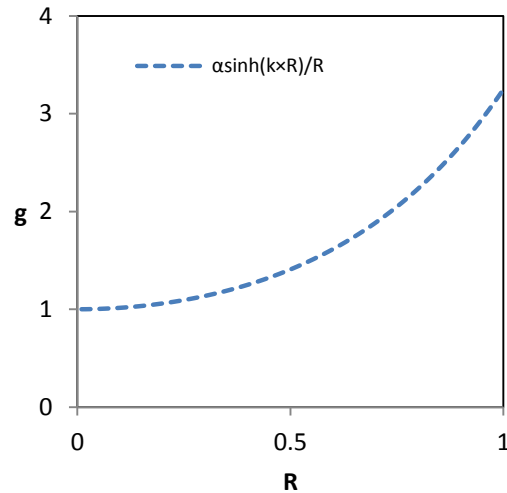


Fig. 4.1- Fonction de croissance g proposée par Ambrosi et al. (2002)

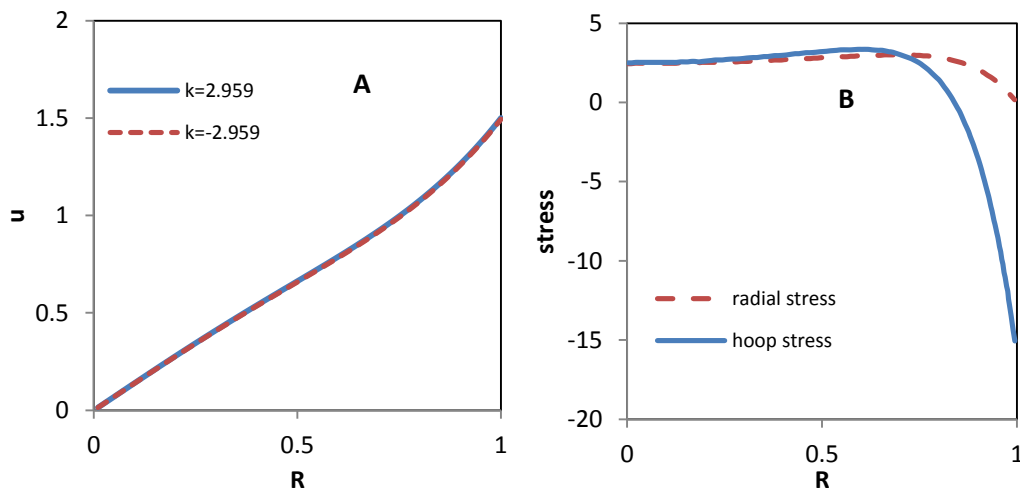


Fig. 4.2- Champ de déplacement normalisé dans le sphéroïde (A) et champ des contraintes radiales et tangentielles normalisées par rapport au module de cisaillement (B) en fonction du rayon du sphéroïde de référence. Les autres paramètres du modèle sont $f=1$, $\nu=0.3$.

Nous souhaitons évaluer l'effet de la méthode différences finies implicite sur les résultats du modèle. Pour cela nous avons utilisé dans notre modélisation les méthodes explicite et Euler modifié et les avons comparées. Les résultats de la modélisation sont présentés sur la figure (4.3). On remarque que les résultats obtenus par les deux méthodes implicite et explicite sont identiques (fig. 4.3A). Sur la figure (4.3B) sont tracées les courbes de déplacement obtenues par la méthode Euler modifié pour différentes valeurs de paramètre ϕ donné dans l'équation (4.5). On constate que le modèle est insensible au paramètre ϕ et en conclusion il est insensible à la méthode choisie. A partir des résultats

4.3 Sphéroïde flottant

de la figure (4.3C) on constate également que le pas d'itération $\Delta R = 0.1$ est suffisamment petit pour interpréter la linéarité du champ en question.

On note que le modèle hyperélastique utilisé pour décrire le comportement mécanique du sphéroïde est le modèle de Blatz-Ko, les paramètres ν et f utilisés dans les modélisations que nous avons présentées jusqu'ici sont 0.116 et 1 respectivement. On note également que la résolution de l'équation d'équilibre ($DivP = 0$) est indépendante du module de cisaillement. De ce fait, le champ de déplacement calculé est indépendant du module de cisaillement. Cependant, le champ des contraintes va dépendre de ce dernier. Plus le module de cisaillement est grand, plus les contraintes sont importantes dans le sphéroïde et plus les contraintes tangentielles sont importantes à son extrémité (Fig. 4.4).

$$\begin{aligned}\lambda^* &= \phi * \lambda_i + (1 - \phi) * \lambda_{i+1} \\ R^* &= \phi * R_i + (1 - \phi) * R_{i+1}\end{aligned}\tag{4.5}$$

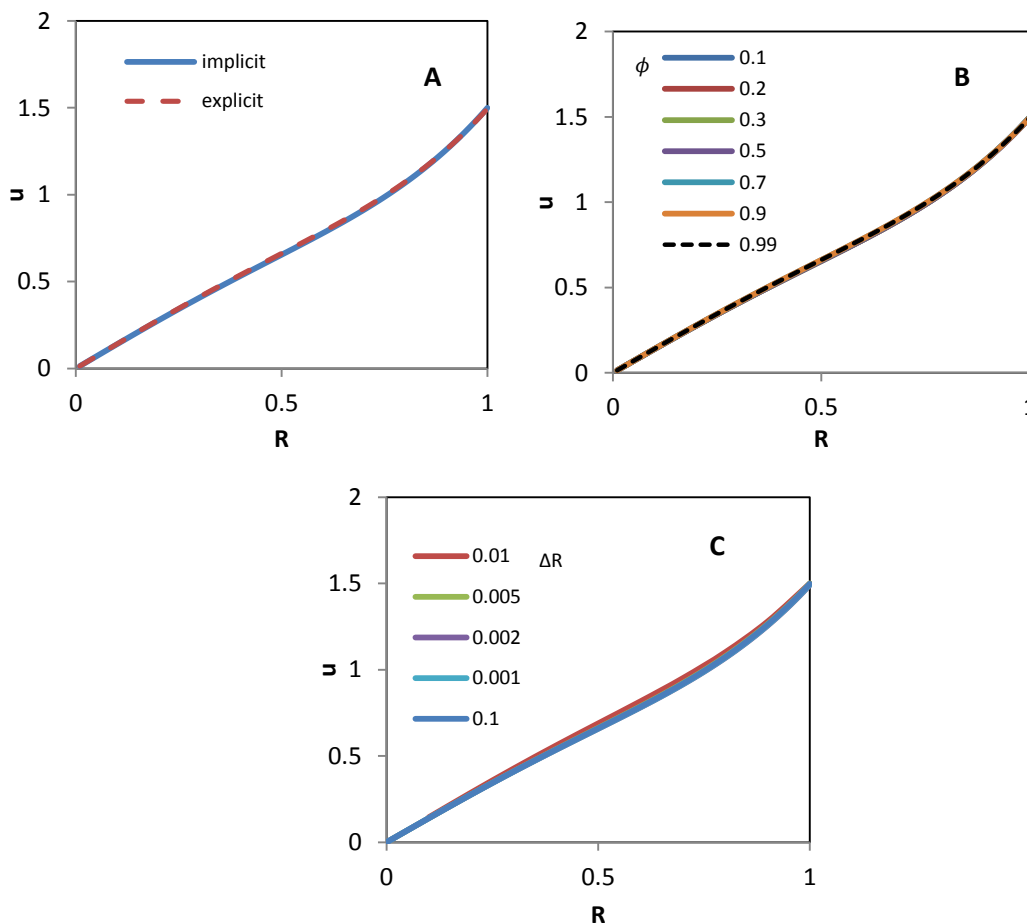


Fig. 4.3- Champ de déplacement normalisé dans le sphéroïde calculé par la méthode implicite, explicite (A) et par la méthode Euler modifié pour différentes valeurs du paramètre ϕ (B). Le champ de déplacement est également tracé pour différentes valeurs de pas ΔR (C).

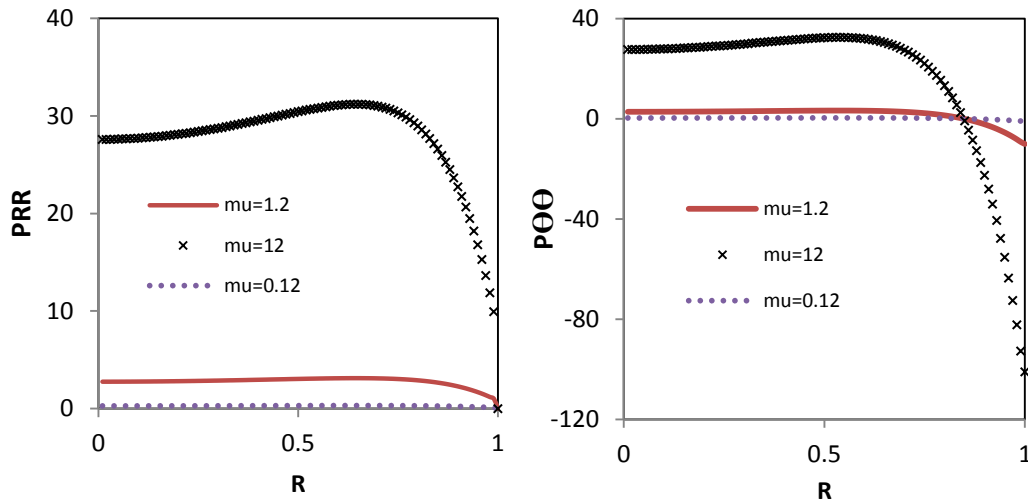


Fig. 4.4- Champs des contraintes radiales (PRR) et tangentielles (PΘΘ) tracés pour différentes valeurs du module de cisaillement (μ) et en fonction du rayon du sphéroïde de référence.

Nous avons souhaité étudier l'effet du paramètre f du modèle Blatz-Ko sur la croissance du sphéroïde. On rappelle que ce paramètre d'interpolation varie entre 0 et 1. Lorsque les valeurs $f \neq 1$, le modèle de Blatz-Ko dépendra également du deuxième invariant pour lesquelles les solutions du système ne convergent pas aux conditions aux limites imposées. On mentionne que les résultats du modèle Blatz-Ko donnés dans ce chapitre sont obtenus lorsque $f=1$, où la loi hyperélastique dépend seulement des premier et troisième invariants.

Sur la figure (4.5) sont tracés les champs de déplacement et des contraintes dans le sphéroïde estimés par les modèles de Blatz-Ko et de Gent. Les solutions des champs de déplacement obtenus par les deux modèles sont différentes. On remarque que le modèle de Blatz-Ko surestime le déplacement dans le sphéroïde comparé au modèle de Gent. A l'extrémité du sphéroïde, la différence des déplacements obtenus par les deux modèles est de 0.02. On note que le profil non linéaire de la solution obtenue par le modèle de Gent est beaucoup plus prononcé que celui obtenu par le modèle de Blatz-Ko. Les contraintes au voisinage du centre du sphéroïde obtenues par le modèle de Gent sont deux fois plus grandes que celles obtenues par le modèle de Blatz-Ko. Et la différence entre les contraintes obtenues par les deux modèles s'annule en se rapprochant de l'extrémité. Nous avons étudié l'effet des paramètres du modèle de Gent (β, J_m) sur la croissance. Sur la figure (4.6) sont présentés les résultats correspondants où l'on montre l'insensibilité de la croissance au paramètre J_m . Toutefois, on constate à partir de la figure (4.7) la sensibilité du modèle au paramètre β . Avec l'augmentation de la valeur absolue du paramètre β , les contraintes radiales sont remarquablement diminuées au voisinage du

4.3 Sphéroïde flottant

centre et les contraintes tangentielles et les déplacements sont légèrement diminués dans le sphéroïde.

Sur la figure (4.8) on montre l'effet de la compressibilité du tissu sur la croissance. Les champs de déplacement et des contraintes sont présentés pour des valeurs de $\nu=0.116, 0.3$ et 0.45 . En fonction de la loi hyperélastique choisie, l'effet de la compressibilité du tissu peut être négligeable ou au contraire important. Sur la figure (4.8) sont montrés les deux exemples : lorsque le tissu est modélisé par la loi de Blatz-Ko, les champs de déplacements pour des valeurs de $\nu=0.116$ et 0.3 sont très proches. Tandis que ceux obtenus par la loi de Gent sont bien différents. Qu'il s'agisse du modèle de Blatz-Ko ou de Gent, les déplacements dans le sphéroïde les plus faibles sont obtenus dans un tissu légèrement compressible ($\nu=0.45$) et les contraintes correspondantes sont les plus importantes. Par le modèle de Gent, les contraintes radiales et tangentielles au centre du sphéroïde sont jusqu'à deux fois plus grandes que celles qui existent dans un tissu à coefficient de Poisson de 0.116 . On note le caractère non uniforme prononcé des contraintes dans un tissu légèrement compressible ($\nu=0.45$).

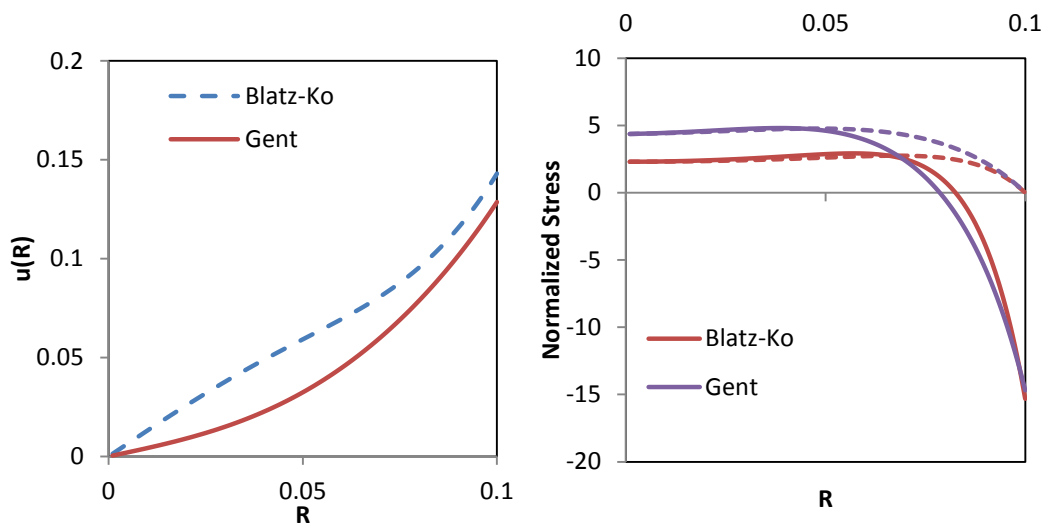


Fig. 4.5- Champs de déplacement et contraintes radiales (trait pointillé) et tangentielles (trait plein) dans le sphéroïde calculés en utilisant les modèles de Blatz-Ko et de Gent sont tracés en fonction du rayon de référence R . Les paramètres utilisés sont $f= 1, k=29.59, \nu= 0.3, \beta= -2, J_m= 101$.

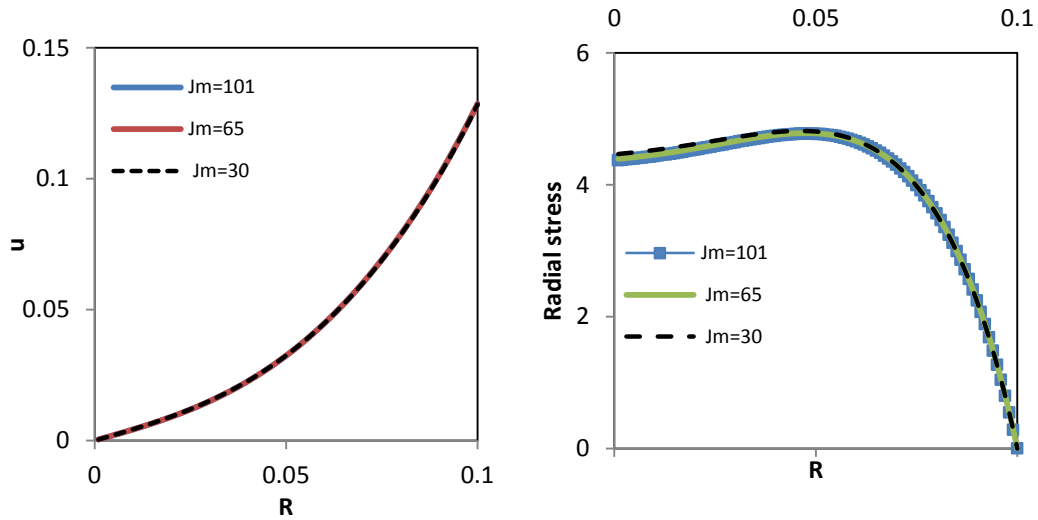


Fig. 4.6- Influence du paramètre J_m du modèle de Gent sur les champs de déplacement normalisé et les contraintes radiales normalisées dans le sphéroïde. Les valeurs des autres paramètres sont $\nu=0.3$, $E=4\text{kPa}$, $k=29.59$ et $\beta=-2$.

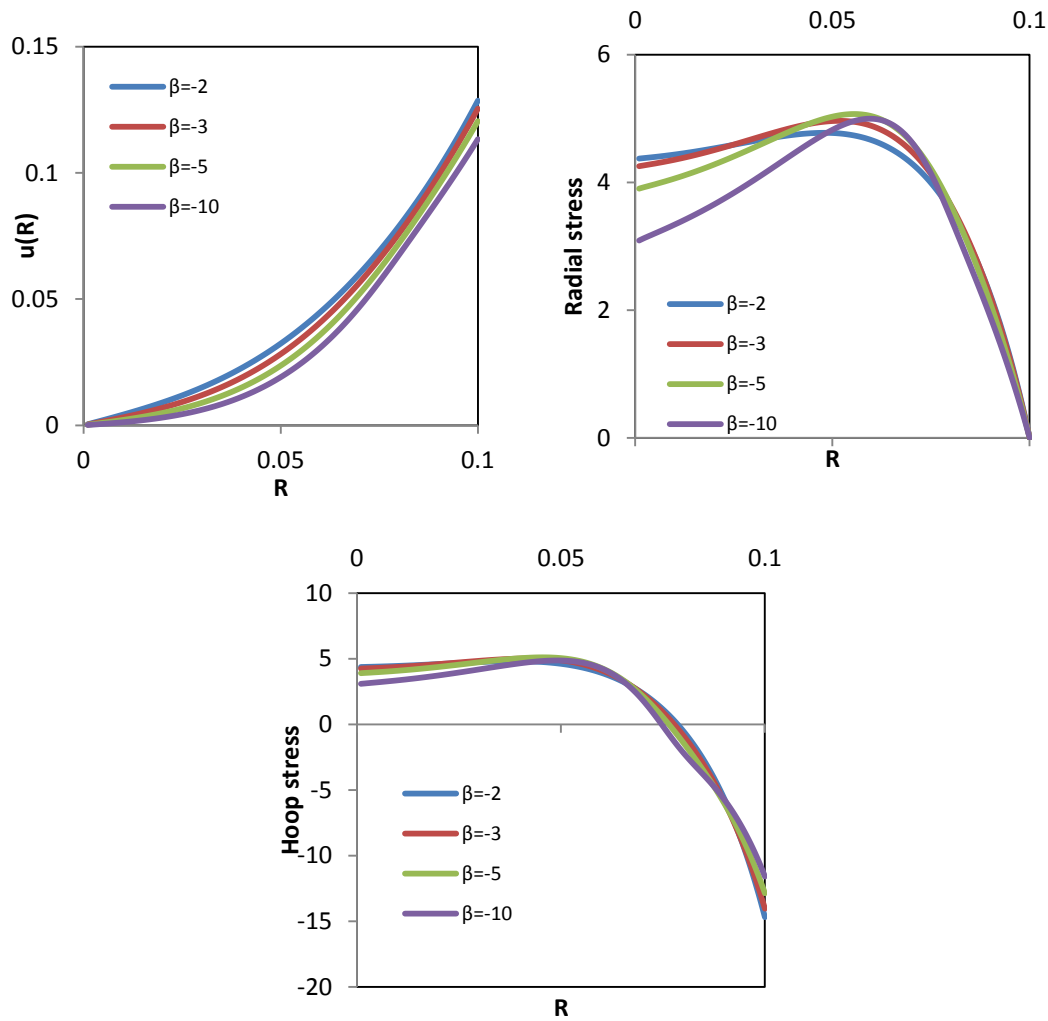


Fig. 4.7- Influence du paramètre β du modèle de Gent sur les champs de déplacement normalisé et les contraintes radiales normalisées dans le sphéroïde. Les valeurs des autres paramètres sont $\nu=0.3$, $E=4\text{kPa}$, $k=29.59$ et $J_m=101$.

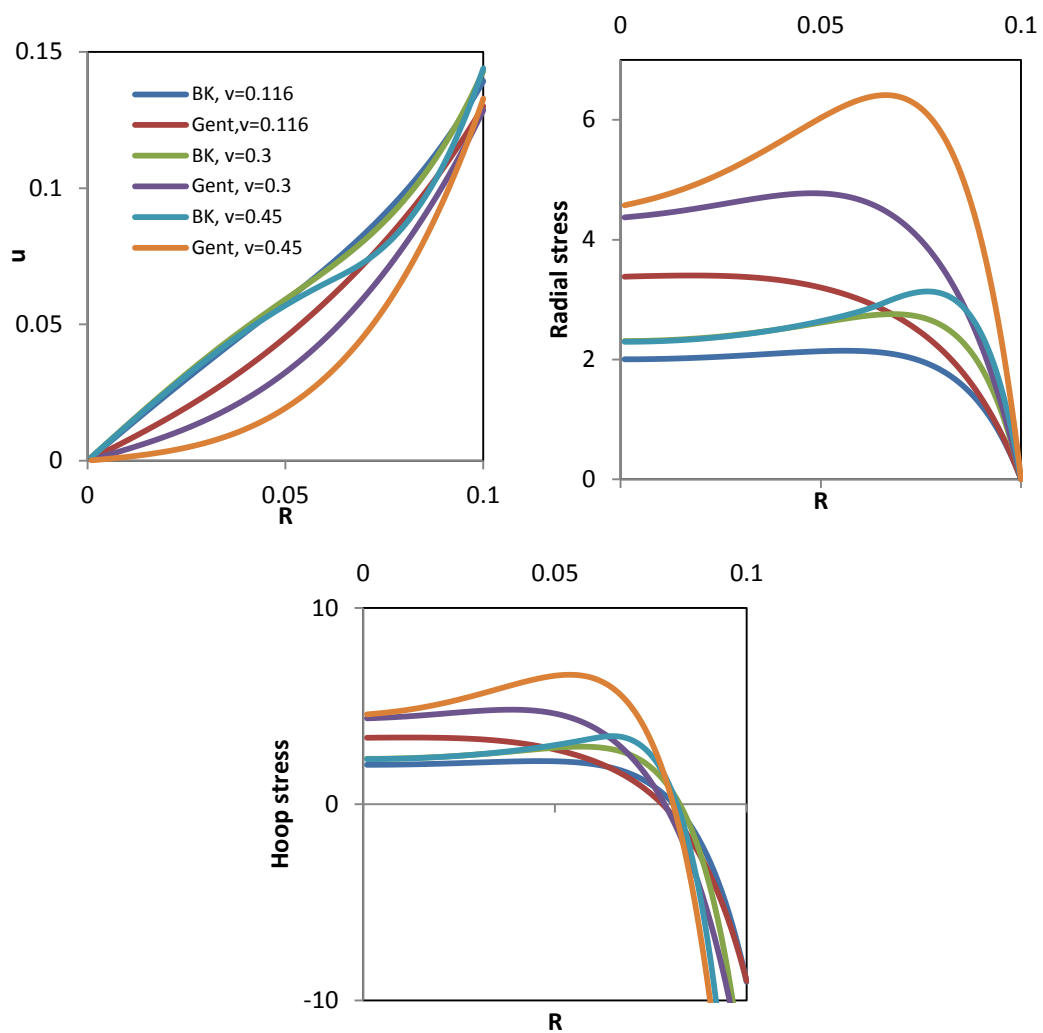


Fig. 4.8- Influence du coefficient de Poisson (ν) sur les champs de déplacement normalisé et les contraintes normalisées dans le sphéroïde. Les valeurs des autres paramètres sont $f=1$, $k=29.59$, $\beta=-2$, $J_m=101$ et $E=4\text{kPa}$

4.3.2 Prise en compte de l'équation de l'énergie interne

À $t=0$, le champ de la concentration de l'oxygène n dans le sphéroïde de référence est donné par :

$$D\nabla^2 n = \frac{J\rho A n}{K + n} \quad (4.6)$$

La solution de l'équation (4.6) est donnée dans la figure (4.9). On représente la concentration de l'oxygène n en fonction du rayon du sphéroïde R . Les variables sont adimensionalisées, et on trouve au centre du sphéroïde une concentration de 0.88 ce qui correspond à 0.176 mol/m^3 .

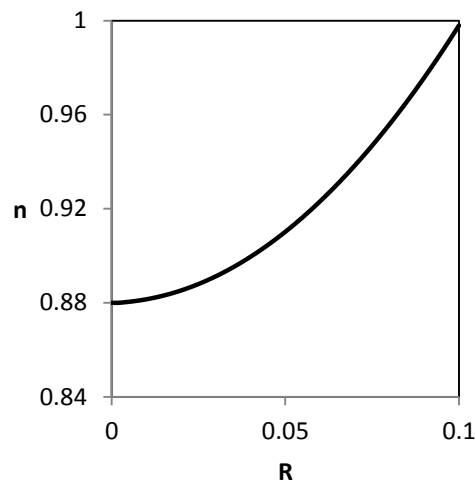


Fig. 4.9- Concentration de l'oxygène dans le sphéroïde de référence de rayon de 0.1mm.

Sur la figure (4.10) sont présentés les résultats du modèle incorporant l'équation de l'énergie interne. On présente l'évolution du rayon déformé r en fonction du temps (Fig. 4.10A). On remarque que le rayon se stabilise à $t=6j$ lorsqu'il devient égal à 3fois le rayon initial. En réalité, les sphéroïdes MCS se stabilisent pour des temps et des rayons plus grands. Néanmoins, on retrouve sur la courbe les trois phases dans le développement des MCS : une phase exponentielle au départ, suivi par une phase linéaire et enfin une stabilisation.

Les fonctions $g(R)$ pour $t=1$ à 6 sont présentées sur la figure (4.10B). On remarque que pendant les trois premiers jours de la croissance, la fonction g est presque constante dans le sphéroïde. Ceci est tout à fait normal, on rappelle qu'elle est liée à la concentration n par $g^t = g^{t-1} / (1 - \Delta t * (G_1 n / G_2 + n)) / 3$. Lorsque la concentration n est non nulle et non proche de zéro, la fonction g tend vers une constante. Le cas échéant

–pour des temps longs– la concentration n dans les points du sphéroïde proches du centre est beaucoup plus faible que celle des points lointains (Fig. 4.10D). A ce moment-là, nous constatons une légère variation de g dans le sphéroïde. Par conséquent, les contraintes estimées dans le sphéroïde sont presque constantes et positives à cause de la faible variation de g dans le sphéroïde (Fig. 4.10E et F).

A partir des résultats de la figure (4.10B), on constate que l'évolution de la fonction g dans le sphéroïde peut être décomposée en trois phases : exponentielle, linéaire et stable. Cette allure est différente de celle proposée par Ambrosi et al. (2000). Dans leur travaux, le taux de croissance est linéairement proportionnel à la concentration n : et la fonction g est reliée à n par la relation suivante :

$$\dot{g} = ng \quad (4.7)$$

En résultat, les solutions de la fonction g sont approximées par des sinus hyperboliques pour différentes valeurs du paramètre k .

On rappelle que dans notre modèle, le taux de croissance ou la fonction g sont liés à la concentration n par la relation établie à partir d'observations expérimentales. Cependant, la fonction g , comme elle a été définie, ne permet pas de reproduire la non uniformité de croissance dans le sphéroïde. En effet, les contraintes sont uniformes dans le sphéroïde et surtout non nulles à son extrémité. Ceci nous laisse poser des questions sur sa validité d'interpréter la contribution de croissance dans le sphéroïde et d'envisager dans les perspectives de ce travail, d'autres formulations de la fonction de croissance g mettant l'accent sur la non-uniformité de croissance dans le sphéroïde.

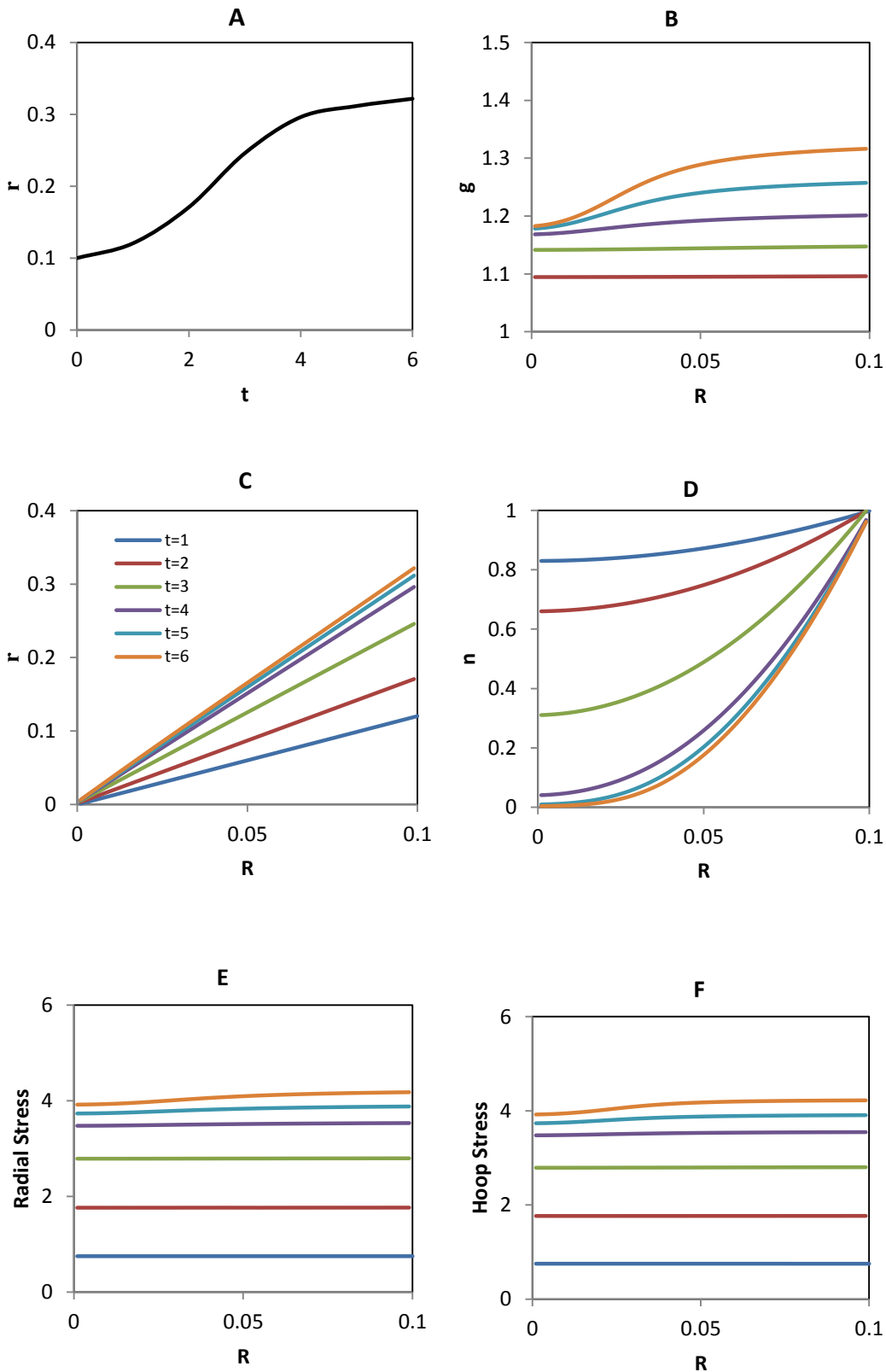


Fig. 4.10- Evolution du rayon du sphéroïde déformé en fonction du temps (A). Fonction de croissance g (B), champ de déplacement (C), concentration n (D) et contraintes (E et F) dans le sphéroïde tracés en fonction du rayon de référence R et pour des temps de 1 à 6 jours.

4.4 Effet du gel sur la croissance

Lorsque la croissance du sphéroïde est modélisée dans le gel de culture, les conditions aux interfaces imposent la continuité du champ de déplacement et des contraintes radiales. En outre le déplacement dans le gel doit décroître depuis l'interface jusqu'à complète annulation à l'autre extrémité. Le gel est modélisé par la loi élastique linéaire et la loi hyperélastique de Blatz-Ko avec différents modules élastiques. Quant au sphéroïde, nous avons choisi de le modéliser par la loi de Blatz-Ko avec les propriétés élastiques $E=4\text{kPa}$, $\nu=0.3$, $f=1$ et le paramètre de croissance $k=29.59$.

Les résultats des simulations sont présentés sur la figure (4.11), les champs de déplacement et des contraintes dans le sphéroïde et dans le gel sont tracés en fonction du rayon indéformé R . Sur la figure (4.11A) sont présentés les champs de déplacement lorsque le gel est modélisé par une loi élastique linéaire. Comme attendu, la croissance est inhibée : plus le gel possède des modules élastiques élevés plus le déplacement est réduit. Le champ de déplacement du sphéroïde flottant est aussi présenté sur la figure. On constate que le déplacement est divisé par deux lorsque le gel est pris en compte même pour un module de Young 20 fois plus faible que celui du sphéroïde. Les valeurs des modules élastiques du gel utilisées dans cette simulation se situent entre 0.2 et 10kPa. On rappelle que dans les travaux de Benkherourou et al. (1999) les gels d'agarose à faible concentration 0.2-0.5% ont été caractérisés par une loi élastique linéaire et des modules élastiques entre 1 et 10kPa. Cependant, d'autres auteurs ont utilisé un module de Young de 0.2kPa pour les gels d'agarose à 0.5% (Kim et al., 2011; Roose et al., 2003). De ce fait, nous l'avons utilisé dans ce travail.

En ce qui concerne les contraintes, elles sont très importantes à l'interface (valeur absolue) lorsque le module élastique du gel est plus grand que celui du sphéroïde. En multipliant le module de Young par 10, les contraintes radiales sont multipliées par 7 (Fig.4.11B) et les contraintes tangentielles sont multipliées par 2 (Fig.4.11C). Par conséquent, les contraintes dans le gel ne s'annulent pas rapidement et persistent jusqu'à des rayons de 0.5.

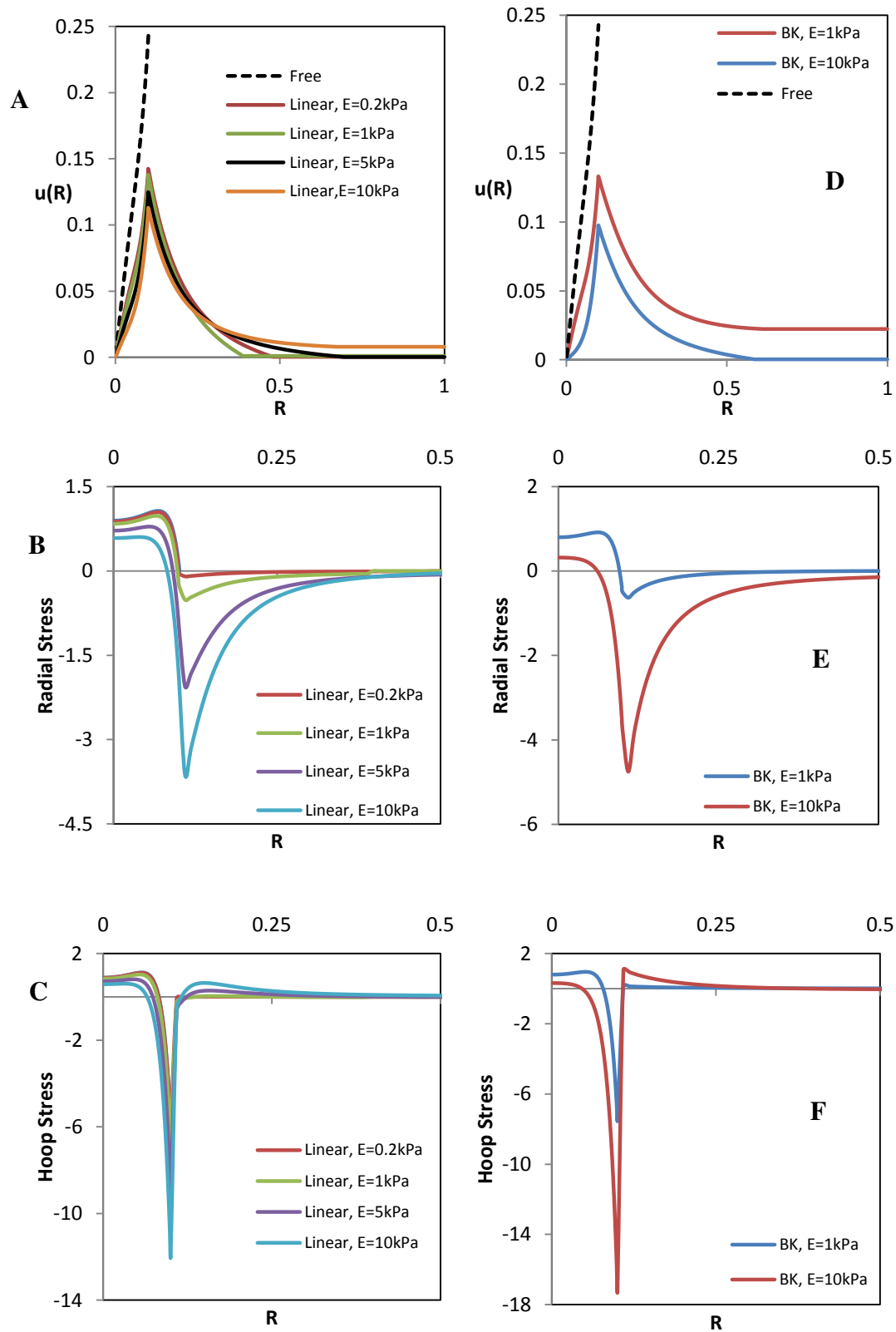


Fig. 4.11- Champs de déplacement normalisé et des contraintes radiales et tangentielles normalisées dans le sphéroïde et dans le gel, tracés en fonction du rayon de référence. Le gel est modélisé par la loi élastique linéaire (Linear) et par la loi hyperélastique de Blatz-Ko (BK). Les résultats du sphéroïde flottant sont également présentés (Free). Les paramètres k , f et v utilisés sont 29.59, 1 et 0.3 respectivement.

4.4 Effet du gel sur la croissance

Sur les figures (4.11 D, E et F) sont présentés respectivement les champs de déplacement, des contraintes radiales et tangentielles dans le sphéroïde et dans le gel lorsque ce dernier est modélisé par la loi de Blatz-Ko. Qualitativement nous avons les mêmes résultats de la loi élastique linéaire. Le déplacement dans le sphéroïde est réduit et les contraintes sont importantes avec l'augmentation du module de Young. Pour le même module de Young, les champs de déplacements et des contraintes dans le sphéroïde et le gel obtenus par les lois linéaires et de Blatz-Ko sont comparés dans la figure (4.12). On montre que la considération de la loi de Blatz-Ko permet légèrement de réduire le déplacement par rapport à la loi linéaire. En plus, les contraintes à l'interface sont jusqu'à une fois et demie plus grandes par le modèle de Blatz-Ko.

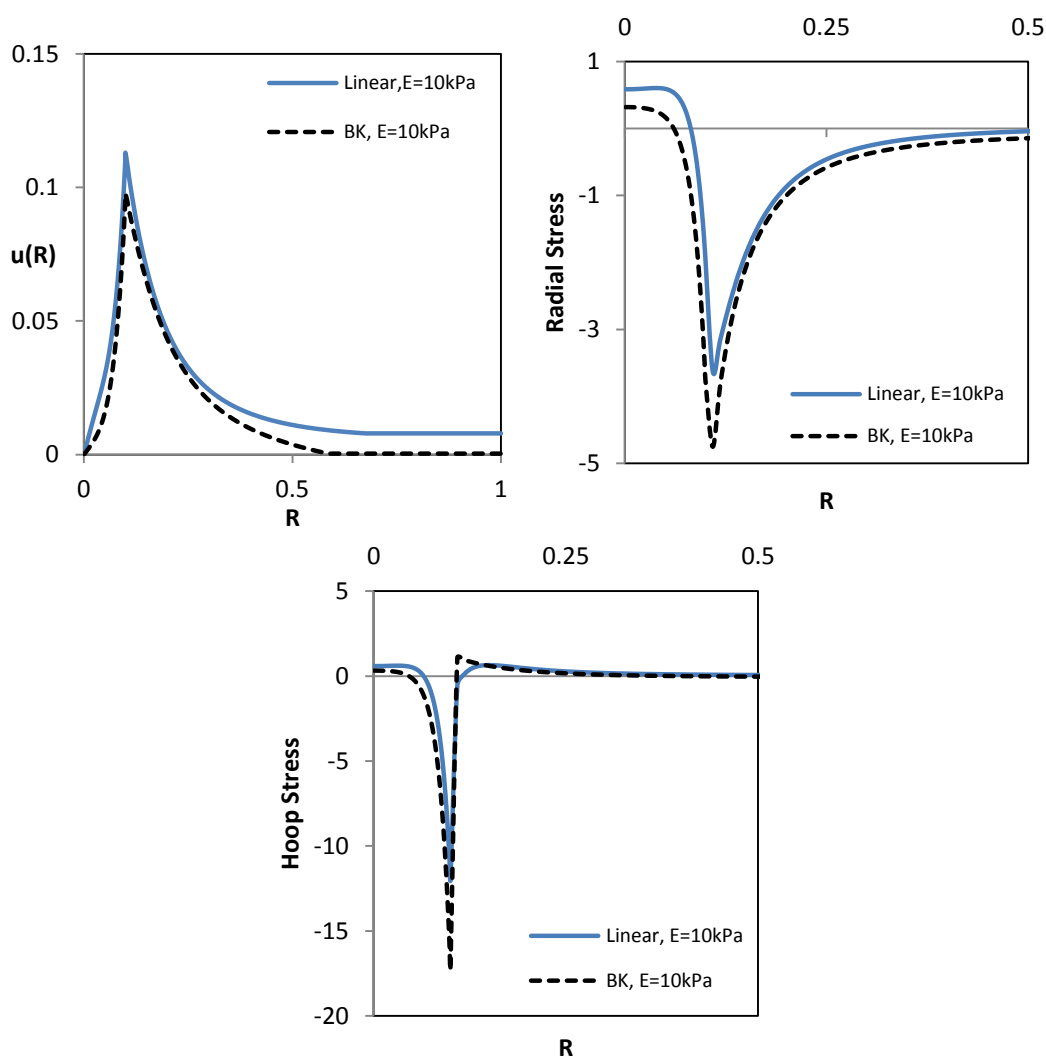


Fig. 4.12- Comparaison des champs de déplacement et des contraintes radiales et tangentielles dans le sphéroïde et dans le gel modélisé par la loi élastique linéaire (Linear) et par la loi hyperélastique de Blatz-Ko (BK). Les paramètres k , f et ν utilisés sont 29.59, 1 et 0.3 respectivement.

4.5 Conclusion

Nous avons présenté les résultats du modèle de croissance fondé sur l'approximation de la fonction de croissance g donnée dans la littérature. Cette fonction est de forme sinus hyperbolique, elle permet de reproduire la non uniformité des champs des déplacements et des contraintes dans le sphéroïde. Nous avons mis en évidence que la croissance du sphéroïde diffère avec la loi de comportement utilisée. Lorsque le sphéroïde est modélisé par la loi hyperélastique de Gent, les champs de déplacement dans le sphéroïde sont inférieurs à ceux obtenus lorsqu'il est modélisé par la loi de Blatz-Ko. Quant aux contraintes, elles sont jusqu'à deux fois plus importantes par le modèle de Gent. Nous avons montré que lorsque le sphéroïde est légèrement compressible ($\nu=0.45$), le champ de déplacement est inférieur dans le sphéroïde. Toutefois, les déplacements du point à l'extrémité du sphéroïde sont presque identiques pour $\nu=0.45$ et 0.3 .

Ensuite, nous avons présenté les résultats du modèle incorporant l'équation de réaction-diffusion de la concentration d'oxygène n . Et donc la fonction de croissance g est calculée directement à partir de la concentration n . Nous avons montré que la fonction g , comme elle a été définie, est presque constante dans le sphéroïde et ne permet pas de reproduire la non uniformité de la croissance. Par conséquent le système EDO converge à des solutions pour lesquelles les contraintes dans le sphéroïde sont uniformes et non nulles à l'extrémité du sphéroïde.

Enfin, nous avons mis en évidence l'effet des propriétés mécaniques du gel sur la croissance du sphéroïde. Le gel a été modélisé par la loi élastique linéaire et la loi hyperélastique de Blatz-Ko. Nous avons montré que lorsque le gel est pris en compte dans le modèle, le déplacement du sphéroïde est remarquablement réduit même pour un gel à module de Young $1/20$ fois plus faible que celui du sphéroïde. Lorsque le gel possède des modules élastiques importants, l'inhibition de croissance est aussi importante. Cette inhibition est constatée dans les champs de déplacement et des contraintes dans le sphéroïde. Ces résultats sont en cohérence avec les données et les observations expérimentales de la littérature.

Bibliographie

- Ambrosi, D., Guana, F., 2007. Stress-Modulated Growth. *Math. Mech. Solids* 12, 319–342. doi:10.1177/1081286505059739
- Ambrosi, D., Mollica, F., 2004. The role of stress in the growth of a multicell spheroid. *J. Math. Biol.* 48, 477–499. doi:10.1007/s00285-003-0238-2
- Ambrosi, D., Mollica, F., 2002. On the mechanics of a growing tumor. *Int. J. Eng. Sci.* 40, 1297–1316. doi:10.1016/S0020-7225(02)00014-9
- Arruda, E.M., Boyce, M.C., 1993. A three-dimensional constitutive model for the large stretch behavior of rubber elastic materials. *J. Mech. Phys. Solids* 41, 389–412. doi:10.1016/0022-5096(93)90013-6
- Benkherourou, M., Rochas, C., Tracqui, P., Tranqui, L., Gumery, P.Y., 1999. Standardization of a method for characterizing low-concentration biogels: elastic properties of low-concentration agarose gels. *J. Biomech. Eng.* 121, 184–187.
- Bischoff, J.E., Arruda, E.M., Gosh, K., 2001. A New Constitutive Model for the Compressibility of Elastomers at Finite Deformations. *Rubber Chem. Technol.* 74, 541–559. doi:10.5254/1.3544956
- Blatz, P.J., Ko, W.L., 1962. Application of Finite Elastic Theory to the Deformation of Rubbery Materials. *Trans. Soc. Rheol.* 1957-1977 6, 223–252. doi:10.1122/1.548937
- Butcher, D.T., Alliston, T., Weaver, V.M., 2009. A tense situation: forcing tumour progression. *Nat. Rev. Cancer* 9, 108–122. doi:10.1038/nrc2544
- Carmeliet, P., Jain, R.K., 2000. Angiogenesis in cancer and other diseases. *nature* 407, 249–257.

- Casciari, J.J., Sotirchos, S.V., Sutherland, R.M., 1992. Variations in tumor cell growth rates and metabolism with oxygen concentration, glucose concentration, and extracellular pH. *J. Cell. Physiol.* 151, 386–394. doi:10.1002/jcp.1041510220
- Chew, P.H., Yin, F.C., Zeger, S.L., 1986. Biaxial stress-strain properties of canine pericardium. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 18, 567–578.
- Chuong, C.J., Fung, Y.C., 1983. Three-dimensional stress distribution in arteries. *J. Biomech. Eng.* 105, 268–274.
- Cohen, D.A., 1991. A Padé approximant to the inverse Langevin function. *Rheol. Acta* 30, 270–273. doi:10.1007/BF00366640
- Delarue, M., Montel, F., Vignjevic, D., Prost, J., Joanny, J.-F., Cappello, G., 2014. Compressive Stress Inhibits Proliferation in Tumor Spheroids through a Volume Limitation. *Biophys. J.* 107, 1821–1828. doi:10.1016/j.bpj.2014.08.031
- Ehlers, W., Eipper, G., 1998. The simple tension problem at large volumetric strains computed from finite hyperelastic material laws. *Acta Mech.* 130, 17–27. doi:10.1007/BF01187040
- Ehrmann, R.L., Knoth, M., 1968. Choriocarcinoma: transfilter stimulation of vasoproliferation in the hamster cheek pouch—studied by light and electron microscopy. *J. Natl. Cancer Inst.* 41, 1329–1341.
- Folkman, J., 2002. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin. Oncol.* 29, 15–18. doi:10.1016/S0093-7754(02)70065-1
- Friedrich, J., Seidel, C., Ebner, R., Kunz-Schughart, L.A., 2009. Spheroid-based drug screen: considerations and practical approach. *Nat. Protoc.* 4, 309–324. doi:10.1038/nprot.2008.226
- Fung, Y.-C., 1993. *Biomechanics*. Springer New York, New York, NY.
- Fung, Y.C., 1984. Structure and Stress-Strain Relationship of Soft Tissues. *Am. Zool.* 24, 13–22.
- Fung, Y.C., 1967. Elasticity of soft tissues in simple elongation. *Am. J. Physiol. -- Leg. Content* 213, 1532–1544.

- Fung, Y.C., Fronek, K., Patitucci, P., 1979. Pseudoelasticity of arteries and the choice of its mathematical expression. *Am. J. Physiol.* 237, H620–631.
- Gent, A.N., 1996. A New Constitutive Relation for Rubber. *Rubber Chem. Technol.* 69, 59–61. doi:10.5254/1.3538357
- Gevertz, J.L., Gillies, G.T., Torquato, S., 2008. Simulating tumor growth in confined heterogeneous environments. *Phys. Biol.* 5, 036010.
- Gevertz, J.L., Torquato, S., 2006. Modeling the effects of vasculature evolution on early brain tumor growth. *J. Theor. Biol.* 243, 517–531.
- Goldmann, E., 1908. The Growth of Malignant Disease in Man and the Lower Animals, with special reference to the Vascular System. *Proc. R. Soc. Med.* 1, 1–13.
- Greenblatt, M., Philippe, S.K., 1968. Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique. *J. Natl. Cancer Inst.* 41, 111–124.
- Hayflick, L., 1965. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains. *Exp. Cell Res.* 37, 614–636. doi:10.1016/0014-4827(65)90211-9
- Helmlinger, G., Netti, P.A., Lichtenbeld, H.C., Melder, R.J., Jain, R.K., 1997. Solid stress inhibits the growth of multicellular tumor spheroids. *Nat. Biotechnol.* 15, 778–783. doi:10.1038/nbt0897-778
- Holzappel, G.A., 2001. Biomechanics of soft tissue. *Handb. Mater. Behav. Models* 3, 1049–1063.
- Horgan, C.O., Saccomandi, G., 2005. Constitutive Models for Compressible Nonlinearly Elastic Materials with Limiting Chain Extensibility. *J. Elast.* 77, 123–138. doi:10.1007/s10659-005-4408-x
- Hostettler, A., George, D., Rémond, Y., Nicolau, S.A., Soler, L., Marescaux, J., 2010. Bulk Modulus and Volume Variation Measurement of the Liver and the Kidneys in Vivo Using Abdominal Kinetics During Free Breathing. *Comput Methods Prog Biomed* 100, 149–157. doi:10.1016/j.cmpb.2010.03.003
- Hostettler, A., Nicolau, S.A., Rémond, Y., Marescaux, J., Soler, L., 2010. A real-time predictive simulation of abdominal viscera positions during quiet free breathing. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 103, 169–184.

- Huang, S., Chen, C.S., Ingber, D.E., 1998. Control of cyclin D1, p27(Kip1), and cell cycle progression in human capillary endothelial cells by cell shape and cytoskeletal tension. *Mol. Biol. Cell* 9, 3179–3193.
- Huang, S., Ingber, D.E., 2005. Cell tension, matrix mechanics, and cancer development. *Cancer Cell* 8, 175–176. doi:10.1016/j.ccr.2005.08.009
- Humphrey, J.D., Vawter, D.L., Vito, R.P., 1987. Pseudoelasticity of Excised Visceral Pleura. *J. Biomech. Eng.* 109, 115–120. doi:10.1115/1.3138652
- Humphrey, J.D., Yin, F.C., 1987. A new constitutive formulation for characterizing the mechanical behavior of soft tissues. *Biophys. J.* 52, 563–570.
- Jedynak, R., 2014. Approximation of the inverse Langevin function revisited. *Rheol. Acta* 54, 29–39. doi:10.1007/s00397-014-0802-2
- Kansal, A.R., Torquato, S., HARSH IV, G., Chiocca, E.A., Deisboeck, T.S., 2000. Simulated brain tumor growth dynamics using a three-dimensional cellular automaton. *J. Theor. Biol.* 203, 367–382.
- Kim, Y., Stolarska, M.A., Othmer, H.G., 2011. The role of the microenvironment in tumor growth and invasion. *Prog. Biophys. Mol. Biol., Systems Biology and Cancer* 106, 353–379. doi:10.1016/j.pbiomolbio.2011.06.006
- Kuhl, E., Steinmann, P., 2003. Mass- and volume-specific views on thermodynamics for open systems. *Proc. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.* 459, 2547–2568. doi:10.1098/rspa.2003.1119
- Lee, E.H., 1969. Elastic-Plastic Deformation at Finite Strains. *J. Appl. Mech.* 36, 1–6. doi:10.1115/1.3564580
- Levinson, M., Burgess, I.W., 1971. A comparison of some simple constitutive relations for slightly compressible rubber-like materials. *Int. J. Mech. Sci.* 13, 563–572. doi:10.1016/0020-7403(71)90042-7
- Lin, R.-Z., Chang, H.-Y., 2008. Recent advances in three-dimensional multicellular spheroid culture for biomedical research. *Biotechnol. J.* 3, 1172–1184. doi:10.1002/biot.200700228
- Malvern, L.E., 1969. Introduction to the mechanics of a continuous medium. Prentice-Hall.

- Mehendiratta, M., Solomon, M.C., Boaz, K., Guddattu, V., Mohindra, A., 2014. Clinico-pathological correlation of E-cadherin expression at the invasive tumor front of Indian oral squamous cell carcinomas: An immunohistochemical study. *J. Oral Maxillofac. Pathol. JOMFP* 18, 217–222. doi:10.4103/0973-029X.140753
- Menzel, A., Kuhl, E., 2012. Frontiers in growth and remodeling. *Mech. Res. Commun., Recent Advances in the Biomechanics of Growth and Remodeling* 42, 1–14. doi:10.1016/j.mechrescom.2012.02.007
- Mooney, M., 1940. A Theory of Large Elastic Deformation. *J. Appl. Phys.* 11, 582. doi:10.1063/1.1712836
- Mueller-Klieser, W., Freyer, J.P., Sutherland, R.M., 1986. Influence of glucose and oxygen supply conditions on the oxygenation of multicellular spheroids. *Br. J. Cancer* 53, 345–353.
- Mueller, M.M., Fusenig, N.E., 2004. Friends or foes - bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat. Rev. Cancer* 4, 839–849. doi:10.1038/nrc1477
- Netti, P.A., Berk, D.A., Swartz, M.A., Grodzinsky, A.J., Jain, R.K., 2000. Role of extracellular matrix assembly in interstitial transport in solid tumors. *Cancer Res.* 60, 2497–2503.
- Nierenberger, M., Rémond, Y., Ahzi, S., 2012. On the Ability of Structural and Phenomenological Hyperelastic Models to Predict the Mechanical Behavior of Biological Tissues Submitted to Multiaxial Loadings 267–270. doi:10.1115/ESDA2012-82458
- Ogden, R.W., 1972. Large Deformation Isotropic Elasticity - On the Correlation of Theory and Experiment for Incompressible Rubberlike Solids. *Proc. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.* 326, 565–584. doi:10.1098/rspa.1972.0026
- Patlazhan, S., Rémond, Y., 2013. Structural mechanics of semicrystalline polymers prior to the yield point: a review. *J. Mater. Sci.* 47, 6749–6767. doi:10.1007/s10853-012-6620-y
- Zhu, W., Nicolau, S., Soler, L., Hostettler, A., Marescaux, J., Rémond, Y., 2012. Fast Segmentation of Abdominal Wall: Application to Sliding Effect Removal for Non-rigid Registration, in: Yoshida, H., Hawkes, D., Vannier, M.W. (Eds.),

- Abdominal Imaging. Computational and Clinical Applications, Lecture Notes in Computer Science. Springer Berlin Heidelberg, pp. 198–207.
- Rivlin, R.S., 1948. Large Elastic Deformations of Isotropic Materials. IV. Further Developments of the General Theory. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.* 241, 379–397. doi:10.1098/rsta.1948.0024
- Rodriguez, E.K., Hoger, A., McCulloch, A.D., 1994. Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues. *J. Biomech.* 27, 455–467.
- Roose, T., Netti, P.A., Munn, L.L., Boucher, Y., Jain, R.K., 2003. Solid stress generated by spheroid growth estimated using a linear poroelasticity model. *Microvasc. Res.* 66, 204–212.
- Skalak, R., 1981. Growth as A Finite Displacement Field, in: Carlson, D.E., Shield, R.T. (Eds.), *Proceedings of the IUTAM Symposium on Finite Elasticity*. Springer Netherlands, pp. 347–355.
- Skalak, R., Dasgupta, G., Moss, M., Otten, E., Dullemeijer, P., Vilmann, H., 1982. Analytical description of growth. *J. Theor. Biol.* 94, 555–577.
- Smith, G.F., Rivlin, R.S., 1958. The Strain-Energy Function for Anisotropic Elastic Materials. *Trans. Am. Math. Soc.* 88, 175–193. doi:10.2307/1993245
- Stein, A.M., Demuth, T., Mobley, D., Berens, M., Sander, L.M., 2007. A Mathematical Model of Glioblastoma Tumor Spheroid Invasion in a Three-Dimensional In Vitro Experiment. *Biophys. J.* 92, 356–365. doi:10.1529/biophysj.106.093468
- Stephanou, A., Meskaoui, G., Vailhe, B., Tracqui, P., 2007. The rigidity in fibrin gels as a contributing factor to the dynamics of *in vitro* vascular cord formation. *Microvasc. Res.* 73, 182–190.
- Tong, P., Fung, Y.-C., 1976. The stress-strain relationship for the skin. *J. Biomech.* 9, 649–657. doi:10.1016/0021-9290(76)90107-X
- Torquato, S., 2011. Toward an Ising model of cancer and beyond. *Phys. Biol.* 8, 015017. doi:10.1088/1478-3975/8/1/015017
- Tracqui, P., 2009. Biophysical models of tumour growth. *Rep. Prog. Phys.* 72, 056701. doi:10.1088/0034-4885/72/5/056701
- Treloar, L.R.G., 1975. *The Physics of Rubber Elasticity*. Oxford University Press.

- Volokh, K.Y., 2006. Stresses in growing soft tissues. *Acta Biomater.* 2, 493–504.
doi:10.1016/j.actbio.2006.04.002
- Waffenschmidt, T., Menzel, A., 2012. Application of an anisotropic growth and remodelling formulation to computational structural design. *Mech. Res. Commun., Recent Advances in the Biomechanics of Growth and Remodeling* 42, 77–86. doi:10.1016/j.mechrescom.2011.12.004
- Yin, F.C., Strumpf, R.K., Chew, P.H., Zeger, S.L., 1987. Quantification of the mechanical properties of noncontracting canine myocardium under simultaneous biaxial loading. *J. Biomech.* 20, 577–589.

Deuxième Partie :

Modélisation multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode

Notations

Dans la deuxième partie de ce manuscrit, les notations suivantes sont employées

u	Champ de déplacement
E	Tenseur des déformations macroscopiques
Σ	Tenseur des contraintes macroscopiques
n	Normale à la surface
σ	Tenseur des contraintes microscopiques de Cauchy
ε	Tenseur des déformations microscopiques (HPP)
C, C^{eff}	Tenseur d'élasticité effectif
S, S^{eff}	Tenseur de complaisance effectif
A	Tenseur de localisation
B	Tenseur de localisation
f_I	Fraction volumique de l'inclusion
I	Tenseur Identité d'ordre 2
f_M	Fraction volumique de la matrice
C^M	Tenseur d'élasticité de la matrice
S^M	Tenseur de complaisance de la matrice
C^I	Tenseur d'élasticité de l'inclusion
S^I	Tenseur de complaisance de l'inclusion
N	Nombre d'inclusions
μ	Module de cisaillement

ν	Coefficient de Poisson
E	Module de Young
S	Tenseur d'Eshelby
a_1, a_2, a_3	Les trois dimensions de l'inclusion ellipsoïdale
Q	Matrice de rotation
α, β, γ	Les angles d'Euler
ϕ_S	Fraction volumique du solide

Abréviations

UB	Bande supérieure, Upper-bound en anglais
LB	Bande inférieure, Lower-bound en anglais
HSW	Hashin-Shtrikman-Walpole
MT	Mori-Tanaka
ODF	Fonction de distribution d'orientations
AC, SC	Auto-cohérent, Self-Consistent en anglais
DI	Inclusion-double, Double-Inclusion en anglais
TPCF	Fonction de corrélation à 2 points, Two-Point Correlation Function en anglais
CH	Chitine
P	Protéines
F	Fibres de protéines et de chitine
MP	Matrice Minérale-Protéinique
ACC	Carbonate de calcium amorphe
PM	Protéines présents dans la matrice MP
PW	Twisted Plywood sans pores
PWC	Twisted Plywood avec canaux de pores
MA1	Approche multi-échelle 1
MA2	Approche multi-échelle 2

5 Les techniques d'homogénéisation en élasticité linéaire : prise en compte de la géométrie et de l'orientation des inclusions

L'homogénéisation est une approche théorique qui permet d'homogénéiser c.-à-d. reconstruire ou prédire les propriétés physiques globales à partir de la connaissance des propriétés de la microstructure (forme, propriétés physiques, abondance,...).

En effet, l'homogénéisation est une technique qui peut être employée dans différents domaines, allant de la biologie jusqu'à l'économie. Mais dans ce chapitre, nous allons nous restreindre à la présentation des techniques d'homogénéisation appliquées à la reconstruction des propriétés élastiques des matériaux hétérogènes et plus précisément des matériaux composites.

Par certaines hypothèses, il est possible de prédire le comportement physique d'une microstructure hétérogène. L'utilisation d'une technique d'homogénéisation permet de comprendre les phénomènes physiques qui interagissent entre les constituants d'une microstructure et par la suite d'exploiter ces phénomènes dans la conception. En outre, la connaissance préalable des propriétés physiques des constituants des matériaux hétérogènes permet de s'abstenir d'essais de caractérisation expérimentale coûteux et parfois difficiles à réaliser.

Dans ce manuscrit, nous consacrons ce chapitre à la présentation de la technique d'homogénéisation par champ moyen et à la présentation et à la comparaison d'une sélection de méthodes très familières dans la modélisation micromécanique.

5.1 Principes de base en homogénéisation par champ moyen en élasticité linéaire : description micro-macro du composite

Afin de déterminer par homogénéisation, les propriétés mécaniques d'un matériau composite, il est essentiel de définir tout d'abord un volume élémentaire représentatif de ce matériau (VER). Ce dernier doit être suffisamment grand afin de contenir toutes les

hétérogénéités dans la microstructure, et suffisamment petit pour que l'on puisse considérer que la sollicitation qu'il subit reste macroscopiquement homogène.

On impose un chargement de type conditions aux limites homogènes (déplacement ou effort) sur la surface extérieure ∂V du VER :

$$u(\partial V) = E \cdot x \quad \text{ou} \quad \sigma_n(\partial V) = \Sigma \cdot n \quad (5.1)$$

où E et Σ dans l'équation ((5.1) représentent respectivement les tenseurs des déformations et des contraintes macroscopiques. Selon le chargement imposé, les champs des déformations et des contraintes microscopiques sont perturbés par la présence des hétérogénéités. En tout point $M(x)$ de V , les champs des déformations et des contraintes sont exprimés respectivement par $\varepsilon(x)$ et $\sigma(x)$. En outre, ces champs locaux sont reliés aux champs macroscopiques par les relations de moyenne sur le volume V .

$$\langle \varepsilon(x) \rangle = E \quad \text{et} \quad \langle \sigma(x) \rangle = \Sigma \quad (5.2)$$

Dans l'équation (5.2), le symbole $\langle . \rangle$ désigne la moyenne d'une fonction sur le volume V .

En se plaçant dans le domaine d'élasticité linéaire, le champ des contraintes locales est relié au champ des déformations locales par le tenseur d'élasticité du quatrième ordre C :

$$\sigma(x) = C : \varepsilon(x) \quad \text{ou} \quad \varepsilon(x) = S : \sigma(x) \quad (5.3)$$

De plus, les champs locaux sont reliés aux champs macroscopiques par les tenseurs de localisation A et B :

$$\varepsilon(x) = A(x) : E \quad \text{et} \quad \sigma(x) = B : \Sigma \quad (5.4)$$

Revenons à notre problème de base, on cherche à définir la loi de comportement macroscopique d'un matériau hétérogène, donc à relier les champs des déformations et des contraintes macroscopiques. Supposons que C^{eff} (ou S^{eff}) est le tenseur d'élasticité (ou complaisance) du matériau hétérogène, on a

$$\Sigma = C^{eff} : E \quad \text{ou} \quad E = S^{eff} : \Sigma \quad (5.5)$$

Une combinaison des équations (5.2, 5.3, 5.4 et 5.5) permet d'obtenir l'expression du C^{eff} (ou S^{eff}) :

$$C^{eff} = \langle C(x) : A(x) \rangle \quad \text{et} \quad S^{eff} = \langle S(x) : B(x) \rangle \quad (5.6)$$

En utilisant l'équation (5.2) et en prenant en compte la fraction volumique (f_I) de chaque phase dans le VER, les champs des déformations et des contraintes macroscopiques sont exprimés par :

$$E = \sum_{I=0}^N f_I \varepsilon^I \quad \text{et} \quad \Sigma = \sum_{I=0}^N f_I \sigma^I \quad (5.7)$$

Dans l'équation (5.7), ε^I et σ^I représentent respectivement, la déformation et la contrainte moyenne dans une phase I. La loi de comportement élastique a été utilisée pour relier ces deux tenseurs dans une phase. Ils sont calculés à partir de la moyenne sur le volume de la phase (V_K) du champ local en un point $M(x)$:

$$\varepsilon^I = \frac{1}{V_K} \int \varepsilon(x) dx \quad \text{et} \quad \sigma^I = \frac{1}{V_K} \int \sigma(x) dx \quad (5.8)$$

Dans le cas d'un matériau composite, on peut décomposer les champs des déformations et des contraintes macroscopiques en une partie propre à la matrice et une autre qui concerne toutes les autres phases. Les champs des déformations et des contraintes macroscopiques sont exprimés donc par

$$E = f_0 \varepsilon^0 + \sum_{I=1}^N f_I \varepsilon^I \quad \text{et} \quad \Sigma = f_0 C^0 : \varepsilon^0 + \sum_{I=1}^N f_I C^I : \varepsilon^I \quad (5.9)$$

L'équation (5.9) permet d'éliminer ε^0 , en prenant en compte qu'il existe un tenseur de localisation du quatrième ordre reliant le champ des déformations ou le champ des contraintes microscopiques au champ des déformations ou des contraintes macroscopiques dans une phase donnée I:

$$\varepsilon^I = A^I : E \quad \text{et} \quad \sigma^I = B^I : \Sigma \quad (5.10)$$

En substituant l'équation (5.10) dans l'équation (5.9), nous exprimons Σ en fonction de E :

$$\Sigma = (C^0 + \sum_{I=1}^N f_I (C^I - C^0) : A^I) : E \quad \text{et} \quad E = (S^0 + \sum_{I=1}^N f_I (S^I - S^0) : B^I) : \Sigma \quad (5.11)$$

D'après les équations (5.5) et (5.11), on en déduit que :

$$C^{eff} = C^0 + \sum_{I=1}^N f_I (C^I - C^0) : A^I \quad \text{et} \quad S^{eff} = S^0 + \sum_{I=1}^N f_I (S^I - S^0) : B^I \quad (5.12)$$

Il est évident que l'identification des propriétés élastiques macroscopiques d'un composite dépendra des tenseurs de localisation reliant les champs des déformations ou des contraintes microscopiques aux champs macroscopiques dans une phase donnée. Les tenseurs A^I et B^I sont l'interprétation du degré d'hétérogénéité de la microstructure d'un matériau. En remplaçant ε par $A : E$ (ou σ par $B : \Sigma$) dans l'équation (5.2), les tenseurs de localisation doivent satisfaire la condition suivante :

$$\langle A \rangle = I \quad \text{et} \quad \langle B \rangle = I \quad (5.13)$$

Le tenseur I dans l'équation (5.13) est le tenseur d'identité du quatrième-ordre. Cette propriété sur les tenseurs de localisation sera utile par la suite dans la validation d'un modèle donné.

Le problème consiste maintenant à déterminer le tenseur de localisation reliant les champs microscopiques aux champs macroscopiques dans chaque phase du composite. Il existe dans la littérature plusieurs modèles d'homogénéisation des propriétés élastiques par champ moyen. On distingue deux approches différentes, la première approche tient compte seulement du taux de remplissage et des propriétés élastiques de chaque phase, tandis que la deuxième est une approche plus complexe où l'on tient compte aussi de la forme et des interactions entre les différentes phases. Ces derniers modèles sont dits modèles à inclusion car ils intègrent la solution d'Eshelby (1957) au problème de l'inclusion ellipsoïdale noyée dans un milieu donné.

5.2 Approximation de Voigt et Reuss

En 1889, Voigt propose que les inclusions d'un composite subissent la même déformation macroscopique du VER. Il postule que le champ des déformations local est identique au champ macroscopique ($\varepsilon^I = E$). Le tenseur de localisation se réduit donc au tenseur d'identité ($A^I = I$). Le modèle de Reuss (1929) vient plus tard, où il considère que les contraintes locales sont identiques aux contraintes macroscopiques ($\sigma^I = \Sigma$). Le tenseur de localisation qui relie les champs des contraintes microscopiques aux contraintes macroscopiques se réduit au tenseur d'identité ($B^I = I$). Toutefois, les deux modèles de Voigt et de Reuss ne respectent pas les conditions d'équilibre et de compatibilité définies dans l'équation (5.13) car les moyennes des contraintes et des déformations locales sont telles que $\langle \sigma \rangle \neq \Sigma$ pour le modèle de Voigt et $\langle \varepsilon \rangle \neq E$ pour le modèle de Reuss). Néanmoins, en utilisant les théorèmes variationnels de l'énergie, Hill a démontré que les modèles de Voigt et Reuss constituent respectivement les bornes supérieure et inférieure des propriétés élastiques

effectives que peut posséder un composite en fonction des propriétés élastiques de ses phases. Dans le cas d'un mélange de deux phases isotropes, les modules de compressibilité et de cisaillement effectifs sont bornés par

$$\frac{\kappa^I \kappa^M}{(1-f)\kappa^I + f\kappa^M} \leq \kappa^{eff} \leq (1-f)\kappa^M + f\kappa^I \quad (5.14)$$

$$\frac{\mu^I \mu^M}{(1-f)\mu^I + f\mu^M} \leq \mu^{eff} \leq (1-f)\mu^M + f\mu^I \quad (5.15)$$

Nous rappelons que le module de Young est relié aux modules de cisaillement et de compressibilité par la relation linéaire $E = 9\kappa\mu/(3\kappa + \mu)$, en utilisant κ_{min}^{eff} et μ_{min}^{eff} données respectivement dans les équations (5.14 et 5.15) on obtient $E_{min}^{eff} = E^I E^M / ((1-f)E^I + fE^M)$. Nous avons donc une minoration du module de Young effectif. Cependant, en remplaçant κ et μ par κ_{max}^{eff} et μ_{max}^{eff} , la quantité $(1-f)E^M + fE^I$ n'est pas forcément une majoration de E^{eff} . En conclusion, contrairement aux modules de cisaillement et de compressibilité, nous ne possédons aucune majoration du module de Young effectif.

5.3 Approximation de Hashin-Shtrikman-Walpole

Pour les composites à deux phases isotropes, on dispose des bornes plus resserrées que celles de Voigt et Reuss. Elles ont été établies en premier par Hashin and Shtrikman (1963, 1962) puis généralisées par Walpole (1966). Les bornes modifiées des modules de compressibilité et de cisaillement effectifs qu'ils proposent qu'on notera HSW sont :

$$K_{min}^{HSW} = K_1 + f_2 \frac{K_1(K_2 - K_1)}{K_1 + \alpha_1(1-f_2)(K_2 - K_1)} \quad (5.16)$$

$$K_{max}^{HSW} = K_2 + (1-f_2) \frac{K_2(K_1 - K_2)}{K_2 + \alpha_2 f_2 (K_1 - K_2)} \quad (5.17)$$

$$\mu_{min}^{HSW} = \mu_1 + f_2 \frac{\mu_1(\mu_2 - \mu_1)}{\mu_1 + \beta_1(1-f_2)(\mu_2 - \mu_1)} \quad (5.18)$$

$$\mu_{\max}^{HSW} = \mu_2 + (1 - f_2) \frac{\mu_2(\mu_1 - \mu_2)}{\mu_2 + \beta_2 f_2(\mu_1 - \mu_2)} \quad (5.19)$$

avec

$$\alpha_r = \frac{3K_r}{3K_r + 4\mu_r} \quad \text{et} \quad \beta_r = \frac{6(K_r + 2\mu_r)}{5(3K_r + 4\mu_r)} \quad (5.20)$$

Les modules de compressibilité et de cisaillement effectifs doivent vérifier

$$\kappa_{\min}^{HSW} \leq \kappa^{eff} \leq \kappa_{\max}^{HSW} \quad \text{et} \quad \mu_{\min}^{HSW} \leq \mu^{eff} \leq \mu_{\max}^{HSW} \quad (5.21)$$

5.4 Le problème de l'inclusion

Il s'agit d'un problème de base en mécanique des milieux hétérogènes où l'uniformité du milieu est perturbée soit par la présence d'une région procédant à une déformation libre, soit par une région possédant des propriétés élastiques différentes du reste. Dans la littérature, une déformation libre (ou eigenstrain, en anglais) désigne toute déformation inélastique (une expansion thermique, une transformation de phase, ou une déformation plastique). Les contraintes libres (ou eingenstress, en anglais) correspondent aux contraintes internes d'équilibre dues à une ou plusieurs déformations libres. Quelles que soient la nature de la déformation libre, la région ou l'inclusion I ne pourrait se déformer librement. Le matériau autour de I exerçant un champ de contraintes autour d'elle va contribuer à ce que le champ des déformations dans I à l'équilibre final soit différent du champ des déformations libres. En se fondant sur une démarche imaginaire, Eshelby (1957) établit les expressions des champs des déformations et des contraintes dans une inclusion en fonction de la déformation libre ε^* . Les travaux d'Eshelby reposent sur deux hypothèses fondamentales : 1) il suppose que l'inclusion est de forme ellipsoïdale et 2) les champs de déformations et de contraintes sont homogènes à l'intérieur de l'inclusion. Dans la figure (5.2) sont illustrées les trois étapes de la solution d'Eshelby : à l'état naturel, les champs des contraintes et déformations dans l'inclusion I sont nuls. Lorsque l'inclusion procède à sa déformation libre, nous avons une incompatibilité de la déformation, le champ des déformations est $\varepsilon^I = \varepsilon^*$ et le champ des contraintes est nul. A l'équilibre, le champ des déformations final est relié au champ des déformations libres par la relation suivante

$$\varepsilon^I = S : \varepsilon^* \quad (5.22)$$

Le champ des contraintes résiduelles dans l'inclusion I est

$$\sigma^I = C: (\varepsilon^I - \varepsilon^*) \quad (5.23)$$

Le tenseur du quatrième-ordre S est le tenseur d'Eshelby, il vérifie les symétries mineures $S_{ijkl} = S_{jikl} = S_{ijlk}$, et dépend à la fois des constantes élastiques de la matrice et de la forme de l'inclusion ellipsoïdale. Le tenseur C est le tenseur élastique de la matrice, il est du quatrième ordre et vérifie les symétries mineures et majeures ($C_{ijkl} = C_{klij}$). Pour un matériau isotrope, son expression en fonction du module de cisaillement et du coefficient de Poisson est

$$C_{ijkl} = 2\mu \left\{ \left(\frac{\nu}{1-2\nu} \right) \delta_{ij} \delta_{kl} + \frac{1}{2} (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{il} \delta_{jk}) \right\} \quad (5.24)$$

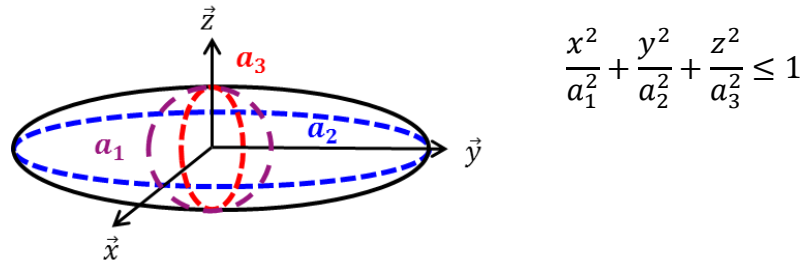


Fig. 5.1- L'inclusion ellipsoïdale

Dans les travaux de Nemat-Nasser (1996), ils proposent une expression explicite du tenseur d'Eshelby de la forme

$$S_{ijkl} = \frac{1}{8\pi(1-\nu)} \{ \delta_{ij} \delta_{kl} (2\nu I_i + J_{ik}) + (\delta_{ik} \delta_{jl} + \delta_{jk} \delta_{il}) \{ (1-\nu)(I_k + I_l) + J_{ij} \} \} \quad (5.25)$$

où

$$I_i = 2\pi a_1 a_2 a_3 \int_0^\infty \frac{ds}{(a_i^2 + s) \Delta s} \quad (5.26)$$

$$J_{ij} = a_i^2 I_{ij} - I_j$$

avec

$$I_{ij} = 2\pi a_1 a_2 a_3 \int_0^\infty \frac{ds}{(a_i^2 + s)(a_j^2 + s) \Delta s} \quad (5.27)$$

et

$$\Delta s = \sqrt{(a_1^2 + s)(a_2^2 + s)(a_3^2 + s)} \quad (5.28)$$

On note que pour un matériau isotrope compressible, le tenseur d'Eshelby dépend seulement du coefficient de Poisson de la matrice, ν et de la forme de l'inclusion interprétée par les quantités I_i , J_{ij} , I_{ij} et Δs . Pour un matériau incompressible, cela dépend également du module de cisaillement. En pratique, les expressions définitives du tenseur d'Eshelby pour différentes formes ellipsoïdales (sphère, ellipse, disque très aplati) ont été données dans les travaux de Mura (1987).

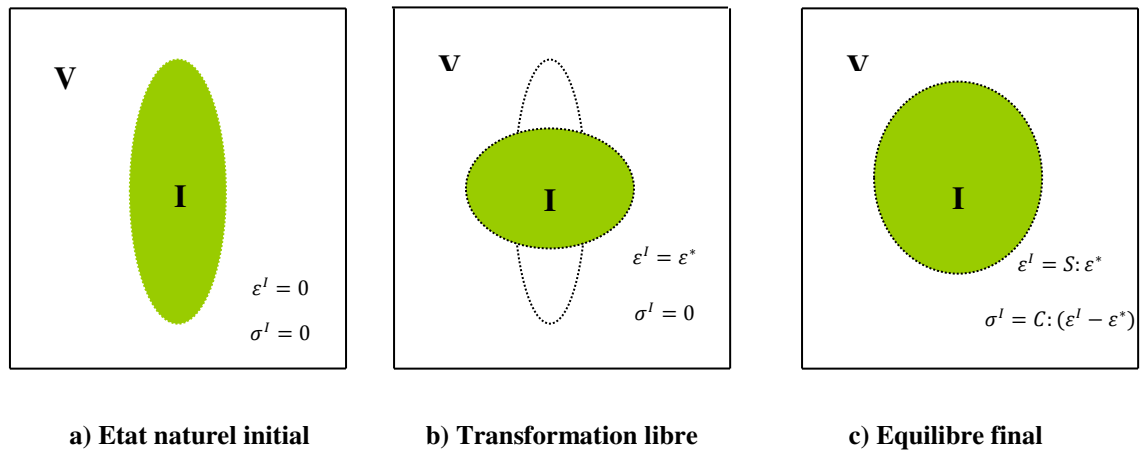


Fig. 5.2- Le problème d'Eshelby

5.4.1 Les modèles à inclusion

Je me limiterai à présenter une sélection de modèles micromécaniques intégrant la solution du problème de l'inclusion traitée par Eshelby (1957).

5.4.1.1 La solution diluée ou la solution d'Eshelby

La solution diluée concerne seulement les matériaux hétérogènes à inclusions extrêmement diluées c.-à-d. à faible fraction volumique où l'on peut négliger les interactions entre les inclusions. L'inclusion est donc considérée noyée dans un milieu infini ayant les propriétés de la matrice. Dans le cas d'une dispersion de sphères de propriétés élastiques identiques, les modules de compressibilité et de cisaillement effectifs ont été donnés par Dewey (1947) :

$$\kappa^{eff} = \kappa^M + f \frac{\kappa^I - \kappa^M}{1 + \frac{\kappa^I - \kappa^M}{\kappa^M + \frac{4}{3} \mu^M}} \quad (5.29)$$

$$\mu^{eff} = \mu^M + f \frac{\mu^I - \mu^M}{1 + \frac{\mu^I - \mu^M}{\mu^M + \frac{1}{\frac{1}{\mu^M} + \frac{10}{9\kappa^M + 8\mu^M}}}} \quad (5.30)$$

5.4.1.2 Le modèle autocohérent

Le modèle autocohérent a été introduit par Hershey (1954) et a été développé par Kröner (1958) pour modéliser le comportement mécanique des matériaux polycristallins. Il a été par la suite étendu aux semicristallins par Ahzi et al. (2007); Mercier and Molinari (2009); Molinari et al. (1997). L'extension de ce modèle aux milieux multiphasés (ou composites) a été faite par Hill (1965a) et Budiansky (1965). Le point fort de cette méthode, est qu'elle tient compte des interactions entre les constituants du milieu hétérogène car chaque inclusion est supposée noyée dans un milieu infini ayant les propriétés du matériau homogénéisé recherché. Par analogie à l'illustration du milieu homogénéisé d'un polycristallin donnée par Molinari (1997), nous représentons un matériau composite comme étant un ensemble de matériaux contenant chacun une phase donnée (Fig. 5.3).

Dans le cas simple d'un composite biphasé avec des inclusions sphériques rigides, Budiansky (1965) donne l'expression du module de cisaillement pour différentes valeurs de la fraction volumique f

$$\mu^{eff} = \begin{cases} \frac{\mu^M}{1 - \frac{5}{2}f} & 0 \leq f \leq \frac{2}{5} \\ \infty & \frac{2}{5} \leq f \leq 1 \end{cases} \quad (5.31)$$

Par ailleurs, dans les travaux de Aboudi (1991), les modules de compressibilité et de cisaillement ont été estimés par

$$\kappa^{eff} = \kappa^M + f \frac{(\kappa^I - \kappa^M)(3\kappa^{eff} + 4\mu^{eff})}{3\kappa^I + 4\mu^{eff}} \quad (5.32)$$

$$\mu^{eff} = \mu^M + f(\mu^I - \mu^M) \frac{15(1 - \nu^{eff})}{\mu^{eff}(7 - 5\nu^{eff}) + 2(4 - 5\nu^{eff})\mu^I} \quad (5.33)$$

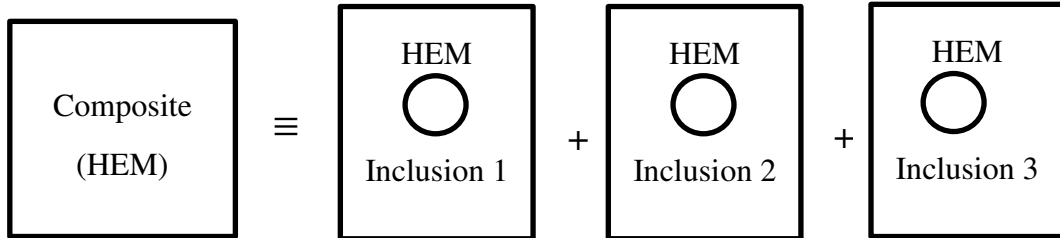


Fig. 5.3- Représentation du modèle autocohérent à un site

5.4.1.3 Le modèle de Mori –Tanaka

Il a été introduit par Mori et Tanaka (Benveniste, 1987; Mori and Tanaka, 1973). Ils considèrent que chaque inclusion est noyée dans un milieu infini homogène ayant les propriétés de la matrice, et donc sa déformation dans le matériau hétérogène est égale à celle qui se produirait si elle était seule immergée dans la matrice. Pour le cas simple d'une dispersion de sphères dans une matrice isotrope, les modules de compressibilité et de cisaillement sont donnés par

$$\kappa^{eff} = \kappa^M + f \frac{\kappa^I - \kappa^M}{1 + (1 - f) \frac{\kappa^I - \kappa^M}{\kappa^M + \frac{4}{3} \mu^M}} \quad (5.34)$$

$$\mu^{eff} = \mu^M + f \frac{\mu^I - \mu^M}{1 + (1 - f) \frac{\mu^I - \mu^M}{\mu^M + \frac{1}{\frac{1}{\mu^M} + \frac{10}{9\kappa^M + 8\mu^M}} \frac{3}{2}}} \quad (5.35)$$

On donne dans les tableaux (5.1) et (5.2) les expressions des tenseurs d'élasticité effectifs et les tenseurs de localisation pour les modèles Voigt, Reuss, Hashin-Shtrikman-Walpole, dilué, autocohérent et Mori-Tanaka. On note que la relation entre le tenseur d'élasticité effectif obtenu par le modèle autocohérent et les tenseurs d'élasticité de la matrice et l'inclusion est non linéaire, d'où le besoin d'un calcul itératif et d'un temps estimable de convergence. Toutefois, les deux modèles autocohérent et Mori-Tanaka sont largement

5.4 Le problème de l'inclusion

employés dans l'estimation des propriétés mécaniques des matériaux polycristallins et composites.

TAB. 5.1- Les tenseurs élastiques effectifs estimés par les modèles de Voigt, Reuss et Hashin-Shtrikman-Walpole. Les indices I, M font référence à l'inclusion et à la matrice, respectivement. Le tenseur \mathbf{S}^I correspond au tenseur d'Eshelby lié à l'inclusion I, le tenseur $\mathbf{S}^M = (\mathbf{C}^M)^{-1}$ est le tenseur de complaisance de la matrice M, le tenseur \mathbf{I} est le tenseur d'identité d'ordre 4 et f^I est la fraction volumique d'une phase I.

Modèle	Voigt / Reuss	HSW min	HSW max
Tenseur de localisation	$A_{Voigt}^I = \mathbf{I}$	$A_{HSW\ min}^I = T_{min}^I : \left(\sum_{I=1}^N f^I T_{min}^I \right)^{-1}$	$A_{HSW\ max}^I = T_{max}^I : \left(\sum_{I=1}^N f^I T_{max}^I \right)^{-1}$
	$B_{Reuss}^I = \mathbf{I}$	$T_{min}^I = [\mathbf{C}^I + \mathbf{C}^{min} : ((\mathbf{S}^I)^{-1} - \mathbf{I})]^{-1} : \mathbf{C}^{min} : (\mathbf{S}^I)^{-1}$	$T_{max}^I = [\mathbf{C}^I + \mathbf{C}^{max} : ((\mathbf{S}^I)^{-1} - \mathbf{I})]^{-1} : \mathbf{C}^{max} : (\mathbf{S}^I)^{-1}$
Tenseur élastique homogénéisé	$C_{Voigt}^{eff} = \mathbf{C}^M + \sum_{I=1}^N f^I (\mathbf{C}^I - \mathbf{C}^M)$	$C_{HSW\ min}^{eff} = \mathbf{C}^M + \sum_{I=1}^N f^I (\mathbf{C}^I - \mathbf{C}^M) : A_{HSW\ min}^I$	$C_{HSW\ max}^{eff} = \mathbf{C}^M + \sum_{I=1}^N f^I (\mathbf{C}^I - \mathbf{C}^M) : A_{HSW\ max}^I$
	$S_{Reuss}^{eff} = \mathbf{S}^M + \sum_{I=1}^N f^I \{ (\mathbf{C}^I)^{-1} - (\mathbf{C}^M)^{-1} \}$		

5.4 Le problème de l'inclusion

TAB. 5.2- Les tenseurs d'élasticité effectifs d'ordre 4, estimés par les modèles micromécaniques : Dilué, Autocohérent et Mori-Tanaka. Les indices I, M font référence à l'inclusion et à la matrice, respectivement. Le tenseur \mathbf{S}^I correspond au tenseur d'Eshelby lié à l'inclusion I, le tenseur $\mathbf{S}^M = (\mathbf{C}^M)^{-1}$ est le tenseur de complaisance de la matrice M, le tenseur \mathbf{I} est le tenseur d'identité d'ordre 4 et f^I est la fraction volumique d'une phase I.

Modèle	Dilué (DL)	Autocohérent (AC)	Mori-Tanaka (MT)
Tenseur de localisation	$A_{DL}^I = \left[\mathbf{I} + \mathbf{S}^I \mathbf{C}^{M^{-1}} (\mathbf{C}^I - \mathbf{C}^M) \right]^{-1}$	$A_{AC}^I = \left[\mathbf{I} + \mathbf{S}^I \mathbf{C}^{AC^{-1}} (\mathbf{C}^I - \mathbf{C}^{AC}) \right]^{-1}$	$A_{MT}^I = \mathbf{T}^I : [(\mathbf{1} - f)\mathbf{I} + f\mathbf{T}^I]$ $\mathbf{T}^I = [\mathbf{I} + \mathbf{S}^I : \mathbf{S}^M : (\mathbf{C}^I - \mathbf{C}^M)]^{-1}$
Tenseur élastique homogénéisé	$\mathbf{C}_{DL}^{eff} = \mathbf{C}^M + \sum_{I=1}^N f^I (\mathbf{C}^I - \mathbf{C}^M) A_{DL}^I$	$\mathbf{C}_{AC}^{eff} = \mathbf{C}^M + \sum_{I=1}^N f^I (\mathbf{C}^I - \mathbf{C}^M) A_{AC}^I$	$\mathbf{C}_{MT}^{eff} = \mathbf{C}^M + \sum_{I=1}^N f^I (\mathbf{C}^I - \mathbf{C}^M) A_{MT}^I$

5.4.2 Application des modèles micromécaniques aux composites biphasés

Nous allons tester les modèles décrits dans la section précédente pour le cas simple d'un composite à deux phases (matrice et renfort), toutes les deux ayant un comportement élastique linéaire isotrope. Le passage du tenseur élastique du quatrième-ordre au tenseur du second-ordre est donné en Annexe. L'expression du tenseur élastique du second-ordre d'un matériau isotrope est de la forme :

$$C = \begin{pmatrix} C_{11} & C_{12} & C_{12} & 0 & 0 & 0 \\ & C_{11} & C_{12} & 0 & 0 & 0 \\ & & C_{11} & 0 & 0 & 0 \\ & & & \frac{C_{11}-C_{12}}{2} & 0 & 0 \\ & Sym & & & \frac{C_{11}-C_{12}}{2} & 0 \\ & & & & & \frac{C_{11}-C_{12}}{2} \end{pmatrix} \quad (5.36)$$

A titre illustratif, nous allons tester les modèles micromécaniques pour deux cas de figure de béton: 1) lorsque la matrice est plus rigide que le renfort, le cas d'un béton léger et 2) lorsque le renfort est plus rigide, le cas d'un béton de résine. On note que le choix du béton comme exemple vient du fait que l'on possède dans la littérature, les résultats expérimentaux sur l'évolution de ses modules élastiques avec le renfort. Les modules élastiques propres à chaque cas de figure sont donnés dans le tableau (5.3).

TAB. 5.3- Module de Young et coefficient de Poisson des deux phases d'un béton léger et d'un béton de résine.

	E (GPa)		ν	
	Béton léger	Béton de résine	Béton léger	Béton de résine
Matrice	23.630	2.518	0.20	0.413
Renfort	5.679	73.08	0.15	0.172

5.4.2.1 Inclusion de forme sphérique

Le cas de la dispersion sphérique est un cas particulier car l'orientation des inclusions dans la matrice est indifférente. La symétrie que possède la sphère permet de garder un comportement mécanique macroscopique isotrope. Le tenseur d'Eshelby du second-ordre pour l'inclusion sphérique immergée dans une matrice isotrope de coefficient de Poisson ν est de la forme suivante :

$$\mathbf{S}_{\text{sphérique}} = \frac{1}{15(1-\nu)} \begin{pmatrix} 7-5\nu & 5\nu-1 & 5\nu-1 & 0 & 0 & 0 \\ & 7-5\nu & 5\nu-1 & 0 & 0 & 0 \\ & & 7-5\nu & 0 & 0 & 0 \\ & & & 4-5\nu & 0 & 0 \\ \text{Sym} & & & & 4-5\nu & 0 \\ & & & & & 4-5\nu \end{pmatrix} \quad (5.37)$$

Les résultats des modèles sont présentés dans la figure (5.5), les modules de Young et de cisaillement homogénéisés sont tracés en fonction de la fraction volumique du renfort. Comme prévu, les constantes élastiques diminuent avec la fraction volumique dans le cas du béton léger (Fig.5.5 A et B) et augmentent dans le cas du béton de résine (Fig. 5.5 C et D). On remarque que les constantes élastiques obtenues par les modèles de Voigt et Reuss constituent respectivement les bornes supérieure et inférieure par rapport aux autres modèles. On constate également que les résultats des modèles dilué, autocohérent et Mori-Tanaka sont compris entre les résultats de Hashin-Shtrikman-Walpole. La différence entre les constantes élastiques minimales et maximales obtenues par le modèle HSW est plus resserrée comparée aux bornes de Voigt et Reuss. En général pour de faibles fractions volumiques $f < 0.2$, les résultats des modèles dilué, autocohérent et Mori-Tanaka sont très proches. On souligne que pour des fractions volumiques importantes, la solution diluée n'est plus valable car elle ne restitue pas les interactions entre les inclusions lorsque ces dernières sont abondantes. On note que le modèle autocohérent surestime les constantes élastiques comparé au modèle Mori-Tanaka. En outre, les constantes élastiques obtenues par ce dernier coïncident avec celles obtenues par la borne inférieure de Hashin-Shtrikman-Walpole.

A partir des essais de compression faits sur des éprouvettes cylindriques de béton léger, les auteurs (Nguyen, 2008) montrent que les résultats expérimentaux sont distribués entre les résultats du modèle de Voigt et ceux du modèle Mori-Tanaka. Par contre, les expérimentations faites sur un béton de résine renforcé par un sable normalisé, montrent une

bonne corrélation avec les résultats du modèle de Reuss. Les auteurs expliquent ce constat du fait qu'il n'a pas été pris en compte la porosité existante dans le matériau.

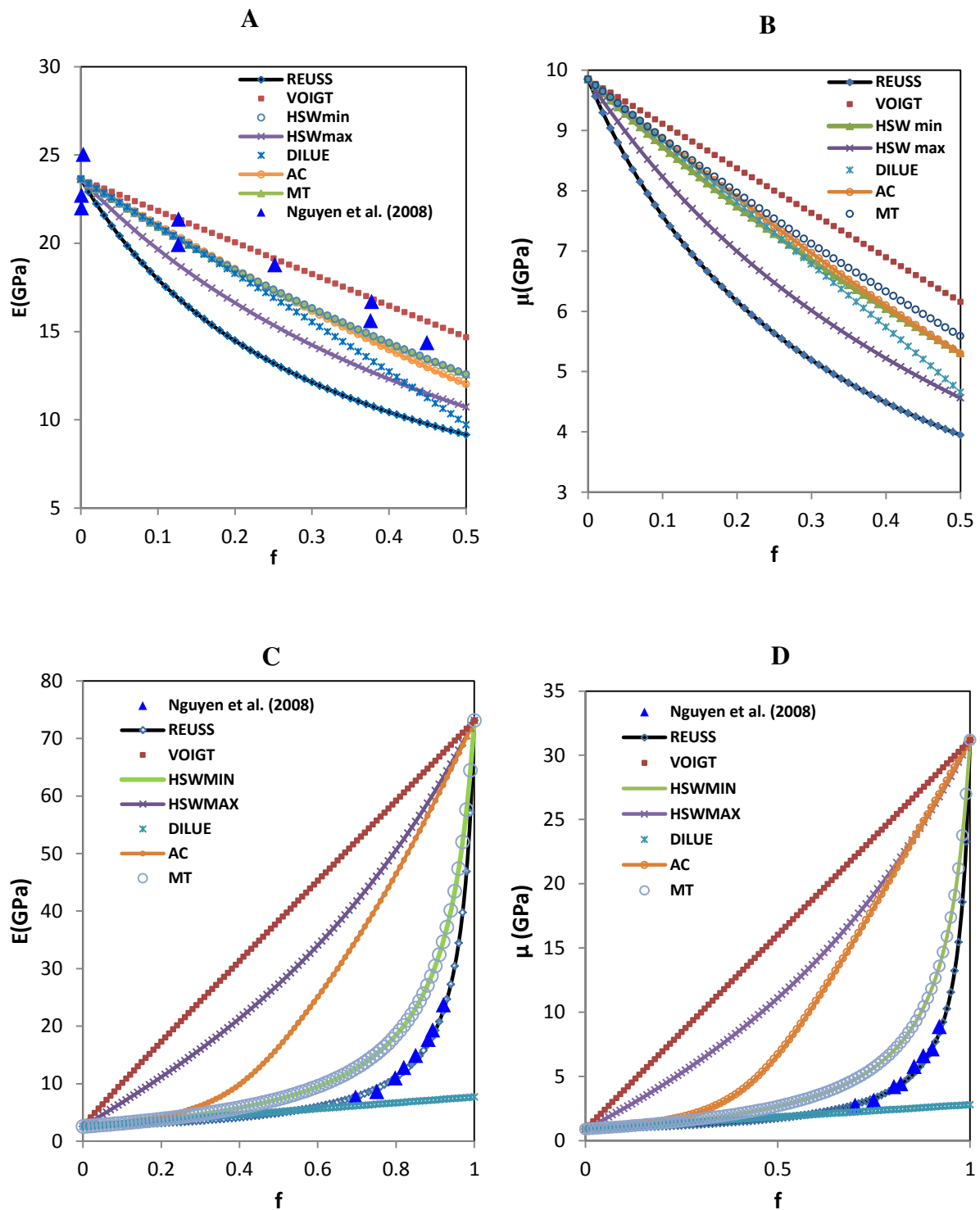


Fig. 5.4- Modules de Young E et de cisaillement μ en fonction de la fraction volumique du renfort f , estimés par les différents modèles d'homogénéisation. (A) et (B) pour un béton léger, (C) et (D) pour un béton de résine. Les inclusions sont considérées de forme sphérique.

5.4 Le problème de l'inclusion

TAB. 5.4- Les tenseurs élastiques du béton de résine estimés par différents modèles micromécaniques. La fraction volumique des inclusions est de 50%, elles sont de forme sphérique. Les tenseurs élastiques sont isotropes.

Modèle	Tenseur élastique effectif	
Voigt	$\begin{pmatrix} 42.3579 & 10.2895 & 10.2895 & 0 & 0 & 0 \\ & 42.3579 & 10.2895 & 0 & 0 & 0 \\ & & 42.3579 & 0 & 0 & 0 \\ & & & 16.0342 & 0 & 0 \\ & \text{Sym} & & & 16.0342 & 0 \\ & & & & & 16.0342 \end{pmatrix}$	$E = 38.3360$ $\nu = 0.1954$
Dilué	$\begin{pmatrix} 9.8128 & 6.1307 & 6.1307 & 0 & 0 & 0 \\ & 9.8128 & 6.1307 & 0 & 0 & 0 \\ & & 9.8128 & 0 & 0 & 0 \\ & & & 1.8410 & 0 & 0 \\ & \text{Sym} & & & 1.8410 & 0 \\ & & & & & 1.8410 \end{pmatrix}$	$E = 5.0979$ $\nu = 0.3845$
Autocohérent	$\begin{pmatrix} 18.7687 & 5.3529 & 5.3529 & 0 & 0 & 0 \\ & 18.7687 & 5.3529 & 0 & 0 & 0 \\ & & 18.7687 & 0 & 0 & 0 \\ & & & 6.7078 & 0 & 0 \\ & \text{Sym} & & & 6.7078 & 0 \\ & & & & & 6.7078 \end{pmatrix}$	$E = 16.3929$ $\nu = 0.2219$
Mori-Tanaka	$\begin{pmatrix} 12.7769 & 7.4191 & 7.4191 & 0 & 0 & 0 \\ & 12.7769 & 7.4191 & 0 & 0 & 0 \\ & & 12.7769 & 0 & 0 & 0 \\ & & & 2.6789 & 0 & 0 \\ & \text{Sym} & & & 2.6789 & 0 \\ & & & & & 2.6789 \end{pmatrix}$	$E = 7.3260$ $\nu = 0.3673$

5.4.2.2 Prise en compte de l'orientation des inclusions de forme non sphérique

En réalité, la forme des renforts n'est pas sphérique. Les inclusions peuvent être des ellipses, des disques aplatis aux pôles, ou des cylindres. Il est évident que l'orientation de ces inclusions non sphériques va contribuer à la modification du comportement mécanique macroscopique. Le comportement mécanique d'un composite renforcé par des inclusions distribuées aléatoirement sera différent de celui renforcé par les mêmes inclusions alignées. Dans le cas du composite biphasé, Odegard et al. (2003) proposent d'intégrer une fonction de distribution d'orientations (ODF) dans le modèle Mori-Tanaka. Cette fonction s'exprime en fonction de deux paramètres S_1 et S_2 dépendant de l'orientation des inclusions (TAB. 5.5). L'expression du tenseur élastique effectif qui prend en compte l'orientation des inclusions est la suivante

$$C_{MT,ODF}^{eff} = C^M + f \langle (C^I - C^M) : T^I \rangle ((1-f)I + f \langle T^I \rangle)^{-1} \quad (5.38)$$

Où

$$T^I = [I + S^I : S^M : (C^I - C^M)]^{-1} \quad (5.39)$$

Dans l'équation (5.38), $\langle . \rangle$ désigne la moyenne sur toutes les orientations des renforts. Par exemple, pour un tenseur de quatrième ordre X , sa moyenne est calculée par la relation

$$\langle X_{ijkl} \rangle = \frac{\int_{-\pi}^{\pi} \int_0^{\pi/2} \int_0^{\pi/2} Q_{ip} Q_{jq} Q_{kr} Q_{ls} X_{pqrs} ODF(\alpha, \gamma) \sin(\beta) d\alpha d\beta d\gamma}{\int_{-\pi}^{\pi} \int_0^{\pi/2} \int_0^{\pi/2} ODF(\alpha, \gamma) \sin(\beta) d\alpha d\beta d\gamma} \quad (5.40)$$

Où $ODF(\alpha, \gamma) = \exp(-S_1 \alpha^2) \exp(-S_2 \gamma^2)$ et $Q_{ij}(\alpha, \beta, \gamma)$ représente la matrice de changement de base suivant les trois angles d'Euler présentés dans la figure (5.6).

$$Q_{ij}(\alpha, \beta, \gamma) = \begin{pmatrix} \cos \alpha \cos \gamma - \sin \alpha \cos \beta \sin \gamma & \sin \alpha \cos \gamma + \cos \alpha \cos \beta \sin \gamma & \sin \gamma \sin \beta \\ -\cos \alpha \sin \gamma - \sin \alpha \cos \beta \cos \gamma & -\sin \alpha \sin \gamma + \cos \alpha \cos \beta \cos \gamma & \sin \beta \cos \gamma \\ \sin \alpha \sin \beta & -\cos \alpha \sin \beta & \cos \beta \end{pmatrix} \quad (5.41)$$

5.4 Le problème de l'inclusion

TAB. 5.5- Les différentes valeurs ODF en fonction des deux paramètres S_1 et S_2 . (δ est la fonction Dirac).

Aléatoire	Aligné
$S_1 = S_2 = 0$	$S_1 = S_2 = \infty$
$ODF(\alpha, \gamma) = 1$	$ODF(\alpha, \gamma) = \delta(\alpha - 0)\delta(\gamma - 0)$

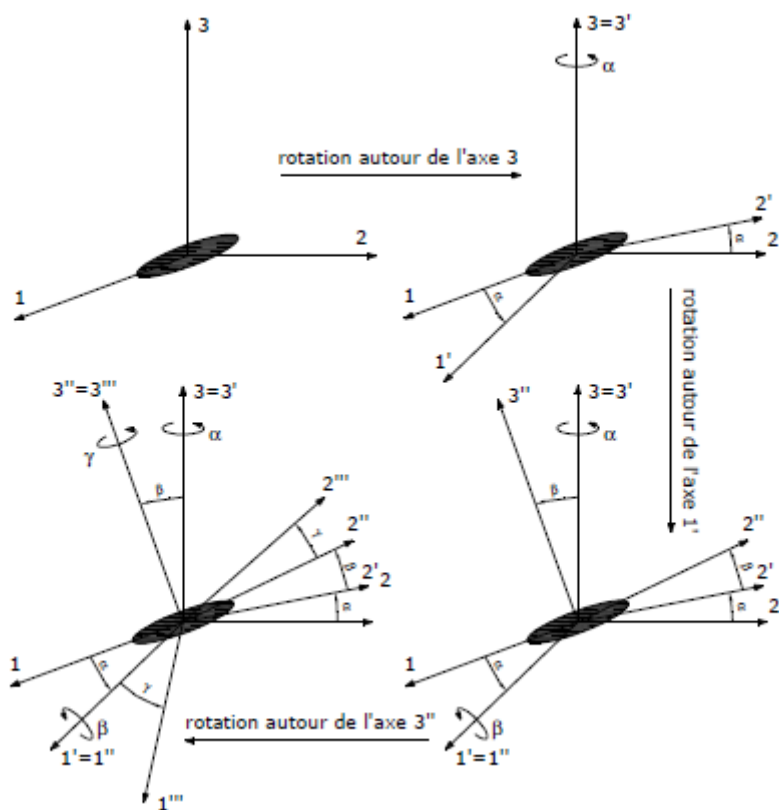


Fig. 5.5- Représentation des angles d'Euler

On souhaite caractériser le comportement mécanique du béton de résine à renfort de forme sphéroïde aplati aux pôles (les paramètres de la figure (5.1) sont telles que $a_1 = a_2 > a_3$) en fonction de l'orientation des inclusions dans la matrice. Ci-dessous, sont présentés les tenseurs élastiques estimés par le modèle Mori-Tanaka pour deux cas de figure: 1) les inclusions sont distribuées dans la matrice d'une manière aléatoire et 2) les inclusions sont toutes alignées selon une même direction.

Le tenseur d'Eshelby correspondant au cas de l'inclusion sphéroïde aplati aux pôles est :

$$S_{aplati} = \begin{pmatrix} 0.2501 & 0.0577 & 0.0049 & 0 & 0 & 0 \\ 0.0577 & 0.2501 & 0.0049 & 0 & 0 & 0 \\ 0.4343 & 0.4343 & 0.9133 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.3485 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.3485 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.0962 \end{pmatrix}$$

Lorsque les inclusions ont une distribution aléatoire, le tenseur élastique est isotrope

$$C_{aléatoire} = \begin{pmatrix} 9.5461 & 5.9228 & 5.9228 & 0 & 0 & 0 \\ 5.9228 & 9.5461 & 5.9228 & 0 & 0 & 0 \\ 5.9228 & 5.9228 & 9.5461 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1.8117 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1.8117 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1.8117 \end{pmatrix}$$

Lorsque les inclusions sont alignées dans la matrice, on retrouve un tenseur élastique transverse isotrope

$$C_{aligné} = \begin{pmatrix} 8.8923 & 5.8314 & 5.8387 & 0 & 0 & 0 \\ 5.8309 & 10.1929 & 5.9562 & 0 & 0 & 0 \\ 5.8309 & 5.9565 & 9.8194 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2.0334 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1.6233 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1.6342 \end{pmatrix}$$

Les champs d'applications de la technique d'homogénéisation présentés ici sont des applications en génie civil où l'on cherche à estimer les propriétés mécaniques des composites

en fonction du renfort. Aujourd'hui, l'homogénéisation et plus particulièrement l'homogénéisation multiéchelles trouve aussi sa place dans les applications biomédicales et dans d'autres plus larges où l'on souhaite reconstruire les propriétés mécaniques macroscopiques en prenant en compte certains phénomènes multiéchelles (Abdel Rahman, 2010; Abdel Rahman et al., 2012; A. Madeo, 2013; Amani Hamedani et al., 2014; Dumont et al., 1987; Lhadi et al., 2013; Madeo et al., 2012; Nierenberger, 2013; Nierenberger et al., 2015, 2013a, 2013b; Nikolov et al., 2010).

5.4.3 L'inclusion double

Il s'agit du renfort qui contient lui-même une hétérogénéité. Dans ce cas, les méthodes d'homogénéisation présentées dans la section précédente ne sont plus valables. Le problème consiste à homogénéiser tout d'abord les propriétés élastiques de l'ensemble renfort avec hétérogénéité. Hori and Nemat-Nasser (1993) donnent le nom « double-inclusion » à ce problème qu'on illustre dans la figure (5.6). Les indices Ω , Γ , R , $B - R$ et B désignent respectivement l'hétérogénéité, l'inclusion, l'inclusion double, la matrice et le VER.

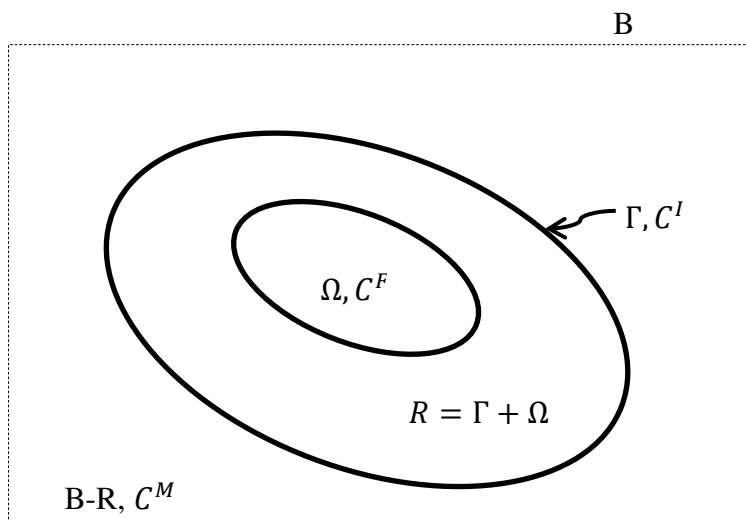


Fig. 5.6- l'inclusion double R immergée dans un milieu infini et uniforme $B-R$; le tenseur élastique de Ω est C^F , celui de Γ est C^I , et celui de $B-R$ est C^M . Le domaine B constitue le volume élémentaire représentatif VER.

Les auteurs considèrent l'inclusion et l'hétérogénéité de forme ellipsoïdale, immergées dans un milieu infini uniforme. L'inclusion et l'hétérogénéité possèdent des propriétés

élastiques différentes. En se basant sur la solution d'Eshelby, Hori et Nemat-Nasser (1993) estiment le tenseur élastique de l'inclusion-double par

$$C^R = C^{ref} : (I + [S^R - I] : \Phi^R) : (I + S^R : \Phi^R)^{-1} \quad (5.42)$$

Où Φ^R est défini par

$$\left\{ \begin{array}{l} \Phi^R = f\Phi^\Omega + (1-f)\Phi^\Gamma \\ \Phi^\Omega = -[(S^\Omega + E^1) + \Delta S : (S^\Omega - \frac{f}{1-f}\Delta S + E^2)^{-1} : (S^\Omega - \frac{f}{1-f}\Delta S + E^1)]^{-1} \\ \Phi^\Gamma = -\left[\Delta S + (S^\Omega + E^1) : (S^\Omega - \frac{f}{1-f}\Delta S + E^1)^{-1} : (S^\Omega - \frac{f}{1-f}\Delta S + E^2) \right]^{-1} \end{array} \right. \quad (5.43)$$

et

$$\left\{ \begin{array}{l} E^1 = (C^F - C^{ref})^{-1} : C^{ref} \\ E^2 = (C^\Gamma - C^{ref})^{-1} : C^{ref} \\ \Delta S = S^R - S^\Omega \end{array} \right. \quad (5.44)$$

Dans les Equations (5.42-5.44) C^{ref} , I , S^Ω , et S^R sont des tenseurs du quatrième-ordre et correspondent respectivement au tenseur élastique de référence, au tenseur Identité, au tenseur d'Eshelby de l'hétérogénéité Ω , au tenseur d'Eshelby de l'inclusion-double R . Le paramètre $f = \Omega/R$ est la fraction volumique de l'hétérogénéité dans l'inclusion-double R .

Ensuite le tenseur élastique du domaine B est estimé par la méthode Mori-Tanaka

$$C^B = C^M + f'[(C^R - C^M) : A_R] : [(1-f')I + f'A_R]^{-1} \quad (5.45)$$

Où $f' = R/B$ est la fraction volumique de l'inclusion-double dans le domaine B et A_R est le tenseur de localisation de l'inclusion-double R , du quatrième-ordre.

$$A_R = [I + S^R : (C^M)^{-1} : (C^R - C^M)]^{-1} \quad (5.46)$$

5.5 Conclusion

Nous avons donné les principes de base sur lesquels repose la technique d'homogénéisation par champ moyen appliquée en élasticité linéaire et une sélection de méthodes d'homogénéisation qui sont à nos yeux crédibles dans l'optimisation des propriétés élastiques des matériaux hétérogènes. Nous nous servons de ces outils dans la reconstruction

multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode présentée dans le chapitre suivant.

6 Homogénéisation multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode

Les exosquelettes ou les cuticules des arthropodes sont des nano-composites naturels qui possèdent d'excellentes propriétés mécaniques vis-à-vis de leurs masses. Ils fournissent à l'organisme la stabilité, la motilité à travers la formation des joints et les attachements des muscles, et constituent une barrière à l'environnement. La cuticule couvre les régions internes comme les tubes trachéaux, les organes sensoriels et les parties antérieure et postérieure du tube digestif (Fig. 6.1). Comme la plupart des tissus squelettiques, la cuticule est un composite constitué d'une matrice organique renforcée par des fibrilles organiques. Dans la nature, les trois fibres les plus courantes sont le collagène, la cellulose et la chitine. Dans les arthropodes incluant les crustacés (crabes, homards, isopodes), les insectes (guêpes, abeilles, fourmis, coléoptères), les arachnides (araignées, scorpions, tiques, acariens), les mille-pattes et d'autres groupes de moindre importance, la chitine est le composant fibreux principal de la cuticule.

Comme pour la plupart des matériaux biologiques, la cuticule possède les deux principes de conception suivants :1) une organisation hiérarchique et 2) une microstructure complexe mais extrêmement ordonnée. D'un point de vue mécanique, son investigation s'avère particulièrement intéressante. L'objectif crucial est de comprendre les principes naturels de conception et d'établir une relation entre la structure et les fonctions mécaniques de la cuticule.

Dans ce chapitre, nous présentons notre modèle multiéchelles de reconstruction des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode en se fondant sur l'organisation hiérarchique de la cuticule donnée par Fabritius et al., (2009); Nikolov et al., (2011). Pour une échelle donnée, les expressions des modules élastiques des composants correspondants sont données par différentes méthodes d'homogénéisation. Les modules élastiques macroscopiques –de la cuticule- sont estimés par une succession d'homogénéisation à travers les différentes échelles considérées du modèle.



Porcellio scaber



Birgus latro



Armadillidium vulgare



Homarus americanus

Fig. 6.1- Des exemples d'exosquelette d'arthropodes. La cuticule couvre l'animal entier et forme différents éléments squelettiques. La cuticule est adaptée aux fonctions spécifiques de l'élément de squelette et aux déformations écophysiologiques de l'animal (Fabritius et al., 2009).

6.1 Organisation hiérarchique de la cuticule d'arthropode

L'exosquelette des arthropodes a fait l'objet de plusieurs études (Fabritius et al., 2009; Raabe et al., 2006; Sachs, 2008). En utilisant comme modèle, la cuticule du Homard Américain, des expérimentations ont permis d'identifier les différentes échelles de la structure de la cuticule. La figure (6.2) illustre l'organisation hiérarchique de la cuticule d'arthropode : le premier niveau d'échelle I représente la chaîne de sucre N-acétylglucosamine, où les quatre chaînes de polymère liées entre elles sont arrangées antiparallèles, et forment les cristallites de chitine α (structure orthorhombique), présentées par le niveau d'échelle II. Les cristallites de chitine mesurent $2,5 \text{ nm}$ d'épaisseur environ et se recouvrent de protéines, niveau III. L'ensemble nanofibrilles de chitine et protéines s'assemble pour former des fibres de 20 nm d'épaisseur environ, niveau IV. Ces dernières sont arrangées parallèles les unes à côté des autres par rapport à leur axe le plus long (niveau V). Au niveau VI, on retrouve les plans formés par les fibres de chitine-protéines, superposés les uns par rapport aux autres avec une orientation hélice à chaque passage. Ces plans hélicoïdaux représentent l'ensemble des deux couches de la cuticule, exo- et endocuticule. L'épicuticule est une fine couche extérieure qui vient superposer l'exocuticule pour former la cuticule entière (niveau VII), enfin, un élément du squelette représenté au niveau VIII.

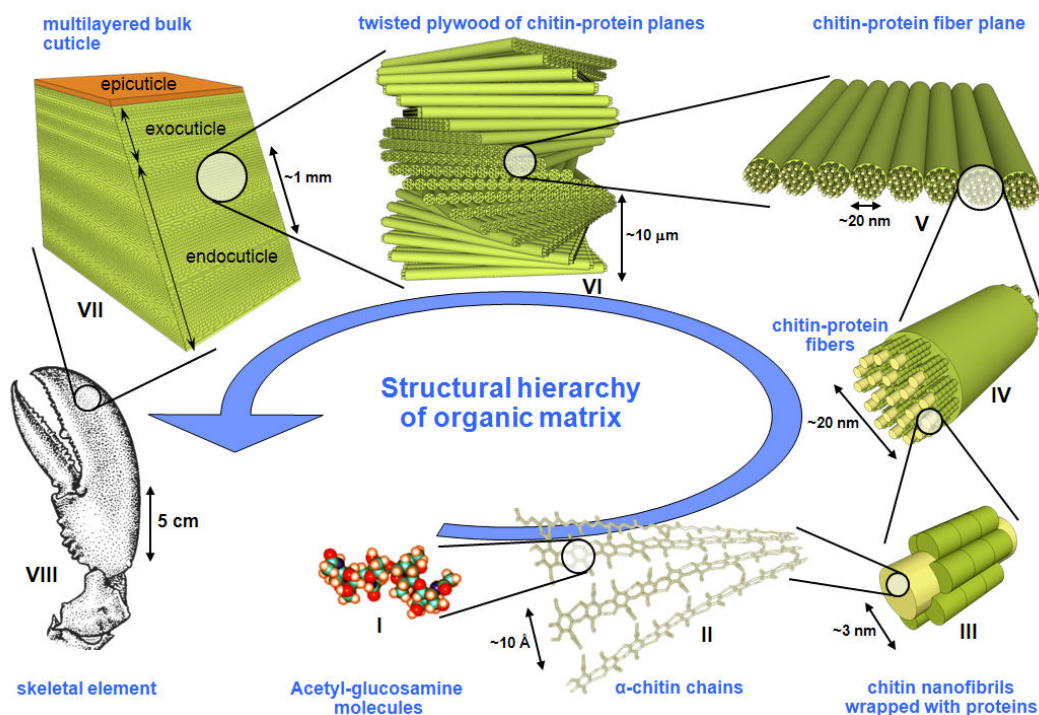


Fig. 6.2- Organisation hiérarchique de la cuticule d'arthropode (Nikolov et al., 2011)

6.1.1 La minéralisation dans la cuticule d'arthropode

Comme chez tous les crustacés, les homards renforcent leur cuticule par une phase minérale qui contient les calcites Mg, le carbonate de calcium amorphe (ACC) et le phosphate de calcium amorphe (ACP) (Boßelmann et al., 2007). Le carbonate de calcium amorphe existe dans l'état hydraté et non hydraté (Addadi et al., 2003). La taille des particules de carbonate de calcium incorporées dans la cuticule sont de l'ordre d'une dizaine de nanomètres. La figure (6.3) montre les particules minérales environnant les fibres assemblées à partir de chitine et de protéines dans le cas du homard américain et du cancer. En outre, la figure (6.3) montre que chez le homard américain-le cas de nombreux arthropodes-, les fibres de chitine-protéines ne se forment pas et les niveaux supérieurs sont donc assemblés directement à partir des nanofibrilles (niveau III).

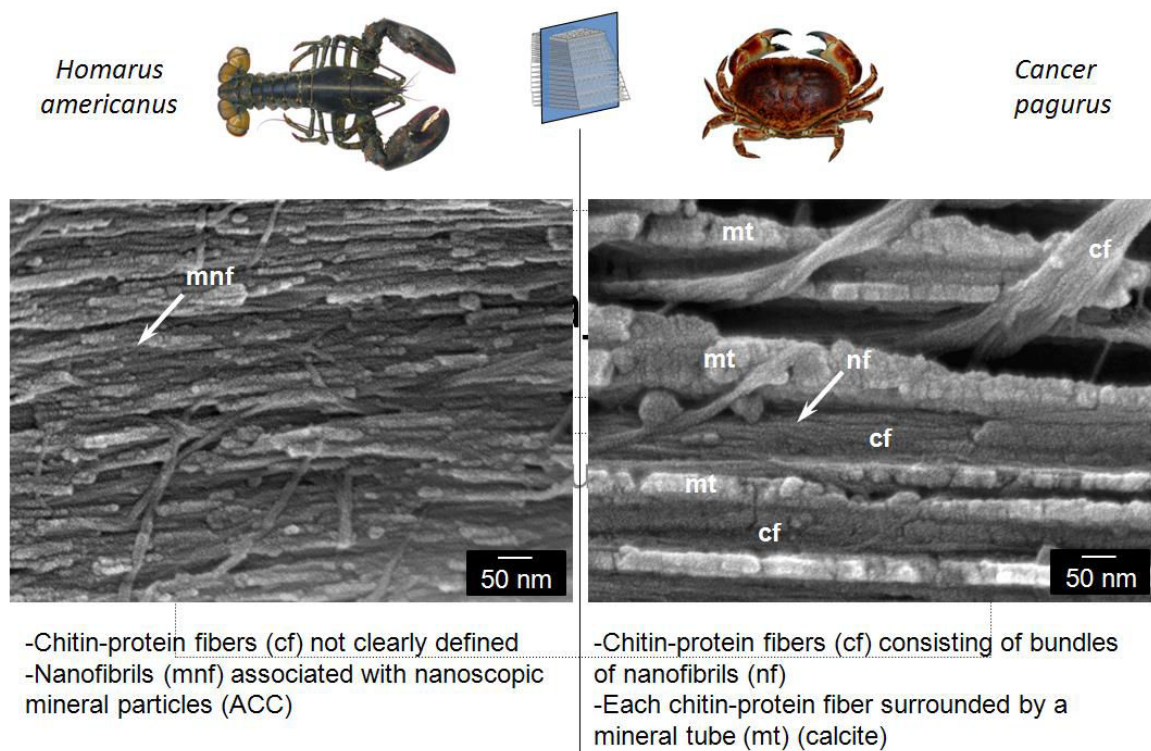


Fig. 6.3- Minéralisation dans la cuticule d'arthropode (Fabritius et al., 2009; Raabe et al., 2006).

6.1.2 Le système de canaux de pores

Les pores sont observés chez certains arthropodes (Fig. 6.4), se sont de fines extensions des cellules épidermes pénétrant la cuticule perpendiculairement à sa surface (Neville, 1993). Ces canaux de pores diffèrent d'un arthropode à l'autre, ils varient en nombre, en dimensions et en forme. Le système des canaux de pores joue le rôle d'un système de transport, par

exemple, il va promouvoir le transport de calcium pendant la minéralisation de la cuticule. Chez le homard américain, le système des canaux de pores correspond à 20% du volume de la cuticule.

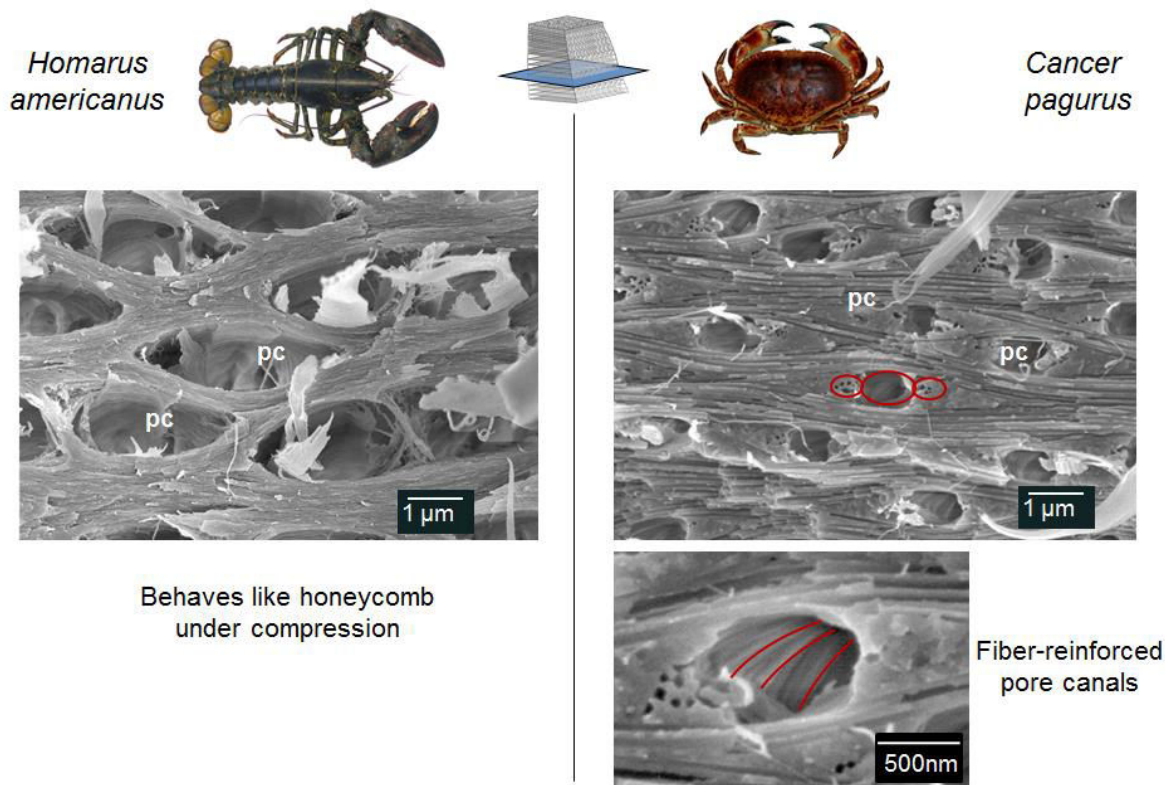


Fig. 6.4- Canaux de pores présents chez certains arthropodes (Sachs, 2008).

6.1.3 Modèle multiéchelles de Nikolov et al. (2011)

Nikolov et al. (2011) ont développé un modèle multiéchelles de reconstruction des propriétés mécaniques de la cuticule d'arthropode fondé sur la description hiérarchique de la cuticule du homard américain illustrée dans la figure (6.5). On note que les numéros donnés aux échelles dans cette dernière figure diffèrent de la numérotation donnée dans la figure (6.2) car chez la cuticule du homard américain, certaines échelles de la figure (6.2) n'ont pas été identifiées. Sur la figure (6.5) le niveau I correspond aux molécules N-acétylglucosamine, le niveau II correspond aux chaînes de chitine α , le niveau III est décomposé en deux parties : niveau IIIa, qui représente les fibres F à base de chitine et de protéines, et le niveau IIIb, qui représente la matrice minérale-protéinique (MP). Le niveau IV représente les fibres F immergées dans la matrice minérale-protéinique. Le niveau V représente le stratifié des fibres -constitué de plans superposés- sans les canaux de pores appelé en anglais « twisted plywood ». Le niveau VI représente le stratifié de fibres avec les canaux de pores. Enfin le

niveau VII représente l'endocuticule. Dans leur modèle, les propriétés élastiques d'un composant à une échelle donnée sont déterminées à partir des propriétés élastiques des composants de l'échelle inférieure. Cette procédure est appelée homogénéisation étape-par-étape « step-by-step homogenization, en anglais ». Les modules élastiques macroscopiques de la cuticule sont calculés par une succession d'estimations de propriétés élastiques à travers les échelles identifiées antérieurement. En outre, leur modèle prend en compte les formes, les fractions volumiques, les distributions et l'orientation des renforts. Les propriétés élastiques des chaînes de chitine sont identifiées par une modélisation de dynamique moléculaire *ab-initio*, celles des fibres F sont estimées par la méthode Mori-Tanaka, et celles de la matrice minérale-protéinique sont estimées par l'approximation statistique de Torquato (1998). Cependant, à ce niveau d'échelle, les particules minérales sont importantes et il est difficile de générer une distribution aléatoire. Pour cela les auteurs ont opté pour une distribution symétrique et le module de Young attribué aux protéines est choisi selon les meilleures corrélations des résultats du modèle aux résultats expérimentaux. Enfin, le modèle tient compte de la présence des pores, ils sont modélisés par l'approximation de Hyun and Torquato (2000) pour la forme hexagonale.

Dans ce travail, notre contribution dans la reconstruction multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule réside dans un premier temps dans l'estimation de ses propriétés élastiques à partir de la microstructure réelles c.-à-d. en utilisant les propriétés physiques et élastiques microscopiques identifiées et étudier l'effet que peut apporter une technique d'homogénéisation par rapport à une autre.

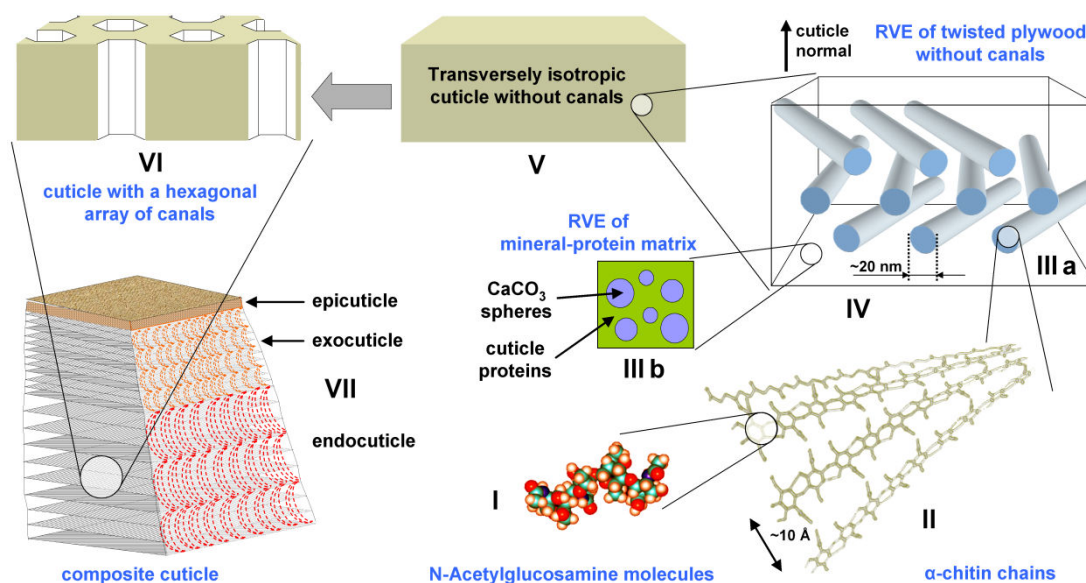


Fig. 6.5- Représentation schématique du modèle hiérarchique de Nikolov et al. (2011).

6.2 Notre modèle multiéchelles de reconstruction de propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode

Dans cette section, nous allons présenter notre approche multiéchelles de reconstruction des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode, en particulier la cuticule du homard américain. Nous avons vu dans la section précédente que la cuticule d'arthropode peut être considérée comme un matériau composite où l'on distingue différents niveaux d'échelles. Par des techniques d'homogénéisation, nous allons prédire les propriétés élastiques à chaque niveau d'échelle où l'identification des propriétés élastiques à l'échelle supérieure $i+1$ dépendra forcément de celles obtenues à l'échelle i . On signale que dans notre modèle, l'homogénéisation concerne seulement les niveaux d'échelles IIIa, IIIb, IV/ V et VI. En ce qui concerne les niveaux d'échelles I et II, nous utilisons les données de la littérature (Nikolov et al. 2011). Dans ce qui suit, nous allons présenter les expressions des tenseurs élastiques aux niveaux d'échelles IIIa, IIIb, IV/ V et VI estimés par différentes méthodes d'homogénéisation.

6.2.1 Propriétés effectives des fibres à base de chitine et de protéines (F)

Les fibres à base de chitine et de protéines qu'on désigne par F correspondent à l'échelle IIIa de la figure (6.5). Le VER à ce niveau d'échelle est une fibre composée de nanofibrilles de chitine (CH) considérées toutes alignées et immergées dans la matrice protéinique (FP). Les propriétés élastiques effectives de la fibre F vont dépendre des propriétés élastiques des nanofibrilles de chitine et de la matrice. En outre, elles vont dépendre aussi de la forme et de la fraction volumique des nanofibrilles.

6.2.1.1 Homogénéisation par la méthode Mori-Tanaka

En employant la méthode Mori-Tanaka à l'échelle IIIa, l'expression du tenseur élastique effectif de la fibre F est donnée par

$$C_F^{MT} = C_{FP} + f_{CH}(C_{CH} - C_{FP}):A_{FP}^{MT} \quad (6.1)$$

Les tenseurs C_{CH} , C_{FP} sont les tenseurs élastiques du quatrième ordre des nanofibrilles de chitine et de la matrice protéinique respectivement. Le paramètre f_{CH} correspond à la fraction volumique des nanofibrilles de chitine ($f_{CH} = 1 - f_{FP}$). A_{FP}^{MT} est le tenseur de localisation des nanofibrilles de chitine dans la matrice, son expression est

$$A_{FP}^{MT} = T_{FP}:(f_{CH}I + f_{FP}T_{FP})^{-1} \quad (6.2)$$

$$\text{où } T_{FP} = \{I + S^{FP} : S_{CH} : (C_{FP} - C_{CH})\}^{-1} \quad (6.3)$$

6.2.1.2 Homogénéisation par la méthode autocohérente

Le tenseur élastique effective de la fibre F, donné cette fois-ci par la méthode autocohérente est de la forme

$$C_F^{AC} = C_{FP} + f_{CH}(C_{CH} - C_{FP}) : A_{FP}^{AC} \quad (6.4)$$

Où A_{FP}^{AC} correspond au tenseur de localisation des nanofibrilles de chitine immergées dans la matrice, obtenu par la méthode autocohérente, il dépend du tenseur élastique effectif C_F^{AC} et son expression est

$$A_{FP}^{AC} = \{I + S^{CH} : C_F^{AC}\}^{-1} : (C_{CH} - C_F^{AC}) \quad (6.5)$$

Dans les équations (6.3 et 6.5), S^{CH} correspond au tenseur d'Eshelby du quatrième-ordre qui dépend à la fois de la forme des nanofibrilles de chitine et des propriétés élastiques de la matrice protéinique.

6.2.1.3 Approximations de Voigt et Reuss

Les tenseurs élastiques minimal et maximal que peut posséder la fibre F en fonction des propriétés élastiques des nanofibrilles de chitine et de la matrice protéinique sont donnés par les modèles de Voigt et Reuss. Le tenseur élastique maximal de la fibre F qu'on note C_F^{UB} est de la forme

$$C_F^{UB} = C_{FP} + f_{CH}(C_{CH} - C_{FP}) \quad (6.6)$$

Quant au tenseur élastique minimal, on le note C_F^{LB} et son expression est

$$C_F^{LB} = (S_F^{LB})^{-1} = (S_{FP} + f_{CH}(S_{CH} - S_{FP}))^{-1} \quad (6.7)$$

6.2.2 Propriétés effectives de la matrice minérale-protéinique (MP)

La matrice minérale protéinique (MP) correspond à l'échelle IIIb de la figure (6.5). In vivo, elle est composée de particules de carbonate ACC de forme sphérique associées à des protéines (PM). La fraction volumique des sphères ACC est très importante (environ 70%). Dans les travaux de Nikolov et al. (2011), le tenseur élastique de MP a été estimé par l'approche statistique développée par Torquato (1998) pour les composites à deux phases. Dans ce travail, nous allons estimer les propriétés élastiques de la matrice minérale protéinique et les comparer pour différentes méthodes d'homogénéisation. Le tenseur

élastique de MP est estimé par la méthode Mori-Tanaka, la méthode autocohérente, la méthode statistique de Torquato (1998) et enfin par les approximations de Voigt et Reuss.

6.2.2.1 Homogénéisation par la méthode de Mori-Tanaka

Le tenseur élastique estimé par la méthode Mori-Tanaka est donné en fonction de la fraction volumique des sphères ACC, $f_{ACC} = 1 - f_{PM}$ et des tenseurs élastiques de la matrice protéinique, C_{PM} et des sphères, C_{ACC} .

$$C_{MP}^{MT} = C_{PM} + f_{ACC}(C_{ACC} - C_{PM}):A_{ACC}^{MT} \quad (6.8)$$

Le tenseur de localisation des sphères ACC est donné en fonction du tenseur d'Eshelby S^{ACC} qui dépend de la forme des ACC et des propriétés élastiques des protéines PM, par

$$A_{ACC}^{MT} = T_{ACC}:(f_{PM}I + f_{ACC}T_{ACC})^{-1} \quad (6.9)$$

$$\text{où } T_{ACC} = \{I + S^{ACC}:S_{PM}:(C_{ACC} - C_{PM})\}^{-1} \quad (6.10)$$

6.2.2.2 Homogénéisation par la méthode autocohérente

Le tenseur élastique de la matrice minérale protéinique MP estimé par la méthode autocohérente est donné par

$$C_{MP}^{AC} = C_{PM} + f_{ACC}(C_{ACC} - C_{PM}):A_{ACC}^{AC} \quad (6.11)$$

Le tenseur de localisation estimé par la méthode autocohérente dépend du tenseur C_{MP}^{AC} , son expression est

$$A_{ACC}^{AC} = \{I + S^{ACC}:(C_{MP}^{AC})^{-1}:(C_{ACC} - C_{MP}^{AC})\}^{-1} \quad (6.12)$$

6.2.2.3 Homogénéisation par l'approche statistique de Torquato

Etant donné que la matrice minérale protéinique MP est isotrope –les protéines et les sphères ACC sont isotropes- les modules de cisaillement et de compressibilité effectifs de MP, μ_{MP} et κ_{MP} , estimés par Torquato (1998) pour les composites à deux phases isotropes sont donnés par

$$\mu_{MP} = \mu_{PM} \left[\frac{1 + \frac{9\kappa_{PM} + 8\mu_{PM}}{6(\kappa_{PM} + 2\mu_{PM})}\mu^* f_{ACC} - \frac{2k\mu^*\mu_{PM}}{3(\kappa_{PM} + 2\mu_{PM})}f_{PM}\xi_2 - \frac{\mu^{*2}}{6}(F_\eta + F_\xi)}{1 - \mu^* f_{ACC} - \frac{2k\mu^*\mu_{PM}}{3(\kappa_{PM} + 2\mu_{PM})}f_{PM}\xi_2 - \frac{\mu^{*2}}{6}(F_\eta + F_\xi)} \right] \quad (6.13)$$

$$\kappa_{MP} = \kappa_{PM} \left[\frac{1 + \frac{4\mu_{PM}k f_{ACC}}{3\kappa_{PM}} - 10k\mu^* \frac{\mu_{PM}}{3(\kappa_{PM} + 2\mu_{PM})} f_{PM}\xi_2}{1 - k f_{ACC} - \frac{10k\mu^*\mu_{PM}}{3(\kappa_{PM} + 2\mu_{PM})} f_{PM}\xi_2} \right] \quad (6.14)$$

où

$$F_\eta = \left[\frac{3\kappa_{PM} + \mu_{PM}}{\kappa_{PM} + 2\mu_{PM}} \right]^2 f_{PM}\eta_2; \quad F_\xi = 5\mu_{PM} \left[\frac{2\kappa_{PM} + 3\mu_{PM}}{(\kappa_{PM} + 2\mu_{PM})^2} \right] f_{PM}\xi_2 \quad (6.15)$$

$$k = \frac{\kappa_{ACC} - \kappa_{PM}}{\kappa_{ACC} + \frac{4\mu_{PM}}{3}}; \quad \mu^* = \frac{\mu_{ACC} - \mu_{PM}}{\mu_{ACC} + \mu_{PM} \frac{9\kappa_{PM} + 8\mu_{PM}}{6(\kappa_{PM} + 2\mu_{PM})}}$$

Dans les équations (6.13-6.15) μ_{PM}, κ_{PM} et μ_{ACC}, κ_{ACC} sont respectivement les modules de cisaillement et de compressibilité, des protéines PM et des sphères ACC. Les paramètres ξ_2 et η_2 sont obtenus par la résolution numérique d'intégrales triples dépendant de la microstructure. On note que l'approximation de Torquato (1998) diffère des méthodes d'homogénéisation par champ moyen car elle repose sur des fonctions de probabilité de la microstructure réelle dites « n-point correlation function, en anglais ». Au sein de notre laboratoire, des améliorations de cette approche statistique ont été proposées par Baniassadi (2011); Baniassadi et al. (2014, 2012a, 2012b); Mikdam et al. (2013, 2009a, 2009b). Ainsi qu'une bonne comparaison des modèles Torquato (1998), Mori-Tanaka et éléments-finis dans la prédiction des propriétés élastiques et des conductivités thermiques des composites isotropes à deux phases donnée par Mortazavi (2013) ; Mortazavi et al. (2013).

Dans le cas de notre étude, les paramètres ξ_2 et η_2 dépendront de la distribution, de l'orientation et de la fraction volumique des sphères ACC. Enfin, les modules de cisaillement et de compressibilité effectifs obtenus vont nous permettre de construire le tenseur élastique effectif, qu'on note $C_{MP}^{Torquato}$.

6.2.2.4 Approximation de Voigt et Reuss

Nous donnons brièvement les expressions des tenseurs élastiques maximal et minimal que peut posséder la matrice minérale protéinique MP. Le tenseur maximal, C_{MP}^{UB} obtenu par le modèle de Voigt et le tenseur minimal, C_{MP}^{LB} obtenu par le modèle de Reuss sont de la forme

$$C_{MP}^{UB} = C_{PM} + f_{ACC}(C_{ACC} - C_{PM}) \quad (6.16)$$

$$C_{MP}^{LB} = (S_{MP}^{LB})^{-1} = (S_{PM} + f_{ACC}(S_{ACC} - S_{PM}))^{-1} \quad (6.17)$$

6.2.3 Propriétés effectives du stratifié de fibres sans pores (PW)

Le VER du stratifié de fibres (en anglais, Twisted Plywood) sans prise en compte des canaux de pores (PW) est illustré dans la figure (6.5), niveau d'échelle IV/V. On rappelle que ce stratifié est constitué d'une superposition de trois plans de fibres F immergées dans la matrice minérale-protéinique MP où chaque plan est orienté d'un angle φ par rapport au précédent. Les fibres F sont considérées de forme cylindrique, par conséquent, les propriétés élastiques du PW sont isotropes transverses, avec une symétrie selon l'axe normal à la cuticule. En considérant une déformation uniforme dans le stratifié, le tenseur élastique effectif de PW, selon le modèle de Voigt, est une moyenne du tenseur élastique d'un plan singulier, C_P , en prenant en compte l'orientation des plans entre eux et les fractions volumiques de chaque plan dans le stratifié. La fraction volumique des fibres F dans le stratifié notée f_F , est partagée entre les trois plans de sorte que chaque plan singulier du stratifié possède une fraction de $f_F/3$. Le tenseur élastique effectif du stratifié sans canaux de pores est donc une moyenne des tenseurs élastiques des trois plans C_P donné par

$$C_{PW} = \frac{1}{3} \sum_{i=1}^3 R_i^T : C_P : R_i \quad (6.18)$$

où R_i est la matrice de rotation 6×6 d'un plan $i = 1..3$ par rapport aux axes de symétrie du stratifié, construite à partir de la matrice de rotation conventionnelle 3×3 (Doghri, 2000). Quant au tenseur élastique d'un plan singulier, C_P , son expression est donnée ci-dessous par différentes méthodes d'homogénéisation.

6.2.3.1 Homogénéisation par la méthode de Mori-Tanaka

Un plan singulier P est composé de fibres F immergées dans la matrice minérale-protéinique MP, leurs propres tenseurs élastiques ont été donnés au préalable. Le tenseur élastique de P estimé par le modèle de Mori-Tanaka est de la forme

$$C_P^{MT} = C_{MP} + \frac{f_F}{3} (C_F - C_{MP}) : A_F^{MT} \quad (6.19)$$

Où A_F^{MT} est le tenseur de localisation des fibres F dans la matrice MP,

$$A_F^{MT} = T_F : \left(\left(1 - \frac{f_F}{3} \right) I + \frac{f_F}{3} T_F \right)^{-1} \quad (6.20)$$

$$T_F = \{ I + S^F : S_{MP} : (C_F - C_{MP}) \}^{-1} \quad (6.21)$$

S^F est le tenseur d'Eshelby, qui dépend de la forme des fibres F et des propriétés élastiques de la matrice MP. S_{MP} est le tenseur de complaisance de la matrice MP ($S_{MP} = \{C_{MP}\}^{-1}$).

6.2.3.2 Homogénéisation par la méthode autocohérente

Le tenseur élastique de P estimé par le modèle autocohérent et le tenseur de localisation correspondant sont donnés par

$$C_P^{AC} = C_{MP} + \frac{f_F}{3} (C_F - C_{MP}) : A_F^{AC} \quad (6.22)$$

$$A_F^{AC} = \{ I + S^F : (C_P^{AC})^{-1} : (C_F - C_P^{AC}) \}^{-1} \quad (6.23)$$

6.2.3.3 Approximation de Voigt et Reuss

Les tenseurs élastiques maximal et minimal estimés par les modèles Voigt et Reuss, C_P^{UB} et C_P^{LB} respectivement sont donnés par

$$C_P^{UB} = C_{MP} + \frac{f_F}{3} (C_F - C_{MP}) \quad (6.24)$$

$$C_P^{LB} = (S_P^{LB})^{-1} = \left(S_{MP} + \frac{f_F}{3} (S_F - S_{MP}) \right)^{-1} \quad (6.25)$$

Où S_{MP} et S_F sont les tenseurs de complaisance de la matrice MP et des fibres F, respectivement.

6.2.4 Propriétés effectives du stratifié de fibres avec canaux de pores (PWC)

Le stratifié de fibres avec les canaux de pores (PWC) est illustré dans la figure (6.5), niveau d'échelle VI. Les canaux de pores de la cuticule sont considérés de forme hexagonale régulière, pénétrant toute l'épaisseur parallèlement à la normale de la cuticule. Naturellement,

le stratifié avec les canaux de pores est moins rigide que celui considéré sans les pores. Pour homogénéiser les propriétés élastiques de la cuticule (stratifié avec canaux de pores), nous utilisons l'approximation à 3-points développée par Torquato and Hyun (2000) appliquée aux tôles à deux dimensions contenant des dispersions vides. Dans notre cas, la cuticule est transverse isotrope, les modules de cisaillement et de Young transverses de la cuticule sont approximés par

$$\mu_{PWC}^{Trans} = \frac{\kappa_{PW}^{Trans} \mu_{PW}^{Trans} \phi_S (\xi + \eta - 1)}{(\kappa_{PW}^{Trans} + 2\mu_{PW}^{Trans})(1 - \phi_S) + \kappa_{PW}^{Trans} [1 - \phi_S(2 - \xi - \eta)]} \quad (6.26)$$

$$E_{PWC}^{Trans} = \frac{E_{PW}^{Trans} \phi_S (\xi + \eta - 1)(2\xi - 1)}{3 - 2\phi_S - 2(2 - \phi_S)(1 - \xi) + (2 - \xi - \eta)[2\phi_S(1 - \xi) - 1]} \quad (6.27)$$

Où μ_{PW}^{Trans} , E_{PW}^{Trans} sont les modules de cisaillement et de Young transverses de PW. La constante κ_{PW} est le module de compressibilité transverse à deux dimensions de PW relié au module de compressibilité transverse à trois-dimensions, κ_{PW}^{Trans} : $\kappa_{PW}^{Trans} = 9K_{PW}^{Trans} \mu_{PW}^{Trans} / (3K_{PW}^{Trans} + 4\mu_{PW}^{Trans})$. Le paramètre ϕ_S correspond à la fraction volumique de la cuticule solide ($\phi_S = 1 - \phi_C$). Les paramètres ξ et η sont définis par des intégrales triples dépendants de la forme, de l'arrangement et de la fraction volumique des vides. Dans les travaux de Torquato et Hyun (2000), les valeurs de ξ et η ont été données pour des trous de forme hexagonale et triangulaire en fonction des fractions volumiques. On note que les équations (6.27 et 6.28) sont valables pour toute forme de dispersion, car ce sont les paramètres ξ et η qui tiennent compte de la particularité de la dispersion vide. On note également, que l'expression du module de Young transverse de la cuticule ne dépend pas du coefficient de Poisson contrairement au module de cisaillement. Ceci est vrai pour les tôles contenant des pores (Cherkaev et al., 1992; Day et al., 1992).

Selon Christensen and Lo (1979), le module de Young dans la direction normale de la cuticule peut être approximé par

$$E_{PWC}^{Norm} = \phi_S E_{PW}^{Norm} \quad (6.28)$$

6.3 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté notre modèle multiéchelles de reconstruction des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode avec les particularités consacrées au homard américain. Nous nous sommes fondés sur les travaux existants de la littérature, mettant en évidence la hiérarchie structurale de la cuticule. Où l'on identifie cinq échelles distinctes, allant de l'échelle atomique jusqu'à l'échelle macroscopique. Les propriétés élastiques de l'échelle supérieure sont déterminées en fonction des propriétés élastiques de l'échelle inférieure, de la forme et de la fraction volumique des phases. Nous souhaitons étudier l'évolution des propriétés élastiques en fonction d'un choix de techniques d'homogénéisation et explorer son effet sur l'ensemble des résultats. Pour cette raison, nous avons proposé d'estimer les propriétés élastiques d'un composite à une échelle donnée par le moyen de la méthode Mori-Tanaka, la méthode autocohérente, et les approximations de Voigt et Reuss. Nous avons également employé la méthode statistique de Torquato (1998) au niveau d'échelle IIIb où les fractions volumiques des sphères minérales ACC sont importantes. Enfin, nous définissons le tenseur élastique de la cuticule avec les canaux de pores par le moyen de l'approximation développée par Hyun et Torquato (2000). Une approximation qui s'avère utile dans la détermination des propriétés élastiques des tôles contenant des dispersions vides. Nous montrons que la cuticule est de comportement isotrope transverse et nous donnons les expressions des modules élastiques transverses et normaux en fonction des propriétés élastiques, des fractions volumiques et des formes des composants antérieurs qu'on donne dans le chapitre suivant.

7 Identification, Optimisation et Résultats de la modélisation

Dans ce chapitre, nous commençons tout d'abord par identifier les différents paramètres du modèle multiéchelles de reconstruction de propriétés élastiques de la cuticule. Ensuite nous présentons les résultats des simulations et la sensibilité du modèle aux différentes méthodes d'homogénéisation utilisées. Enfin, nous étudions la sensibilité du modèle à certains paramètres multiéchelles de la cuticule.

7.1 Identification des paramètres du modèle multiéchelles

Notre modèle contient un certain nombre de paramètres liés aux constantes élastiques, aux fractions volumiques, aux formes, à la distribution et à l'orientation des différents composants de la cuticule. Dans ce qui suit nous allons identifier ces différents paramètres en se fondant la plupart du temps sur les données existantes de la littérature.

7.1.1 Les chaînes de chitine α

La structure des chaînes de chitine α est illustrée dans la figure (7.1). Les paramètres a , b et c ont été estimés par les calculs de dynamique moléculaire « ab initio » de Nikolov et al. (2010) et valent respectivement 4.98, 19.32 et 10.45 Å. Ces valeurs sont proches des valeurs obtenues expérimentalement par Minke and Blackwell (1978), les mesures qu'ils proposent sont respectivement 4.74, 18.86 et 10.32 Å. Les propriétés élastiques de la structure des chaînes de chitine α peuvent donc être construites à partir de ces paramètres. Le tenseur élastique de la structure des chaînes de chitine α estimé par Nikolov et al. (2010) est donné dans l'équation (7.1).

$$\mathbf{C}_{\text{CH}} = \begin{Bmatrix} 119 & 0.1 & 1.1 & & & \\ 0.1 & 28 & 2 & & & 0 \\ 1.1 & 2 & 24 & & & \\ & & & 5 & 0 & 0 \\ & 0 & & 0 & 8 & 0 \\ & & & 0 & 0 & 2 \end{Bmatrix} \text{GPa} \quad (7.1)$$

Il est orthorhombique, et les chaînes de chitine α possèdent une forte rigidité dans la direction de l'axe c (Fig. 7.1) c.-à-d. dans la direction des chaînes contrairement aux directions transverses, car ce sont les liaisons covalentes qui dominent dans la direction des chaînes tandis que ce sont les liaisons hydrogènes qui sont responsables de la cohésion dans les directions transverses. Les chaînes de chitine α constituent le renfort dans les fibres F, En plus du tenseur élastique, nous avons besoin de déterminer leur forme afin de pouvoir calculer leur tenseur d'Eshelby indispensable à l'homogénéisation par les méthodes de Mori-Tanaka et autocohérente. Dans les travaux de Nikolov et al. (2011), les nanofibrilles de chitine α sont approximées par des cylindres. Dans ce travail, nous utilisons la même forme et nous calculons le tenseur d'Eshelby pour la forme cylindrique. Le tenseur d'Eshelby pour une inclusion cylindrique immergée dans un milieu isotrope est donné dans Mura (1987).

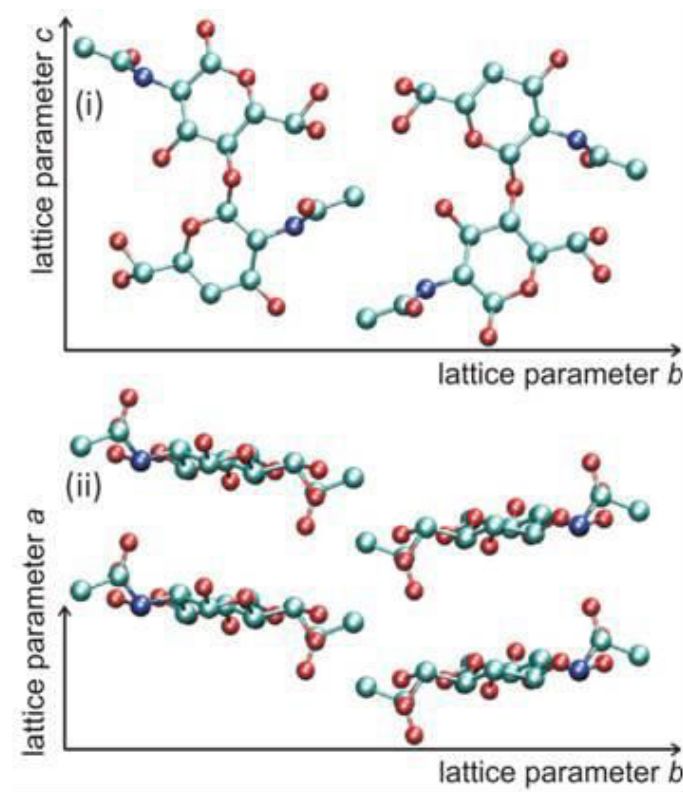


Fig. 7.1- Structure des chaînes de chitine α . Les atomes d'oxygène sont représentés en rouge, le carbone en turquoise et l'azote en bleu (Nikolov et al., 2011).

7.1.2 Les protéines dans les fibres F

Dans les fibres F, les protéines constituent la matrice, leur comportement est considéré isotrope et presque incompressible. Le module de Young et le coefficient de Poisson valent respectivement 4MPa et 0.49. Les protéines sont beaucoup moins rigides par rapport aux chaînes de chitines α . Néanmoins la fraction volumique de ces dernières dans les fibres F est plus faible comparée à celle des protéines. Elle s'élève à 17%.

7.1.3 Les sphères ACC

Les sphères ACC sont considérées isotropes. Le module de Young et le coefficient de Poisson valent respectivement 1.2 GPa et 0.45. Les fractions volumiques des sphères ACC considérées dans ce travail sont comprises entre 0.58 et 0.8, selon la teneur en minéraux de la cuticule.

7.1.4 Les protéines dans la matrice minérale-protéinique

Les propriétés élastiques des protéines dans la matrice minérale-protéinique diffèrent de celles des protéines constituant les fibres F. Dans les travaux de Nikolov et al. (2011), le module de Young et le coefficient de Poisson ont été estimés par 37GPa et 0.35, respectivement

7.1.5 Le stratifié de fibres sans canaux de pores

Le stratifié de fibres F est composé de trois plans superposés l'un sur l'autre. Les trois plans sont orientés respectivement de (0, 60 et 120°) par rapport à la normale de la cuticule. On rappelle que ces plans sont constitués de longues fibres F à bases de chitine et de protéines immergées dans la matrice minérale-protéinique, leur fraction volumique dans le stratifié est de 0.2. On note que le passage de la matrice de rotation 3×3 conventionnelle à une matrice 6×6 est donné dans Doghri (2000).

7.1.6 Le stratifié avec les canaux de pores

La fraction volumique des canaux de pores est de 0.3, selon les travaux de Hyun et Torquato (2000), les paramètres ξ et η pour des trous de forme hexagonale occupant 30% du volume, sont estimés par 0.97 et 0.93 respectivement.

Les valeurs des paramètres de notre modèle multiéchelles sont résumées dans le tableau (7.1).

TAB. 7.1- Valeurs des paramètres du modèle multiéchelles.

Niveau d'échelle	Composants	Module de Young	Coefficient de Poisson	Fraction volumique
IIIa	chitine α	Orthorhombique (EQ. 7.1)		$f_{CH} = 0.17$
	Protéines	$E = 4 \text{ MPa}$	$\nu = 0.49$	
IIIb	Sphères ACC	$E = 37 \text{ GPa}$	$\nu = 0.45$	$f_{ACC} = 0.58 - 0.8$
	Protéines	$E = 1.2 \text{ GPa}$	$\nu = 0.35$	
IV	Fibres F	Calculé		$f_F = 0.2$
V	PW	les angles d'orientation: 0° , 60° and 120°		
VI	PWC	$\xi = 0.97, \eta = 0.93$		$\phi_c = 0.3$

7.2 Optimisation et résultats du modèle

Avant de présenter les résultats du modèle, nous désignons par MA1 et MA2 les approches multiéchelles d'homogénéisation utilisant les méthodes de Mori-Tanaka et autocohérente, respectivement. Nous désignons également par UB et LB les approches multiéchelles utilisant les modèles de Voigt et Reuss respectivement. Dans le tableau (7.2), sont détaillées les méthodes d'homogénéisation utilisées à chaque échelle pour les approches MA1, MA2, UB et LB.

TAB. 7.2- Les différentes méthodes d'homogénéisation employées aux différents niveaux d'échelle dans les modèles MA1, MA2, UB, LB et Nikolov et al. (2011).

Niveau d'échelle	Nikolov et al. (2011)	MA1	MA2	UB	LB
II	Dynamique moléculaire ab-initio	-	-	-	-
IIIa	Mori-Tanaka	Mori-Tanaka	Autocohérent	Voigt, 1889	Reuss, 1929
IIIb	Torquato, 1998	Mori-Tanaka	Autocohérent	Voigt, 1889	Reuss, 1929
IV	Mori-Tanaka	Mori-Tanaka	Autocohérent	Voigt, 1889	Reuss, 1929
V	Voigt, 1889	Voigt, 1889	Voigt, 1889	Voigt, 1889	Reuss, 1929
VI	Hyun & Torquato, 2000	Hyun & Torquato, 2000	Hyun & Torquato, 2000	Hyun & Torquato, 2000	Hyun & Torquato, 2000

7.2.1 Sensibilité du modèle aux méthodes d'homogénéisation

Sur la figure (7.2), sont présentés les modules de Young longitudinal et transverse homogénéisés de la cuticule (niveau d'échelle VI) par les approches MA1 et MA2. Les modules de Young obtenus par l'approche MA1 sont loins de ceux obtenus par les expérimentations représentées aussi sur la figure. L'utilisation de la méthode Mori-Tanaka (Benveniste, 1987) aux niveaux d'échelles IIIa, IIIb et IV sous-estiment les propriétés élastiques macroscopiques de la cuticule. Pour remédier à cette sous-estimation, nous proposons d'utiliser la méthode autocohérente (Hill, 1965a;1965b) aux niveaux d'échelles IIIa, IIIb et IV (MA2). Les modules de Young longitudinaux obtenus par l'approche MA2 sont plus proches des résultats expérimentaux que ceux obtenus par l'approche MA1. Cependant, les modules de Young transverses obtenus par MA2 s'écartent plus des données expérimentales. Nous proposons aussi d'utiliser les bornes supérieure (UB) et inférieure (LB) aux niveaux d'échelles IIIa, IIIb et IV. Les modules de Young obtenus par les approches UB et LB sont très loin des résultats expérimentaux (Fig. 7.2). L'écart entre la borne supérieure et la borne inférieure est accumulé sur toutes les échelles. On présente sur la figure (7.3) l'évolution de l'écart entre les modules de Young homogénéisés par la borne supérieure et la borne inférieure. A partir de la figure, on montre que la différence entre les modules de Young longitudinaux et la différence -entre les modules de Young transverses obtenus par UB et LB- sont importantes pour tous les niveaux d'échelles et augmentent avec la teneur en minéraux. On note que l'effet des sphères minérales est considéré au niveau IIIb. L'écart minimal observé entre les modules de Young longitudinaux est de 8GPa, alors que celui observé entre les modules transverses est de 4.6GPa.

Sur la figure (7.4) nous présentons les résultats des modules de Young et des modules de cisaillement estimés par les méthodes Mori-Tanaka, autocohérente et la borne supérieure, aux niveaux d'échelles IIIa, IIIb et IV. Les modules de Young obtenus estimés par le modèle de Voigt sont supérieurs à ceux obtenus par la méthode Mori-Tanaka et par la méthode autocohérente sauf à l'échelle IIIa où le module de Young longitudinal estimé par la méthode Mori-Tanaka est le plus grand (Fig. 7.4a). Ce constat est tout à fait normal car ce sont les modules de cisaillement et de compressibilité qui sont conditionnés par la borne supérieure (Hill, 1952). Le module de Young est minoré par la borne inférieure mais n'est pas forcément majoré par la borne supérieure.

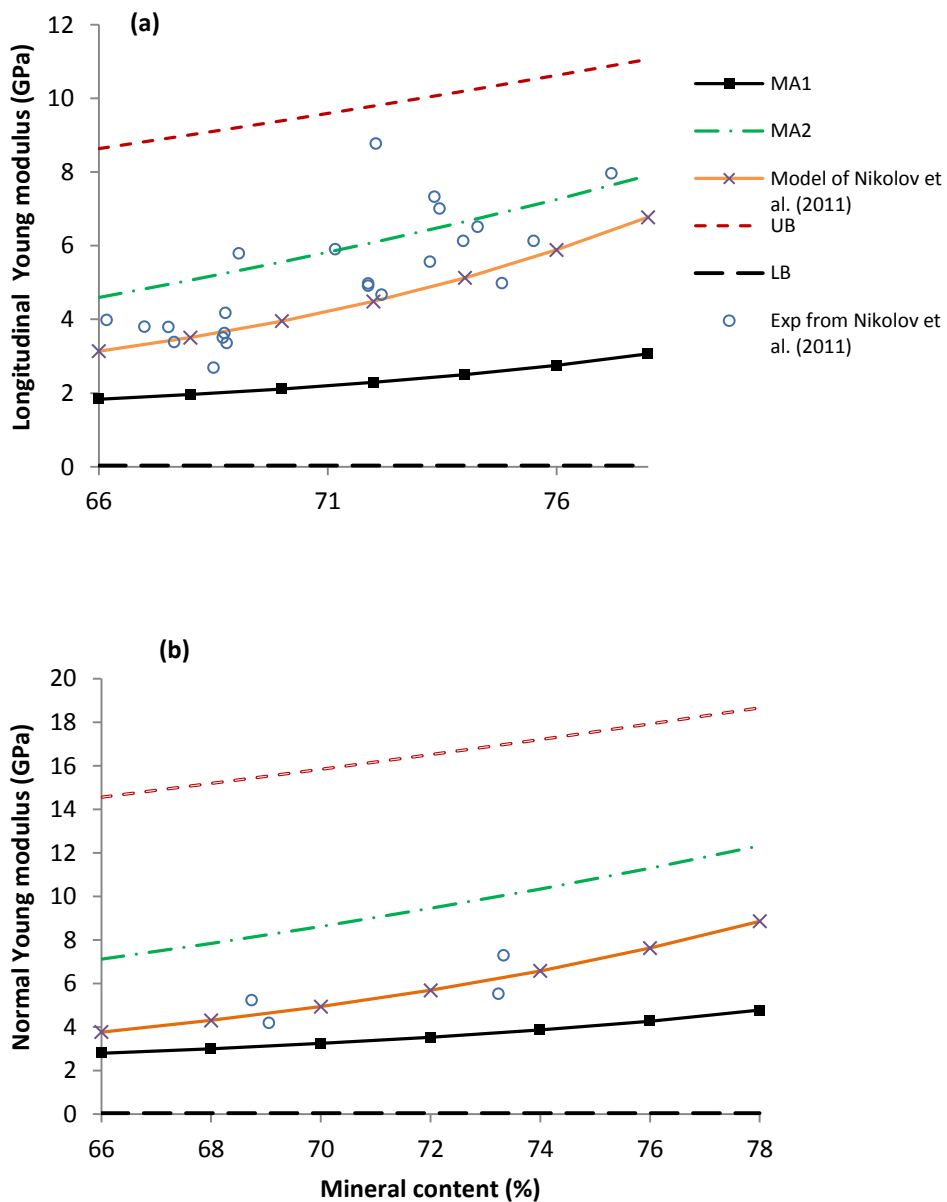


Fig. 7.2- Module de Young effectif de la cuticule du homard américain en fonction de la teneur en minéraux (sphères ACC). (a) module de Young dans la direction longitudinale, (b) dans la direction transverse.

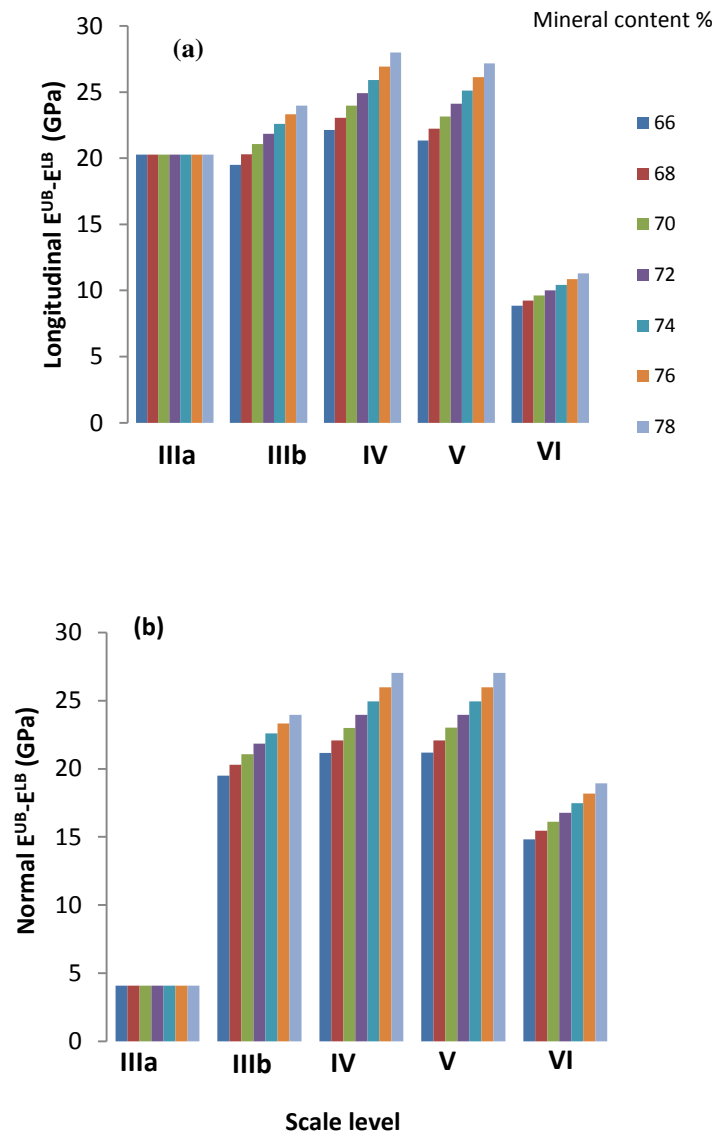


Fig. 7.3- L'évolution de la différence entre les modules de Young (a) longitudinaux (b) transverse, estimés par les bornes supérieure (UB) et inférieure (LB). L'effet de la teneur en minéraux est considéré à l'échelle IIIb, ce qui explique l'indépendance du niveau IIIa de la présence des minéraux.

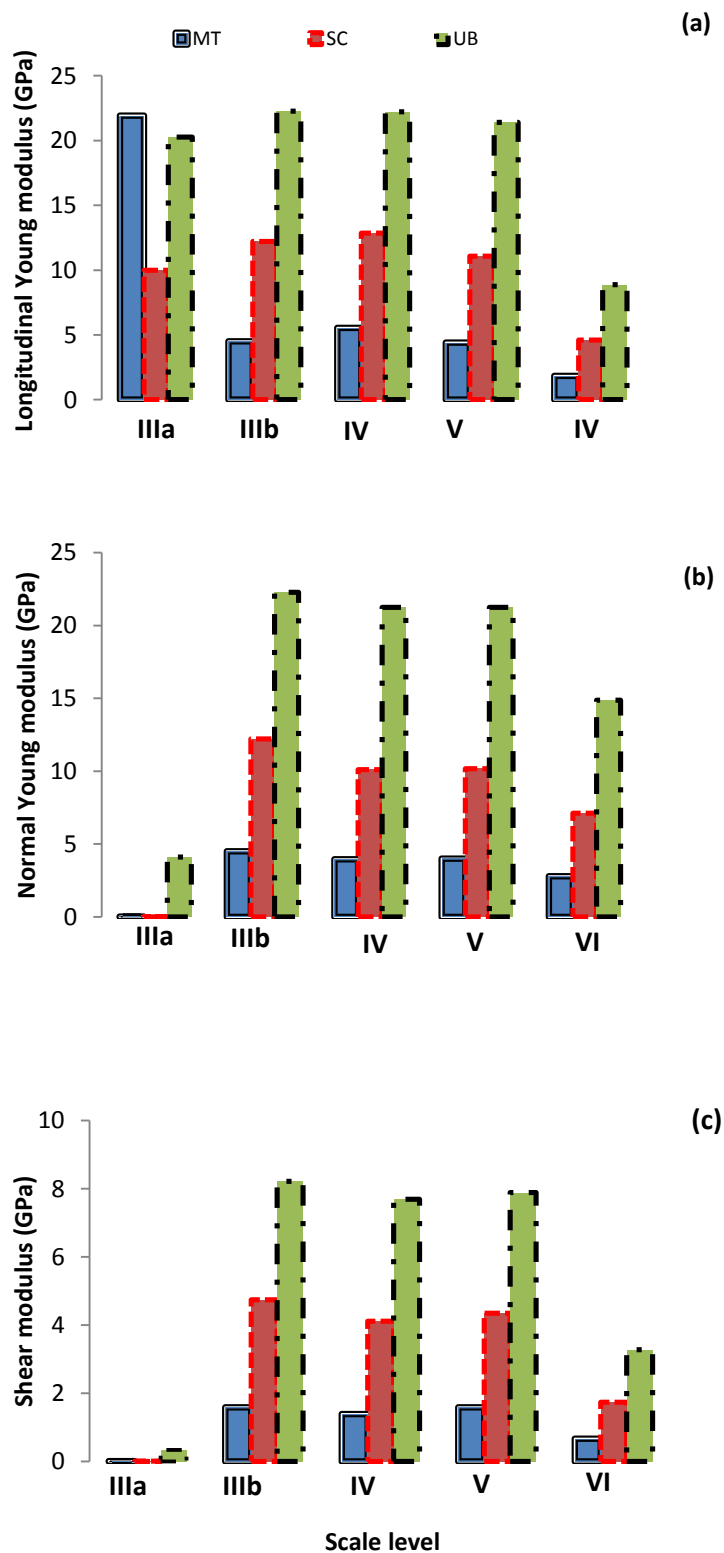


Fig. 7.4- Modules de Young estimés par les modèles de Mori-Tanaka, autocohérent et la borne supérieure aux niveaux IIIa, IIIb, IV, V et VI. (a) dans la direction longitudinale, (b) dans la direction transverse. (c) module de cisaillement. La teneur en minéraux considérée ici est de 66%.

7.2.2 Influence de la méthode d'homogénéisation appliquée au niveau IIIb

Dans l'approche MA1, nous remplaçons la méthode Mori-Tanaka utilisée au niveau IIIb par la méthode statistique de Torquato (1998). Les modules de Young longitudinal et transverse effectifs de la cuticule sont présentés pour deux cas de figure sur la figure (7.5a et b) : 1) lorsque les sphères ACC ont une distribution symétrique et 2) lorsqu'elles sont considérées identiques et pénétrables. D'autres cas de figure sont possibles : la distribution aléatoire de sphères dures (impénétrables) de taille identique ou différente. Cependant, la génération d'une distribution aléatoire pour les fractions volumiques envisagées au niveau IIIb (entre 66 et 78%) n'est pas gagnée. Les paramètres ξ_2 et η_2 du modèle de Torquato (1998) introduit dans la section (6.2.2.3) sont donnés en fonction de la fraction volumique des sphères dans le tableau (7.3). L'utilisation de l'approximation de Torquato (1998) à l'échelle IIIb améliore les résultats du modèle. Lorsque les sphères ACC sont considérées pénétrables, les modules de Young longitudinaux et transverses sont en bonne corrélation avec les données expérimentales. On note que les modules de Young au niveau d'échelle IIIb estimés par le modèle de Torquato (1998) sont situés entre ceux estimés par les modèles Mori-Tanaka et autocohérent (Fig. 7.5c et d).

TAB. 7.3- Paramètres ξ_2 et η_2 donnés en fonction des fractions volumiques des sphères et pour différents arrangement (Torquato, 1991).

Φ_2	Symmetric sphericall cell		Identical Penetrable spheres		Identical hard spheres		Polydispersed hard spheres	
	ξ_2	η_2	ξ_2	η_2	ξ_2	η_2	ξ_2	η_2
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.1	0.1	0.1	0.056	0.075	0.020	0.048	0.05	0.05
0.2	0.2	0.2	0.114	0.149	0.041	0.097	0.10	0.10
0.3	0.3	0.3	0.171	0.224	0.060	0.145	0.15	0.15
0.4	0.4	0.4	0.230	0.295	0.077	0.193	0.20	0.20
0.5	0.5	0.5	0.290	0.367	0.094	0.241	0.25	0.25
0.6	0.6	0.6	0.351	0.439	0.134	0.290	0.30	0.30
0.7	0.7	0.7	0.415	0.512				
0.8	0.8	0.8	0.483	0.583				
0.9	0.9	0.9	0.558	0.658				
0.95	0.95	0.95	0.604	0.710				

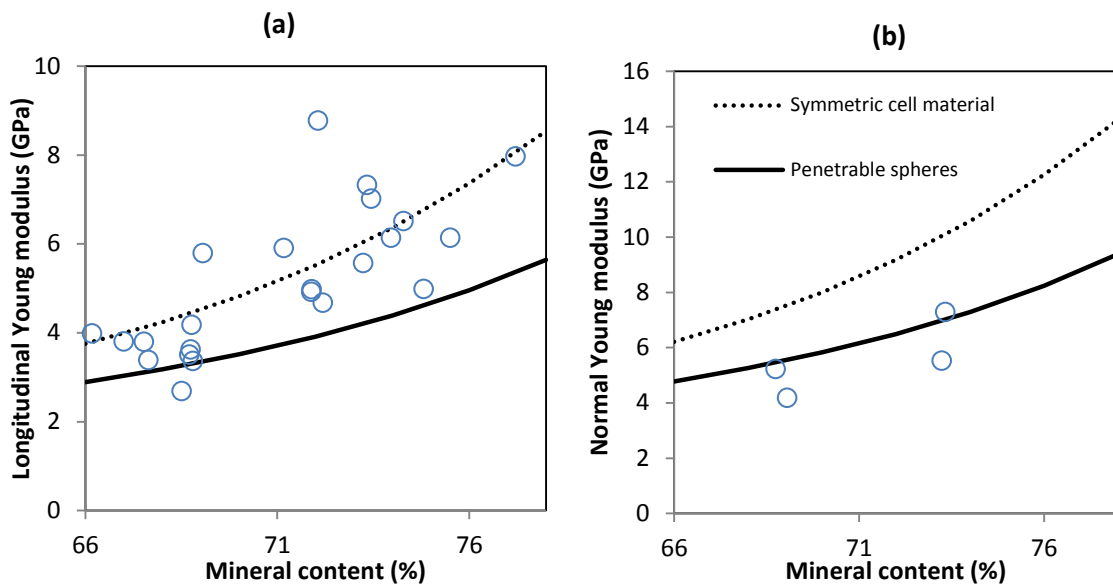


Fig. 7.5- Modules de Young effectifs de la cuticule (a) longitudinal, (b) et transverse, en utilisant l'approximation statistique de Torquato (1998) à l'échelle IIIb, comparés aux données expérimentales (cercle vide). (c) Module de Young et (d) module de cisaillement, estimés au niveau IIIb par les modèles de Torquato (1998), Mori-Tanaka (cercle plein), autocohérent (triangle plein).

7.2.3 Influence de certains paramètres sur le comportement élastique macroscopique

Nous allons présenter dans cette section l'influence de certains paramètres du modèle multiéchelles MA1 sur la réponse macroscopique. Nous modifions légèrement les valeurs des propriétés élastiques des composants à différentes échelles du modèle et nous étudions l'effet singulier de chaque paramètre sur les propriétés élastiques de la cuticule. Les fractions volumiques des chaînes de chitine α , des sphères ACC, des fibres F et des pores dans la cuticule sont également investiguées. On note que lorsqu'un paramètre est modifié, les autres paramètres du modèle sont inchangés et sont ceux donnés dans la section (7.1).

7.2.3.1 Influence des composants des fibres F

On rappelle que les fibres F sont composées de chaînes de chitine α ayant un comportement orthorhombique de fraction volumique f_{CH} et des protéines ayant un comportement isotrope:

- Constantes élastiques de chaînes de chitine α

Premièrement, nous considérons les constantes élastiques des chaînes de chitine α . Sur la figure (7.6) sont présentés les modules de Young longitudinaux et transverses de la cuticule estimés pour les propriétés élastiques $0.5C_{CH}(1,1)$ et $1.5C_{CH}(1,1)$. On remarque que le modèle est légèrement sensible au changement des propriétés élastiques dans la direction la plus rigide des chaînes de chitine. Les modules de Young longitudinaux et transverses de la cuticule estimés pour les propriétés élastiques $0.5C_{CH}(2,2)$, $1.5C_{CH}(2,2)$, $0.5C_{CH}(3,3)$ et $1.5C_{CH}(3,3)$ -non présentés- sont identiques.

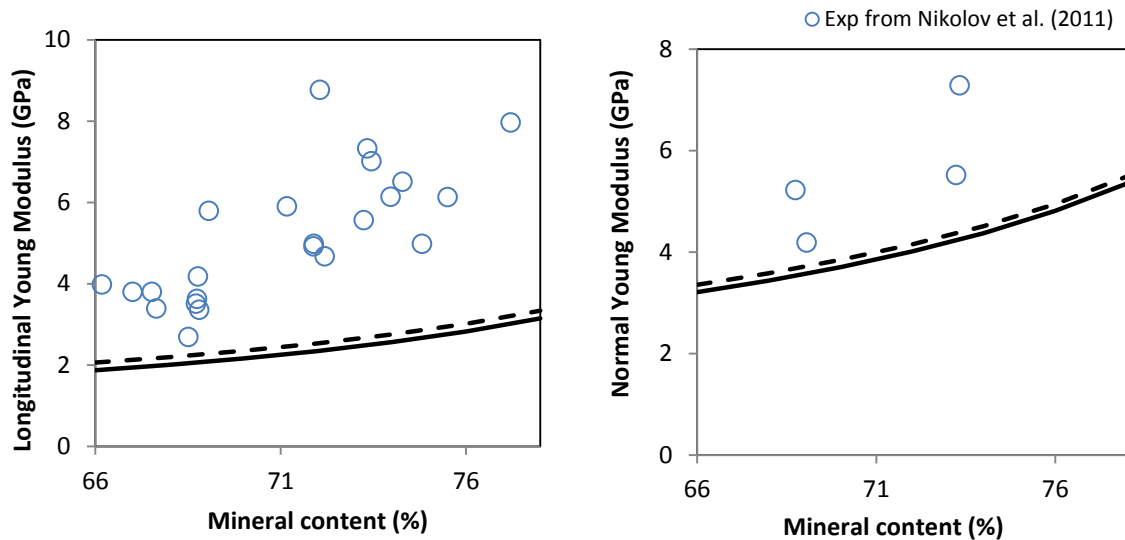


Fig. 7.6- Influence de différentes valeurs de $C_{CH}(1,1)$ sur les modules élastiques de la cuticule. Trait plein : $0.5C_{CH}(1,1)$, trait pointillé : $1.5C_{CH}(1,1)$, $C_{CH}(1,1) = 119GPa$.

- Fraction volumique des chaînes de chitine, f_{CH}

Les valeurs de la fraction volumique des chaînes de chitine sont conditionnées par les bornes observées expérimentalement. Dans les travaux de Neville et al. (1976), les nanofibrilles de chitine ont des sections transversales polygonales mesurant 3 nm de diamètre et 300 nm de longueur. Elles sont séparées les unes des autres d'une distance variant entre 3 et 5 nm et selon un empilement hexagonal (Giraud-Guille et al., 1990). Dans les travaux de Nikolov et al. (2011), la fraction volumique f_{CH} est définie par

$$f_{CH} = \frac{2\pi R_f^2}{\sqrt{3}(2R_f + s)^2} \quad (7.2)$$

Les paramètres R_f et s correspondent respectivement au rayon de la fibre et la distance de séparation entre les nanofibrilles. Pour les valeurs $s = 3$ et $s = 5$, les fractions volumiques

correspondantes sont 0.13 et 0.23. Nous utilisons des bornes plus larges que celles définies par Nikolov et al. (2011), les modules élastiques obtenus pour $f_{CH} = 0.1$ et $f_{CH} = 0.3$ sont présentés sur la figure (7.7). Encore une fois, les modules longitudinaux macroscopiques sont légèrement sensibles à la variation de f_{CH} , par contre les modules transverses sont moyennement affectés par f_{CH} .

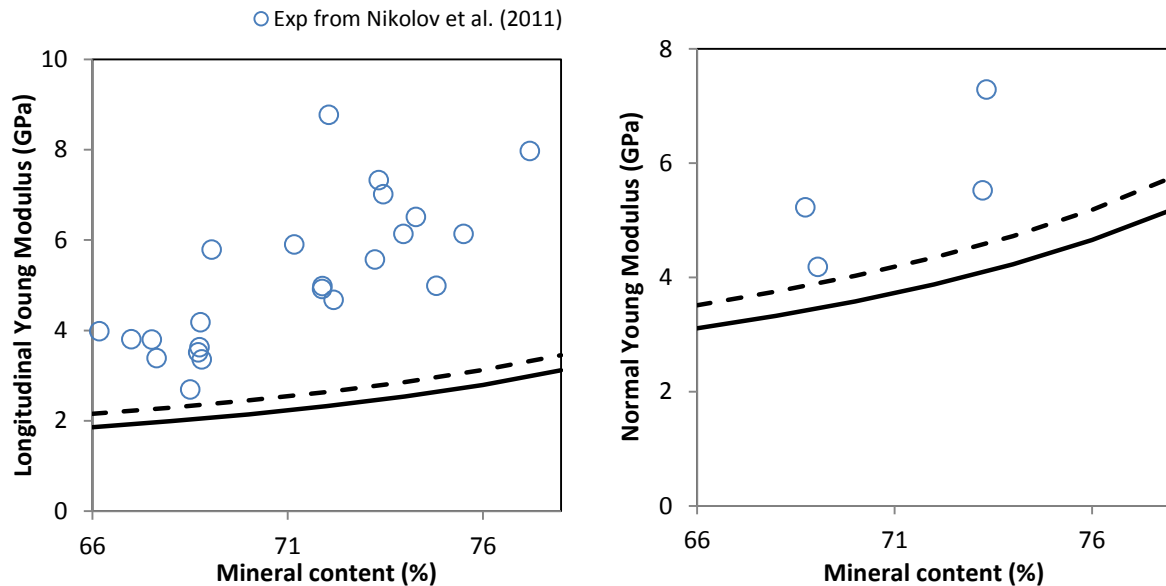


Fig. 7.7- Influence de la fraction volumique des chaînes de chitine sur les modules élastiques macroscopiques. Les modules élastiques sont calculés pour des valeurs de $f_{CH} = 0.1$ (Trait plein) et $f_{CH} = 0.3$ (Trait pointillé).

- Module de Young des protéines

Le module de Young des protéines dans les Fibres F de référence est de 4MPa, il est petit comparé aux modules élastiques de la chitine. On présente dans la figure (7.8) les modules élastiques macroscopiques obtenus pour des protéines dix fois plus rigides que les protéines de référence. Les constantes élastiques de la cuticule pour des modules de Young de 4 et 40 MPa sont confondues. Encore une fois, on remarque que les variations significatives des propriétés des constituants des fibres F affectent légèrement les performances de la cuticule.

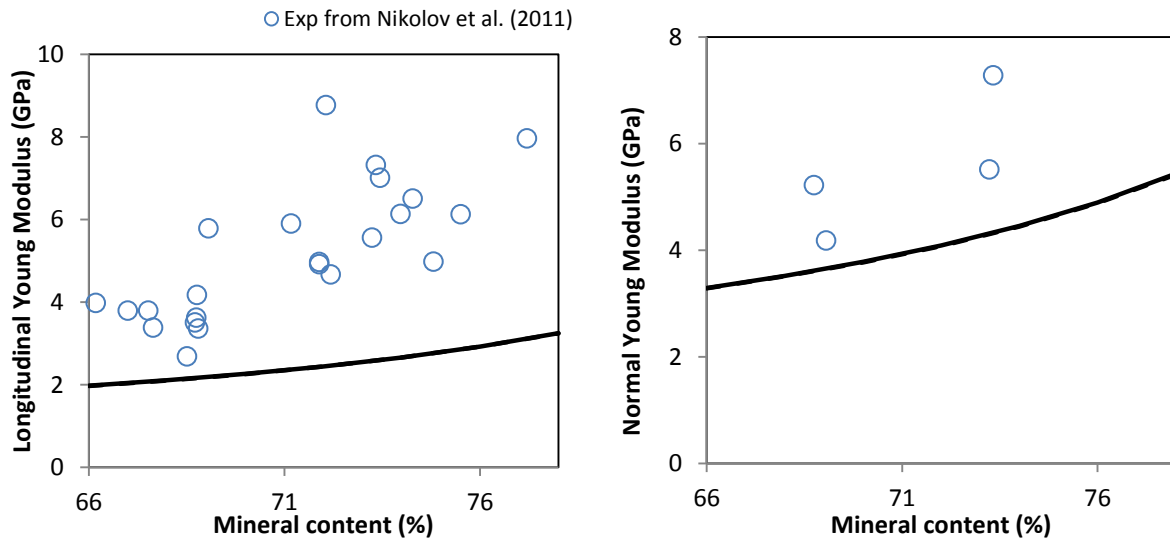


Fig. 7.8- Influence du module de Young des protéines sur les modules élastiques de la cuticule. Les modules de Young des protéines utilisés sont 4 MPa (trait plein) et 40 MPa (trait pointillé).

7.2.3.2 Influence des propriétés de la matrice minérale-protéinique

- Module de Young des sphères ACC

Le module de Young des sphères ACC est varié de $\pm 10\%$, les résultats de la simulation sont présentés dans la figure (7.9). Les modules élastiques macroscopiques sont légèrement sensibles à la variation du module de Young des sphères ACC. On remarque que le module élastique transverse est plus affecté que le module longitudinal et précisément pour de grandes teneurs en minéraux.

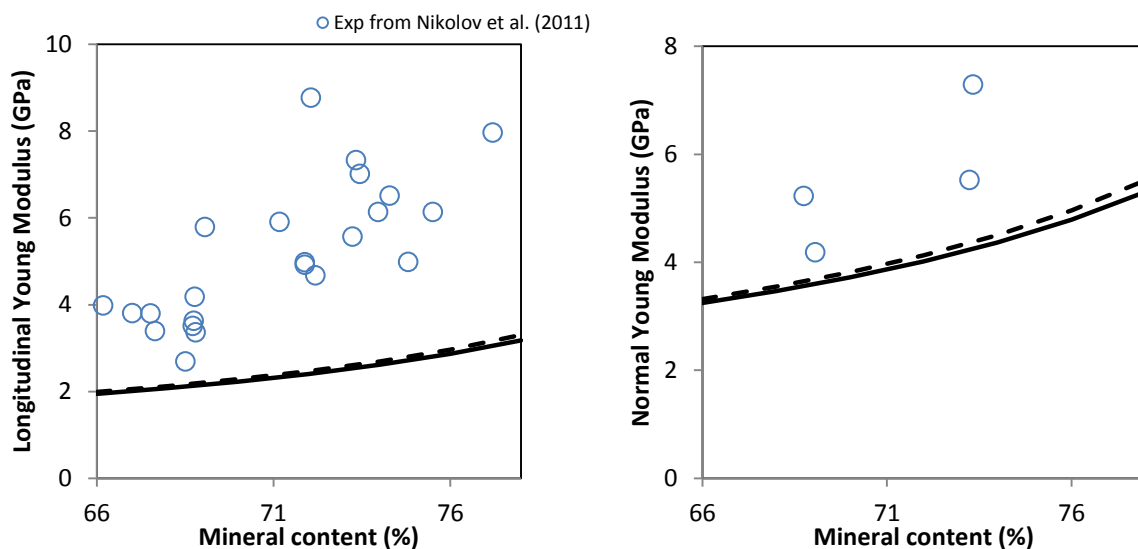


Fig. 7.9- Influence du module de Young des sphères ACC sur les modules élastiques de la cuticule. Les modules de Young des sphères ACC utilisés sont 33.3 GPa (trait plein) et 40.7 GPa (trait pointillé).

- Module de Young des protéines

En réalité, le module de Young des protéines dans la matrice minérale n'a pas été expérimentalement identifié. Nous avons utilisé la valeur donnée par Nikolov et al. (2011) fondée sur les simulations, il est identifié à 1.2 GPa. Les modules élastiques macroscopiques sont tracés pour les modules de Young 0.6, 1.2, 2 et 3GPa sur la figure (7.10). Cette fois-ci, le modèle est bien sensible aux propriétés élastiques des protéines où les modules élastiques macroscopiques sont linéairement améliorés avec la rigidité des protéines : la considération de protéines deux fois plus rigides permet d'obtenir des modules élastiques macroscopiques deux fois plus rigides. Toutefois, la valeur du module de Young 3GPa qui permet d'avoir une bonne corrélation des modules longitudinaux, surestime les modules transverses, comparés aux résultats expérimentaux.

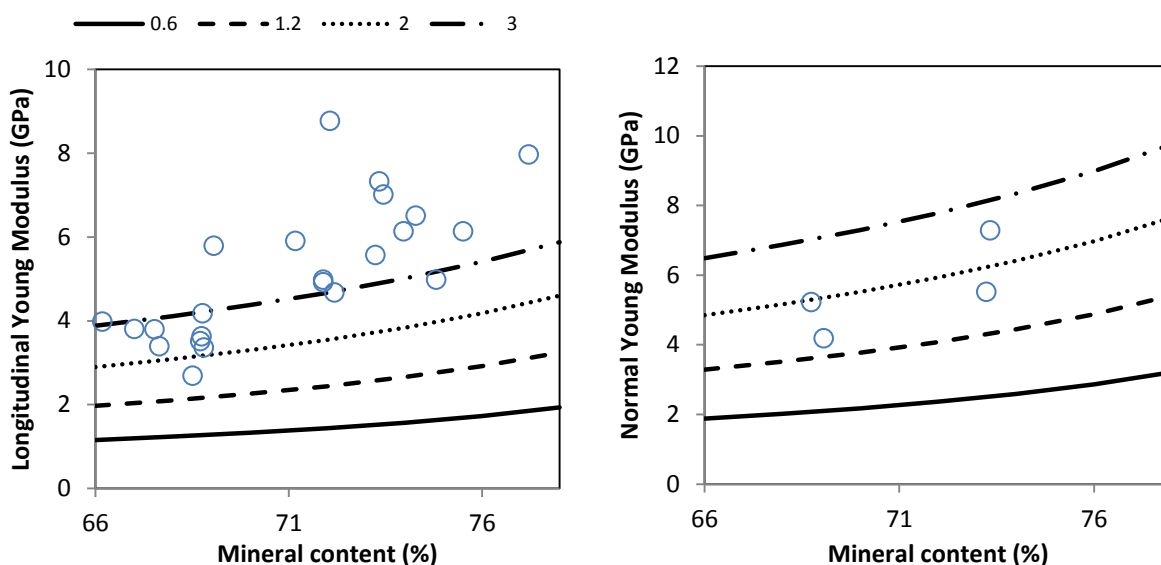


Fig. 7.10- Influence du module de Young des protéines dans la matrice minérale sur les modules élastiques de la cuticule. Les modules de Young utilisés sont 0.6, 1.2, 2 et 3 GPa. Les résultats des simulations sont comparés aux résultats expérimentaux de Nikolov et al. (2011) (cercle).

- Influence de la fraction volumique des fibres F

Pareillement aux nanofibrilles de chitine, les distances séparant les fibres F dans le stratifié conditionnent la valeur de la fraction volumique f_F . Prenant en compte la géométrie cylindrique des fibres et la distance de séparation minimale 20nm (Bouligand, 1972), la fraction volumique maximale des fibres est estimée à 0.23. Considérant une distance de séparation maximale de 35 nm, la fraction volumique minimale des fibres vaut 0.13. Les modules élastiques macroscopiques obtenus pour ces deux valeurs f_F sont confondus (7.11)

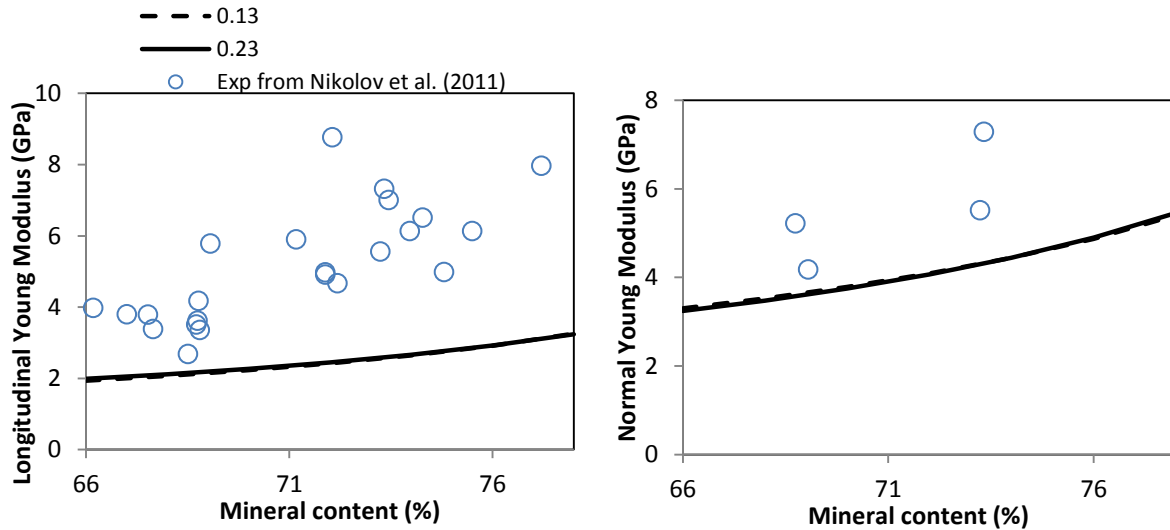


Fig. 7.11- Influence de la fraction volumique des fibres F sur les modules élastiques de la cuticule.

- Influence de la fraction volumique des pores

Chez le homard américain, les pores occupent 30% de la cuticule. Sur la figure (7.12) sont présentés les résultats des simulations pour 20, 30 et 40% de pores. Il est normal, que la cuticule avec le moins de pores possède les modules élastiques les plus élevés. Le modèle multiéchelles est sensible au paramètre ϕ_c , toutefois, la considération de 20% seulement de pores améliore les résultats des modules élastiques de la cuticule mais ils restent quand-même loin des résultats expérimentaux.

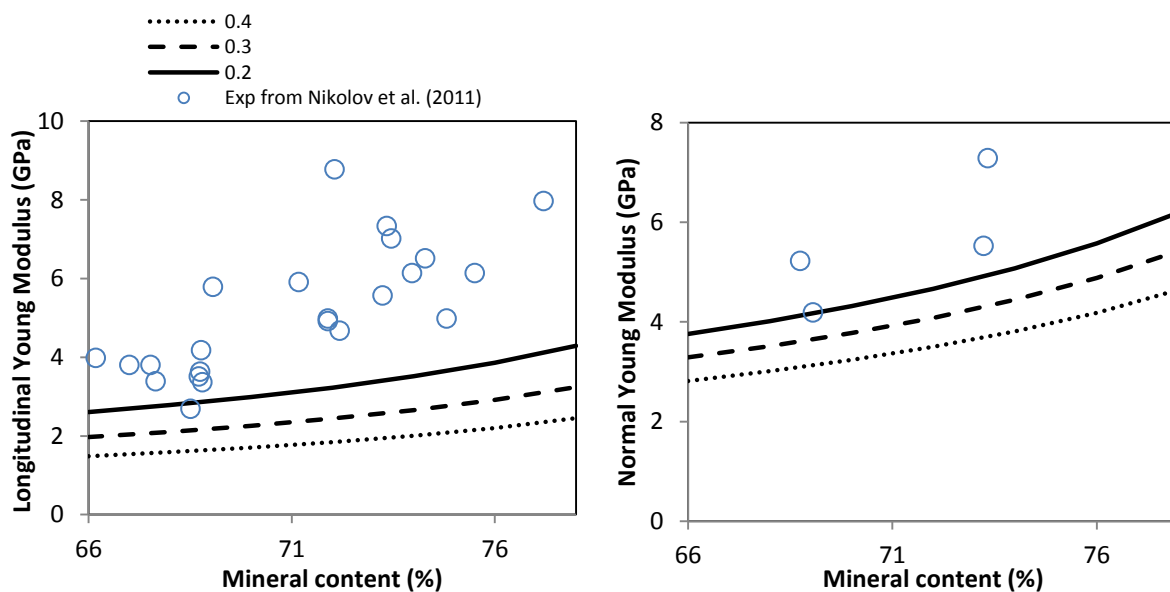


Fig. 7.12- Influence de la fraction volumique des pores, ϕ_c sur les résultats des modules élastiques de la cuticule.

7.3 Conclusion

Nous avons montré dans ce chapitre les résultats des simulations pour les approches MA1, MA2, UB et LB. Les modules élastiques de la cuticule sont sous-estimés par MA1 comparés aux données expérimentales. Par contre les approches MA2 et UB surestiment les propriétés élastiques de la cuticule et les résultats obtenus par LB constituent bien une borne inférieure par rapport aux autres modèles. L'utilisation de l'approximation de Torquato (1998) au niveau d'échelle IIIB pour homogénéiser la matrice minérale-protéinique améliore spectaculairement les résultats du modèle. Toutefois, ce n'est vrai que lorsque les sphères ACC sont considérées pénétrables. La considération de l'empilement non pénétrable nous a été difficile en raison des fractions volumiques importantes des sphères. Nous avons étudié également la sensibilité du modèle à certains paramètres multiéchelles de la cuticule. Où l'on distingue la forte influence du module élastique des protéines dans la matrice minérale sur les modules élastiques de la cuticule. Par ignorance de la valeur réelle du module élastique des protéines, il a été estimé par 1.2 GPa dans les travaux de Nikolov et al. (2011) car cette valeur permettait de corrélérer les résultats de leur modèle aux données expérimentales. On rappelle que les auteurs ont utilisé l'approximation de Torquato au niveau d'échelle IIIb. Cependant, pour cette valeur les résultats de notre modèle sont sous-estimés et nous constatons que pour des valeurs supérieures les résultats sont améliorés. Toutefois, la valeur du module de Young des protéines qui permet de corrélérer les modules élastiques longitudinaux aux données expérimentales ne l'est pas pour les modules transverses. Pour remédier à cela, nous soupçonnons l'existence d'interfaces à certaines échelles de la cuticule qui pourraient améliorer les résultats du modèle.

En résumé de ce chapitre, nous avons présenté l'évolution multiéchelles des constantes élastiques des composants de la cuticule sur la figure (7.13) et nous proposons d'incorporer et d'étudier l'effet des interfaces -à certaines échelles- sur les propriétés élastiques macroscopiques dans le chapitre suivant.

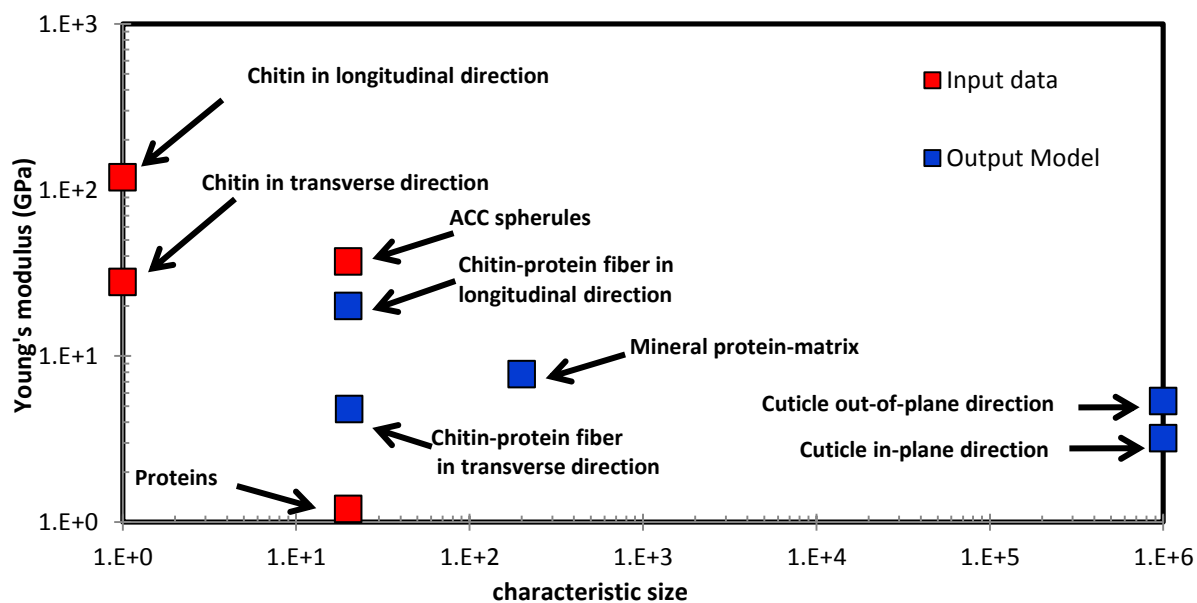


Fig. 7.13- Constantes élastiques des composants de la cuticule identifiées (en rouge) et calculées (en bleu) sont présentées en fonction de leur échelle correspondante.

8 Prise en compte des interfaces à certaines échelles de la cuticule

Nous assumons l'existence d'une troisième phase, appelée interphase, entre la matrice et les renforts aux niveaux d'échelles IIIa, entre les nanofibrilles de chitine et les protéines, IIIb, entre les sphères ACC et la matrice protéinique et IV, entre les fibres F et la matrice-protéinique MP. Considérant les interphases couvrant les renforts-de même forme que les renforts-, le modèle d'homogénéisation que nous utilisons pour prendre en compte ces interphases est le modèle de l'inclusion-double (Hori and Nemat-Nasser, 1993). Par conséquent les tenseurs élastiques des fibres F, de la matrice minérale-protéinique et du stratifié sont modifiés par rapport à ceux donnés dans le chapitre 2. Les propriétés élastiques de l'interphase sont choisies intermédiaires à celles de la matrice et aux renforts. Dans un premier temps, il est judicieux d'étudier l'effet singulier de l'interphase à une échelle donnée sur les propriétés élastiques de la cuticule avant de conclure sur la nécessité de combiner certaines interphases.

8.1 Interphase entre les nanofibrilles de chitine et les protéines

On considère qu'il existe une interface entre les nanofibrilles de chitine et les protéines. Cette interface est modélisée en étant une phase intermédiaire (interphase) enveloppant les nanofibrilles de chitine. Par conséquent, elle a la même forme que les nanofibrilles c.-à-d. elle est cylindrique. Le tenseur élastique effectif des fibres F donné dans la section (6.2.1) est modifié par la présence de l'interphase qui possède à son tour des propriétés élastiques distinctes des nanofibrilles et des protéines. On suppose que l'interphase possède des constantes élastiques intermédiaires à celles des protéines et des nanofibrilles de chitine. Le tenseur élastique qu'on donne à l'interphase obéit à la relation suivante :

$$C_I^{IIIa} = r_1^{IIIa} C_{CH} \quad \text{ou} \quad C_I^{IIIa} = r_2^{IIIa} C_{FP} \quad (8.1)$$

On note que les nanofibrilles de chitine sont de comportement orthorhombique et les protéines sont de comportement isotrope. Pour cette raison, nous avons défini les deux paramètres r_I^{IIIa} et r_2^{IIIa} qui sont choisis de sorte que le tenseur élastique de l'interphase C_I^{IIIa} soit toujours supérieur à C_{FP} et inférieur à C_{CH} . Lorsque r_I^{IIIa} est considéré, C_I^{IIIa} est orthorhombique et lorsque r_2^{IIIa} est considéré alors C_I^{IIIa} est isotrope. La fraction volumique de référence des protéines f_{FP} est maintenue constante et nous ajustons la fraction volumique des nanofibrilles de chitine de sorte que $f_{CH} + f_I^{IIIa} + f_{FP} = 1$. Le paramètre f_I^{IIIa} correspond à la fraction volumique de l'interphase considérée au niveau IIIa. Le tenseur élastique de l'inclusion double {interphase + nanofibrilles de chitine} homogénéisé (Hori et Nemat-Nasser) qu'on note C_{DI}^{IIIa} est de la forme

$$C_{DI}^{IIIa} = C_{FP} : (I + [S^{DI_IIIa} - I] : \Phi^{DI_IIIa}) : (I + S^{DI_IIIa} : \Phi^{DI_IIIa})^{-1} \quad (8.2)$$

où

$$\Phi^{DI_IIIa} = f_I^{IIIa} \Phi^{CH} + (1 - f_I^{IIIa}) \Phi^{I_IIIa}$$

$$\Phi^{CH} = - \left[(S^{CH} + E^1) + \Delta S : \left(S^{CH} - \frac{f_I^{IIIa}}{1-f_I^{IIIa}} \Delta S + E^2 \right)^{-1} : \left(S^{CH} - \frac{f_I^{IIIa}}{1-f_I^{IIIa}} \Delta S + E^1 \right) \right]^{-1} \quad (8.3)$$

$$\Phi^{I_IIIa} = - [\Delta S + (S^{CH} + E^1) : \left(S^{CH} - \frac{f_I^{IIIa}}{1-f_I^{IIIa}} \Delta S + E^1 \right)^{-1} : \left(S^{CH} - \frac{f_I^{IIIa}}{1-f_I^{IIIa}} \Delta S + E^2 \right)]^{-1}$$

et

$$E^1 = (C_{CH} - C_{FP})^{-1} : C_{FP}$$

$$E^2 = (C_I^{IIIa} - C_{FP})^{-1} : C_{FP} \quad (8.4)$$

$$\Delta S = S^{DI_IIIa} - S^{CH}$$

Les tenseurs S^{DI_IIIa} , S^{CH} correspondent respectivement aux tenseurs d'Eshelby de l'inclusion double et des nanofibrilles de chitine. Le tenseur élastique des fibres F devient alors

$$C_F^{MT} = C_{FP} + (1 - f_{FP})(C_{DI}^{IIIa} - C_{FP}):A_{DI}^{IIIa}:\{f_{FP}I + (1 - f_{FP})A_{DI}^{IIIa}\} \quad (8.5)$$

où A_{DI}^{IIIa} est le tenseur de localisation de l'inclusion double défini par

$$A_{DI}^{IIIa} = [I + S^{DI_IIIa}:(C_{FP})^{-1}:(C_{DI}^{IIIa} - C_{FP})]^{-1} \quad (8.6)$$

8.2 Interphase entre la matrice protéinique et les sphères ACC

Par analogie au niveau IIIa, nous considérons l'existence d'une interface/interphase entre la matrice protéinique et les sphères ACC. L'interphase est de forme sphérique couvrant les sphères et possédant des propriétés élastiques intermédiaires aux protéines et aux sphères ACC. Sachant que les protéines et les sphères ACC sont isotropes, l'interphase l'est aussi et le tenseur élastique qu'on lui attribue dépend seulement du paramètre r_1^{IIIb} , il est de la forme

$$C_I^{IIIb} = r_1^{IIIb} C_{PM} \quad (8.7)$$

Le tenseur élastique de l'inclusion double {interphase + sphères ACC} est de la forme

$$C_{DI}^{IIIb} = C_{PM}:(I + [S^{DI_IIIb} - I]:\Phi^{DI_IIIb}): (I + S^{DI_IIIb}:\Phi^{DI_IIIb})^{-1} \quad (8.8)$$

où

$$\begin{aligned} \Phi^{DI_IIIb} &= f_I^{IIIb} \Phi^{ACC} + (1 - f_I^{IIIb}) \Phi^{I_IIIb} \\ \Phi^{ACC} &= -[(S^{ACC} + E^1) + \Delta S: \left(S^{ACC} - \frac{f_I^{IIIb}}{1 - f_I^{IIIb}} \Delta S + E^2 \right)^{-1} : (S^{ACC} \\ &\quad - \frac{f_I^{IIIb}}{1 - f_I^{IIIb}} \Delta S + E^1)]^{-1} \\ \Phi^{I_IIIb} &= -[\Delta S + (S^{ACC} + E^1) \left(S^{ACC} - \frac{f_I^{IIIb}}{1 - f_I^{IIIb}} \Delta S + E^1 \right)^{-1} (S^{ACC} \\ &\quad - \frac{f_I^{IIIb}}{1 - f_I^{IIIb}} \Delta S + E^2)]^{-1} \end{aligned} \quad (8.9)$$

et

$$\begin{aligned} E^1 &= (C^{ACC} - C_{PM})^{-1}:C_{PM} \\ E^2 &= (C_I^{IIIb} - C_{PM})^{-1}:C_{PM} \end{aligned} \quad (8.10)$$

$$\Delta S = S^{DI_IIIb} - S^{ACC}$$

S^{ACC} , S^{DI_IIIb} sont les tenseurs d'Eshelby des sphères ACC et de l'inclusion double, f_I^{IIIb} est la fraction volumique de l'interphase dans l'inclusion double. Le tenseur élastique de la matrice minérale protéinique devient

$$C_{MP}^{MT} = C_{PM} + (1 - f_{PM})[(C_{DI}^{IIIb} - C_{PM}) : A_{DI}^{IIIb}] : [f_{PM}I + (1 - f_{PM})A_{DI}^{IIIb}]^{-1} \quad (8.11)$$

où

$$A_{DI}^{IIIb} = [I + S^{DI_IIIb} : (C_{PM})^{-1} : (C_{DI}^{IIIb} - C_{PM})]^{-1} \quad (8.12)$$

8.3 Interphase entre les fibres F et la matrice minérale-protéinique

On considère une interphase entre les fibres F et la matrice minérale-protéinique. Elle couvre les fibres F et possèdent des propriétés élastiques intermédiaires aux fibres et à la matrice. Nous rappelons que les fibres sont anisotropes et donc nous prenons soin à ce que les composantes du tenseur élastique de l'interphase soient toujours comprises entre celles du tenseur élastique des fibres et de la matrice MP. Pour cette raison nous optons pour les deux cas de figure donnés dans les équations (8.13) et (8.14).

$$C_I^{IV}(1,1) = r_1^{IV} C_{MP}(1,1) ; \quad (8.13)$$

$$C_I^{IV}(i,j) = r_2^{IV} C_F(i,j) \forall (i,j = 1,2,3 / i \neq 1 \cup j \neq 1)$$

et

$$C_I^{IV}(1,1) = r_1^{IV} C_{MP}(1,1) ; \quad (8.14)$$

$$C_I^{IV}(i,j) = r_3^{IV} C_{MP}(i,j) \forall (i,j = 1,2,3 / i \neq 1 \cup j \neq 1)$$

Le tenseur élastique de l'inclusion double {interphase + fibre} est

$$C_{DI}^{IV} = C_{MP} : (I + [S^{DI_IV} - I] : \Phi^{DI_IV}) : (I + S^{DI_IV} : \Phi^{DI_IV})^{-1} \quad (8.15)$$

où

$$\Phi^{DI_IV} = f_I^{IV} \Phi^F + (1 - f_I^{IV}) \Phi^{I_IV} \quad (8.16)$$

$$\Phi^F = -[(S^F + E^1) + \Delta S : \left(S^F - \frac{f_I^{IV}}{1 - f_I^{IV}} \Delta S + E^2 \right)^{-1} : (S^F - \frac{f_I^{IV}}{1 - f_I^{IV}} \Delta S + E^1)]^{-1}$$

$$\Phi^{I-IV} = -[\Delta S + (S^F + E^1) : \left(S^F - \frac{f_I^{IV}}{1 - f_I^{IV}} \Delta S + E^1 \right)^{-1} : (S^F - \frac{f_I^{IV}}{1 - f_I^{IV}} \Delta S + E^2)]^{-1}$$

et

$$E^1 = (C^F - C_{MP})^{-1} : C_{MP}$$

$$E^2 = (C_I^{IV} - C_{MP})^{-1} : C_{MP} \quad (8.17)$$

$$\Delta S = S^{DI-IV} - S^F$$

S^{DI-IV} et S^F sont les tenseurs d'Eshelby de l'inclusion double et des fibres, f_I^{IV} est la fraction volumique de l'interphase dans l'inclusion double. Le tenseur élastique du stratifié est

$$C_P^{MT} = C_{MP} + (1 - f_{MP}) [(C_{DI}^{IV} - C_{MP}) : A_{DI}^{IV}] : [f_{MP} I + (1 - f_{MP}) A_{DI}^{IV}]^{-1} \quad (8.18)$$

où

$$A_{DI}^{IV} = [I + S^{DI-IV} : (C_{MP})^{-1} : (C_{DI}^{IV} - C_{MP})]^{-1} \quad (8.19)$$

8.4 Effet des interphases

Dans cette section, on présente les résultats du modèle multiéchelles incorporant les interphases aux niveaux IIIa, IIIb et IV. Dans un premier temps il est judicieux d'étudier l'effet singulier de l'interphase à une échelle donnée sur les propriétés élastique de la cuticule.

8.4.1 Effet de l'interphase au niveau IIIa

Le modèle MA1 est modifié par l'incorporation de l'interphase au niveau d'échelle IIIa, entre les nanofibrilles de chitine et les protéines. Sur la figure (8.1) sont tracés les modules élastiques de la cuticule pour différentes valeurs des modules élastiques et de fraction volumique de l'interphase. Les résultats sont confondus avec les résultats du modèle MA1 (sans l'interphase) même lorsque le tenseur élastique de l'interphase est 1000 fois plus grand que celui des protéines. Cependant, on constate une légère amélioration des résultats lorsque le tenseur élastique de l'interphase est lié à celui des nanofibrilles de chitine. Ceci n'est vrai que pour de très importantes constantes élastiques et de fortes fractions volumiques de l'interphase (Fig.8.1e). Par ailleurs, les résultats obtenus par l'incorporation de l'interphase à cette échelle sous-estiment toujours les modules élastiques de la cuticule. En

conclusion, la considération d'une interphase à ce niveau d'échelle ne peut expliquer la sous-estimation des propriétés élastiques macroscopiques.

8.4 Effet des interphases

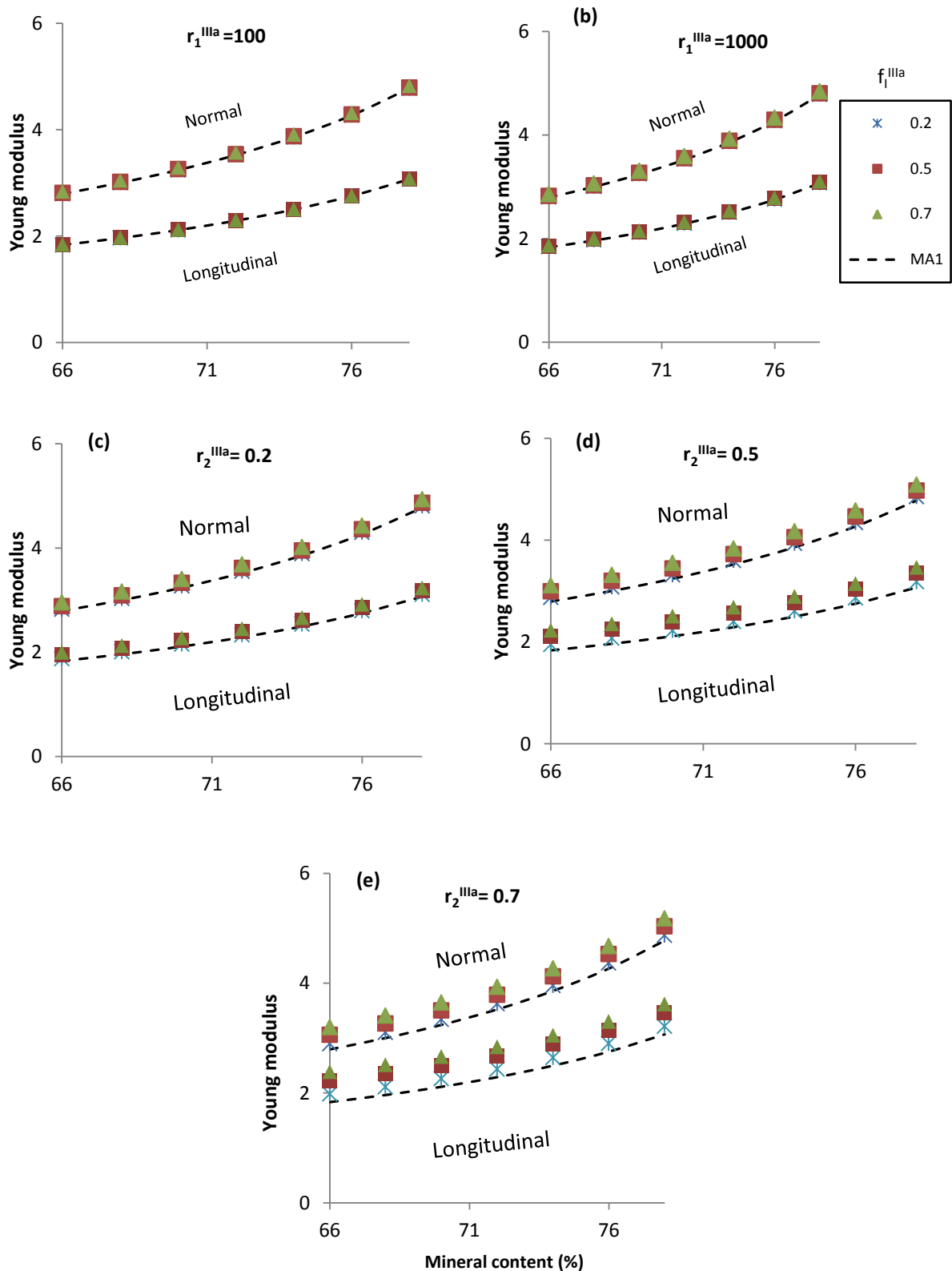


Fig. 8.1- Modules élastiques de la cuticule (GPa) estimés en incorporant l'interphase au niveau IIIa. Le paramètre f_I^{IIIa} correspond à la fraction volumique de l'interphase, les paramètres r_1^{IIIa} et r_2^{IIIa} sont définis respectivement par : $C_I^{IIIa} = r_1^{IIIa} C_{CH}$ et $C_I^{IIIa} = r_2^{IIIa} C_{FP}$.

8.4.2 Effet de l'interphase au niveau IIIb

Les résultats du modèle incorporant l'interphase au niveau IIIb, -entre les sphères ACC et la matrice protéinique- sont présentés sur la figure (Fig. 8.2). Contrairement au niveau IIIa, l'effet de l'interphase au niveau IIIb est bien distingué. On remarque une amélioration spectaculaire des propriétés élastiques de la cuticule par rapport au modèle MA1 lorsque l'interphase possède certaines propriétés physiques : les modules élastiques de la cuticule augmentent avec les modules élastiques et la fraction volumique de l'interphase. Le couple des valeurs des modules élastiques et des fractions volumiques de l'interphase ($r_1^{IIIb} = 10$, $f_I^{IIIb} = 0.2$) et ($r_1^{IIIb} = 20$, $f_I^{IIIb} = 0.2$) donnent des modules élastiques longitudinaux qui corrént avec les données expérimentales. Par contre, ces couples de valeurs surestiment les modules élastiques transverses : une bonne corrélation est donnée par le couple ($r_1^{IIIb} = 4$, $f_I^{IIIb} = 0.2$).

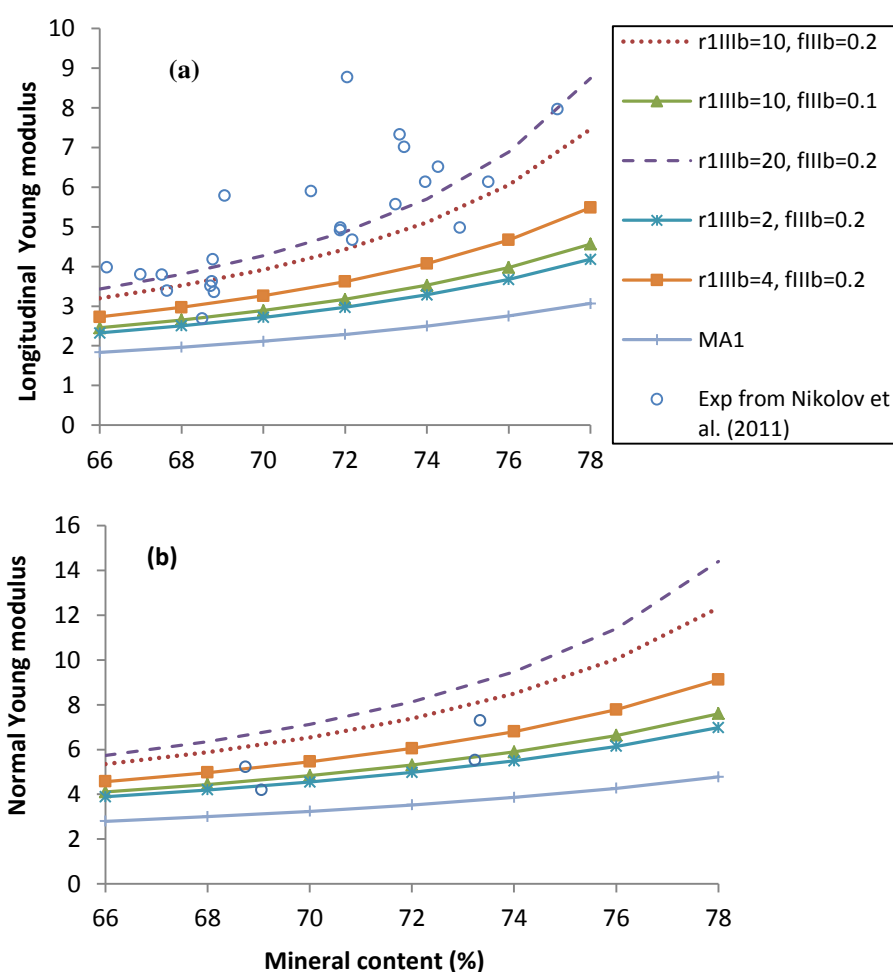


Fig. 8.2- Modules élastiques de la cuticule (GPa) estimés en incorporant l'interphase au niveau IIIb. Le paramètre f_I^{IIIb} correspond à la fraction volumique de l'interphase, r_1^{IIIb} est défini par : $C_I^{IIIb} = r_1^{IIIb} C_{PM}$. Les protéines PM et les sphères ACC sont tous les deux isotropes, $E_{ACC}/E_{PM} = 31$.

8.4.3 Effet de l'interphase au niveau IV

Les résultats du modèle incorporant l'interphase au niveau IV, entre les fibres F et la matrice minérale protéinique sont présentés dans les figures (8.3, 8.4 et 8.5). Tout d'abord, on présente dans la figure (8.3) les modules élastiques de la cuticule modifiés par la considération de l'interphase lorsque son tenseur élastique correspond au premier cas de figure défini dans l'équation (8.13). Lorsque $r_1^{IV} = 1.5$ et $r_2^{IV} = 120$, les modules élastiques longitudinaux de la cuticule sont légèrement modifiés-en fonction de la fraction volumique de l'interphase- comparés au modèle MA1 (Fig. 8.3a). Par contre, les modules transverses de la cuticule diminuent avec la fraction volumique de l'interphase (Fig. 8.3 b). Pour les valeurs $r_2^{IV} = 80$ et $f_I^{IV} = 0.2$, les modules élastiques transverses sont aussi inférieurs à ceux du modèle MA1. Les résultats sont confondus pour les différentes valeurs du paramètre r_1^{IV} (Fig. 8.3c et d). Sur les figures (8.4 et 8.5) sont présentés les modules élastiques de la cuticule modifiés par la considération de l'interphase ayant les propriétés élastiques du deuxième cas de figure : le tenseur élastique défini dans l'équation (8.14). Les constantes élastiques de l'interphase sont liées à celles de la matrice MP par l'intermédiaire des paramètres r_1^{IV} et r_3^{IV} . Les résultats obtenus pour ce deuxième cas de figure, sont en bon accord avec les résultats obtenus pour le premier cas de figure. On remarque que les modules élastiques transverses de la cuticule sont inférieurs ou égales à ceux du modèle MA1 selon les valeurs attribuées aux paramètres r_3^{IV} et f_I^{IV} : les modules élastiques transverses sont confondus avec MA1 lorsque l'interphase considérée possède des propriétés élastiques proches de la matrice MP. Quant aux modules longitudinaux, ils sont légèrement améliorés avec la fraction volumique de l'interphase. En conclusion, l'effet de l'interphase à ce niveau d'échelle est non négligeable, les modules élastiques transverses macroscopiques sont affectés par les propriétés élastiques et la fraction volumique de l'interphase. Ceci pourrait être exploité dans l'effet combiné des interphases à l'échelle IIIb et IV et pourrait corrélérer cette fois-ci les modules élastiques longitudinaux et transverses en même temps..

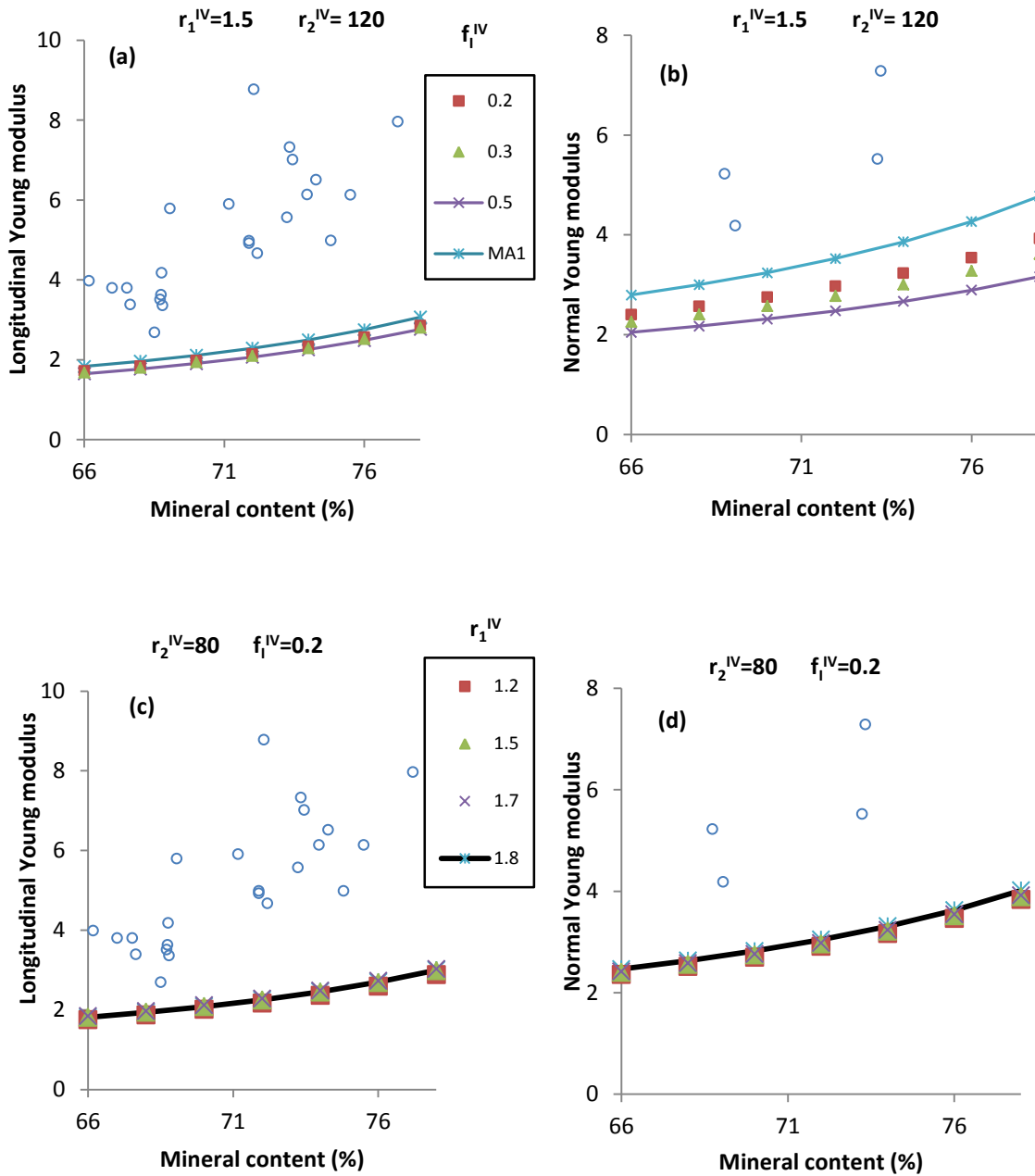


Fig. 8.3- Modules élastiques de la cuticule (GPa) estimés en considérant l'interphase au niveau IV. Le paramètre f_1^{IV} correspond à la fraction volumique de l'interphase, r_1^{IV} et r_2^{IV} sont respectivement définis par : $C_I^{IV}(1,1) = r_1^{IV} C_{MP}(1,1)$ et $C_I^{IV}(i,j) = r_2^{IV} C_F(i,j)$ pour $(i,j = 1,2,3/i \neq 1 \cup j \neq 1)$. Les données expérimentales de Nikolov et al. (2011) sont présentées par des cercles. La légende utilisée pour les modules élastiques longitudinaux est valable pour les modules transverses correspondants.

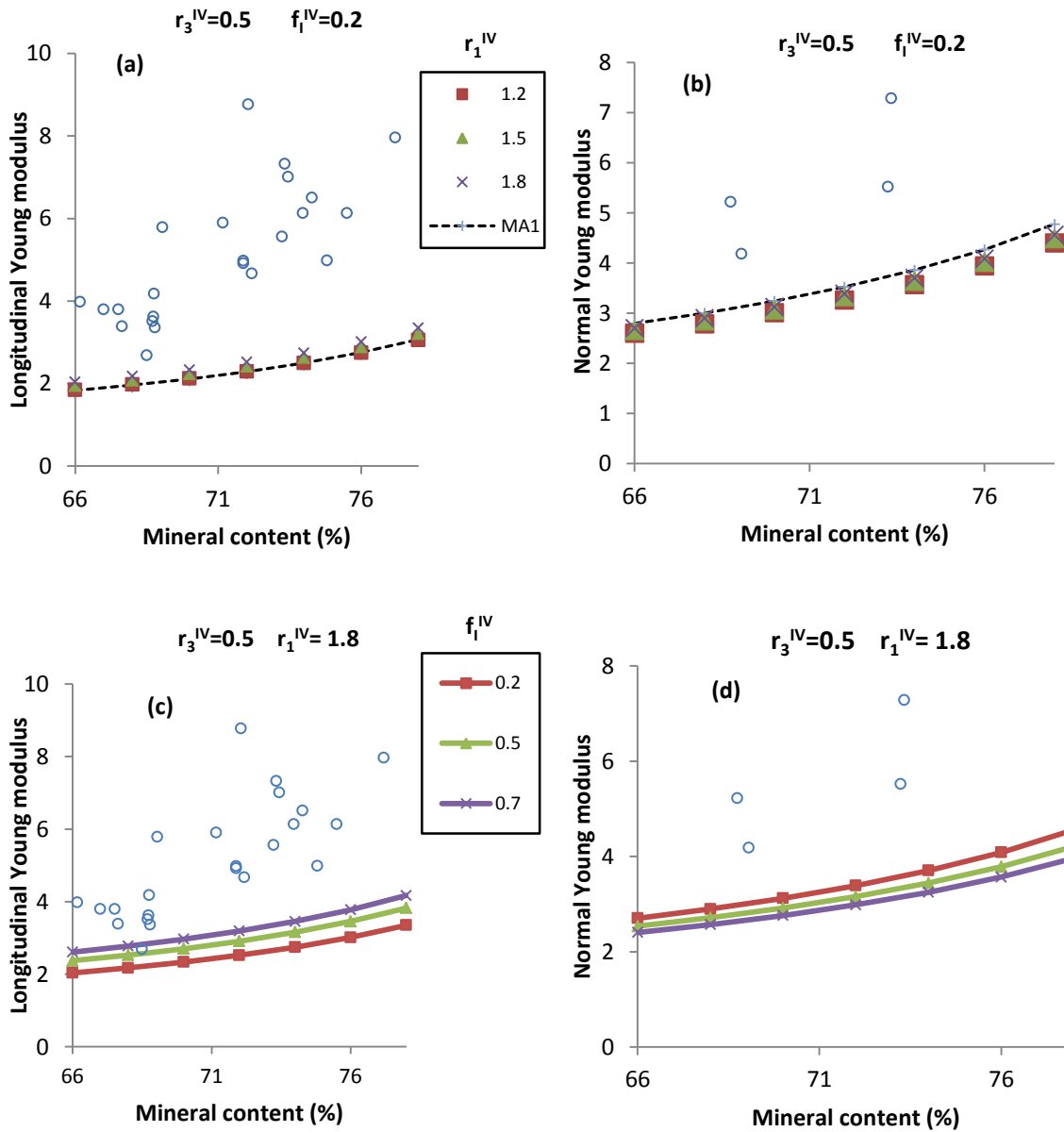


Fig. 8.4- Modules élastiques de la cuticule (GPa) estimés en considérant l'interphase au niveau IV. Le paramètre f_1^{IV} correspond à la fraction volumique de l'interphase, r_1^{IV} et r_3^{IV} sont respectivement définis par : $C_I^{IV}(1,1) = r_1^{IV} C_{MP}(1,1)$ et $C_I^{IV}(i,j) = r_3^{IV} C_{MP}(i,j)$ pour $(i,j = 1,2,3 / i \neq 1 \cup j \neq 1)$. Les données expérimentales de Nikolov et al. (2011) sont présentées par des cercles. La légende utilisée pour les modules élastiques longitudinaux est valable pour les modules transverses correspondants.

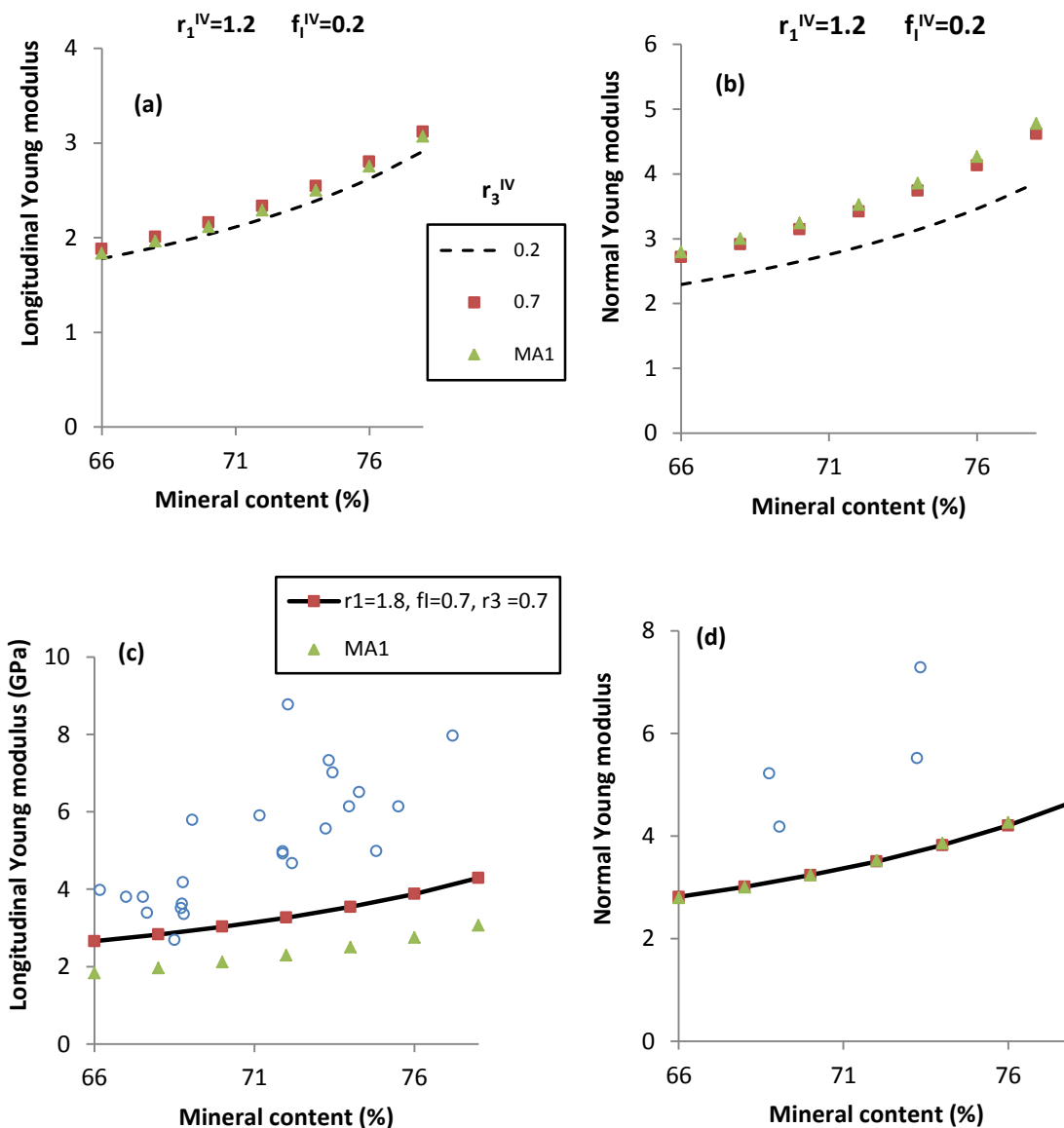


Fig. 8.5- Modules élastiques de la cuticule (GPa) estimés en considérant l'interphase au niveau IV. Le paramètre f_1^{IV} correspond à la fraction volumique de l'interphase, r_1^{IV} et r_3^{IV} sont respectivement définis par : $C_I^{IV}(1,1) = r_1^{IV} C_{MP}(1,1)$ et $C_I^{IV}(i,j) = r_3^{IV} C_{MP}(i,j)$ pour $(i,j = 1,2,3/i \neq 1 \cup j \neq 1)$. Les données expérimentales de Nikolov et al. (2011) sont présentées par des cercles. La légende utilisée pour les modules élastiques longitudinaux est valable pour les modules transverses correspondants.

8.4.4 Effet combiné des interphases multiéchelles

Après avoir étudié l'effet singulier de chaque interphase sur les propriétés élastiques de la cuticule, nous étudions l'effet combiné des interphases multiéchelles. Etant donné que le modèle est insensible à la considération de l'interphase au niveau IIIa. Seules les interphases aux niveaux IIIb et IV sont considérées. La prise en compte de l'interphase au niveau IIIb permet d'améliorer les résultats du modèle MA1. Toutefois, les valeurs des paramètres de l'interphase qui permettent d'avoir la meilleure corrélation des modules élastiques longitudinaux ne le sont pour les modules transverses, ces derniers sont surestimés. La considération de l'interphase au niveau IV, permet de réduire les modules élastiques transverses de la cuticule pour certaines valeurs des modules élastiques transverses et de fraction volumique de l'interphase. On présente dans les figures (8.6 et 8.7) les résultats du modèle prenant en compte les interphases aux niveaux IIIb et IV. Les résultats de la figure (8.6) sont calculés en utilisant les modules élastiques et la fraction volumique de l'interphase au niveau IIIb qui corrént le mieux avec les modules élastiques transverses macroscopiques ($r_1^{IIIb} = 4$ et $f_I^{IIIb} = 0.2$). On remarque que les modules élastiques longitudinaux de la cuticule obtenus en considérant seulement l'interphase au niveau IIIb présentés aussi sur la figure (WTO I at IV qui désigne « WithOut Interphase at IV ») sont améliorés avec les modules élastiques transverses et la fraction volumique de l'interphase au niveau IV. On note une bonne corrélation des modules élastiques longitudinaux et transverses de la cuticule pour les valeurs $r_1^{IV} = 1.5$, $r_3^{IV} = 0.7$ et $f_I^{IV} = 0.7$. La considération de l'interphase au niveau IV permet d'améliorer les modules élastiques longitudinaux de la cuticule sans modifier ses modules transverses.

Les résultats de la figure (8.7) sont obtenus en utilisant pour l'interphase IIIb les valeurs $r_1^{IIIb} = 10$ et $f_I^{IIIb} = 0.2$ qui donnent une bonne corrélation des modules élastiques longitudinaux (WTO I at IV). On remarque que les modules élastiques transverses de la cuticule sont améliorés par la considération de l'interphase au niveau IV pour les valeurs $r_1^{IV} = 1.5$, $r_3^{IV} = 0.2$ et $f_I^{IV} = 0.2$ (8.6b) ou encore pour les valeurs $r_1^{IV} = 1.5$, $r_3^{IV} = 0.5$ et $f_I^{IV} = 0.5$ (8.7d). En conclusion, la considération des interphases aux niveaux IIIb et IV s'avère utile dans la reconstruction des propriétés élastiques de la cuticule, ce qui pourrait expliquer la sous-estimation des propriétés élastiques de la cuticule par le modèle MA1.

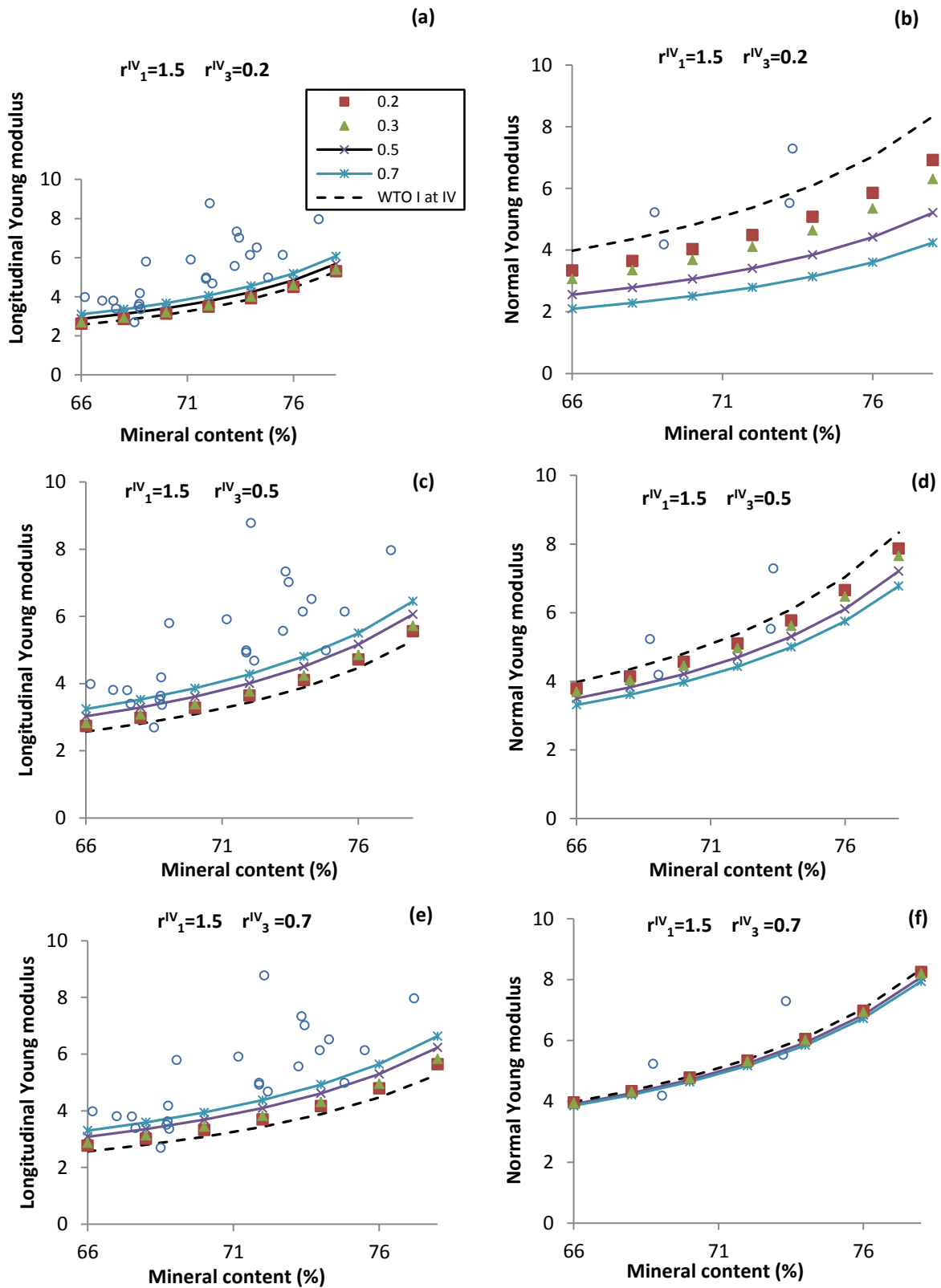


Fig. 8.6- Modules élastiques de la cuticule (GPa) estimés pour les cas suivants : 1) en considérant les interphases aux niveaux IIIb et IV, 2) en considérant l'interphase seulement au niveau IIIb (WTO I at IV). Les données expérimentales de Nikolov et al. (2011) sont présentées par des cercles. La légende utilisée pour les modules élastiques longitudinaux (a) est valable pour les autres courbes. Ici, les paramètres r_1^{IIIb} et f_I^{IIIb} sont 4 et 0.2, respectivement.

8.4 Effet des interphases

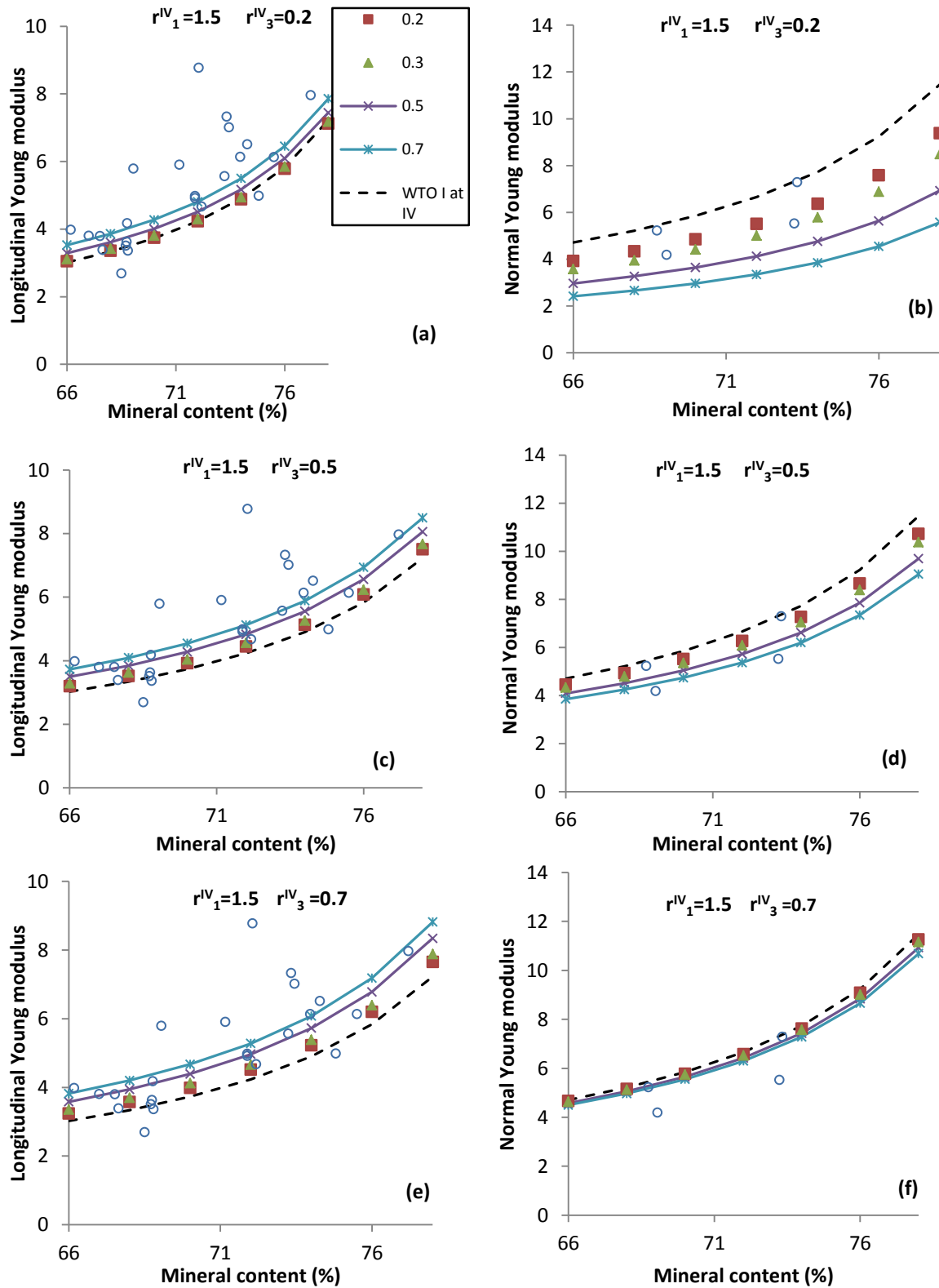


Fig. 8.7- Modules élastiques de la cuticule (GPa) estimés pour les cas suivants : 1) en considérant les interphases aux niveaux IIIb et IV, 2) en considérant l'interphase seulement au niveau IIIb (WTO I at IV). Les données expérimentales de Nikolov et al. (2011) sont présentées par des cercles. La légende utilisée pour les modules élastiques longitudinaux (a) est valable pour les autres courbes. Ici, les paramètres r_1^{IIIb} et f_1^{IIIb} sont 10 et 0.2, respectivement.

8.5 Conclusion

En se fondant sur les résultats médiocres du modèle MA1, nous avons proposé d'inclure des interphases multiéchelles dans notre modèle. Tout d'abord, nous avons montré l'effet singulier de l'interphase à un niveau d'échelle donné sur les propriétés élastiques macroscopiques. Il a été mis en évidence que le modèle est insensible à l'interphase au niveau IIIa. Par ailleurs, l'interphase au niveau IIIb permet d'améliorer les propriétés élastiques de la cuticule par rapport au MA1, toutefois, elle surestime les modules élastiques transverses de la cuticule. D'autre part l'interphase au niveau IV permet de diminuer les modules élastiques transverses de la cuticule. Il devient alors utile d'étudier l'effet combiné des interphases aux niveaux IIIb et IV. En conclusion, les modules élastiques de la cuticule sont moyennement améliorés par l'interphase au niveau IIIb où les valeurs des paramètres de l'interphase qui corrélerent les modules élastiques longitudinaux ne le sont pas pour les modules transverses de la cuticule. En effet, la prise en compte de l'interphase au niveau IV permet à la fois de corréler les modules élastiques longitudinaux et transverses de la cuticule aux données expérimentales. Nous avons montré que pour certaines propriétés de l'interphase (module élastique et fraction volumique), il est possible de corréler les propriétés élastiques macroscopiques estimées par le modèle multiéchelles à celles obtenues par expérimentation. Nous rappelons que les modules élastiques de l'interphase ont été choisis de sorte qu'il y est une continuité de propriétés élastiques entre la matrice et le renfort. Une hypothèse qui nous a permis de suivre l'évolution des modules élastiques longitudinaux et transverses macroscopiques en fonction de ceux de ou des interphases. Contrairement à l'étude paramétrique présentée dans le chapitre 7, où l'on fait varier les paramètres multiéchelles afin d'évaluer la réponse macroscopique, la considération des interphases au niveau IIIb et IV a permis d'améliorer à la fois les modules élastiques longitudinaux et transverses.

Par analogie à ce travail, nous pensons que l'existence d'éventuelles interfaces multiéchelles pourrait expliquer la défaillance de certains modèles vis-à-vis des données expérimentales et donc une exploration des interphases est fortement recommandée.

Bibliographie

- Abdel Rahman Mahmoud, R., 2010. Sur la construction d'un critère local de lésion vasculaire cérébrale à l'échelle microscopique par homogénéisation. Thèses de doctorat, Université de Strasbourg.
- Abdel Rahman, R., George, D., Baumgartner, D., Nierenberger, M., Rémond, Y., Ahzi, S., 2012. An asymptotic method for the prediction of the anisotropic effective elastic properties of the cortical vein: superior sagittal sinus junction embedded within a homogenized cell element. *J. Mech. Mater. Struct.* 7, 593–611.
- Aboudi, J., 1991. Mechanics of composite materials - A unified micromechanical approach. NASA STIRecon Tech. Rep. A 93, 29778.
- Addadi, L., Raz, S., Weiner, S., 2003. Taking Advantage of Disorder: Amorphous Calcium Carbonate and Its Roles in Biomineralization. *Adv. Mater.* 15, 959–970. doi:10.1002/adma.200300381
- Ahzi, S., Bahlouli, N., Makradi, A., Belouettar, S., 2007. Composite modeling for the effective elastic properties of semicrystalline polymers. *J. Mech. Mater. Struct.* 2, 1–21. doi:10.2140/jomms.2007.2.1
- Amani Hamedani, H., Baniassadi, M., Sheidaei, A., Pourboghra, F., Rémond, Y., Khaleel, M., Garmestani, H., 2014. Three-Dimensional Reconstruction and Microstructure Modeling of Porosity-Graded Cathode Using Focused Ion Beam and Homogenization Techniques. *Fuel Cells* 14, 91–95. doi:10.1002/fuce.201300170
- A Mikdam, A.M., 2010. Statistical continuum theory for the effective conductivity of fiber filled polymer composites: Effect of orientation distribution and aspect ratio. *Compos. Sci. Technol.* 70, 510–517. doi:10.1016/j.compscitech.2009.12.002

- Baniassadi, M., 2011. Development of a multiscale approach for the characterization and modeling of heterogeneous materials : application to polymer nanocomposites. Thèse de Doctorat, Université de Strasbourg.
- Baniassadi, M., Ahzi, S., Garmestani, H., Ruch, D., Remond, Y., 2012a. New approximate solution for N-point correlation functions for heterogeneous materials. *J. Mech. Phys. Solids* 60, 104–119. doi:10.1016/j.jmps.2011.09.009
- Baniassadi, M., Mortazavi, B., Hamedani, H.A., Garmestani, H., Ahzi, S., Fathi-Torbaghan, M., Ruch, D., Khaleel, M., 2012b. Three-dimensional reconstruction and homogenization of heterogeneous materials using statistical correlation functions and FEM. *Comput. Mater. Sci.* 51, 372–379. doi:10.1016/j.commatsci.2011.08.001
- Baniassadi, M., Safdari, M., Garmestani, H., Ahzi, S., Geubelle, P.H., Remond, Y., 2014. An optimum approximation of n-point correlation functions of random heterogeneous material systems. *J. Chem. Phys.* 140, 074905.
- Benveniste, Y., 1987. A new approach to the application of Mori-Tanaka's theory in composite materials. *Mech. Mater.* 6, 147–157. doi:10.1016/0167-6636(87)90005-6
- Boßelmann, F., Romano, P., Fabritius, H., Raabe, D., Epple, M., 2007. The composition of the exoskeleton of two crustacea: The American lobster *Homarus americanus* and the edible crab *Cancer pagurus*. *Thermochim. Acta, Chemical Thermodynamics and Thermal Analysis 13th CCCTTA 13th Chinese Conference on Chemical Thermodynamics and Thermal Analysis* 463, 65–68. doi:10.1016/j.tca.2007.07.018
- Bouligand, Y., 1972. Twisted fibrous arrangements in biological materials and cholesteric mesophases. *Tissue Cell* 4, 189–217. doi:10.1016/S0040-8166(72)80042-9
- Budiansky, B., 1965. On the elastic moduli of some heterogeneous materials. *J. Mech. Phys. Solids* 13, 223–227. doi:10.1016/0022-5096(65)90011-6
- Cherkaev, A.V., Lurie, K.A., Milton, G.W., 1992. Invariant Properties of the Stress in Plane Elasticity and Equivalence Classes of Composites. *Proc. R. Soc. Lond. Math. Phys. Eng. Sci.* 438, 519–529. doi:10.1098/rspa.1992.0123

- Christensen, R.M., Lo, K.H., 1979. Solutions for effective shear properties in three phase sphere and cylinder models. *J. Mech. Phys. Solids* 27, 315–330. doi:10.1016/0022-5096(79)90032-2
- Day, A.R., Snyder, K.A., Garboczi, E.J., Thorpe, M.F., 1992. The elastic moduli of a sheet containing circular holes. *J. Mech. Phys. Solids* 40, 1031–1051. doi:10.1016/0022-5096(92)90061-6
- Dewey, J.M., 1947. The Elastic Constants of Materials Loaded with Non-Rigid Fillers. *J. Appl. Phys.* 18, 578–581. doi:10.1063/1.1697691
- Doghri, I., 2000. *Mechanics of Deformable Solids: Linear, Nonlinear, Analytical and Computational Aspects*. Springer Science & Business Media.
- Dumont, J.P., Ladeveze, P., Poss, M., Remond, Y., 1987. Damage mechanics for 3-D composites. *Compos. Struct.* 8, 119–141.
- Eshelby, J.D., 1957. The determination of the elastic field of an ellipsoidal inclusion, and related problems. *Proc. R. Soc. Lond. Ser. Math. Phys. Sci.* 241, 376–396.
- Fabritius, H.-O., Sachs, C., Triguero, P.R., Raabe, D., 2009. Influence of Structural Principles on the Mechanics of a Biological Fiber-Based Composite Material with Hierarchical Organization: The Exoskeleton of the Lobster *Homarus americanus*. *Adv. Mater.* 21, 391–400.
- Giraud-Guille, M.-M., Chanzy, H., Vuong, R., 1990. Chitin crystals in arthropod cuticles revealed by diffraction contrast transmission electron microscopy. *J. Struct. Biol.* 103, 232–240. doi:10.1016/1047-8477(90)90041-A
- Hashin, Z., Shtrikman, S., 1963. A variational approach to the theory of the elastic behaviour of multiphase materials. *J. Mech. Phys. Solids* 11, 127–140. doi:10.1016/0022-5096(63)90060-7
- Hashin, Z., Shtrikman, S., 1962. On some variational principles in anisotropic and nonhomogeneous elasticity. *J. Mech. Phys. Solids* 10, 335–342. doi:10.1016/0022-5096(62)90004-2

- Hershey, A.V., 1954. The elasticity of an isotropic aggregate of anisotropic cubic crystals. *J. Appl. Mech.-Trans. ASME* 21, 236–240.
- Hill, R., 1965a. A self-consistent mechanics of composite materials. *J. Mech. Phys. Solids* 13, 213–222.
- Hill, R., 1965b. A self-consistent mechanics of composite materials. *J. Mech. Phys. Solids* 13, 213–222.
- Hill, R., 1965. Theory of mechanical properties of fibre-strengthened materials—III. self-consistent model. *J. Mech. Phys. Solids* 13, 189–198.
- Hill, R., 1952. The Elastic Behaviour of a Crystalline Aggregate. *Proc. Phys. Soc. Sect. A* 65, 349. doi:10.1088/0370-1298/65/5/307
- Hori, M., Nemat-Nasser, S., 1993. Double-inclusion model and overall moduli of multi-phase composites. *Mech. Mater.* 14, 189–206.
- Hyun, S., Torquato, S., 2000. Effective elastic and transport properties of regular honeycombs for all densities. *J. Mater. Res.* 15, 1985–1993.
- Kröner, E., 1958. Computation of the elastic constants of polycrystals from constants of single crystals. *Z Phys* 151, 504–518.
- Lhadi, S., Ahzi, S., Rémond, Y., Nikolov, S., Fabritius, H., 2013. Effects of homogenization technique and introduction of interfaces in a multiscale approach to predict the elastic properties of arthropod cuticle. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 23, 103–116. doi:10.1016/j.jmbbm.2013.04.003
- Madeo, A., George, D., Lekszycki, T., Nierenberger, M., Rémond, Y., 2012. A second gradient continuum model accounting for some effects of micro-structure on reconstructed bone remodelling. *Comptes Rendus Mécanique* 340, 575–589.
- Madeo, A., George, D., Rémond, Y., 2013. Second-gradient models accounting for some effects of microstructure on remodelling of bones reconstructed with bioresorbable materials. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* 16. doi:10.1080/10255842.2013.815856

- Mercier, S., Molinari, A., 2009. Homogenization of elastic–viscoplastic heterogeneous materials: Self-consistent and Mori-Tanaka schemes. *Int. J. Plast.* 25, 1024–1048. doi:10.1016/j.ijplas.2008.08.006
- Mikdam, A., Makradi, A., Ahzi, S., Garmestani, H., Li, D.S., Remond, Y., 2009a. A new approximation for the three-point probability function. *Int. J. Solids Struct.* 46, 3782–3787. doi:10.1016/j.ijsolstr.2009.07.004
- Mikdam, A., Makradi, A., Ahzi, S., Garmestani, H., Li, D.S., Remond, Y., 2009b. Effective conductivity in isotropic heterogeneous media using a strong-contrast statistical continuum theory. *J. Mech. Phys. Solids* 57, 76–86. doi:10.1016/j.jmps.2008.10.001
- Mikdam, A., Makradi, A., Koutsawa, Y., Belouettar, S., 2013. Microstructure effect on the mechanical properties of heterogeneous composite materials. *Compos. Part B Eng.* 44, 714–721. doi:10.1016/j.compositesb.2012.01.081
- Minke, R., Blackwell, J., 1978. The structure of α -chitin. *J. Mol. Biol.* 120, 167–181. doi:10.1016/0022-2836(78)90063-3
- Molinari, A., Ahzi, S., Kouddane, R., 1997. On the self-consistent modeling of elastic-plastic behavior of polycrystals. *Mech. Mater.* 26, 43–62. doi:10.1016/S0167-6636(97)00017-3
- Mori, T., Tanaka, K., 1973. Average stress in matrix and average elastic energy of materials with misfitting inclusions. *Acta Metall.* 21, 571–574.
- Mortazavi, B., 2013. Multiscale modeling of thermal and mechanical properties of nanostructured materials and polymer nanocomposites (phdthesis). Université de Strasbourg.
- Mortazavi, B., Baniassadi, M., Bardon, J., Ahzi, S., 2013. Modeling of two-phase random composite materials by finite element, Mori–Tanaka and strong contrast methods. *Compos. Part B Eng.* 45, 1117–1125.
- Mura, T., 1987. Isotropic inclusions, in: *Micromechanics of Defects in Solids, Mechanics of Elastic and Inelastic Solids*. Springer Netherlands, pp. 74–128.

- Neville, A.C., 1993. *Biology of Fibrous Composites: Development Beyond the Cell Membrane*. Cambridge University Press.
- Nguyen, H.G., 2008. *Approche micromécanique pour la modélisation du comportement élastoplastique des composites : applications aux mortiers de résine*. Cergy-Pontoise.
- Nierenberger, M., 2013. *Mécanique multiéchelles des parois vasculaires : expérimentation, imagerie, modélisation*. Thèse de Doctorat, Université de Strasbourg.
- Nierenberger, M., Rémond, Y., Ahzi, S., 2013a. A new multiscale model for the mechanical behavior of vein walls. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 23, 32–43. doi:10.1016/j.jmbbm.2013.04.001
- Nierenberger, M., Rémond, Y., Ahzi, S., Choquet, P., 2015. Assessing the three-dimensional collagen network in soft tissues using contrast agents and high resolution micro-CT: Application to porcine iliac veins. *C. R. Biol.* 338, 425–433. doi:10.1016/j.crvi.2015.04.009
- Nierenberger, M., Wolfram-Gabel, R., Decock-Catrin, S., Boehm, N., Rémond, Y., Kahn, J.-L., Ahzi, S., 2013b. Investigation of the human bridging veins structure using optical microscopy. *Surg. Radiol. Anat.* 35, 331–337.
- Nikolov, S., Fabritius, H., Petrov, M., Friák, M., Lymperakis, L., Sachs, C., Raabe, D., Neugebauer, J., 2011. Robustness and optimal use of design principles of arthropod exoskeletons studied by ab initio-based multiscale simulations. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 4, 129–145.
- Nikolov, S., Petrov, M., Lymperakis, L., Friák, M., Sachs, C., Fabritius, H.-O., Raabe, D., Neugebauer, J., 2010. Revealing the Design Principles of High-Performance Biological Composites Using Ab initio and Multiscale Simulations: The Example of Lobster Cuticle. *Adv. Mater.* 22, 519–526. doi:10.1002/adma.200902019
- Odegard, G.M., Gates, T.S., Wise, K.E., Park, C., Siochi, E.J., 2003. Constitutive modeling of nanotube-reinforced polymer composites. *Compos. Sci. Technol., Modeling and Characterization of Nanostructured Materials* 63, 1671–1687. doi:10.1016/S0266-3538(03)00063-0

- Raabe, D., Romano, P., Sachs, C., Fabritius, H., Al-Sawalmih, A., Yi, S.-B., Servos, G., Hartwig, H.G., 2006. Microstructure and crystallographic texture of the chitin–protein network in the biological composite material of the exoskeleton of the lobster *Homarus americanus*. *Mater. Sci. Eng. A* 421, 143–153.
- Reuss, A., 1929. Berechnung der Fließsgrenze von Mischkristallen auf Grund der Plastizitätsbedingung für Einkristalle. *ZAMM-J. Appl. Math. Mech. Für Angew. Math. Mech.* 9, 49–58.
- Rodriguez, E.K., Hoger, A., McCulloch, A.D., 1994. Stress-dependent finite growth in soft elastic tissues. *J. Biomech.* 27, 455–467.
- Sachs, C., 2008. Microstructure and mechanical properties of the exoskeleton of the lobster *Homarus americanus* as an example of a biological composite material. Universitätsbibliothek.
- S. Nemat-Nasser, M.L., 1996. Micromechanics: Overall Properties of Heterogeneous Materials. *J. Appl. Mech.* 63, 561–. doi:10.1115/1.2788912
- Torquato, S., 1998. Effective stiffness tensor of composite media: II. Applications to isotropic dispersions. *J. Mech. Phys. Solids* 46, 1411–1440.
- Torquato, S., 1991. Random Heterogeneous Media: Microstructure and Improved Bounds on Effective Properties. *Appl. Mech. Rev.* 44, 37–76. doi:10.1115/1.3119494
- Voigt, W., 1889. Ueber die Beziehung zwischen den beiden Elasticitätsconstanten isotroper Körper. *Ann. Phys.* 274, 573–587.
- Walpole, L.J., 1966. On bounds for the overall elastic moduli of inhomogeneous systems—II. *J. Mech. Phys. Solids* 14, 289–301. doi:10.1016/0022-5096(66)90025-1

Conclusion générale et perspectives

De nos jours, l'enjeu de la mécanobiologie ne cesse de grandir. On s'intéresse à la description des problèmes biophysiques d'un point de vue mécanique. Nous avons souhaité par cette thèse apporter une exploration mécanique de certains phénomènes biophysiques. D'une part, nous avons souhaité décrire la croissance des tumeurs solides par un modèle mécanique et étudier l'effet des contraintes exercées par le microenvironnement sur son développement. Et d'autre part reconstruire les propriétés mécaniques de la cuticule d'arthropode à partir de sa nano-microstructure et étudier l'effet des interfaces à certaines échelles. Par les deux exemples traités dans ce travail, nous avons montré le rôle important de la mécanique des milieux continus avec une approche multiéchelles dans des processus purement biologiques.

En ce qui concerne la croissance tumorale, nous nous sommes fondés sur l'hypothèse de continuité du tissu tumoral, une hypothèse employée fortement dans les modèles de la littérature. Le tissu est donc considéré capable de croître et de se déformer en obéissant aux lois de la mécanique des milieux continus. En négligeant les forces de volume et prenant en compte la quasi-statique de la croissance qui se fait sur des temps assez longs, l'équation d'équilibre est réduite à $\text{Div}P=0$. Le premier tenseur des contraintes de Piola-Kirchoff P est relié à la déformation du tissu tumoral par le moyen d'une loi de comportement. Là encore, nous nous sommes fondés sur les évidences de la littérature où des expérimentations montrent que le comportement du tissu tumoral est élastique. Comme la plupart des tissus mous, nous modélisons le tissu tumoral par une loi élastique non linéaire (hyperélastique). Jusqu'ici nous avons établi un lien entre les contraintes dans le sphéroïde et le tenseur gradient de la transformation F . En rappelant que la déformation du tissu est due à la croissance cellulaire, nous optons pour la décomposition multiplicative du tenseur gradient de transformation en deux contributions : une contribution élastique F^e et une autre contribution de croissance pure F^g . Cette approche a été étendue de la plasticité à la description de la croissance par Rodriguez et al. (1994). Nous définissons alors les trois configurations de référence, intermédiaire ou virtuelle et actuelle. La masse se produit seulement entre la configuration de référence et virtuelle par le moyen de l'échange possible avec l'extérieur. L'échange de masse

est mesuré par la variation de la concentration des nutriments. Cette dernière obéit à la première loi de la thermodynamique modifiée pour les systèmes ouverts.

Dans ce travail, nous avons considéré seulement la concentration de l'oxygène. On note qu'en réalité d'autres nutriments sont mis en jeu mais nous avons choisi dans un premier temps rendre le modèle ou le système d'équations différentielles ordinaires le plus simple possible.

Nous avons relié la contribution de croissance pure ($F^g = gI$) à la concentration de l'oxygène n par la relation établie empiriquement à partir des observations expérimentales. En outre, nous avons pris soin à ce que les paramètres du modèle reflètent le plus possible la réalité de la croissance en se fondant sur les expérimentations et les modèles précédents de la littérature.

Les solutions du système ont été présentées dans le chapitre quatre où l'on montre l'évolution du rayon du sphéroïde en fonction du temps. Notre modèle de croissance se stabilise très rapidement comparé aux observations expérimentales. Cependant, on retrouve les trois phases de la littérature du développement tumoral : exponentielle, linéaire et puis une saturation.

Nous avons également présenté les fonctions de croissance g pour différents temps. Il a été montré que la fonction g dans le sphéroïde tend vers une constante pour des valeurs de concentration n non nulles et non proches de zéro. Et par conséquent, les contraintes sont uniformes et positives dans le sphéroïde et surtout non nulles à l'extrémité. Nous pensons que cette fonction comme elle a été définie ne permet pas de reproduire la non uniformité de croissance. Il est donc judicieux de relier la fonction g à la concentration n d'une façon à prononcer la non uniformité dans le sphéroïde et d'étudier l'effet qu'elle peut avoir sur l'évolution du rayon du sphéroïde.

En réponse à ce problème rencontré, nous avons utilisé la fonction de croissance donnée dans littérature par Ambrosi et al. (2002). Elle est de forme sinus hyperbolique et permet reproduire la non uniformité de croissance dans le sphéroïde tumoral car elle croît exponentiellement avec son rayon. Les résultats montrent que la croissance du sphéroïde flottant diffère avec la loi hyperélastique et le module de compressibilité (coefficient de Poisson) utilisés. Les champs des déplacements dans le sphéroïde modélisé par le modèle Gent sont inférieurs à ceux obtenus par le modèle Blatz-Ko. Et les contraintes proches du centre du sphéroïde, sont deux fois plus importantes par le modèle de Gent comparées à celles obtenues par le modèle Blatz-Ko. Ceci souligne l'importance de connaître le comportement mécanique réel du tissu tumoral et d'envisager des expérimentations dédiées à la

caractérisation des propriétés viscoélastiques de différents types de tumeurs solides où les propriétés mécaniques ont tendance à varier d'un type à l'autre.

Notre modèle de croissance met en évidence l'effet inhibiteur de croissance par le gel de culture. Nous avons montré que la considération du gel par l'intermédiaire des conditions aux interfaces sphéroïde/gel et les conditions aux limites du gel, réduit remarquablement le déplacement du rayon du sphéroïde même pour un gel à module de Young 1/20 fois plus faible que celui du sphéroïde. On montre également que le déplacement du rayon du sphéroïde décroît inversement avec la rigidité du gel. Et les contraintes aux interfaces sont de plus en plus importantes.

En perspectives à ce travail, on propose d'étudier l'effet du gel ou du microenvironnement lorsque celui-ci possède une certaine anisotropie sur la croissance. Dans ce travail, nous nous sommes restreints au cas où le gel ou le milieu de culture de la tumeur est isotrope. Dans le cas contraire, la forme idéale du sphéroïde n'est pas conservée. In vivo les tissus mous sont très anisotropes y compris les tissus environnants les tumeurs. Certes, la croissance d'une tumeur dans un tel microenvironnement va influencer la forme de la tumeur mais on pense qu'elle va également affecter le développement tumoral. Vu la complexité qui s'ajoute avec la considération de l'anisotropie, l'étude unidimensionnelle du problème n'est pas suffisante et donc une intégration d'un modèle 3D est impérative. On propose également de considérer une étude multiéchelles de la croissance tumorale. On rappelle que dans les expérimentations in vitro, la culture des MCS se fait à partir d'une seule cellule. Dans la modélisation il n'est pas possible de commencer pareillement car une cellule ne peut être considérée en étant un milieu continu. Dans notre modèle comme dans les autres modèles numériques, la taille du sphéroïde considérée est beaucoup plus large : le rayon considéré fait au moins 5 fois la taille d'une cellule. Le recours à une étude multiéchelles va permettre de commencer le modèle avec la taille d'une cellule. L'idée est de commencer la culture par le moyen d'un modèle hybride ou d'automate cellulaire qui permet de suivre la croissance de la tumeur à une cellule jusqu'à ce qu'elle atteigne un rayon donné, puis reprendre le modèle continu pour des tailles plus larges. L'étude multiéchelles pourrait apporter aussi des réponses à la nécrose et la quiescence observées dans les expérimentations de Helmlinger et al. (1997) et à la diminution des volumes cellulaires et à la sécrétion des protéines inhibiteurs de croissance observées dans les expérimentations de Delarue et al. (2014).

En ce qui concerne la deuxième partie de ce travail qui s'adresse à la reconstruction des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode, nous avons souhaité développer un modèle

multiéchelles qui permet de reconstruire les propriétés élastiques macroscopiques à partir de la microstructure réelle identifiée et non par un calage aux résultats expérimentaux. En amélioration aux travaux de Nikolov et al. (2011), nous avons proposé d'étudier l'influence de la méthode d'homogénéisation au niveau d'échelle IIIb sans avoir à adapter les propriétés de la microstructure au meilleur calage des résultats expérimentaux. Nous nous sommes fondés sur les travaux existants de la littérature, mettant en évidence la hiérarchie structurale de la cuticule avec les particularités consacrées au homard américain. Où l'on identifie cinq échelles distinctes, allant de l'échelle atomique jusqu'à l'échelle macroscopique. Les propriétés élastiques de l'échelle supérieure sont déterminées en fonction des propriétés élastiques de l'échelle inférieure, de la forme et de la fraction volumique des phases. Nous avons étudié l'évolution des propriétés élastiques en fonction d'un choix de techniques d'homogénéisation. Les modules élastiques ont été estimés par la méthode Mori-Tanaka, autocohérente et les bornes de Voigt et Reuss. Nous avons également employé la méthode statistique de Torquato (1998) au niveau d'échelle IIIb où les fractions volumiques des sphères minérales ACC sont importantes. Enfin, nous définissons le tenseur élastique de la cuticule avec les canaux de pores par le moyen de l'approximation développée par Hyun et Torquato (2000). Une approximation qui s'avère utile dans la détermination des propriétés élastiques des tôles contenant des dispersions vides. Nous montrons que la cuticule est de comportement isotrope transverse et nous présentons les résultats des simulations.

Les modules élastiques de la cuticule sont sous-estimés par MA1 comparés aux données expérimentales. Par contre les approches MA2 et UB surestiment les propriétés élastiques de la cuticule et les résultats obtenus par LB constituent bien une borne inférieure par rapport aux autres modèles. L'utilisation de l'approximation de Torquato (1998) au niveau d'échelle IIIb pour homogénéiser la matrice minérale-protéinique améliore les résultats du modèle mais avec une corrélation moins bonne pour les modules élastiques transverses. On note que l'empilement qui nous a permis d'obtenir ces résultats est lorsque les sphères ACC sont considérées pénétrables. La considération de l'empilement non pénétrable nous a été difficile en raison des fractions volumiques importantes des sphères. En outre, nous avons étudié également la sensibilité du modèle à certains paramètres multiéchelles de la cuticule. Où l'on distingue la forte influence du module élastique des protéines dans la matrice minérale sur les modules élastiques de la cuticule. Par ignorance de la valeur réelle du module élastique des protéines, il a été estimé par 1.2 GPa dans les travaux de Nikolov et al. (2011) car cette valeur permettait de corrélérer les résultats de leur modèle aux données expérimentales. Cependant, pour cette valeur les résultats de notre modèle sont sous-estimés et nous constatons que pour

des valeurs supérieures les résultats sont améliorés. Toutefois, la valeur du module de Young des protéines qui permet de corrélérer les modules élastiques longitudinaux aux données expérimentales ne l'est pas pour les modules transverses. Ces résultats nous ont orientés vers l'investigation des interfaces à certaines échelles de la cuticule, connues d'être capables d'améliorer la transmission des efforts entre la matrice et les renforts dans les composites inertes.

Tout d'abord, nous avons montré que le modèle est insensible à l'interface/interphase au niveau IIIa. Ensuite nous avons montré que l'interphase au niveau IIIb permet d'améliorer les propriétés élastiques de la cuticule par rapport au MA1. Toutefois, elle surestime les modules élastiques transverses de la cuticule. Quant à l'interphase au niveau IV, on a montré qu'elle permet de diminuer les modules élastiques transverses de la cuticule. En se fondant sur ces résultats, nous avons étudié l'effet combiné des interphases aux niveaux IIIb et IV. En effet, la prise en compte de l'interphase au niveau IIIb et IV permet à la fois de corrélérer les modules élastiques longitudinaux et transverses de la cuticule aux données expérimentales. L'existence d'éventuelles interfaces aux niveaux d'échelles IIIb et IV pourrait expliquer la sous-estimation du modèle MA1 des propriétés élastiques macroscopiques et pourrait influencer fortement sur l'estimation d'autres phénomènes tels que l'endommagement et la rupture où les explications des observations macroscopiques sont données aux niveaux des petites échelles. Il s'avère donc très important d'envisager des investigations expérimentales des propriétés physiques et mécaniques de ces interfaces. Enfin le modèle multiéchelles proposé pourrait être étendu à d'autres tissus biologiques possédant une structure hiérarchique ou des constituants similaires.

Modélisation mécanique des tissus biologiques:

Application à la croissance des tumeurs solides et à la reconstruction multiéchelles des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode

Résumé :

De nos jours, l'enjeu de la mécanobiologie ne cesse de grandir. On s'intéresse à la description des problèmes biophysiques d'un point de vue mécanique avec des approches multiéchelles.

Dans ce travail, nous proposons d'étudier deux exemples mettant en évidence le rôle important de la mécanique sur des processus purement biologiques. 1) La croissance tumorale dans son stade avasculaire : nous proposons un modèle continu où le tissu tumoral est considéré capable de croître et de se déformer tout en obéissant aux lois de conservation. Nous proposons ensuite pour étudier l'effet des propriétés mécaniques du microenvironnement -où réside la tumeur- sur le développement tumoral d'intégrer certaines conditions aux interfaces tumeur/microenvironnement. 2) La reconstruction des propriétés élastiques de la cuticule d'arthropode : nous proposons un modèle multiéchelles de son comportement mécanique fondé sur la structure hiérarchique établie dans la littérature. Pour remédier à la sous-estimation du modèle des propriétés élastiques, nous proposons d'inclure les interfaces à certaines échelles qui pourraient améliorer la transmission des efforts et donc améliorer les propriétés élastiques macroscopiques.

Mots-clés : modélisation multiéchelles, tissus biologiques, homogénéisation, croissance, interface, hyperélasticité, mécanique des milieux continus.

Mechanical modeling of biological tissues:

Application to solid tumor growth and multiscale reconstruction of the elastic properties of arthropod cuticle

Abstract:

Nowadays, the challenge of mechanobiology keeps growing. We are interested in the description of biophysical problems from a mechanical point of view with multiscale approaches.

In the present study, we propose to study two examples highlighting the substantial role of mechanics on purely biological processes. 1) Tumor growth in the avascular stage: we propose a continuous model where tumor tissue is considered able to grow and to deform while obeying to conservation laws. Then, we propose to study the effect of the mechanical properties of the microenvironment- where lives the tumor- on the tumor development by integration of certain interfaces conditions tumor/microenvironment. 2) Reconstruction of the elastic properties of the arthropod cuticle: we propose a multiscale model of its mechanical behavior based on the hierarchical structure established in the literature. To remedy the under-estimation of the elastic properties of the model, we propose to include the interfaces to some scales that could improve the transmission of forces and thus improve the macroscopic elastic properties.

Key words: multiscale modeling, biological tissues, homogenization, growth, interface, hyperelasticity, continuum mechanics.