UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER-GRENOBLE I

LABORATOIRE DE SPECTROMÉTRIE PHYSIQUE

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER

Discipline : Physique

Présentée par

CANTAT Isabelle

DYNAMIQUE DE VÉSICULES EN ADHÉSION

Soutenue le 27 septembre 1999 devant le jury composé de

M. NOZIÈRES Philippe	Président
M. MISBAH Chaouqi	Directeur de thèse
M. LIPOWSKY Reinhard	Rapporteur
M. PROST Jacques	Rapporteur
Mme. PÉBAY-PEYROULA Éva	Examinatrice
M. PÉREZ Éric	Examinateur

Remerciements

Mes remerciements vont en premier lieu à Marcel Vallade qui m'a accueillie pendant ces trois années de thèse au laboratoire de Spectrométrie Physique. L'intérêt évident qu'il porte aux thésards et à ce qu'ils deviennent m'a particulièrement touchée.

Je tiens à remercier Philippe Nozières de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse, et de l'intérêt qu'il a porté à mon travail. Ses remarques m'ont été précieuses. Merci à Jacques Prost et Reinhard Lipowsky qui ont accepté la lourde tâche de relire mon manuscrit et de juger mon travail. Merci à Éric Pérez et Éva Pébay-Peyroula dont la présence dans mon jury me fait le plus grand plaisir.

Mon travail de thèse a été effectué sous la direction de Chaouqi Misbah que je tiens à remercier vivement pour l'excellente qualité de son encadrement et pour le sujet de recherche passionnant qu'il m'a proposé. Il a suivi de très près mon travail, avec une grande disponibilité et un bon équilibre entre les conseils précis lorsque je n'avançais pas et une grande liberté de travail dans les périodes plus fastes... Merci enfin pour la conception si enthousiaste et si vivante de la physique qu'il transmet à ses thésards.

Les nombreuses visites de chercheurs ont largement contribué à la vie du groupe théorique pendant ma thèse. Tous mes remerciements à Yukio Saito dont l'aide m'a été précieuse pour attaquer le problème de l'adhésion dynamique. Merci à Klaus Kassner pour ses conseils, en particulier sur les fonctions de Green, ainsi que pour son invitation à Magdebourg. Merci également à Heiner Müller-Krumbhaar qui m'a permis de découvrir le KFA à Jülich. Merci à Christiane Caroli qui a souvent pris le temps de m'écouter exposer mon travail. Merci à Bertrand Fourcade, avec qui j'ai pu avoir des conversations très enrichissantes lors de son passage à Spectro.

J'ai bénéficié, au cours de cette thèse théorique, d'un environnement expérimental qui m'a beaucoup apporté. Merci Colette Lartigue, Annie Viallat, Manouk Abkarian pour m'avoir, avec leurs toutes nouvelles expériences sur les vésicules, rapprochée des dures réalités expérimentales.

Merci aux chercheurs du groupe "matière molle expérimentale" qui ont toujours prêté une grande attention à mon travail et qui ont considérablement élargit mon univers de physique. Merci à François Graner, qui a relu attentivement mon manuscrit, Merci à Bahram Houchmandzadeh, avec qui j'ai appris le peu de biologie cellulaire que je connais. Merci Bruno Berge, Catherine Quilliet, Anne Renault, ...

Merci également à Gérard Dolino notre directeur du groupe Phase, qui se moque parfois, avec raison mais avec gentillesse, des théoriciens qui travaillent en dimension 2. Merci à Jo Lajzerowicz pour le temps qu'il a passé à parler

de physique avec moi.

Merci aux thésards et post-docs de la "Chaouqi's team", mes compagnons de misère face aux bugs informatiques et aux développements à l'ordre 5 ! Avant tout un grand merci à Zoltan Csahok dont les prouesses informatiques n'ont d'égales que ses qualités de physicien. Je n'ai pas encore trouvé le problème informatique qu'il ne saurait pas résoudre avec la plus grande gentillesse et la plus grande efficacité. Merci Alexandre Valance, le plus ancien de la bande, qui revient de Rennes de temps en temps, Merci Olivier Pierre-Louis, mon "grand frère" par la filiation physicienne, Merci Fred Gilet, François Divet, Patrick Berger et Thomas Ihle ... Et bienvenue aux suivants : il fait bon travailler à Wonderland, le pays des théoriciens du 3e.

Et enfin, et surtout, Merci à tous ceux grâce à qui, au bout de trois ans seulement entre Belledonne et Chartreuse, je me sens beaucoup plus Grenobloise que Bretonne. Merci les copines du 3e, Coralie Alonso, Virginie Chamard, Catherine Quilliet pour votre soutien moral irremplaçable ... Merci Patrick Ferrand, Suzanna Setzu, Frederic Bœuf, Fabien Gauthier, Marie Plazanet ....et les autres ... Ceux qui sont partis, Thierry Charitat, Cendrine Faivre, Cécile Zakri, Magali Vallet, Jérome Combet, Pierre-François Lenne ... Merci Dédé pour ton irremplaçable sourire et tes conseils de balades dans le Vercors, Merci Jessie ma voisine de bureau pour les blagues à travers le mur ...

Contents

0 Introduction **11**

1 Description mécanique d'une vésicule **17**
1.1 Propriétés physiques des vésicules 18
1.1.1 Lois de conservation 18
1.1.2 Énergie de courbure 21
1.1.3 Interaction avec un substrat 23
1.2 Énergie et forces membranaires 26
1.2.1 Travailler en dimension 2 ? 27
1.2.2 De l'énergie aux forces 28
1.2.3 Le problème du multiplicateur de Lagrange 31
1.3 Longueur d'adhésion et tension 33
1.3.1 Importance de la courbure de contact 33
1.3.2 Longueur d'adhésion 34
1.3.3 Valeur de la tension d'équilibre 38

2 Haptotaxie, modèle local **43**
2.1 Une dynamique locale simple 45
2.1.1 Mise en équation 45
2.1.2 Résultats numériques pour un mouvement stationnaire . 50
2.1.3 Résultats analytiques 55

3 Haptotaxie, modèle hydrodynamique **59**
3.1 Dissipation hydrodynamique 60
3.1.1 Les équations dynamiques 61
3.1.2 La divergence logarithmique 2D 65
3.1.3 Schéma numérique et adaptabilité du programme 68
3.2 Lois d'échelle hors équilibre 72
3.2.1 Morphologie et tension de membrane 73
3.2.2 Lois d'échelle et analyse dimensionnelle des vitesses . . . 75
3.2.3 Présentation des résultats numériques 79

4 Les vésicules sous cisaillement **89**
4.1 Nature générale de la force de soulèvement 91
4.1.1 Symétries des équations de Stokes 91
4.1.2 Conséquences sur la force de soulèvement de Stokes . . . 94
4.1.3 Forces à nombre de Reynolds non nul 95
4.2 Résultats numériques 97
4.2.1 Description qualitative des vésicules sous cisaillement . . 98
4.2.2 Distribution de forces hydrodynamiques 102
4.3 Approche analytique 105
4.3.1 Distribution de pression dans l'approximation de lubrification 106
4.3.2 Courbure de contact hors équilibre 109
4.3.3 Retour sur la morphologie en haptotaxie 112
4.3.4 Force de soulèvement et transition de décollement 114

5 Conclusion et perspectives. **117**

A Dérivation fonctionnelle de l'énergie **119**
A.1 Forces de courbure 119
A.2 Forces de tension et d'adhésion 121
A.3 Équations cinétiques 124

B Fonction de Green **127**
B.1 Équation intégrale 127
B.2 Fonction de Green 3D 131
B.3 Fonction de Green 2D 133

C Détails de la résolution numérique **135**
C.1 Choix de la discrétisation 135
C.2 Traitement de la singularité locale 137

D Calculs annexes des chapitres 2 et 3 **139**
D.1 Longueur d'adhésion dans la limite de faible rigidité 139
D.2 Vitesse de dérive en dynamique locale 140

E Lubrification **143**
E.1 Distribution de forces selon y 143

F Index des notations **145**

Bibliography **147**

Contribution de cette thèse

Le sujet de cette thèse est en partie inspiré des propriétés fascinantes de motilité cellulaire. Certaines cellules biologiques peuvent s'orienter et se déplacer dans leur environnement. C'est le cas par exemple du leucocyte, ou globule blanc, qui est capable de suivre la "piste chimique" qui le mènera jusqu'au site infectieux à défendre. La migration des leucocytes est un phénomène extrêmement complexe qui est au cœur des recherches biologiques depuis très longtemps, et sans doute pour de nombreuses années encore... Il n'est pas question pour un physicien d'aborder cette question de front, dans toute sa complexité. Il est par contre profitable, nous l'espérons, de partir d'un système modèle simple, dans le but de dégager des idées générales, largement indépendantes de la biochimie sous-jacente, qui soient complémentaires des approches biologiques. Les vésicules sont apparues depuis les années 70 comme de bonnes *cellules modèles* qui ont permis de grandes avancées dans la compréhension des formes d'équilibre du globule rouge. C'est sur cet objet, très (trop ?) simple pour un biologiste, mais déjà d'une grande complexité pour un physicien, que nous avons choisi de travailler.

L'objectif de ce travail est l'étude théorique d'un phénomène de migration de vésicules, et la compréhension les lois qui régissent ce mouvement. La migration cellulaire est par nature un phénomène *hors équilibre*, comme la plupart des phénomènes biologiques cellulaires. Pour modéliser le comportement dynamique des vésicules nous avons dû aller au delà des lois de l'équilibre thermodynamique. Cette étape est difficile et avait rarement été franchie avant le début de cette thèse. À l'heure actuelle, la physique des membranes "hors équilibre" est une question émergeante au plan théorique et expérimental, qui suscite beaucoup d'intérêt et d'enthousiasme.

La plupart des cellules capables d'orienter leur déplacement sont en adhésion sur un substrat. Elles sont souvent sensibles à la présence de gradients de nature très variable qui leur indiquent la direction à suivre. On parle de *chimiotactisme* pour un gradient d'attractant en volume, de *galvanotactisme* pour des gradients ioniques ou électriques. Nous avons choisi de nous intéresser à *l'haptotaxie*, c'est à dire le mouvement dans un gradient d'adhésion. Un deuxième paramètre, fondamental pour les cellules sanguines, est le flot de cisaillement hydrodynamique dû au passage du sang dans les veines ou les artères. Les leucocytes doivent venir adhérer sur la paroi des vaisseaux pour

se déplacer. Un flux hydrodynamique trop important s'oppose à l'adhésion des cellules en créant une force de répulsion au voisinage de la paroi, ce qui est susceptible d'altérer foncièrement leur activité. Nous aborderons dans ce travail ces deux sources de force et de mouvement : l'haptotaxie au chapitre 2 et 3, et le flot de cisaillement au chapitre 4. Le chapitre 1 nous aura auparavant permis de préciser les propriétés des vésicules et de présenter le modèle de courbure de Helfrich.

Notre premier modèle dynamique, développé au chapitre 2, est basé sur une loi de dissipation locale. Une des difficultés majeures est de déterminer la morphologie hors équilibre de la vésicule qui est la *variable dynamique* principale du problème (précisons que l'essentiel de notre travail est réalisé en dimension 2, la forme de la vésicule représente alors une section de vésicule tridimensionnelle). Ce premier modèle simple a le mérite de conduire à une résolution analytique complète des équations du mouvement pour un régime permanent. L'expression obtenue pour la vitesse de migration est tout à fait intéressante. Elle met en évidence l'influence de chaque paramètre du problème sur le mouvement : taille de la vésicule, rigidité de la membrane, valeur de l'adhésion, de la tension de surface et de la pression osmotique. Malgré sa grande simplicité, ce modèle prévoit déjà certaines propriétés dominantes qui seront confirmées par le modèle hydrodynamique complet. Il met en particulier en évidence le rôle prépondérant de la surface adhérée.

Néanmoins, pour progresser dans cette direction il était nécessaire de développer un modèle dynamique plus proche de la réalité. Nous présentons au début du chapitre 3 le modèle dynamique central de cette thèse. Il prend en considération la dissipation hydrodynamique dans tout le fluide environnant la vésicule. C'est une méthode basée sur la résolution des équations de Stokes dans un formalisme de fonction de Green. Le problème est alors non linéaire, non local avec des conditions aux limites sur une frontière libre... Cette nouvelle loi de dissipation nous permet de reprendre et d'approfondir le problème de l'haptotaxie. La détermination analytique des vitesses que nous proposons en 2D et 3D est dans ce cas basée sur des lois d'échelles et une analyse fine des grandeurs caractéristiques qui déterminent le mouvement. Cette approche est étayée par la résolution numérique complète du problème hydrodynamique qui valide entièrement les lois obtenues, et les complètent. Le résultat important émanant de ce troisième chapitre concerne cette fois encore une loi de vitesse de translation et de rotation en fonction des différents paramètres, obtenue avec le modèle hydrodynamique. Nous trouvons un régime dynamique qualitativement différent de la loi de Stokes et qui est à la portée d'un test expérimental.

Le chapitre 4 concerne les vésicules en adhésion sous un flot de cisaillement. Une des conséquences importantes des contraintes hydrodynamiques générées au niveau de la membrane est l'apparition d'une force de soulèvement. Pour de fortes valeurs du taux de cisaillement, de l'ordre de $100s^{-1}$, ce qui est

une valeur physiologique raisonnable, les vésicules en adhésion sont détachées du substrat. Cette transition de décollement sous cisaillement se produit en deux étapes surprenantes qui sont mises en évidence numériquement. Une approche analytique, basée sur les approximations de lubrification permet dans la dernière partie de ce chapitre de retrouver les mêmes séquences de comportement pour les différentes valeurs du taux de cisaillement. Nous proposons dans ce chapitre une caractérisation de la morphologie dynamique de la vésicule basée sur la détermination des courbures aux points de contact et une prédiction de la valeur des cisaillements critiques, induisant successivement les deux étapes de la transition de décollement. Ces deux résultats sont obtenus de façon cohérente analytiquement et numériquement.

Contribution of the thesis

The basic motivation of this work is inspired by the fascinating question of cell motility. Many biological cells have the ability to move in a wall oriented fashion. A typical example is the leucocyte, or white blood cell, which can follow "chemical trails" produced by damaged tissues or derived from microorganisms. Leucocyte migration is an extremely complex phenomenon, that has induced intensive biological studies which should remain very active in the near and far future given the important health implications. Despite this very exciting motivation, one should keep our first investigations within a reliable framework. It makes no sense for a physicist to face this question abreast, in all its complexity. In order to identify general but simple ingredients, it is reasonable to focus first on simple entities. This point of view, largely independent of the underlying biochemistry, would provide a sound basis for further studies including the complexity of cells. Our choice has been thus to consider migration of phospholipidic vesicles (which are thus devoid of cytoskeletton, and consequently of the complex dynamics of viscoelasticity). Vesicles have appeared since the 70's as very interesting *model cells*. They have already led to considerable progresses in the understanding of the red blood cell equilibrium shapes and their flickering. Though vesicles correspond to a too simplistic model in the realm of biology, it remains a complex one in itself when dealing with non-equilibrium processes on the physical side.

This work is devoted to the theoretical study of vesicle migration. Cell migration belong to the field of *out of equilibrium phenomena*, as is the case for most of the biological processes. In order to model the dynamical behavior of vesicles, we have to resort to irreversible theories, and there is no potential theory as is the case in the traditional statistical mechanics. This kind of step is a great deal and had not been undertaken before the beginning of this thesis. Now a day, "out of equilibrium membrane physics" is an emergent activity both experimentally and theoretically, that stimulates interest and enthusiasm.

Many cell movements involve a substrate on which the cell adheres. Cells are often sensitive to gradients in order to orient their locomotion. Of particular interest is the so called *chemotaxis*, induced by chemical attractant gradient in the bulk, or *galvanotaxis* caused by ionic or electric gradients. We focus here mainly on *haptotaxis*, a terminology referring to a motion in an adhesion gradient. Another kind of motion studied here is due to hydrodynamics shear, as experienced by blood cells in the venules. Leucocytes may easily adhere on a venule wall. However, the flow causes a repulsive hydrodynamics force near the wall, that may prohibits cell adhesion depending on the flow strength. For example the flow could even seriously spoil the cell activity if the flow becomes stronger. Two kinds of force and motion sources will be considered: haptotaxis in chapter 2 and 3, and shear flow in chapter 4. The vesicle properties and the Helfrich curvature model are discussed in chapter 1.

The first dynamical model, used in the second chapter, is built on a local dissipation law. One of the major difficulty is to determine the out of equilibrium vesicle shape, which is the most important *dynamical variable* in this problem (it should be emphasized right now that most of our work is performed in 2D : the vesicle shape represents thus a 3D vesicle section). We take advantage of this simple model that allows us a complete analytical solution of the equations of motion. This provide us with a very interesting velocity law, which exhibit the influence of any physical parameter of interest: vesicle size, membrane rigidity and tension, adhesion potential and osmotic pressure. Despite its simplicity, this model provides some hints about dominant properties, that will be confirmed by the complete hydrodynamical model. In particular we shall rediscover the primary importance of the adhering surface in the establishment of the motion.

Nevertheless, in order to progress in this direction, we had to develop a more realistic dissipation model. We expose at the beginning of chapter 3 the central dynamical model of this thesis. It takes into account the hydrodynamical dissipation in the surrounding fluid both inside and outside the vesicle. This method is based on the Stokes equation solved by means of the Green's functions formalism. The problem becomes then non linear, non local, and has boundary conditions on a free curve... This new dissipation law allows for a realistic understanding of haptotaxis. The analytical expression for the velocity in 2D and 3D is obtained by making use of scaling laws and of a precise analysis of the relevant characteristic length scales which are pertinent in the dynamics. This approach is supported and completed by the full numerical solution of the hydrodynamical problem, with a good agreement between both methods. The main result that follows from this third chapter is again a velocity law in haptotaxis as a function of the various parameters, obtained this time with the hydrodynamical model. We find a dynamical regime qualitatively different from the Stokes law, a regime which is not devoid of experimental testability.

Chapter 4 deals with adhering vesicles under shear flow. One of the main consequences of the hydrodynamical stress generated on the membrane is a *lift force*. For large shear rates, with an order of magnitude which is physiologically reasonable, $100s^{-1}$, vesicles unbind from the substrate. This unbinding transition under shear flow occurs in two non trivial distinct steps that are revealed by the numerical simulations. An analytical approach based on lubrication approximation allowed us to recover the same sequences for different shear rate values. We provide in this last chapter a characterization of the dynamical vesicle morphology in terms of an out-of-equilibrium contact curvature law. The critical shear rates corresponding to both transitions are also predicted, with a good agreement between analytical and numerical results.

Chapter 0

Introduction

Qu'est ce qu'une vésicule ?
Les phospholipides sont des amphiphiles constitués d'une tête polaire et de deux chaînes lipidiques qui les rendent insolubles dans l'eau à l'état isolé. Mis en solution, ils s'organisent en structures collectives stables, dans lesquelles les chaînes lipidiques hydrophobes sont isolées du milieu aqueux par les têtes hydrophiles. La forme d'organisation la plus simple est la micelle : les chaînes carbonées se regroupent en une petite goutte lipidique ($\sim 20nm$) protégée du milieu aqueux par les têtes polaires positionnées à l'interface avec le solvant. Spontanément la plupart des phospholipides préfèrent se rassembler en structures bidimensionnelles beaucoup plus complexes, des "bicouches" schématisées Fig. 1, impliquant un très grand nombre de molécules. L'échelle de description doit alors être entièrement modifiée : le système constitue une membrane souple qui peut atteindre des dimensions de l'ordre de plusieurs centaines de microns (10^5 fois l'échelle du phospholipide). Le problème ne se pose plus alors en terme moléculaire, mais en terme de topologie ou de géométrie de surface. Les morphologies adoptées par ces membranes lipidiques sont extrêmement variées et surprenantes. La référence [58] éditée par R. Lipowsky et E. Sackmann propose une revue très complète de leurs propriétés. Sous certaines conditions la membrane se referme sur elle même pour former un petit sac contenant quelques μm^3 de solvant. Ce sont les *vésicules*, ou *liposomes*...

Intérêt biologique
L'intérêt croissant que la communauté scientifique porte à ces vésicules depuis les années 70 est motivé par deux aspects. On pense tout d'abord à leurs applications de plus en plus nombreuses en pharmacie et en cosmétologie (sous l'appellation "liposome")[53]. Ces petits sacs déformables sont assez souples pour traverser les pores de la peau et conduire ainsi des substances actives à travers l'épiderme. Leur interaction spécifique avec certaines cellules biologiques leur donne également un rôle "actif " dans le transport des médicaments qui sont dispersés plus lentement dans l'organisme, et de façon

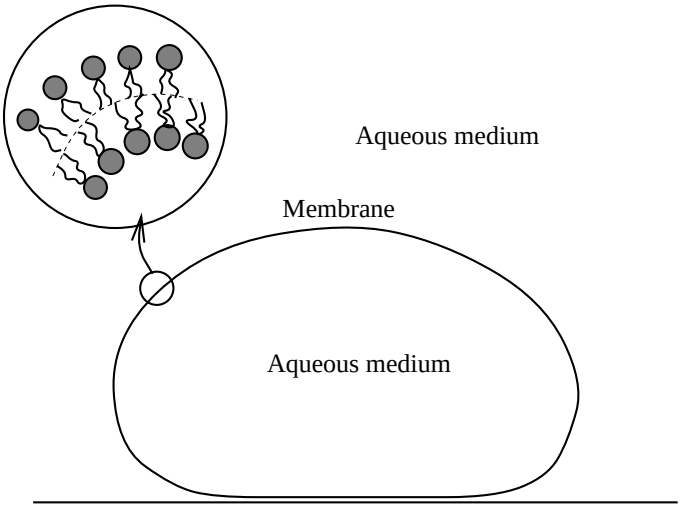

Figure 1: Représentation schématique d'une vésicule. La membrane fermée isole un petit volume de solvant. Un détail agrandi de plusieurs ordres de grandeur illustre la structure en bicouche de la membrane.

mieux ciblée lorsqu'ils sont inclus dans une vésicule. Le deuxième aspect, sans doute le plus passionnant d'un point de vue fondamental est le rôle de *cellule modèle* joué par les vésicules. Les membranes phospholipidiques sont avant tout des structures biologiques : ce sont elles qui compartimentent les cellules vivantes et qui les isolent du milieu extérieur. La membrane plasmique (membrane extérieure) des globules rouges contient jusqu'à 70% de phospholipides organisés en bicouche [58]. Un des succès majeurs des expériences sur les vésicules artificielles et de leur modélisation théorique est la reproduction des formes saines et pathologiques des globules rouges.

Une deuxième cellule globulaire du sang étudiée de façon particulièrement intensive par les biologistes est le "globule blanc" ou leucocyte, appellation générique recouvrant toute une famille de cellules immunitaires du sang. Son mode de déplacement est schématisé par les biologistes de la façon suivante (fig. 2): activé par un signal chimique, le leucocyte quitte le flot sanguin et vient adhérer sur la paroi endothéliale (paroi intérieure des vaisseaux). Il roule sur cette paroi, dirigé par les gradients chimiques témoignant d'un foyer infectieux puis adhère plus fermement, développe un pseudopode et pénètre dans les tissus en s'insérant entre les cellules endothéliales. Ce mouvement généré par un gradient de substances chimique dans le sang est un exemple de *chimiotactisme*. De nombreux autres exemples de migration cellulaire font de la même façon intervenir ce qui semble être deux éléments clé : une paroi sur laquelle la cellule adhère et un gradient qui oriente le mouvement [95]. Des expériences *in vitro* semblent prouver que le processus de cicatrisation au cours duquel les cellules migrent vers l'intérieur de la plaie est gouverné par la seule diffusion isotrope : c'est alors le gradient de concentration des cellules

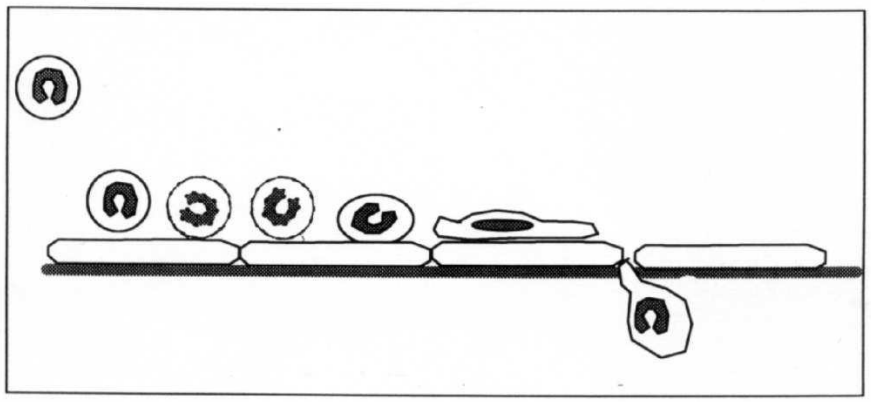

Figure 2: Les différentes étapes de l'activation d'un leucocyte (globule blanc) sont schématisées de gauche à droite de la manière suivante (d'après [45]) : (i) la cellule quitte le flot sanguin et vient adhérer sur la paroi endothéliale ; (ii) elle roule le long de la paroi puis renforce son attachement ; (iii) elle pénètre enfin dans les tissus pour combattre l'infection détectée.

elles mêmes qui intervient [33]. Une migration de cellules dans un gradient d'adhésion a été obtenu *in vitro* en 1967 par S. Carter et baptisé "haptotaxie" [16]. Ce type de mouvement a été mis en évidence *in vivo* dans le processus de migration de cellules embryonnaires de salamandre [75].

Le flot sanguin est également fortement impliqué dans le processus de migration des leucocytes. Une valeur typique du taux de cisaillement dans un vénule est $100s^{-1}$. Un effet majeur du flot est de donner naissance à une force de répulsion hydrodynamique des parois qui maintient les particules dans le flot. Cette force s'oppose en particulier aux dépôts cholestériques, mais, si le flot devient trop important, elle parvient également à décoller les leucocytes en adhésion, ce qui entrave leur propriétés de migration active.

Tous ces comportements dynamiques sont extrêmement complexes et impliquent des quantités de réactions biochimiques pour la plupart encore inconnues. Néanmoins, *in fine*, un mouvement est généré par des *forces mécaniques*, quel que soit le processus complexe à l'origine de cette force : une approche physique de ce genre de problème est donc susceptible de conduire à terme à une meilleure compréhension de certaines étapes du mouvement. Cet objectif est encore lointain, et cette thèse n'a aucunement la prétention de modéliser les cellules biologiques : même d'un point de vue mécanique, en oubliant leur rôle *actif*, les cellules sont très différentes des vésicules de phospholipides artificielles que nous cherchons à modéliser. Le cytosquelette et les réseaux de filaments d'actine leurs confèrent des propriétés viscoélastiques tout à fait particulières qui sont encore mal comprises. Ce problème de la structure interne des cellules commencent également à être abordé d'un point de vue de physicien [37, 64], mais ne sera pas pris en compte dans cette thèse. Ces phénomènes

de migration cellulaire ont néanmoins été une source d'inspiration et ils ont en partie déterminé le choix des phénomènes que nos souhaitions aborder dans le cadre plus simple des vésicules.

Revenons donc à ces objets de physiciens...

Synthèse des vésicules et mode d'observation

Les vésicules se forment spontanément et restent extrêmement stables en solution à l'échelle de plusieurs jours. Leur synthèse est donc relativement aisée. Un phospholipide couramment utilisé est la phosphatidylcholine (PC), ou des molécules voisines caractérisées essentiellement par la charge de leur tête polaire positive, négative, ou neutre. La mise en solution aqueuse directe d'un dépôt de lipides secs conduit à des structures membranaires assez mal contrôlées. La méthode d'électroformation mise au point dans les années 80 par M. Angelova est la plus utilisée [3]. Elle consiste à décoller et à hydrater un film lipidique sous champ électrique alternatif, et conduit avec une bonne probabilité à des vésicules de topologie sphérique de grande taille, constituées d'une seule bicouche. Cette méthode permet de plus d'inclure des protéines dans la bicouche en les mélangeant aux lipides dans le film initial.

Une fois la membrane constituée il y a très peu d'échanges de molécules entre la bicouche et le solvant ou même entre les deux bicouches. Les force hydrophobes piègent les molécules dans leur monocouche initiale et de nombreux degrés de liberté sont ainsi gelés. Les propriétés d'une vésicule (surface, volume, courbure spontanée) dépendent donc en grande partie des conditions initiales de sa formation et ne peuvent pas être considérées comme des propriétés d'équilibre. De même il est difficile d'observer dans une population de vésicules une distribution statistique de taille correspondant à une situation d'équilibre thermodynamique [41]. D'autre part les vésicules atteignent facilement une taille de $10\mu m$ et sont donc observables sous microscope optique ; elles peuvent de plus être déplacées ou déformées une à une grâce aux techniques récentes de micromanipulation mises au point par E. Evans [28]. Pour ces deux raisons, ce système se prête à l'étude d'une vésicule isolée, plus qu'à une étude statistique sur une grande population de vésicules. Les mesures les plus fines se font de plus en plus sur *une vésicule unique* dans un environnement variable. On s'assure ainsi que les propriétés initiales de la vésicule étudiée sont bien invariantes.

Propriétés d'équilibre et fluctuations thermiques

La première propriété observable sur les vésicules est leur forme d'équilibre. Les membranes phospholipidiques présentent des topologies très variées : des structures lamellaires, des surfaces bicontinues, et parmi les vésicules, c'est à dire les surfaces fermées, des topologies de sphère ou de tore à un ou plusieurs trous [44, 62]. Nous restreindrons notre étude aux vésicules de topologie sphérique, qui présentent à elles seules une très grande richesse de morphologies. Leurs formes d'équilibre sont maintenant bien comprises : elles correspon-

dent aux minima de *l'énergie de Helfrich* proposée en 1973 [39]. Le modèle de Helfrich fait abstraction de la structure interne des membranes lipidiques et attribue aux vésicules une énergie qui dépend principalement de la *courbure* de la membrane. Ce modèle est le point de départ de toute les approches théoriques portant sur les membranes phospholipidiques et nous la présenterons en détail au cours de ce manuscrit. Le cas des vésicules en adhésion sur un substrat est plus complexe et les morphologies d'équilibre, gouvernées par une compétition entre courbure et adhésion, ont été proposées en 1990 par U. Seifert et R. Lipowsky [91]. Les expériences de plus en plus précises et les raffinements du modèle théorique ont permis d'arriver à un très bon accord quantitatif entre les diagrammes de phase des formes d'équilibre des vésicules théoriques [20, 57, 89], et expérimentaux [21, 31].

Les premières approches des *phénomènes dynamiques* ont concerné les fluctuations thermiques aux voisinages des formes d'équilibre. Le spectre de fluctuations d'une membrane plane a été calculé par F. Brochard *et al.* en 1975 [10] et est en bon accord avec les fluctuations observées depuis longtemps sur les globules rouges. De très nombreux développements se sont poursuivis dans cette direction, dans le cas de géométries de plus en plus complexes [63, 70].

Les vésicules hors équilibre

Les problèmes les plus récents qui se développent dans ce domaine concernent la *dynamique des vésicules hors équilibre.* Les situations biologiques sont le plus souvent des situations intrinsèquement très éloignées de l'équilibre thermodynamique. Pour progresser vers une biophysique de plus en plus proche des réalités du monde vivant, il y a donc là pour les physiciens une étape fondamentale à franchir : il est nécessaire de renoncer aux lois bien établies de l'équilibre thermodynamique pour prendre en compte la complexité dynamique des phénomènes hors équilibre.

La perturbation qui maintient la vésicule hors équilibre peut être interne à la membrane : c'est le cas par exemple dans les expériences menées dans l'équipe de J. Prost à l'Institut Curie. Une protéine biologique active est insérée dans la membrane et impose un bruit non thermique à la vésicule à partir d'une source d'énergie biologique, l'ATP. Les fluctuations observées dans ce cas n'obéissent plus au théorème d'équi-répartition de l'énergie et leur détermination théorique doit inclure les contributions *actives, hors équilibre* [78, 60].

Une autre direction de recherche, dans laquelle s'insèrent nos travaux [25, 12, 13], est inspirée des phénomènes de migration cellulaire. Elle considère un gradient de concentration, un flot de cisaillement, ou un champ de gravité par exemple, qui induisent un mouvement d'ensemble de la vésicule. Ce problème émergeant qui était pratiquement neuf au début de cette thèse, a suscité de nombreuses études depuis les trois dernières années [11, 46, 66, 68, 88]. La mobilité des cellules biologiques semblent le plus souvent faire intervenir l'adhésion

sur une paroi. Inspirés par ce phénomène fascinant, nous avons cherché pendant cette thèse à contribuer à une meilleure compréhension du comportement dynamique de vésicules en adhésion, sur un substrat inhomogène ou sous un flot de cisaillement ... C'est une question passionnante qui nécessite la prise en compte de la liberté de déformation globale de la vésicule. Les mouvements hydrodynamiques générés par le mouvement de la membrane s'établissent alors autour d'un contour inconnu et la résolution complète des équations du mouvement est nécessairement numérique. Néanmoins nous verrons qu'une approche analytique permet de faire apparaître les grandeurs clé du problème, qui sont parfois difficiles à extraire de la multitude de résultats numériques. Ces deux approches sont donc très complémentaires, et toutes deux ont joué un rôle important dans ce travail.

Chapter 1

Description mécanique d'une vésicule

L'objet de ce chapitre est de discuter ces propriétés de membrane et de les traduire analytiquement. Cette mise en place du problème est basée sur une modélisation désormais classique, qui a fait ses preuves en reproduisant fidèlement le comportement des vésicules à l'équilibre. Il nous a semblé cependant qu'une présentation détaillée de ce modèle était nécessaire à la compréhension de ce manuscrit. Les premiers résultats que nous déduisons de ce modèle sont détaillés à la fin de ce chapitre et concernent la surface d'adhésion et la tension de surface de la membrane à l'équilibre. Ils nous seront utiles pour aborder les comportements hors équilibre dans les chapitres suivants.

L'objectif de cette thèse est d'appréhender certains aspects de la dynamique globale des vésicules, c'est à dire les déformations de la membrane et les vitesses de déplacement *à l'échelle de la vésicule entière*. La modélisation choisie devra donc garder un point de vue relativement "macroscopique" pour décrire le plus simplement possible les vésicules. À l'équilibre, les surfaces mathématiques obtenues par minimisation de l'énergie de Helfrich reproduisent avec une grande précision toute la gamme des morphologies observées sur les vésicules ; les fluctuations thermiques de la membranes sont bien sûr existantes et visibles par simple observation microscopique, mais ce ne sont pas elles qui déterminent les morphologies adoptées par les vésicules. Il semble donc raisonnable dans une première approche des problèmes dynamiques de négliger les fluctuations thermiques et de se contenter d'un modèle de vésicule *purement mécanique*.

La modélisation que nous utiliserons pour la vésicule tout au long de ce travail est en grande partie basée sur la forme la plus simple du modèle de Helfrich. Elle tient compte de la conservation du volume piégé dans la vésicule, de la conservation de la surface de membrane et d'une énergie de courbure. À cela nous ajoutons une interaction avec un substrat plan. Nous verrons que ces "ingrédients" très peu nombreux conduisent déjà à une physique extrêmement

riche, en particulier lorsqu'ils sont couplés aux équations dynamiques que nous présenterons en détail au chapitre suivant.

1.1 Propriétés physiques des vésicules

1.1.1 Lois de conservation

Conservation de la surface

Les membranes que nous considérons sont à une température supérieure à leur température de fusion, elles sont donc dans un état fluide. Elle ne présentent pas de résistance au cisaillement mais possèdent par contre une résistance à la compression et à la dilatation très élevée. La membrane est un *fluide bidimensionnel incompressible.*

La force de cohésion des phospholipides est la tension interfaciale entre le milieu hydrophile constitué par les têtes polaires et le milieu hydrophobe des queues lipidiques. Cette force attractive est contrebalancée par une pression de surface provenant de forces répulsives entre les lipides et entre les têtes polaires, d'origine stérique et électrostatique. Ces différentes interactions définissent une énergie potentielle avec un minimum très marqué pour une distance intermoléculaire de l'ordre du nanomètre à l'intérieur d'une même monocouche. Tout écart à cette distance d'équilibre est très coûteux en énergie, ce qui fixe l'aire par molécule. D'autre part les phospholipides sont extrêmement peu solubles et les échanges de matière entre la membrane et le milieu environnant sont très faibles : le nombre de phospholipides dans la bicouche est conservé. Ces deux propriétés confèrent à la membrane une constante d'élasticité très élevée, mesurée par un module de compression de l'ordre de $K = 100\text{mN/m}$. À partir de ce module de compression (ou dilatation) et de la tension de fracture $\sigma_{lys} \sim 1\text{mN/m}$ on peut estimer la variation maximale de surface obtenue par étirement de la membrane, sans fracture : $\delta A_{max}/A \sim \sigma_{lys}/K \sim 1\%$ [83]. La variation d'aire ne dépasse pas donc 1% : pour des tensions plus fortes on observe la formation de pores et la destruction de la membrane [94]. La surface de la membrane lipidique peut donc être supposée constante. Plus précisément la surface *locale* est fixe (c'est à dire la densité) et la dynamique de la membrane devra respecter le fait que la divergence bidimensionnelle des vitesses dans la surface de la membrane est nulle.

L'ensemble thermodynamique qui sert de cadre à l'étude des membranes lipidiques est donc différent de celui auquel nous sommes habitué pour les interfaces fluide/fluide. C'est la surface et non plus la tension qui est fixe ce qui est lié à la propriété plus fondamentale que le nombre de molécules est fixe, et non le potentiel chimique. La tension est toujours une variable du problème, mais ce n'est plus une *caractéristique de l'interface.*

La surface dont nous parlons depuis le début de ce paragraphe est im-

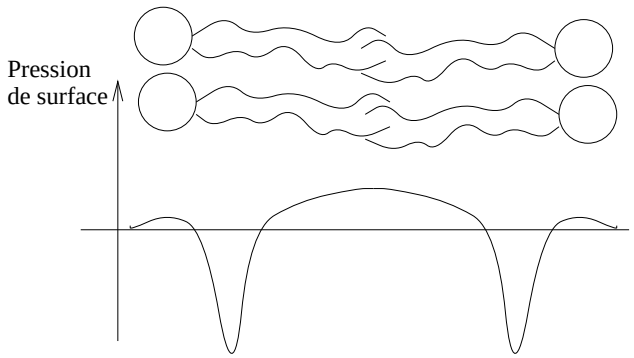

Figure 1.1: *Profil schématique de la pression dans l'épaisseur de la bicouche. L'intégrale est nulle au repos, il n'y a donc pas de tension de surface propre. (d'après [58])*

plicitement la surface microscopique, observée à l'échelle de la bicouche. La surface apparente à l'échelle de la vésicule peut être *a priori* très différente. Un globule blanc par exemple cache dans des villosités de quelques nanomètres la moitié de sa surface membranaire [8]. Ces plis servent de réservoir de surface macroscopique, qui peut alors varier sensiblement sous l'effet d'une tension extérieure (aspiration par une micropipette ...). Pour un objet passif et dépourvu de cytosquelette comme une vésicule ce sont les excitations thermiques qui déterminent la quantité de surface piégée dans les fluctuations. La longueur de persistance de l'orientation de la membrane $\xi_p = a\ \exp(2\pi\kappa/k_BT)$ est beaucoup plus grande que la taille caractéristique d'une vésicule pour des valeurs raisonnables de la rigidité de courbure κ et du cut-off microscopique a [19]. Les fluctuations thermiques sont négligeables dans ce cas et nous travaillerons donc avec une surface macroscopique conservée.

Conservation du volume

La deuxième quantité conservée est le volume de fluide piégé dans la vésicule. La valeur admise pour la perméabilité des membranes de phospholipides est de l'ordre de $P_{eau} = 10^{-4}$cm/s, ce qui, nous allons le voir, est faible mais n'est pas entièrement négligeable [5, 32]. Les bicouches sont par contre entièrement imperméables aux *grosses molécules* présentes en solution (glucose, fructose, polymères ...) et aux ions. La membrane est donc *semi-perméable* ce qui autorise l'apparition de forces osmotiques. Un déséquilibre des concentrations entre les milieux intérieur et extérieur de 1%, avec une osmolarité physiologique de 50mMol/L produit une différence de pression osmotique de 1000 Pa. Ce rapide calcul d'ordre de grandeur montre que de très faibles variations de concentration conduisent à des pressions qui dominent largement les autre forces en présence que l'on peut estimer avec les forces de courbure de l'ordre de $\kappa/R^3 \sim 10^{-1}$ Pa.

Cette séparation d'échelle entre les forces osmotiques et les forces d'origine

mécanique interdit toute différence d'osmolarité de part et d'autre de la membrane. Tant que la composition du milieu extérieur est maintenue constante le volume de fluide piégé dans la vésicule n'est pas libre de varier. La pression osmotique assure donc la conservation du volume. On peut par contre facilement observer le gonflement des vésicules dans un milieu d'osmolarité plus faible que leur milieu de préparation. Dans un milieu trop dilué on observe même rapidement l'éclatement de la vésicule.

Remarquons que d'un point de vue dynamique, la conservation du volume est une propriété différente de l'imperméabilité. L'une est une propriété globale qui n'interdit pas le passage du fluide au travers de la vésicule, alors que l'autre est locale. Cela peut conduire à des résultats dynamiques très différents : on peut imaginer de déplacer sans résistance (et sans changement de volume !) une vésicule qui aurait une perméabilité théorique infinie. Le fluide la traverse alors sans la voir. Le rôle dynamique de la perméabilité peut être estimé à partir du temps caractéristique qui lui est associé. La perméabilité P_{eau} est reliée aux variations de volume dV de la vésicule par la relation (voir [15]) :

$$\frac{dV}{dt} = P_{eau}\, A\, \delta p \times \frac{V_{mol}}{RT} \ ,$$

où δp est la différence de pression de part et d'autre de la membrane, V_{mol} le volume molaire de l'eau, R la constante des gaz parfaits et T la température. Deux temps sont alors significatifs, associés aux deux échelles de pression que nous avons mis en évidence.

Lors d'un choc osmotique, $\delta p \sim 1000$ Pa, ce qui donne un temps de perméation de l'ordre de $\tau_{osm} \sim 10^3 s$, c'est à dire l'échelle de temps d'un quart d'heure habituellement nécessaire pour gonfler ou dégonfler des vésicules. La situation qui nous intéresse concerne les systèmes qui ne présentent pas de déséquilibre osmotique. Ce sont alors les forces de courbure de l'ordre de 10^{-1} Pa qui fixent les échelles de forces, et le temps de perméation est beaucoup plus long, de l'ordre de $\tau_{perm} \sim 10^7 s$. Les temps hydrodynamiques qui apparaîtront au cours de ce travail sont au maximum de l'ordre de la seconde : la cinétique de perméation de la membrane est donc négligeable devant les temps caractéristiques des mouvements que nous souhaitons étudier.

En l'absence de déséquilibre osmotique, ce que nous supposerons toujours, le phénomène dynamique dominant est le passage des flux hydrodynamiques *autour de la vésicule et non au travers* ; nous supposerons par conséquent la membrane *localement imperméable.*

Remarquons que cette hypothèse n'est plus vérifiée dans un gradient de concentration : même si les osmolarités *moyennes* sont les mêmes à l'intérieur et à l'extérieur, les inhomogénéités de concentration induisent des flux de solvant à travers la membrane [66].

Le gonflement de la vésicule

En première approximation c'est le taux de remplissage de la vésicule donné par un rapport de type volume/surface qui va déterminer sa géométrie. Les vésicules très gonflées sont quasi sphériques alors que celles qui ne contiennent que très peu de fluide sont très aplaties. Ce taux de remplissage est donc une caractéristique fondamentale de la vésicule qui est conservé au cours du mouvement puisque la surface et le volume le sont. On le mesure par le nombre sans dimension $\tau^{3D} = R_v^{3D}/R_s^{3D}$, avec $R_v^{3D} = (3V/4\pi)^{1/3}$ et $R_s^{3D} = (S/4\pi)^{1/2}$ les rayons des sphères respectivement de même volume et de même surface que la vésicule[1].

L'approximation bidimensionnelle correspond à une situation où la vésicule est invariante selon une direction (vésicule tubulaire)(cf §1.2.1). Dans ce cas les constantes sont la surface S et le périmètre L de la section de la vésicule. Le taux de remplissage devient $\tau = R_s/R = 2\sqrt{\pi S}/L$ où R_s et R sont les rayons des disques de surface S et de périmètre L.

Ce nombre est compris entre 0 pour une surface aplatie et 1 pour une vésicule gonflée. Il sert de paramètre de contrôle pour décrire le diagramme de phase des vésicules à l'équilibre. Expérimentalement on peut faire varier τ par une variation de la pression osmotique du milieu extérieur qui modifie le volume de la vésicule. Une variation de température dilate relativement plus la surface que le volume, ce qui induit également une variation du taux de remplissage. En jouant sur ces paramètres on peut ainsi explorer le diagramme de phase d'une vésicule unique et passer réversiblement par toute une famille de formes d'équilibre [21].

1.1.2 Énergie de courbure

Le modèle d'énergie de courbure de Helfrich attribue aux membranes phospholipidiques une énergie de courbure E_c [39]. Considérons que la surface de la vésicule est décrite par l'orientation de sa normale $\mathbf{n}(s_1, s_2)$. Cette orientation dépend du référentiel choisi. Les courbures principales de la surface c_1 et c_2, directement liées aux dérivées premières de la normale, sont par contre des grandeurs intrinsèques que l'on peut faire apparaître dans l'énergie. Si la membrane est isotrope les deux courbures principales jouent des rôles identiques et on obtient alors pour l'énergie la forme générique suivante, avec κ et κ_g les rigidités de la membrane :

$$E_c^{3D} = \frac{\kappa}{2} \int_S (c_1 + c_2 - c_s)^2 \, d^2s + \kappa_g \int_S c_1 c_2 \, d^2s \tag{1.1}$$

La courbure spontanée c_s apparaît dès qu'une différence de composition ou d'environnement entre les monocouches interne et externe brise la symétrie entre les deux feuillets et induit une courbure préférentielle de la membrane.

[1]Nous nous restreindrons souvent, en particulier pour les simulations numériques à la dimension 2, nous noterons donc avec un indice explicite toutes les grandeurs 3D.

De même que le volume réduit, la courbure spontanée est généralement choisie comme paramètre de contrôle des diagrammes de phase. Expérimentalement, un moyen de jouer sur ce paramètre consiste à faire varier la concentration en glucose du milieu extérieur (à osmolarité constante) ce qui induit des changements de morphologie importants [22].

Le terme $\kappa_g \int_S c_1 c_2 \, d^2 s$ ne dépend que du genre topologique (nombre de "trous") de la surface, d'après le théorème de Gauss-Bonnet[2]. Les vésicules sont supposées de topologie sphérique et ce terme de courbure gaussienne ne joue aucun rôle. Dans ce cas, la rigidité κ est l'unique paramètre restant pour mesurer l'énergie de courbure. Il est de l'ordre de $25kT$ pour une vésicule constituée d'une seule bicouche.

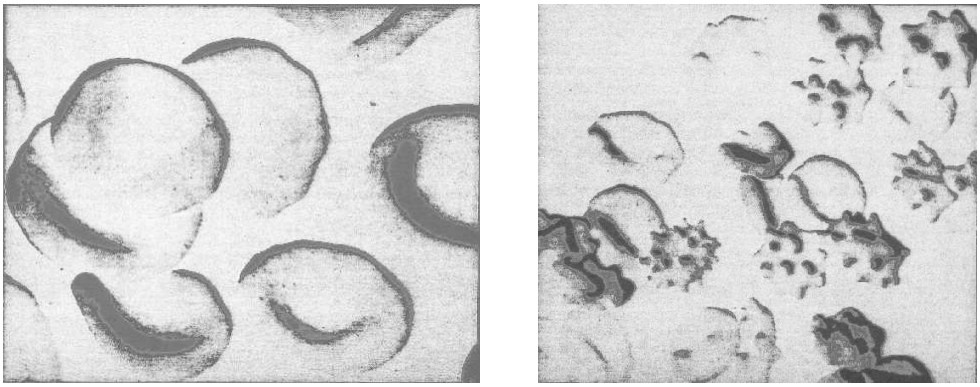

Figure 1.2: *La compréhension des différentes formes de globule rouge, normales à gauche et pathologiques à droite, est un des succès du modèle d'énergie de courbure. (photo d'après [30])*

Des variantes à ce modèle ont été proposées, avec un terme d'asymétrie supplémentaire, tenant compte de la structure interne de la membrane constituée de deux monocouches partiellement indépendantes. Les fluctuations de densité *locale* dans les monocouches peuvent relaxer rapidement car la membrane est fluide et les monocouches sont libres de glisser l'une sur l'autre ; les densités *moyennes*, au contraire, sont couplées à la géométrie par la formule

$$\delta A = d \int (c_1 + c_2) \, d^2 s \ ,$$

exprimant la différence de surface δA entre les monocouches extérieure et intérieure en fonction de la forme de la vésicule et de l'épaisseur d de la membrane. Il faut comparer δA à sa valeur au repos $\delta A_0 = N_{ext}\bar{a}_{ext} - N_{int}\bar{a}_{int}$, où N et $\bar{a}$ sont respectivement le nombre de molécules et la surface par molécule dans le feuillet intérieur ou extérieur. La valeur de δA_0 est fixe car la cinétique

[2]C'est l'analogue pour une surface d'un résultat extrêmement simple sur une courbe fermée $\mathcal{C}$: $\int_{\mathcal{C}} c \, ds = \int_{\mathcal{C}} d\theta/ds \, ds = 2\pi$ quelle que soit la forme de la courbe.

du passage des lipides d'une monocouche à l'autre (flip-flop) est très lente pour les phospholipides.

La contrainte de surface constante (définie comme la moyenne des surfaces au repos de chaque monocouche) ne capture donc pas toute la physique du problème. Il faut tenir compte en plus d'un terme de différence de surface entre chaque monocouche, qui peut se traduire par différents termes énergétiques. Le modèle de "bicouches couplées" impose la contrainte forte $\delta A = \delta A_0$: l'espace des phases accessible à la vésicule est restreint aux formes respectant l'aire d'équilibre dans *chaque* monocouche [96].

Le modèle ADE (pour *Area Difference Elasticity* [92]) est plus souple. Il introduit un terme d'énergie supplémentaire :

$$\frac{\bar{\kappa}}{2}(\delta A - \delta A_0)^2 = \bar{\kappa}/2 \left(d \int (c_1 + c_2)\, d^2 s - \delta A_0 \right)^2 \tag{1.2}$$

La différence de surface δA_0 induit une asymétrie et un sens de courbure préférentiel mais ne se résume pourtant pas à une courbure spontanée effective. Les deux monocouches sont en effet libres de glisser l'une sur l'autre pour relaxer chacune vers un état de densité uniforme, il n'y a donc pas de frustration locale, mais uniquement globale à l'échelle de la vésicule. Les forces qui correspondent à l'éq.(1.2) ne peuvent s'exprimer en fonction de variables locales, au contraire des forces dérivant de l'énergie (1.1) ; elles dépendent en chaque point de toute la géométrie de la surface.

Les différents modèles se déduisent l'un de l'autre par transformation de Legendre. Les formes d'équilibre sont donc les mêmes, mais leur stabilité et la nature des transitions sont différentes. L'importance du terme non local peut être mis en évidence en forçant un transfert de lipide d'une monocouche à l'autre par variation de pH : les transformations de morphologie obtenues sont tout à fait significatives [31].

En dimension deux, l'une des courbures est nulle et $\int c\, ds$ est égale à 2π quelle que soit la géométrie de la membrane. Les termes de courbure spontanée et de différence d'aire sont dans ce cas hors de propos car leur contribution se réduit à une constante additive dans l'énergie. Tous les modèles se confondent alors avec le modèle le plus simple où la courbure spontanée est nulle ainsi que la rigidité non locale $\bar{\kappa}$. Nous ne tiendrons donc pas compte de ces constantes dans la suite de cet exposé.

1.1.3 Interaction avec un substrat

Les propriétés détaillées ci-dessus servent de base à toute étude théorique de vésicules lipidiques. Notre étude porte sur les vésicules en adhésion sur un substrat plan, ce qui se traduit par un terme supplémentaire dans l'énergie, caractérisant l'interaction avec ce substrat. L'état d'équilibre de la vésicule peut alors être libre ou en adhésion, en fonction de la valeur de l'interaction.

Le diagramme de phase des formes d'équilibre correspondant à cette situation a été réalisé par U. Seifert et R. Lipowsky [58], et nous l'avons reproduit sur la figure 1.3.

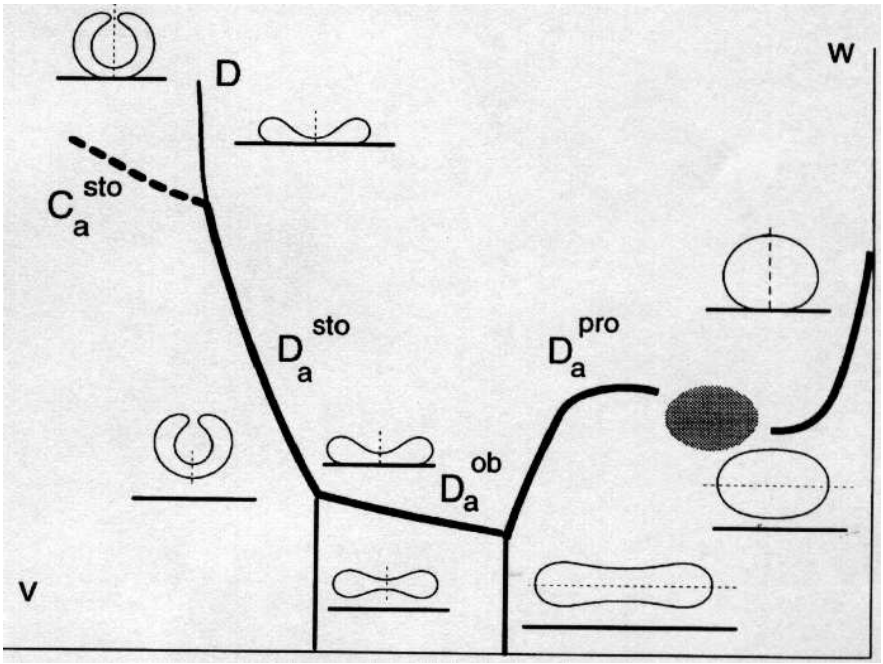

Figure 1.3: *Diagramme de phase de vésicules en interaction avec un substrat (référence [58], page 448). Cette figure met en évidence les formes d'équilibre libre et en adhésion de vésicules en fonction du potentiel d'interaction W et du volume réduit V. Ce diagramme est restreint aux vésicules de courbure spontanée nulle et de symétrie de révolution (selon l'axe en pointillé).*

De nombreux phénomènes physiques peuvent prendre part à cette interaction et sont bien analysés dans les références [8, 26]. Les forces électrostatiques et les interactions de Van der Waals sont les plus classiques. Pour les membranes de grande taille, la répulsion entropique de Helfrich peut également jouer un rôle important [40]. La condition de non croisement entre la membrane et la paroi (ou bien entre deux membranes) réduit l'entropie de la membrane et augmente ainsi son énergie libre. Cette restriction des degrés de liberté intervient donc comme une répulsion effective entre la paroi et la vésicule, avec la même dépendance en distance que les forces attractives de van der Waals en $1/d^2$. Les mesures de E. Evans effectuées par micromanipulation sur deux vésicules adhérées donnent une valeur de l'énergie d'interaction $w_0 = 4000 k_B T/\mu m^2$ pour des membranes neutres de phosphatidylcholine en phase liquide [27]. Des mesures d'angle effectif de contact ont mis en évidence des adhésions de l'ordre de quelques $10 k_B T/\mu m^2$ pour des vésicules sédimentées [80]. La valeur de l'adhésion recouvre donc plusieurs ordres de grandeur, en

fonction du type d'interaction physique mise en jeu.

Les interactions spécifiques suscitent également un grand intérêt. C'est le mode d'adhésion dominant dans le domaine de la biologie : des protéines de surface se reconnaissent et forment un lien chimique généralement constitué de plusieurs liaisons hydrogène couplées (un couple streptavidine/biotine a une énergie de liaison de $10k_BT$ par exemple). De nombreuses protéines d'adhésion peuvent être incluses dans les membranes artificielles, permettant une approche physique de leurs propriétés adhésives [73]. Avec une densité de l'ordre de 100 sites d'adhésion efficace par micron carré, on obtient une énergie d'interaction de $1000\,k_BT/\mu m^2$ qui peut être raisonnablement prise en compte par un modèle continu [11].

Le potentiel d'interaction est également caractérisé par la distance d'équilibre vésicule/vésicule ou vésicule/paroi. Expérimentalement la distance entre la membrane d'une vésicule en adhésion et le substrat est mesurable par RICM (*reflexion interference contrast microscopy*). Rädler et al. [80] ont trouvé une distance de l'ordre de la cinquantaine de nanomètres. D'autres approches permettent d'avoir accès précisément aux distances d'interaction et à la forme de la surface adhérée, basées sur une visualisation locale de fluorescence, excitée par une onde évanescente (EWIF [6]) ou stationnaire [9].

Nous avons exploré le domaine d'énergie allant de 100 à $5000k_BT/\mu m^2$ correspondant aux moyennes et faibles interactions. Les forces de courbure sont dans ce cas comparables aux forces d'adhésion, ce qui induit les comportements les plus spécifiquement liés aux propriétés originales de rigidité membranaire. Nous verrons qu'aux fortes adhésions les propriétés de courbure deviennent négligeables. Les morphologies des vésicules sont alors beaucoup plus simples et sont exprimables analytiquement. Pour la portée du potentiel nous avons choisi une adhésion de contact dans un premier modèle simple, et une distance d'interaction de l'ordre de $d_0 \sim 50$nm dans le modèle central de ce travail. Dans ce deuxième cas le profil de potentiel choisi est répulsif en $w \sim 1/r^4$ aux courtes distances et attractif comme $w \sim -1/r^2$ aux plus longues distances. La première loi de puissance n'a pas d'origine physique et traduit simplement une sorte de répulsion de "cœur dur". La loi attractive en $1/r^2$ correspond à l'interaction de Van der Waals entre deux surfaces.

$$w(\mathbf{r}) = w_0\,(d_0/y)^2\,\Big((d_0/y)^2 - 2\Big) \tag{1.3}$$

Le profil exact du potentiel est en fait assez indifférent : les deux paramètres importants sont la valeur de l'énergie au minimum du potentiel $-w_0$ (w_0 sera positif par convention dans tout notre travail) et la distance d'interaction d_0.

Cette modélisation est raisonnable pour les interactions de nature purement physique, mais ne peut être qu'une première approche des liaisons spécifiques. Ces dernières sont en effet dissipatives et sensibles au temps de vie des liaisons et à la vitesse de traction [2, 29, 36, 72]. Ces effets, ainsi que l'accrochage sur

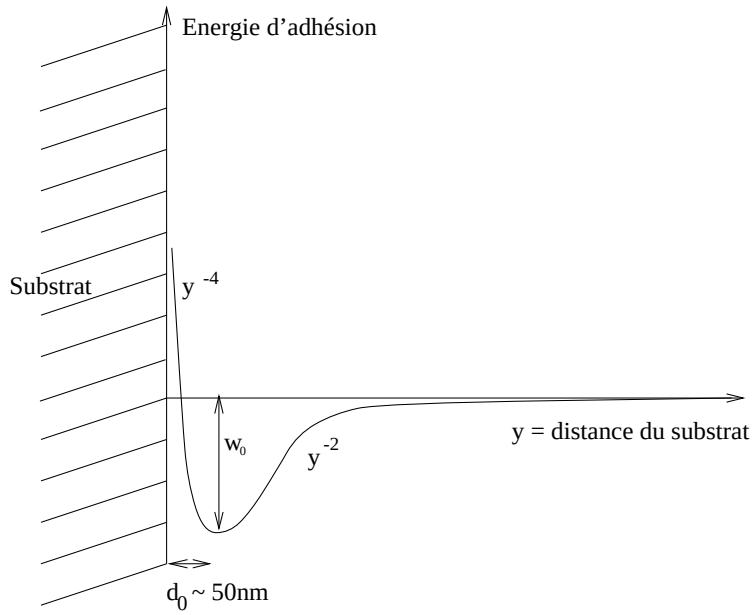

Figure 1.4: *Profil de l'interaction vésicule/substrat.*

des défauts pour les interactions physiques, devront être pris en compte lors de travaux ultérieurs.

Remarquons finalement que ce champ de potentiel d'interaction (Fig. 1.4) est défini comme un champ statique et qu'il ne rend pas bien compte du comportement des vésicules composées de phospholipides de différentes natures. La libre diffusion des molécules conduit dans ce cas à un couplage entre les concentrations des composants et la valeur de l'interaction avec le substrat qui devient une variable dynamique. Le phénomène est particulièrement marqué lorsque le mélange est composé d'une espèce chargée et d'une espèce neutre [65, 76].

1.2 Énergie et forces membranaires

Les propriétés des vésicules détaillées ci-dessus contiennent toute l'information dont nous avons besoin pour décrire leur comportement statique et dynamique. L'objet de ce paragraphe est de rassembler toutes ces caractéristiques sous forme d'une énergie exploitable analytiquement et d'en dériver les forces membranaires. La légitimité d'un travail en dimension deux est discutée ainsi que la signification physique des forces obtenues.

1.2.1 Travailler en dimension 2 ?

La résolution numérique de la dynamique des vésicules a été effectuée en dimension deux. Ceci pour deux raisons : l'investissement de programmation et le temps d'exploitation du programme.

La "vésicule 2D" est supposée invariante par translation dans une direction ($\hat{\mathbf{z}}$ par convention), elle se rapproche donc des vésicules tubulaires. Il suffit alors de décrire la vésicule par une coupe dans le plan $(\hat{\mathbf{x}}, \hat{\mathbf{y}})$ qui est une courbe fermée à une dimension, déterminée par son rayon vecteur $\mathbf{r}(s)$. Une autre approche respectant le caractère globulaire des vésicules pour un coût numérique équivalent est la description axisymétrique. La vésicule est là encore décrite par une fonction d'une seule variable mais la symétrie cylindrique permettant de reconstituer le 3D est remplacée par une symétrie axiale : on ne se donne plus le profil dans le plan $(\hat{\mathbf{x}}, \hat{\mathbf{y}})$ mais dans un demi plan radial. Cette représentation a été abondamment utilisée pour rechercher les formes d'équilibre des vésicules libres ou en adhésion, mais elle n'est pas adaptée à notre situation. Nous souhaitons en effet décrire une vésicule en adhésion sur un substrat et se déplaçant parallèlement à ce substrat. Cette géométrie introduit deux directions privilégiées : la normale à la paroi et la direction du mouvement. Le problème est donc intrinsèquement non axisymétrique et le choix d'une symétrie cylindrique s'impose.

Dans cette configuration une courbure principale est nulle et on perd une propriété importante qui est l'annulation de l'énergie de Helfrich lorsque les deux courbures principales prennent des valeurs opposées. Cette situation se rencontre sur les zones à géométrie hyperbolique (en selle de cheval) et permet en particulier d'expliquer la *vésiculation*, c'est à dire la formation d'une petite vésicule rattachée à la vésicule mère par un col extrêmement fin [61]. L'énergie de courbure de ce col est faible en 3D alors que la courbure unique qui apparaît en 2D est beaucoup trop importante pour que ce phénomène soit autorisé. Les processus qui nous intéressent, où les déformations interviennent à l'échelle de la vésicule entière, et qui conservent une géométrie convexe, ne sont pas sensibles à ce phénomène. Les vues en coupe de vésicules sous cisaillement obtenues expérimentalement par microscopie de fluorescence sont très proches des profils obtenus par simulation numérique, ce qui nous conforte dans cette hypothèse (voir §4.5).

Nous verrons que la dynamique des vésicules est principalement gouvernée par les flux hydrodynamiques associés au déplacement de la membrane. Il est probable que la géométrie de ces flots hydrodynamiques soit par contre assez sensible au passage du 2D au 3D. Néanmoins il aurait été vain d'aborder ce problème neuf sans prendre le temps d'une étude déjà très féconde en dimension deux. Elle nous a permis une étude systématique du comportement dynamique de la vésicule en fonction de tous les paramètres du problème, ce qui n'aurait jamais été possible à l'échelle d'une thèse avec un programme plus difficile à

mettre en place et surtout plus long à converger. Ces résultats numériques en dimension deux permettent d'appréhender les phénomènes physiques dominants. Une approche basée sur la recherche de lois d'échelle simples est alors possible et mène à des expressions analytiques qui peuvent être "traduites" en dimension trois.

Cela n'autorise pas à en rester là : la simulation tridimensionnelle est la suite logique de ce travail, et sera indispensable à une comparaison quantitative avec les résultats expérimentaux.

1.2.2 De l'énergie aux forces

L'expression de l'énergie et des forces en dimension 3 est donnée dans la référence [102]. Dans le cadre de la dimension 2, l'énergie libre de la membrane (par unité de longueur) se résume à l'expression suivante :

$$\boxed{E = \int_{\mathcal{C}} ds \left(\frac{\kappa}{2} c^2 + w[\mathbf{r}(s)] + \zeta(s) \right) + p\, S} \tag{1.4}$$

Le premier terme est l'énergie de courbure qui se déduit facilement de (1.1) avec la courbure principale $c_2 = 0$ et la courbure spontanée nulle. On trouve ensuite le potentiel d'interaction w défini en chaque point $\mathbf{r}$ indépendamment de la position de la membrane. Les deux derniers termes sont des multiplicateurs de Lagrange assurant le respect des contraintes. Le scalaire ζ est un multiplicateur de Lagrange local correspondant à la conservation de la longueur d'arc ds. Il dépend de l'abscisse curviligne et du temps. Son rôle et sa signification sont discutés en détails dans un paragraphe spécifique (§1.2.3). La contrainte sur le volume est assurée par un multiplicateur de Lagrange p qu'il est aisé de reconnaître comme la surpression extérieure ($p_{ext} - p_{int}$). Cette dernière est une variable globale et ne dépend que du temps.

La force exercée sur la membrane est obtenue par dérivation fonctionnelle de l'énergie libre par rapport à une déformation infinitésimale de la forme de la vésicule. Cette grandeur $\mathbf{f}_{memb} = -\delta E/\delta \mathbf{r}(s)$ a la dimension d'une force par unité de surface. Sa valeur est, avec $\mathbf{n}$ et $\mathbf{t}$ la normale extérieure et la tangente à la courbe (voir appendice A) :

$$\mathbf{f}_{memb} = \kappa \left(\frac{\partial^2 c}{\partial s^2} + \frac{c^3}{2} \right) \mathbf{n} + \frac{\partial \zeta}{\partial s} \mathbf{t} - c\zeta \mathbf{n} - \left(c\, w(\mathbf{r}) + \frac{\partial w(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{n}} \right) \mathbf{n} - p\, \mathbf{n} \tag{1.5}$$

Chaque terme est discuté ci-dessous dans l'espoir de rendre ces forces membranaires plus intuitives.

Forces de courbure

La dérivation des forces de courbure n'est pas immédiate. Avec la relation $c^2 = (\partial^2\mathbf{r}/\partial s^2)^2$ le calcul semble pourtant aisé et conduit directement à la relation

$$\frac{\delta}{\delta\mathbf{r}}\int\frac{\kappa}{2}\left(\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial s^2}\right)^2 ds = \kappa\frac{\partial^4\mathbf{r}}{\partial s^4} = \kappa\left(-\frac{\partial^2 c}{\partial s^2}+c^3\right)\mathbf{n} - 3c\frac{\partial c}{\partial s}\mathbf{t}\ ,$$

qui *n'est pas* le résultat correct, ne serait ce que parce qu'il implique une force tangentielle dénuée de sens physique comme nous le montrons ci-dessous ... Le problème vient du fait que le raisonnement ci-dessus ne tient pas compte de la variation de la métrique. Cette question est discutée en détail dans l'annexe A.1. Revenons à l'expression exacte de la force de courbure $\mathbf{f}_c$ donnée dans l'équation (1.5) :

$$\mathbf{f}_c = \kappa\left(\frac{\partial^2 c}{\partial s^2}+\frac{c^3}{2}\right)\mathbf{n} \tag{1.6}$$

Remarquons tout d'abord que cette force n'a pas de composante selon $\mathbf{t}$. Une courbe est invariante par toute transformation tangentielle : seuls les mouvements selon la normale la font évoluer ; les mouvements tangentiels ne font que redistribuer les points sur la courbe. L'énergie de courbure étant une fonction purement géométrique de la courbe, elle est également invariante lors d'un déplacement tangentiel. Il ne peut donc y avoir de force produisant du travail lors d'un déplacement selon $\mathbf{t}$. C'est une propriété générale de toute fonctionnelle ne dépendant que de la géométrie d'une courbe et non de sa paramétrisation et les forces tangentielles restent donc nulle en dimension 3.

La dépendance en courbure de cette force est par contre spécifiquement 2D. Le terme en c^3 est dirigé vers l'extérieur pour une courbe convexe et tend donc à la dilater. Cette force se retrouve facilement dans le cas simple du cylindre : l'énergie est proportionnelle à $1/r^2$ multiplié par le périmètre r : $1/r$. Sa variation est donc en $1/r^2$. La force doit être ramenée à une unité de longueur on obtient alors $f_c \sim 1/r^3 = c^3$. Le résultat est entièrement différent en 3D : l'énergie de courbure est invariante d'échelle car la surface d'intégration croit comme r^2 tandis que la courbure au carré décroît comme $1/r^2$. Les forces de courbures sont donc nulles sur une sphère où la courbure est homogène : il n'y a pas d'équivalent au terme en c^3. Cette différence vient du fait que le 2D peut être vu comme une situation 3D avec une contrainte d'invariance selon $\hat{\mathbf{z}}$. Cette contrainte est naturellement associée à des forces, qui sont alors spécifiquement 2D. Imaginons par exemple une vésicule cylindrique de rayon R et de longueur $H \gg R$. Si on relâche la contrainte d'invariance par translation, la forme cylindrique relaxera vers la forme sphérique plus stable sous l'effet des forces de courbure. Cette transformation implique, "en gros", une augmentation du rayon et une diminution de la longueur. Par cet argument simple on prédit l'orientation du terme en c^3 *vers l'extérieur* de la vésicule.

La dérivée seconde de la courbure favorise une répartition la plus homogène possible de la courbure sur toute la surface. On trouve également cette dérivée

seconde en 3D sous la forme plus complexe de l'opérateur de Laplace Beltrami (Laplacien sur une surface courbe [23]). En l'absence de toute contrainte la sphère est donc la forme d'équilibre en 3D et le cylindre en 2D. Enfin, précisons que la présence dans l'expression des forces de courbure d'une dérivée selon s d'ordre impair est interdite par la symétrie $s \to -s$.

Forces d'adhésion

La force d'adhésion proposée dans l'équation (1.5) correspond à un potentiel défini par unité de surface. On obtient un résultat différent si on choisit une énergie par unité de masse.

Le calcul des forces d'adhésion $\mathbf{f}_{am}$ et $\mathbf{f}_{as}$ associées respectivement au potentiel massique et surfacique $w_m(\mathbf{r})$ et $w_s(\mathbf{r})$ est détaillé en annexe B. Avec l'équivalence $\rho w_m = w_s$, ρ étant la densité de la membrane supposée homogène, le résultat est :

$$\mathbf{f}_{am} = -\rho \nabla w_m(\mathbf{r}) = -\nabla w_s(\mathbf{r}) \tag{1.7}$$

$$\mathbf{f}_{as} = -\left(c\, w_s(\mathbf{r}) + \frac{\partial w_s(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{n}} \right) \mathbf{n} \tag{1.8}$$

Dans le premier cas la dérivation fonctionnelle est effectuée par rapport au déplacement infinitésimal d'un élément de masse. La force est alors simplement l'opposé du gradient de potentiel. L'absence de composante tangentielle dans la deuxième force se justifie par les mêmes arguments que pour la force de courbure : un déplacement tangentiel ne change pas la répartition de longueur de la courbe, seulement sa répartition de masse.

Le choix d'un potentiel surfacique pour la suite de ce travail sera justifié au paragraphe suivant.

Contrainte de longueur et de surface

Supposons pour l'instant la valeur de ζ connue et regardons les termes de force dans lesquels cette variable intervient (éq. (1.5)).

$$\mathbf{f}_t = -c\,\zeta(s)\,\mathbf{n} + \frac{d\zeta}{ds}\,\mathbf{t} \tag{1.9}$$

On reconnaît aisément dans le terme $-c\,\zeta(s)\,\mathbf{n}$ la pression de Laplace bien connue pour les bulles de savon. La composante tangentielle traduit un effet Marangoni correspondant à un gradient de tension. Il est donc tentant de qualifier ζ de *tension de surface* de la membrane. L'identification de ce multiplicateur comme une tension est néanmoins une question délicate discutée ci-dessous.

Des difficultés du même genre apparaissent pour le multiplicateur de Lagrange global p, mais ce dernier est plus artificiel que ζ : il devient superflu dans une approche tenant compte du fluide environnant. Dans ce cas

l'incompressibilité du fluide et l'imperméabilité de la membrane suffisent pour fixer le volume. On supprime alors le terme $p\,S$ de l'énergie libre et la pression prend le sens d'une "pression hydrodynamique" déterminée par les équations de Stokes et non plus par une équation de contrainte.

1.2.3 Le problème du multiplicateur de Lagrange

Nature physique du multiplicateur de Lagrange ζ

Contrairement à la tension de surface entre deux fluides, la tension d'une membrane inextensible n'est pas une caractéristique intrinsèque de l'interface. Cette force doit contrebalancer les autres forces en présence pour conserver la surface locale constante ; c'est une grandeur qui *s'adapte* aux autres forces et qui dépend donc de leur définition précise. Le multiplicateur de Lagrange n'est ainsi pas uniquement déterminé. Les deux potentiels d'interaction possibles, w_m et w_s proposés ci-dessus, mettent bien ce problème en évidence. Chacun de ces potentiels conduit à une force d'adhésion différente ; par ailleurs les deux modèles doivent être complètement équivalents, car lorsque l'on exprime la contrainte de densité constante dans la membrane ces deux potentiels se confondent. C'est la valeur de ζ qui va changer d'un modèle à l'autre. Pour assurer l'égalité des forces membranaires quelque soit le modèle choisi il faut avoir, compte tenu des relations (1.7), (1.8) et (1.9)

$$\zeta_m = \zeta_s + w_s \ , \tag{1.10}$$

où ζ_m et ζ_s font référence aux choix de potentiel massique ou surfacique. Une partie des forces membranaires sera donc attribuée soit aux forces d'adhésion (extérieures) soit à la tension responsable de la conservation de la longueur (intérieure). Il est heureux de constater que cette ambiguïté disparaît lorsque l'on considère la force extérieure totale s'exerçant sur la vésicule. En effet la différence entre les forces associées aux deux multiplicateurs de Lagrange est d'intégrale nulle sur la vésicule et ne contribue donc pas à la force totale. Cela se vérifie aisément en intégrant par partie le terme de force en question obtenu à partir de (1.9) et (1.10) :

$$\delta f_t = \int_0^L wc\mathbf{n} - \frac{\partial w}{\partial s}\mathbf{t} = 0$$

La force totale extérieure est donc bien identifiée, mais il reste un problème de définition de la *tension de membrane*.

Nous utilisons un formalisme de multiplicateur de Lagrange pour assurer une contrainte. Pour être cohérent, il ne faut pas tenir compte de cette contrainte dans la définition des autres grandeurs. Nous allons voir que cet argument départage les deux modèles d'adhésion proposés. Il est évident que l'interaction physique entre la vésicule et le substrat est proportionnel au nombre de molécules en regard : il s'agit au départ d'un potentiel par unité de

masse qui ne devient équivalent au potentiel par unité de surface qu'une fois la contrainte imposée. Il est donc *a priori* préférable de définir le potentiel d'adhésion par unité de masse, ce qui conduit à une force d'adhésion naturelle $\mathbf{f} = -\nabla w$ (éq. (1.7)). Néanmoins, d'un point de vue pratique, le deuxième formalisme est mieux adapté car il évite d'introduire la notion de masse dans le modèle, et il conduit à une tension uniforme à l'équilibre (le gradient de tension est en effet la seule force tangentielle dans ce cas). Nous noterons ζ le multiplicateur de Lagrange correspondant au modèle surfacique et nous l'appellerons "tension"[3]. Le passage d'un modèle à l'autre s'effectue de façon très simple grâce à l'équation (1.10).

Valeur de la tension

La contrainte associée à ce multiplicateur de Lagrange local est la conservation de la longueur d'arc entre deux points quelconques de la courbe. Cette contrainte s'écrit simplement à l'aide d'une paramétrisation auxiliaire a (voir annexe A.3):

$$\frac{d}{dt}\frac{ds}{da} = \frac{d}{dt}\left(\sqrt{(\frac{\partial \vec{r}}{\partial a})^2}\right) = 0 \quad \Leftrightarrow \quad v_n c + \frac{\partial v_t}{\partial s} = 0 \tag{1.11}$$

Cette équation de conservation de la métrique est en fait la condition d'annulation de la divergence des vitesses traduite sur une ligne courbe. Pour une courbure nulle, on retrouve la divergence 1D : $\partial v_x/\partial x = 0$. Dans le cas général (courbure non nulle), la vitesse tangentielle n'est pas uniforme. L'équation (1.11), exprimée en chaque point de la courbe permet de déterminer la fonction inconnue $\zeta(s)$ dont dépendent les vitesses. Elle ne sera pas exploitée en pratique car elle peut être remplacée par une autre approche plus efficace numériquement (voir 3.1.3).

Remarquons que sur une courbe 1D l'incompressibilité locale est une contrainte beaucoup plus forte que sur une surface 2D. Dans le premier cas la distance curviligne entre chaque point est fixe alors que dans le second des circulations locales bidimensionnelles sont autorisées.

[3]La considération des fluctuations de membrane induit de nouvelles difficultés. Dans l'approche proposée ici, la logique est la suivante : on suppose connue la tension, on résout le problème et on adapte la valeur de la tension *a posteriori*, pour que les longueurs locales restent fixes. On a donc implicitement changé d'ensemble thermodynamique par une transformation de Legendre. Les résultats d'équilibre ne dépendent évidemment pas du choix des variables de travail, mais les écarts à l'équilibre (les fluctuations) eux, en dépendent... Ce problème est détaillé dans [18, 87].

1.3 Longueur d'adhésion et tension

La surface de contact, qui devient une longueur d'adhésion en 2D que nous noterons L_{adh}, est un paramètre qui reviendra très souvent dans les chapitres suivants. C'est, après la taille de la vésicule et son taux de remplissage, la grandeur qui caractérise le mieux la morphologie de la vésicule. Cette longueur joue un rôle crucial dans le comportement dynamique de la vésicule, il est donc important d'estimer sa valeur à l'équilibre, avant d'aborder les phénomènes hors équilibre.

Nous proposons dans ce paragraphe des lois d'équilibre pour la longueur d'adhésion et la tension de membrane dans les régimes de faible et forte adhésion. Les résultats numériques utilisés sont obtenus par une méthode de relaxation dynamique vers l'équilibre qui sera présentée au §3.1.

1.3.1 Importance de la courbure de contact

L'angle de contact d'une goutte liquide déposée sur un substrat est donné par la formule d'Young bien connue. Elle fait intervenir les tensions des trois interfaces en présence, liquide-solide, liquide-gaz et gaz-solide.

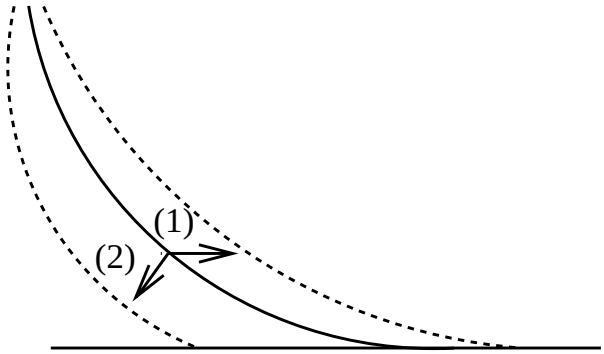

Figure 1.5: *Compétition rigidité/adhésion au voisinage du point de contact. Le déplacement (1) autour du profil d'équilibre diminue la courbure et la longueur d'adhésion et le déplacement (2) a l'effet opposé. Le point d'équilibre est trouvé pour* $c = \sqrt{2w_0/\kappa}$.

La situation est très différente pour les vésicules. Leur rigidité de courbure impose un contact tangentiel et c'est la courbure de contact qui caractérise le point triple. Cette dernière est fixée par la compétition rigidité/adhésion et non plus tension/adhésion comme pour les gouttes. Pour un potentiel de contact U. Seifert et R. Lipowsky ont montré que le rayon de courbure de contact est $R_c = \sqrt{\kappa/2w_0}$ [91, 86]. Cette longueur ne dépend que de la rigidité de courbure et de l'énergie d'adhésion ; elle est déterminée localement, indépendamment de la géométrie du reste de la vésicule (cf §A.2). Lorsque ce rayon de courbure

de contact devient faible devant la taille de la vésicule, ce qui est le cas pour une vésicule géante, une forte adhésion ou une faible rigidité, on peut définir un angle de contact effectif fonction de la tension de membrane et on retrouve alors une géométrie de goutte [11] (cf §A.2).

Ces deux régimes de faible et forte rigidité conduisent à des lois très différentes pour la longueur d'adhésion. L_{adh} varie linéairement avec le périmètre de la vésicule dans le premier cas, mais ce résultat n'est plus vrai dans le régime de forte rigidité (faible adhésion) qui nous intéresse.

1.3.2 Longueur d'adhésion

Faible rigidité

Ce cas est le plus simple. Il correspond également aux grandes vésicules et aux fortes adhésions : l'hypothèse importante est $\sqrt{\kappa/w_0} \ll R$. Si la portée du potentiel est elle aussi négligeable, il ne reste alors que les deux longueurs R et R_s (définies précisément au §1.1.1) pour fixer la longueur d'adhésion.

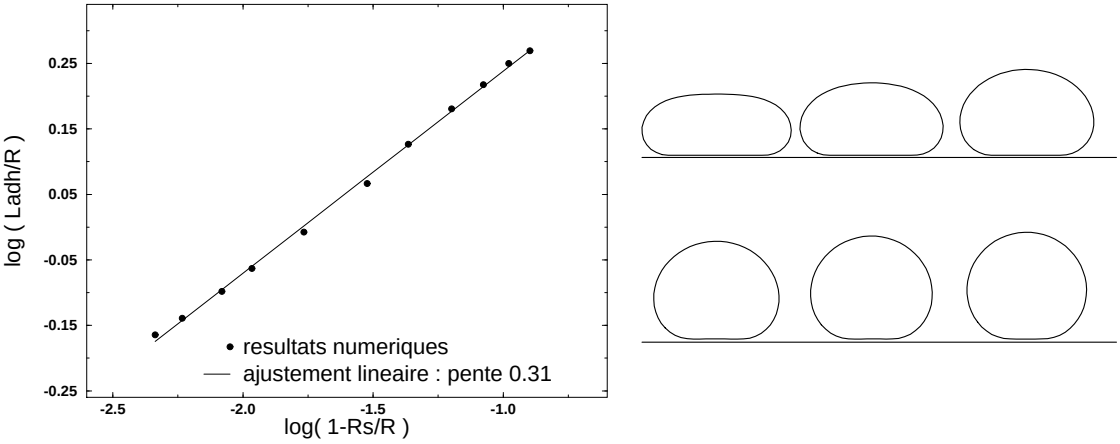

Figure 1.6: *Variation de la longueur d'adhésion avec le gonflement. La loi de puissance trouvée aux forts gonflements reste valable pour des vésicules relativement aplaties comme l'attestent les profils correspondant à un point de la courbe sur deux.*

En négligeant la rigidité dans le bilan des forces (1.5) on trouve que, là où le potentiel d'interaction est négligeable, $p + c\zeta = 0$. La tension est constante à l'équilibre et non nulle car la vésicule est tendue sous l'effet de l'attraction du substrat. La courbure est donc constante dans ce domaine et la vésicule présente une géométrie de cercle tronqué. La courbe est alors entièrement déterminée par les valeurs de R et R_s. La longueur L_{adh} s'exprime analytiquement dans la limite $R_s/R \to 1$ (voir annexe D.1).

$$L_{adh} \sim R\,(1 - R_s/R)^{\frac{1}{3}} \tag{1.12}$$

Cette équation donne une première approximation de la longueur d'adhésion qui reste valable pour des profils éloignés de la sphère (voir Fig. 1.6). Néanmoins elle ne dit rien sur la variation de la longueur d'adhésion avec la rigidité ou l'adhésion qui sont pris en compte dans le paragraphe ci-dessous.

Forte rigidité

Dans ce paragraphe, nous allons chercher à traduire l'écart au "cercle tronqué" dû à la rigidité de la vésicule. Si le rayon de courbure de contact est du même ordre de grandeur que la taille de la vésicule on ne peut plus négliger la zone de décollement où les effets de la rigidité et de l'adhésion sont en compétition. Ce rayon de courbure non nul induit une diminution de la longueur d'adhésion. Nous ne disposons plus dans ce cas d'une fonction analytique simple pour ajuster la forme de la vésicule. Nous avons pu développer des arguments dimensionnels pour déterminer la dépendance fonctionnelle de la longueur d'adhésion en κ et w_0.

Lorsqu'une vésicule libre vient adhérer sur le substrat et se déforme jusqu'à son état d'équilibre, il y a diminution de l'énergie d'adhésion et augmentation de l'énergie de courbure. L'estimation de la longueur d'adhésion est effectuée en égalisant ces deux termes de variation d'énergie.

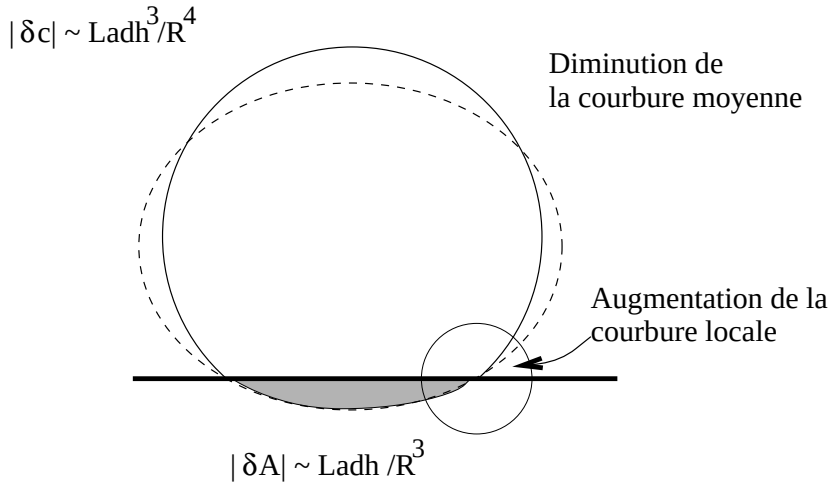

Figure 1.7: *Représentation schématique des arguments développés dans le texte. Entre son état libre (pointillé) et son état adhéré (trait plein) la vésicule gagne en énergie d'adhésion et perd en énergie de courbure. La surface grisée est déplacée lors de l'adhésion et doit être redistribuée ailleurs.*

Les deux états vésicule libre/vésicule adhérée sont représentés schématiquement sur la figure 1.7. La variation d'énergie d'adhésion entre les deux états est simplement donnée par $\Delta E_w \sim w_0 L_{adh}$ (en valeur absolue). La détermination de la variation d'énergie de courbure est plus délicate. Appelons $\delta c(s)$ la variation de courbure entre les deux états en chaque point de la vésicule. La

variation d'énergie est alors

$$\Delta E_c = \frac{\kappa}{2}\left(\int (c+\delta c)^2 - \int c^2\right) = \frac{\kappa}{2}\left(\int 2c\delta c + \int \delta c^2\right)$$

Si l'on suppose la vésicule bien gonflée ($R_s \sim R$), la courbure de la forme libre est proche d'une valeur constante $c = 1/R$ et $\int c\delta c \sim c\int \delta c$. Ce premier terme est alors négligeable car la conservation de la longueur totale L impose que $\int \delta c = 0$. Finalement la variation d'énergie de courbure est quadratique[4]:

$$\Delta E_c = \frac{\kappa}{2}\int \delta c^2$$

La valeur de δc peut être estimée à partir de la condition de conservation de la surface. Le fluide grisé sur la figure est déplacé lors de l'adhésion et doit être redistribué ailleurs. Cette surface δA est une calotte circulaire de base L_{adh} et de rayon proche de R. Soit θ l'angle au centre correspondant à L_{adh} ($\sin(\theta/2) = L_{adh}/2R$),

$$\delta A = \theta R^2/2 - L_{adh}R\cos(\theta/2) \sim L_{adh}^3/R$$

dans la limite de faible adhésion. La redistribution de cette surface induit une augmentation du rayon moyen de la vésicule $\delta R \sim \delta A/R \sim L_{adh}^3/R^2$ que l'on relie à la variation de courbure $\delta c = -\delta R/R^2 \sim -L_{adh}^3/R^4$. Cette diminution de la courbure de la membrane libre (loin du substrat) est compensée par une augmentation de la courbure près des points de contact, dans la zone encerclée sur la figure, ce qui assure bien $\int \delta c = 0$. Finalement, la variation globale d'énergie de courbure s'écrit

$$\Delta E_c \sim \kappa R \delta c^2 \sim \kappa\, L_{adh}^6/R^7$$

L'égalisation des termes d'adhésion et de courbure nous donne enfin la relation non triviale suivante :

$$L_{adh} \sim \left(\frac{w_0}{\kappa}\right)^{\frac{1}{5}} R^{\frac{7}{5}} \tag{1.13}$$

Pour une rigidité encore plus importante ($R_c \gg R$) la vésicule n'adhère plus au substrat et subit une transition de décollement dont la nature est discutée dans la référence [86]. La loi de puissance proposée ne peut donc pas être vérifiée sur une grande plage de paramètre. On observe un bon accord avec les résultats numériques pour une variation de taille d'un facteur trois (Fig

[4] L'argument utilisé n'est plus valable en 3D. Néanmoins, dans ce cas encore, l'énergie de courbure augmente à cause des *inhomogénéités* de courbure, et non pas du fait d'une variation de courbure moyenne (nous rappelons que l'énergie de courbure est invariante d'échelle). Il est donc probable que les variations d'énergie de courbure soient également quadratiques en 3D, ce que nous utiliserons à la fin de ce paragraphe.

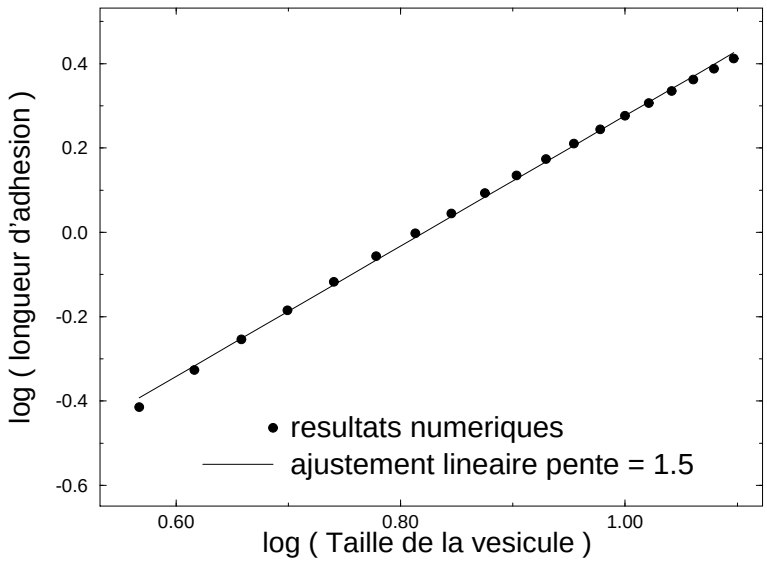

Figure 1.8: *Variation de la longueur d'adhésion avec la taille de la vésicule. Le taux de remplissage, la rigidité et l'adhésion sont maintenus constants.*

1.8). L'exposant proposé n'est pas un résultat exact au sens mathématique du terme, mais il décrit très bien le comportement d'une vésicule faiblement adhérée, qui sera au coeur de nos préoccupations. Il traduit en particulier le fait que la longueur d'adhésion croit plus vite que le rayon de la vésicule. La perte de longueur d'adhésion due au rayon de courbure non nul au point de contact dépend principalement de R_c, elle perd donc de son importance relative aux grandes échelles jusqu'à devenir négligeable à la saturation aux grandes échelles où l'on retrouve un comportement linéaire pour la longueur d'adhésion.

Le comportement de la longueur d'adhésion est résumé schématiquement sur le graphe 1.9 en fonction du rayon R_c et pour différents remplissages. La partie gauche des courbes correspond aux vésicules décollées (dans le cercle, région non détaillée) puis aux lois d'échelle proposées ci dessus en régime *forte rigidité*. Dans ce cas la longueur d'adhésion de la vésicule est fixée par une compétition entre rigidité et adhésion. La partie droite des courbes traduit le régime de saturation détaillé dans le paragraphe *faible rigidité*. Ce sont les contraintes de surface et de longueur totale qui deviennent les paramètres importants et les valeurs d'adhésion et de rigidité ne jouent plus de rôle : la vésicule est étalée sur le substrat autant que lui permettent les contraintes de surface et de volume.

Dimension 3

Nous reprenons ici le raisonnement proposé pour déterminer L_{adh} en dimension 2 dans le cas d'une forte rigidité. La surface déplacée lors de l'adhésion

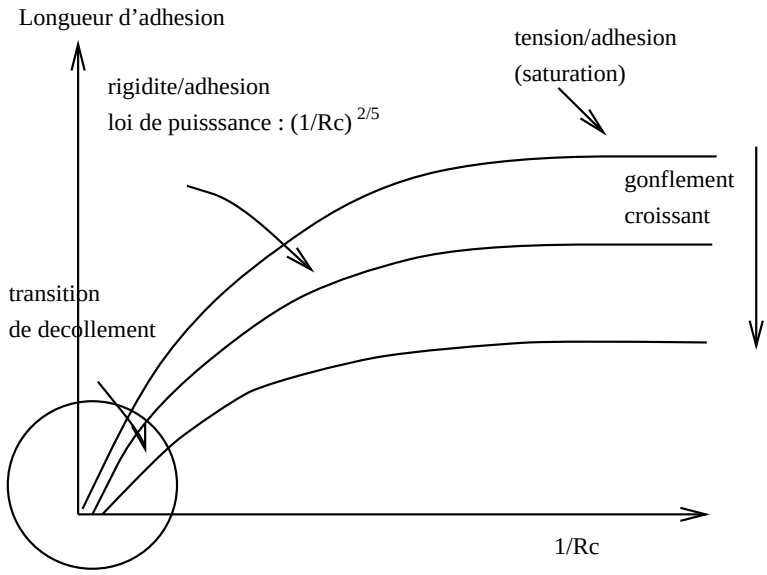

Figure 1.9: *Représentation schématique du comportement de L_{adh} en fonction de la courbure de contact pour différentes valeurs du taux de remplissage.*

notée précédemment δA devient un volume $\delta v = L_{adh}^4/R$ dont on déduit la variation de courbure $\delta c = L_{adh}^4/R^5$, avec L_{adh} le rayon du disque d'adhésion. La valeur de $\delta E_c^{3D} = \kappa \delta c^2 R^2$ doit contrebalancer $\delta E_w^{3D} = L_{adh}^2 w_0$ ce qui donne :

$$\kappa \left(\frac{L_{adh}^4}{R^5} \right)^2 R^2 = L_{adh}^2 w_0$$

Finalement ce raisonnement prédit un rayon du disque d'adhésion qui varie en dimension 3 et en régime de forte rigidité comme :

$$L_{adh}^{3D} = R^{4/3} \left(\frac{w_0}{\kappa} \right)^{1/6} \tag{1.14}$$

En régime de faible rigidité on retrouve bien évidemment une loi linéaire pour L_{adh}.

1.3.3 Valeur de la tension d'équilibre

À l'équilibre la tension ζ est uniforme le long de la courbe. Le gradient de tension intervient en effet dans l'unique terme tangentiel des forces membranaires (éq. (1.5)) qui doit s'annuler à l'équilibre. Il n'y a donc qu'une valeur à déterminer en fonction des différents paramètres. Comme pour la longueur d'adhésion, il faut distinguer les cas de faible et forte rigidité.

Faible rigidité

Abordons d'abord le cas simple où la longueur R_c est négligeable devant la taille de la vésicule. Dans ce cas les formes d'équilibre sont des cercles tronqués et l'énergie se résume à

$$E = pS + \zeta L - w_0 L_{adh}$$

Dans cette situation, c'est l'adhésion qui gouverne la tension et la pression : pour adhérer au maximum il faut le plus grand périmètre possible, et la plus petite surface. La tension doit s'opposer à l'extension de périmètre et est donc positive. La pression est au contraire négative, ce qui correspond à une surpression dans la vésicule.

Les constantes p et ζ assurent que l'énergie définie ci-dessus est minimale vis à vis d'une variation de surface ou de périmètre. Nous allons estimer leur valeur à partir de cette propriété.

$$\begin{aligned} \left.\frac{\partial E}{\partial L}\right)_S &= -w_0 \left.\frac{\partial L_{adh}}{\partial L}\right)_S + \zeta = 0 \\ \left.\frac{\partial E}{\partial S}\right)_L &= -w_0 \left.\frac{\partial L_{adh}}{\partial S}\right)_L + p = 0 \end{aligned}$$

En calculant ces expressions à l'ordre 1 en $1 - R_s/R$ à partir de l'expression (1.13) de la longueur d'adhésion, on obtient la valeur suivante pour la tension (voir annexe D):

$$\zeta \sim w_0 \left(1 - \frac{R_s}{R}\right)^{-2/3} \tag{1.15}$$

La pression vaut $p = -\zeta/R$ ce qui était une information déjà contenue dans l'hypothèse de forme circulaire.

La formule (1.15) appliquée aux paramètres utilisés dans le graphe (1.10) donne une valeur théorique de la tension de $240kT/\mu m^2 (\sim 0.05 dyn/cm)$ pour un potentiel d'interaction de $100kT/\mu m^2$ ce qui est très proche de la valeur de saturation observée sur ce graphe pour les plus grandes vésicules. Cette tension est proportionnelle à l'énergie d'adhésion et peut donc varier de 10^2 à $10^4 kT/\mu m^2$ sur la gamme d'adhésion $50 - 5000kT/\mu m^2$. Même pour les adhésions fortes cette tension reste faible par rapport à la tension de surface air/eau $\sim 70 dyn/cm$.

Forte rigidité

Les forces de courbures sont dirigées en moyenne vers l'extérieur de la vésicule (par le terme en c^3) et tendent à imposer à la vésicule une morphologie circulaire, la plus grande possible. Leur tendance est donc, à l'opposé des forces d'adhésion, d'augmenter la surface et de diminuer le périmètre, ce qui explique les valeurs de tension négatives obtenues pour les plus petites vésicules, dominées par les effets de courbures (voir le premier point de la figure 3.5).

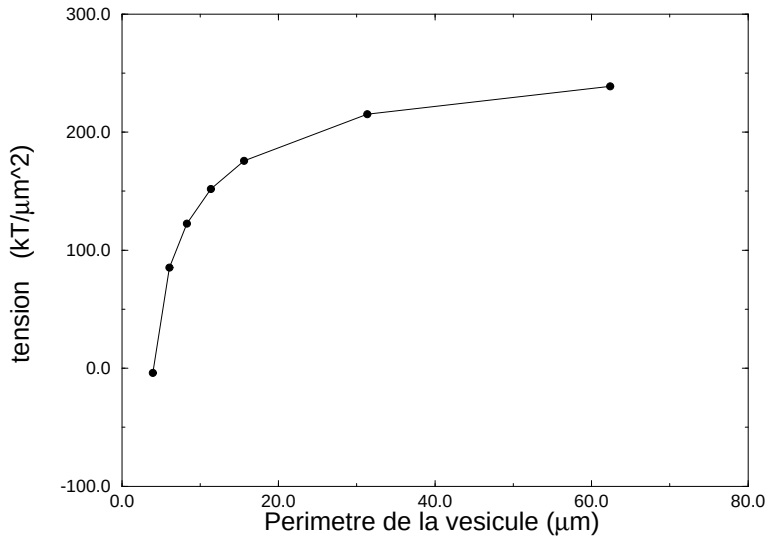

Figure 1.10: *Tension moyenne de la membrane, en fonction de la taille. Valeurs numériques :* $R = 0.5 \to 10$, $Rs/R = 0.96$, $R_c = 0.4$, $d_0 = 0.06$, $w_0 = 2.5$.

Entre ces deux cas limites la rigidité et l'adhésion sont en compétition et induisent une tension positive, mais plus petite que sa valeur de saturation à rigidité nulle. L'énergie s'écrit alors sous sa forme complète

$$E = pS + \zeta L - w_0 L_{adh} + \frac{\kappa}{2} \int c^2 ds$$

La rigidité intervient dans le terme d'énergie de courbure et dans la valeur de la longueur d'adhésion. Nous obtenons numériquement une tension positive dans ce régime (voir Fig. 3.5). Il est donc raisonnable de supposer que c'est l'adhésion qui domine et que la rigidité de courbure intervient principalement en modifiant la loi de variation de la longueur d'adhésion. La dérivée qui fait apparaître le plus clairement la transition entre les deux régimes est $\partial L_{adh}/\partial R)_\tau$ où τ est le taux de remplissage. Nous allons donc écrire que l'énergie est minimale pour une variation de périmètre à remplissage constant, en négligeant l'énergie de courbure.

$$\left.\frac{\partial E}{\partial L}\right)_\tau = -w_0 \left.\frac{\partial L_{adh}}{\partial L}\right)_\tau + \zeta + P \left.\frac{\partial S}{\partial L}\right)_\tau = 0 \tag{1.16}$$

En gardant la relation $P = -\zeta/R$ qui est cette fois approchée on obtient

$$\zeta \sim w_0 \left.\frac{\partial L_{adh}}{\partial L}\right)_\tau (1 - R_s/R)^{-1}$$

Dans le domaine de paramètre où la longueur d'adhésion varie comme $R^{7/5}$, la loi de tension prédit une croissance comme $R^{2/5}$. Les résultats numériques ne font pas apparaître de loi d'échelle stable sur une grande plage de paramètre,

c'est pourquoi nous ne présentons pas le graphe log/log associé à la figure 3.5. Néanmoins la pente en log/log varie entre 0.4 et 0.6, ce qui est proche de la valeur proposée de 2/5. L'approximation la plus drastique de ce raisonnement vient de l'absence du terme d'énergie de courbure dans l'équation (1.16). Elle est responsable du léger désaccord constaté. Néanmoins nous avons souhaité présenter ces résultats qui nous permettent d'avoir une meilleure compréhension du comportement général des vésicules adhérées à l'équilibre, dans la gamme de paramètres qui nous intéresse (faible adhésion). Cela nous sera d'une grande utilité pour aborder les problèmes dynamiques dans la suite de ce travail.

Chapter 2

Mouvement dans un gradient d'adhésion : modèle local

Introduction

En 1967, S. Carter obtient *in vitro* un déplacement statistique d'une population de cellules engendré par un substrat inhomogène. Il baptise "haptotaxie" ce mouvement dans un gradient d'adhésion et interprète le phénomène avec un modèle théorique de type mouillage où le mouvement s'explique par une affinité différente des cellules pour tel ou tel domaine du substrat. *In vivo*, ce phénomène d'haptotaxie a été mis en évidence dans le processus de migration de cellule embryonnaire de salamandre [75].

C'est ce type de comportement, l'haptotaxie, dont nous avons choisi de nous inspirer dans ce chapitre et le suivant. Expérimentalement le point délicat pour réussir à observer ce phénomène est l'établissement d'un gradient de surface contrôlé à l'échelle d'une vésicule ($1 - 10\mu m$). Pour son expérience sur des cellules biologiques, S. Carter effectue un dépôt de palladium inhomogène sur une surface de cellulose acétate. La présence du métal favorise l'adhésion des leucocytes et il observe une plus grande concentration de cellules dans les zones les plus recouvertes. Cette méthode ne produit pas de gradients quantifiables, et n'est pas adaptable aux expériences sur des vésicules artificielles auxquelles nous pourrions confronter nos prédictions théoriques. Plusieurs dispositifs semblent néanmoins réalisables. Un dépôt d'acide faible sur le substrat permet l'établissement d'un gradient de charge à l'aide d'un gradient de pH bien contrôlé dans le fluide au contact de la paroi. On obtient alors une adhésion de nature électrostatique dont l'amplitude dépend de la charge en surface, et donc de la position sur le substrat. Ce genre de dispositif a été mis au point pour une adhésion homogène (mais variable de façon contrôlée) par J. Nardi pour l'étude de la dynamique de déposition et d'adhésion des vésicules [65]. Un gradient de type géométrique semble également envisageable. Cette idée est inspirée des travaux d'A.-L. Bernard sur les surfaces décorées [5]. Il

est possible de former des caches de forme quelconque permettant le dépôt de substances adhésives à l'intérieur du contour choisi. Un "rail" d'adhésion de largeur croissante induit un gradient d'adhésion effectif s'il est moins large que la vésicule. En effet l'énergie d'adhésion moyennée sur toute la surface de contact de la vésicule dépend de la largeur du rail.

D'un point de vue théorique, nous aurons besoin de développer un modèle dynamique. La description du comportement d'équilibre des vésicules est basé sur la minimisation de l'énergie présentés au chapitre 1. Les situations hors équilibre sont tout autres. Dès que l'on s'écarte des modèles les plus simples, le problème n'est plus variationnel, même pour un mouvement stationnaire, et la géométrie de la membrane ne peut plus être déterminée par minimisation d'une quelconque "énergie". L'évolution de la vésicule doit alors être suivie au cours du temps. Il faut pour cela se donner une loi dynamique prédisant les vitesses en chaque point de la membrane et à chaque instant.

Ce chapitre sera consacré à un modèle de *dissipation locale*, construit à partir d'une fonction de dissipation phénoménologique. Il contient un paramètre de type "viscosité" qui peut être considéré comme une viscosité effective de la membrane ou du fluide environnant. Dans ce cas, le problème est à nouveau variationnel et il autorise une résolution analytique pratiquement complète. C'est de ce fait une bonne base de réflexion avant d'aborder le problème hydrodynamique complet au chapitre suivant.

2.1 Une dynamique locale simple

2.1.1 Mise en équation

Nous allons dans une première approche nous contenter d'une loi dissipative locale dérivant d'une fonction de dissipation F_d. Le problème est alors variationnel, au prix d'une dynamique très rudimentaire. La dissipation effective choisie est localisée sur la membrane et est proportionnelle en chaque point à la vitesse au carré [51],

$$F_d = \frac{\eta}{2} \int |\mathbf{v}|^2 ds$$

Cette fonctionnelle de dissipation modélise bien l'énergie dissipée au cours d'un mouvement gouverné par une *réorganisation locale* des molécules dans la membrane. Malheureusement, une estimation d'ordre de grandeur montre que cette dissipation, caractérisée par le coefficient de Leslie, est entièrement négligeable [10]. Nous reprendrons plus en détails au chapitre 3 l'étude des différentes sources de dissipation et de leur importance relative ; pour l'instant nous considérerons η comme une viscosité effective, rendant compte localement des effets de la viscosité du fluide ou de la membrane. Ce paramètre a la dimension d'une viscosité par unité de longueur, et les applications numériques seront faites en posant $\eta = \eta_{eau}/R \sim 10^2 kgm^{-2}s^{-1}$, avec η_{eau} la viscosité de l'eau et R la taille typique de la vésicule.

L'équation du mouvement est obtenue à partir d'une équation d'Euler-Lagrange dans laquelle on néglige les termes inertiels (cette hypothèse sera justifiée au chapitre suivant).

$$-\frac{\delta E}{\delta \mathbf{r}} = \frac{\delta F_d}{\delta \mathbf{v}} \quad \Rightarrow \quad \eta \mathbf{v} = \mathbf{f} \,, \tag{2.1}$$

où E est l'énergie (1.4) et $\mathbf{f}$ est la force membranaire (1.5). L'équation du mouvement est donc une loi de proportionnalité locale entre la vitesse et la force.

Cette loi dynamique est suffisamment simple pour permettre une approche analytique du problème, sous réserve de quelques simplifications supplémentaires apportées au modèle de vésicule présenté au chapitre précédent.

Paramétrisation

Il sera dans ce chapitre plus avantageux de choisir un potentiel *de contact* pour modéliser l'interaction vésicule/substrat que l'on écrira $w = -w_0(x)$ si $y = 0$ et $w = 0$ sinon. Le mouvement sera toujours orienté par convention de la gauche vers la droite : nous choisirons donc la fonction w_0 croissante avec x. Une paramétrisation de la membrane adaptée à ce choix est présentée Fig. 2.1. Elle fait intervenir explicitement les positions des points de contact x_1 et x_2 auxquels nous attribuerons une loi dynamique spécifique. La paramétrisation s varie de 0 à L^* sur la partie libre de la courbe, avec la relation $L = L_{adh} +$

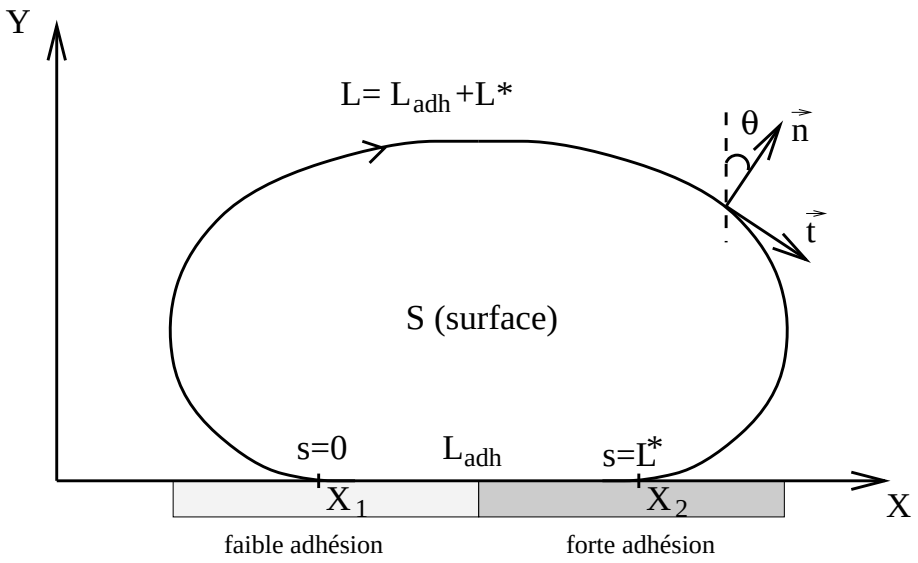

Figure 2.1: *Paramétrisation utilisée pour un potentiel d'interaction de contact.*

$L^* = L^* + (x_2 - x_1)$ reliant la longueur totale de la courbe, la longueur libre et la longueur adhérée. Nous supposerons toujours une adhésion complète sur le substrat, sans formation de plis[1] : sous cette hypothèse la membrane adhérée est entièrement déterminée par la position des points de contact x_1 et x_2. Le contour de la membrane est alors donné par la fonction $\theta(s)$ avec s l'abscisse curviligne variant de 0 à L^* et θ l'angle défini sur la figure 2.1. Cette fonction qui sera notre variable dynamique dans tout ce paragraphe est soumise à deux contraintes géométriques portant sur la position des points de contact : $x_2 - x_1 = L - L^*$ et $y_2 - y_1 = 0$. Elles peuvent être traduite en conditions portant sur l'angle θ avec les relations

$$\frac{\partial x}{\partial s} = \cos\theta \ , \ \frac{\partial y}{\partial s} = -\sin\theta \ , \tag{2.2}$$

qui conduisent à :

$$\begin{aligned} \int_0^{L^*} \frac{\partial x}{\partial s}\, ds &= \int_0^{L^*} \cos\theta(s)\, ds = x_2 - x_1 = L - L^* \\ \int_0^{L^*} \frac{\partial y}{\partial s}\, ds &= \int_0^{L*} -\sin\theta(s)\, ds = y_2 - y_1 = 0 \end{aligned} \tag{2.3}$$

Vitesses normales

Nous supposerons dans cette première approche que seule la longueur totale de la membrane est conservée et non plus la densité en chaque point. Le

[1] En pratique lorsqu'une vésicule vient adhérer sur un substrat, des processus dynamiques mettant en jeu les forces de déplétion peuvent déstabiliser la membrane. On observe alors la formation de "bulles" sous la partie adhérée de la vésicule (voir [65]).

multiplicateur de Lagrange local peut alors être remplacé par un multiplicateur de Lagrange unique assurant cette contrainte globale.

L'expression de l'énergie est légèrement modifiée par rapport à la valeur précédemment proposée (éq. (1.4)) :

$$E = \int_0^{L^*} \kappa \frac{c^2}{2} ds + \zeta \left(L^* + (x_2 - x_1) \right) + pS - \int_{x_1}^{x_2} w_0(x)\, dx \tag{2.4}$$

La détermination des forces par dérivation fonctionnelle ne fait plus intervenir que la perturbation de la partie libre de la courbe comprise entre les abscisses $s = 0$ et $s = L^*$. En contrepartie la position des points extrêmes x_1 et x_2 n'est plus fixée, ce qui induit des termes de bord que nous détaillerons par la suite (voir "vitesse des points de contact"). Le calcul sur la partie libre de la courbe nous redonne évidemment les forces calculées en première partie, avec un potentiel d'adhésion nul et une tension uniforme ; la force membranaire est alors uniquement normale :

$$f_n = \kappa \left(\frac{\partial^2 c}{\partial s^2} + \frac{c^3}{2} \right) - c\zeta - p \tag{2.5}$$

La force obtenue s'exprime de façon simple en fonction de la courbure, mais cette variable ne permet pas d'expliciter la contrainte d'angle de contact nul. Il est donc préférable de représenter la membrane par l'orientation de sa normale θ, qui n'est autre que la primitive de la courbure. Reprenant l'équation dynamique (2.1) et les forces membranaires (2.5) exprimées avec la fonction choisie nous obtenons l'équation du mouvement :

$$v_n(s) = f_n = \frac{\kappa}{\eta} \left[\frac{\partial^3 \theta}{\partial s^3} + \frac{1}{2} \left(\frac{\partial \theta}{\partial s} \right)^3 - \frac{\zeta}{\kappa} \frac{\partial \theta}{\partial s} - \frac{p}{\kappa} \right] \tag{2.6}$$

Vitesses tangentielles

Les forces tangentielles sont générées par les gradients de tension : elles sont nulles dans ce modèle. La loi dynamique du type $\mathbf{v} \propto \mathbf{f}$ implique donc l'annulation des vitesses tangentielles. Ce résultat peu physique est la conséquence immédiate de l'utilisation d'un multiplicateur de Lagrange global. Une dilatation d'une partie de la membrane est autorisée dans la mesure où elle est compensée par une contraction du reste de la membrane, assurant une longueur totale constante. Toute redistribution tangentielle des points matériels sur la courbe se fait sans variation d'énergie, et donc sans force motrice (ou résistante). L'approximation faite revient à considérer le contour de la membrane comme une simple courbe mathématique, sans notion de "densité" : seul le profil compte, indépendamment de la répartition des points sur la courbe.

Une courbe géométrique n'évolue que par le fait des vitesses normales. Nous sommes donc libres d'introduire à nouveau une vitesse tangentielle dans le modèle et de fixer sa valeur à notre guise ; nous interpréterons alors les déplacements tangentiels comme une *reparamétrisation arbitraire de la courbe*, sans signification physique. Ce procédé reste valable même si les vitesses tangentielles ne sont pas nulles. Deux vitesses tangentielles peuvent ainsi cohabiter dans ce formalisme : les vitesses physiques et une "jauge" arbitraire associée au choix de la paramétrisation. Nous verrons sur l'exemple ci-dessous que ce qui les distingue est leur *couplage aux vitesses normales.*

Un choix naturel dans la perspective d'une résolution numérique revient à imposer l'équidistance entre chaque point de la courbe libre. Les vitesses tangentielles s'expriment alors comme des fonctions intégrales des vitesses normales (voir annexe A.3):

$$v_t(s) = v_t(0) - \int_0^s c\, v_n\, ds + \frac{s}{L^*}\left(\int_0^{L^*} c\, v_n\, ds + v_t(L^*) - v_t(0)\right) \tag{2.7}$$

Ce degré de liberté (le choix de la vitesse tangentielle) peut être intégré *a priori* dans le modèle par l'introduction d'une jauge Θ dans la fonctionnelle de dissipation qui s'écrit alors :

$$F_d = \frac{\eta}{2}\int |\mathbf{v} - \Theta\mathbf{t}|^2 ds$$

Dans ce cas l'équation dynamique (2.1) devient

$$\eta\mathbf{v} = \mathbf{f} + \eta\,\Theta\,\mathbf{t}\ ,$$

et le choix de Θ permet de fixer arbitrairement la vitesse tangentielle, en fonction de la paramétrisation désirée.

Si la longueur d'adhésion est constante, les points de la courbe restent à une distance constante dans le temps les uns des autres, ce qui ressemble à la contrainte d'incompressibilité locale de la membrane...

Cet exemple illustre bien la différence entre les vitesses tangentielles physiques et une reparamétrisation arbitraire de la courbe. Ici la contrainte d'équidistance entre les points n'a *rien à voir* avec la contrainte physique sur la longueur d'arc local. La contrainte physique doit être prise en compte *a priori.* Elle a une influence sur les vitesses normales par l'intermédiaire de $\zeta(s)$ et elle modifie donc le déplacement de la courbe. (Nous rappelons que seule les vitesses normales produisent le mouvement). Dans le cadre des approximations développées ici nous effectuons une simple *redistribution des points* qui intervient *a posteriori* sans perturber l'estimation des vitesses normales.

Il faut remarquer que, dans ce cadre, la question du glissement ou du roulement n'a pas de sens car ces deux mouvements ne se distinguent que par leurs vitesses tangentielles.

Pour que les lois de vitesse normale et tangentielle constituent un système fermé, il faut les compléter avec la loi d'évolution de la variable θ. Étant donné que la vitesse tangentielle reparamétrise la courbe à chaque instant, l'information intéressante est la variation temporelle de θ avec la paramétrisation auxiliaire a fixée. Cette dérivée est proposée en annexe A.3. Le système dynamique est alors gouverné par les équations suivantes[2] :

$$\begin{aligned}
v_n(s) &= \frac{\kappa}{\eta}\left[\frac{\partial^3\theta}{\partial s^3} + \frac{1}{2}\left(\frac{\partial\theta}{\partial s}\right)^3 - \frac{\zeta}{\kappa}\frac{\partial\theta}{\partial s} - \frac{p}{\kappa}\right] \\
v_t(s) &= v_t(0) - \int_0^s c\, v_n\, ds + \frac{s}{L^*}\left(\int_0^{L^*} c\, v_n\, ds + v_t(L^*) - v_t(0)\right) \\
\left.\frac{d\theta}{dt}\right)_a &= v_t c - \frac{\partial v_n}{\partial s}
\end{aligned} \tag{2.8}$$

Il reste à compléter ces équations par les conditions aux limites.

Vitesses des points de contact

La variation d'énergie associée au déplacement d'un des points de contact est, avec la contrainte d'angle de contact nul (voir annexe A) :

$$\frac{\delta E}{\delta x_i} = \mp\left(\kappa\frac{c_i^2}{2} - w_0(x_i)\right)\hat{\mathbf{x}}\ , \tag{2.9}$$

les signes $-$ et $+$ se référant respectivement aux points de contact arrière et avant dotés d'un indice $i = 1$ et $i = 2$. Cette variation d'énergie ne peut pas véritablement être identifiée à une force physique, elle correspond en effet au déplacement d'un point géométrique de contact et non pas au déplacement d'un point matériel. Cela explique son orientation parallèle au substrat alors que les forces d'adhésion sont normales au substrat (sur un substrat homogène) [3].

Là encore, une loi dynamique du type $\mathbf{f} \propto \mathbf{v}$ est adoptée. Les cinétiques d'accrochage/décrochage sont régies par une loi de dissipation spécifique, *a priori* différente de la loi de dissipation en volume. Nous nous sommes donc donné un deuxième coefficient de dissipation phénoménologique η_2 tel que :

$$\eta_2\frac{dx_i}{dt} = -\frac{\delta E}{\delta x_i} \tag{2.10}$$

[2]Nous nous intéresserons en fait à un mouvement stationnaire, et nous n'utiliserons donc pas ces équations. Nous les donnons pour information.

[3]Remarquons que l'équation (2.9) nous donne la valeur des courbures de contact d'équilibre par minimisation de l'énergie :

$$c_i = \sqrt{\frac{2w(x_i)}{\kappa}}$$

Cela induit la loi dynamique suivante pour la courbure de contact :

$$c_i = \sqrt{\frac{2w_i \pm \eta_2 v_i}{\kappa}} \tag{2.11}$$

qui nous servira de condition aux limites pour la courbe libre. Ces valeurs dynamiques de la courbure se comprennent assez bien si l'on imagine un mouvement de roulement : le retard au décollement à l'arrière induit une courbure plus forte qu'à l'équilibre, alors que le retard à l'adhésion à l'avant entraîne une courbure plus faible.

2.1.2 Résultats numériques pour un mouvement stationnaire

Nous nous proposons d'étudier le régime permanent de migration de la vésicule. Le comportement dynamique de la vésicule sera caractérisé par la vitesse de translation que l'on souhaite déterminer.

Mouvement stationnaire

Un mouvement stationnaire ne peut s'établir que si la vésicule modifie elle même le substrat. Dans le cas contraire, où le gradient est pré-établi, le potentiel d'adhésion moyen vu par la vésicule augmente au fur et à mesure que la vésicule avance et on ne peut plus parler d'une situation *stationnaire*. Une expérience réalisée par T. Ondarçuhu et F. Dos Santos [24] repose sur ce principe d'une goutte créant elle même sont gradient moteur, ce qui conduit à une autopropulsion spectaculaire. L'origine de ce phénomène est expliquée sur la figure (2.2) : la goutte constituée d'hydrocarbure dépose un silane qui réagit avec un groupement OH du substrat et qui diminue ainsi l'affinité de la goutte pour le substrat. Le système se trouve alors dans un environnement *inhomogène* et son mouvement initial est entretenu. La "goutte filante" peut atteindre des vitesses de l'ordre du centimètre par seconde sur de grandes distances. Le mouvement est généré par un "moteur chimique" et s'arrête lorsque le réservoir de silane est épuisé...

Cette situation, où la vésicule crée son propre gradient d'adhésion est amusante mais semble difficile à mettre en œuvre expérimentalement. Il est sans doute préférable de la présenter comme une commodité de travail sans véritable influence sur le problème. Cela nous permet d'écrire de façon non ambiguë la vitesse de translation en fonction des différents paramètres, sans se préoccuper des phénomènes transitoires, et du temps dont la vésicule a besoin pour s'adapter à son environnement.

Mise en équation et arguments de comptage

Pour un mouvement stationnaire le long de l'axe $\hat{\mathbf{x}}$ les vitesses normale et tangentielle s'expriment en fonction de l'angle θ et de la vitesse de dérive V

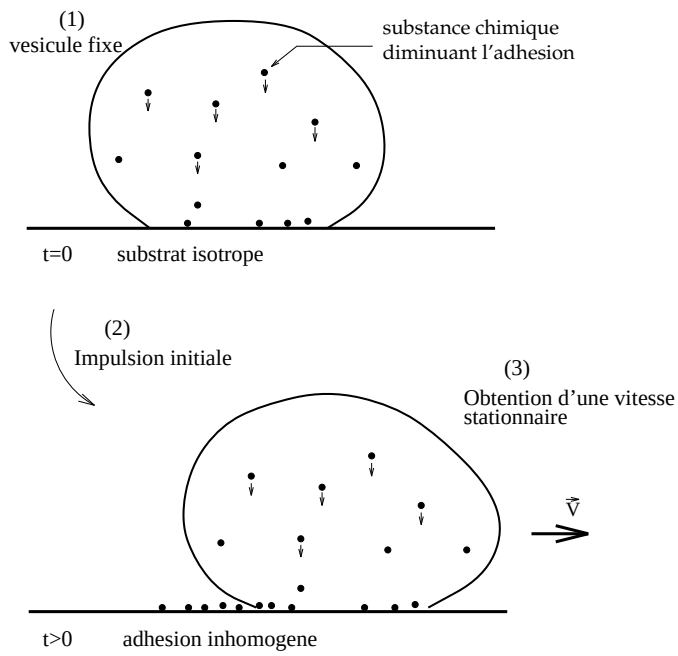

Figure 2.2: *Autopropulsion d'une vésicule.*

sous la forme :

$$v_n = V\hat{\mathbf{x}} \cdot \hat{\mathbf{n}} = V \sin\theta \tag{2.12}$$

$$v_t = V\hat{\mathbf{x}} \cdot \hat{\mathbf{t}} = V \cos\theta \tag{2.13}$$

La vitesse tangentielle a pour unique rôle d'assurer la projection du vecteur vitesse sur l'axe des x. Cette contrainte remplace en régime stationnaire l'équation de reparamétrisation de la courbe (2.7).

La forme de la vésicule et sa vitesse sont entièrement déterminées par les vitesses normales, les vitesses tangentielles n'ayant pas ici de signification physique. L'équation du mouvement s'obtient donc uniquement à partir des équations (2.6,2.12) qui permettent d'exprimer les vitesses normales en fonction des forces membranaires :

$$V \sin\theta = \frac{\kappa}{\eta}\left[\frac{\partial^3\theta}{\partial s^3} + \frac{1}{2}\left(\frac{\partial\theta}{\partial s}\right)^3 - \frac{\zeta}{\kappa}\frac{\partial\theta}{\partial s} - \frac{p}{\kappa}\right] \tag{2.14}$$

Afin de s'assurer que le problème est bien posé, il est utile de vérifier, avant d'aborder la méthode de résolution proprement dite, que nous avons autant d'équations que d'inconnues... L'équation (2.14) est une équation non linéaire d'ordre 3 avec trois paramètres inconnus : ζ, p et V. Il nous faut *a priori* six "informations" supplémentaires pour résoudre le problème.

Nous disposons des informations suivantes :

• 2 équations de contraintes géométriques (éqs. (2.3)) :

$$\int_0^{L^*} \cos\theta(s)\, ds = L - L^* \qquad , \qquad \int_0^{L*} -\sin\theta(s)\, ds = 0 \tag{2.15}$$

• 4 équations aux limites portant sur les angles aux points de contact et leur dérivées premières (les courbures de contact données par l'équation (2.11)) :

$$\theta_1 = -\pi\,, \quad \theta_2 = \pi\,, \quad \left.\frac{\partial\theta}{\partial s}\right)_1 = \sqrt{\frac{2w_1 + \eta_2 V}{\kappa}}\,, \quad \left.\frac{\partial\theta}{\partial s}\right)_2 = \sqrt{\frac{2w_2 - \eta_2 V}{\kappa}} \tag{2.16}$$

• 1 équation de conservation de la surface. La conservation de la longueur ne doit pas intervenir dans le comptage car elle est déjà prise en compte dans l'équation (2.15) qui fait intervenir la longueur totale L.

Le problème est donc à première vue surdéterminé. Il faut cependant remarquer que les sept équations proposées ci-dessus introduisent la variable inconnue supplémentaire L^*. Cette variable intervient dans l'équation (2.15), mais également comme point d'application des conditions aux limites dans les équations (2.16). Le deuxième point de contact a en effet pour abscisse curviligne $s_2 = L^*$. Nous avons donc à résoudre une équation d'ordre trois (2.14) avec quatre paramètre à déterminer ζ, p, V et L^* pour les sept conditions énumérées ci-dessus : le comptage est satisfaisant.

Nous n'avons pas exprimé explicitement l'équation de conservation de la surface. Pour simplifier la résolution numérique nous avons travaillé à pression fixée et surface libre. Dans ce cas p est supposé connu et l'équation de conservation de la surface n'a plus lieu d'être. Le comptage est donc toujours satisfaisant[4].

Résolution numérique

D'un point de vue pratique, il est souhaitable de transformer l'équation (2.14) et les contraintes (2.15) qui lui sont associées en un système de 5 équations différentielles d'ordre un couplées, avec 5 paramètres à déterminer et des conditions aux limites en deux points $s = 0$ et $s = L^*$.

Les paramètres à déterminer notés P_1 à P_5 sont la longueur L^*, la vitesse de dérive V, la tension ζ et les dérivées premières de la courbure aux deux points de contact. On pose $f_1 = \theta$, $f_2 = \partial\theta/\partial s$ et $f_3 = \partial^2\theta/\partial s^2$ ce qui donne les trois premières équations différentielles d'ordre un $\dot{f}_1 = f_2$, $\dot{f}_2 = f_3$ et $\dot{f}_3 = F(f_1, f_2, P_2, P_3)$ où la fonction F est obtenue à partir de l'équation (2.14)

$$F(f_1, f_2, P_2, P_3) = \eta/\kappa\, P_2 \sin f_1 - f_2^3/2 - p/\kappa + f_2 P_3/\kappa$$

Les deux équations de contraintes (2.15) sont également traduites sous forme différentielle en introduisant les fonctions inconnues

$$f_4(s) = \int_0^s \sin\theta(s')ds' \qquad , \qquad f_5(s) = \int_0^s \cos\theta(s')ds'$$

[4] La même transformation n'est pas possible pour le couple (ζ,L) car la longueur intervient explicitement dans les équations du mouvement.

Les valeurs en 0 de ces fonctions auxiliaires sont nulles par construction et leurs valeurs en L^* traduisent les deux contraintes géométriques. Leur dérivée première s'exprime simplement en fonction de θ.

Le système à résoudre est résumé comme suit :

valeur de la dérivée	1^{ier}point de contact	$2^{\text{ième}}$point de contact
$\dot{f}_1 = f_2$	$f_1(0) = -\pi$	$f_1(P_1) = \pi$
$\dot{f}_2 = f_3$	$f_2(0) = \sqrt{(2w_1 + \eta_2 P_2)/\kappa}$	$f_2(P_1) = \sqrt{(2w_2 - \eta_2 P_2)/\kappa}$
$\dot{f}_3 = F(f_1, f_2, P_2, P_3)$	$f_3(0) = P_4$	$f_3(P_1) = P_5$
$\dot{f}_4 = \sin f_1$	$f_4(0) = 0$	$f_4(P_1) = 0$
$\dot{f}_5 = \cos f_1$	$f_5(0) = 0$	$f_5(P_1) = L - P_1$

(2.17)

Une fois sous cette forme la résolution numérique est effectuée par une méthode de Newton généralisée avec "processus de tir" pour tenir compte des contraintes en deux points distincts. Les paramètres P_i sont déterminés numériquement et assurent l'existence d'une solution. Nous avons pour cela utilisé la bibliothèque de programmes Fortran Nag (code D02HBF). La fonction $\theta(s)$ ainsi obtenue détermine la forme de la vésicule ; la reconstruction du profil se fait grâce aux équations (2.2).

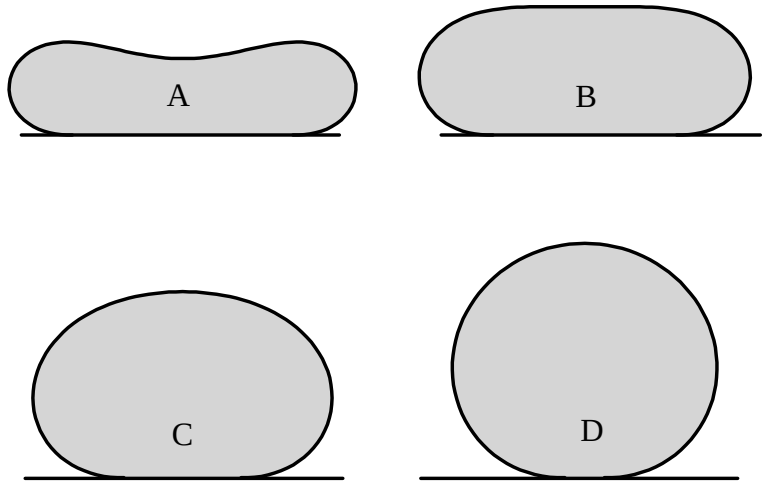

Figure 2.3: *Profil à l'équilibre des vésicules en adhésion*

vésicule à l'équilibre

Si $w_1 = w_2$, la vésicule est à l'équilibre sur un substrat homogène et la solution évidente pour la vitesse est $V = 0$. Imposer *a priori* une vitesse nulle dans le système d'équation (2.17) sur-détermine le problème car cela élimine un degré de liberté : l'existence d'une solution ne semble donc plus assurée. On retrouve un comptage satisfaisant si l'on relaxe la contrainte qui impose

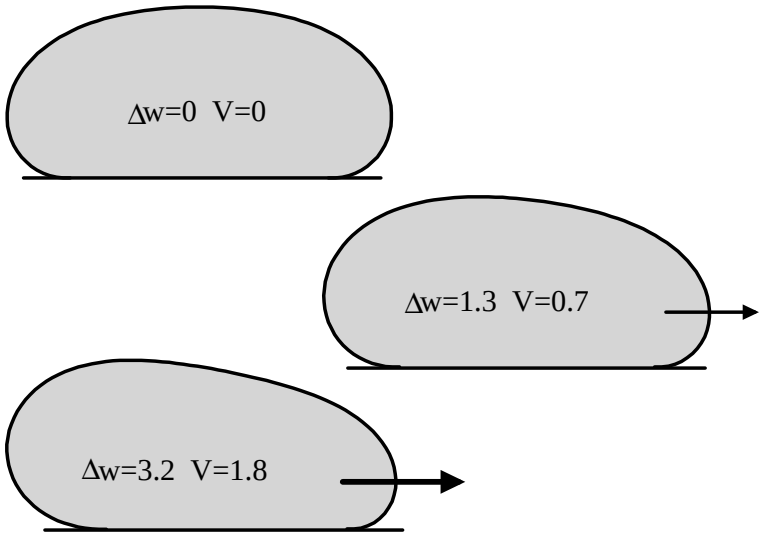

Figure 2.4: profil des vésicules en adhésion, cas dynamique. La vitesse est exprimée en unité de $100\mu m/s$ et la force motrice δw_0 en $100kT/\mu m^2$.

que les deux points de contact sont sur le même axe horizontal (ligne 4 dans le système (2.17)) et on peut alors résoudre formellement le problème. Notons θ^{NC} cette solution "non contrainte". La propriété $w_1 = w_2$ rend les conditions aux limites du problème invariantes par la transformation $x \to -x$. La solution θ^{NC} est donc également symétrique et *vérifie automatiquement la contrainte* que nous avions abandonnée. L'ensemble est donc bien cohérent et la solution θ^{NC} est la solution physique du problème à l'équilibre.

Nous proposons sur la figure (2.3) une famille de solutions d'équilibre en fonction de la surpression extérieure (nous rappelons que nous travaillons à pression fixée dans cette partie). Une vésicule peut passer par ces différents stades si on diminue progressivement l'osmolarité du milieu extérieur. Ces profils ont été déterminés théoriquement pour la première fois par U. Seifert avec une méthode de résolution un peu différente [86].

Notre contribution porte sur la situation $w_1 \neq w_2$ (voir [25]). Dans ce cas la solution $V = 0$ n'existe pas. La vésicule est hors équilibre sur le substrat et elle suit le gradient d'adhésion à vitesse non nulle. Les résultats sont donnés sur la figure 2.4 pour différentes valeurs de la différence d'adhésion, à adhésion moyenne constante. On remarque que la vésicule développe une plus forte courbure à l'avant (dans sa direction de déplacement).

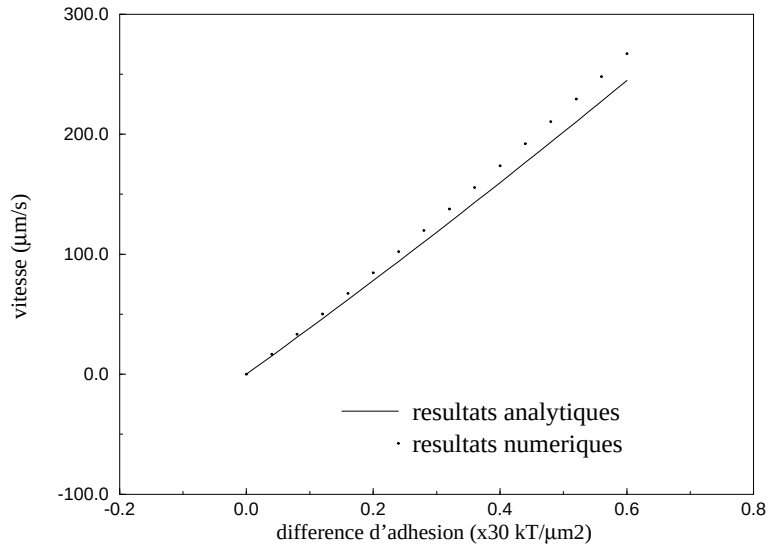

Figure 2.5: Évolution de la vitesse en fonction de la différence d'adhésion. Comparaison des résultats analytiques et numériques.

2.1.3 Résultats analytiques

L'intérêt de ce formalisme simple est la résolution analytique du problème. Nous allons pour cela repartir de l'équation du mouvement (2.14)

$$V \sin\theta = \frac{\kappa}{\eta}\left[\frac{\partial^3\theta}{\partial s^3} + \frac{1}{2}\left(\frac{\partial\theta}{\partial s}\right)^3 - \frac{\zeta}{\kappa}\frac{\partial\theta}{\partial s} - \frac{p}{\kappa}\right] ,$$

qui s'intègre presque entièrement, une fois multipliée par $\partial^2\theta/\partial s^2$:

$$V\int_0^{L^*}\frac{\partial^2\theta}{\partial s^2}\sin(\theta)ds = \frac{\kappa}{\eta}\left([(\partial c/\partial s)^2/2]_2^1 + \frac{1}{2}[\,c^4/4\,]_2^1 - \frac{\zeta}{\kappa}[\,c^2/2\,]_2^1 - \frac{p}{\kappa}[\,c\,]_2^1\right)$$

Tous les termes du membre de droite s'intègrent explicitement et font apparaître la différence entre des primitives calculées aux points $s = 0$ et $s = L^*$. Nous noterons ces différences entre les deux points de contact sous la forme $[\ ]_2^1$. Le terme en $\partial^3\theta/\partial s^3$ donne une dérivée première de la courbure de contact qui est inconnue, mais les trois autres termes s'expriment uniquement en fonction des courbures aux points de contacts 1 et 2 qui sont connues. La résolution numérique indique que la contribution du premier terme est un ordre de grandeur inférieur aux trois autres, nous pourrons donc le négliger. Le membre de gauche s'exprime simplement en fonction de la longueur d'adhésion dans la limite proche du cercle. Un développement de θ sous la forme $\theta(s) = 2\pi s/L - \pi + \epsilon(s)$ donne au premier ordre en ϵ et sa dérivée première (voir annexe D) :

$$\int \frac{\partial^2\theta}{\partial s^2} sin(\theta) ds = \frac{L_{adh}}{R^2} \tag{2.18}$$

Les valeurs des courbures dynamiques étant données par l'éq.(2.11) $c_1 = \sqrt{(w_1 + \eta_2 V/2)/\kappa}$, $c_2 = \sqrt{(w_2 - \eta_2 V/2)/\kappa}$ nous obtenons une équation implicite en vitesse :

$$\boxed{V = \frac{R^2}{\eta L_{adh}} \left(\frac{\kappa}{2} [\, c^4/4 \,]_2^1 - \frac{\zeta}{\kappa} [\, c^2/2 \,]_2^1 - \frac{p}{\kappa} [\, c \,]_2^1 \right)} \tag{2.19}$$

Limite $\eta_2 = 0$

Dans le cas le plus simple où $\eta_2 = 0$ l'expression de la vitesse devient explicite et fournit un bel accord avec les simulations numériques comme le montre la figure (2.5).

$$V = \frac{R^2}{\eta L_{adh}} \left(\frac{1}{2\kappa} [\, w^2 \,]_2^1 - \frac{\zeta}{\kappa^2} [\, w \,]_2^1 - \frac{p}{\kappa} \sqrt{\frac{2}{\kappa}} [\, \sqrt{w} \,]_2^1 \right) \tag{2.20}$$

L'expression analytique de la vitesse fait intervenir des paramètres fixés, exception faite de la tension de surface ζ. Pour tester nos résultats nous avons utilisé la valeur de ζ obtenue numériquement.

Limite δw $\ll$ 1

Une autre limite intéressante correspond à une faible différence d'adhésion. Un développement linéaire du numérateur dans l'équation (2.19) permet alors de mettre plus clairement en évidence les rôles respectifs des deux coefficients de dissipation. Sous cette approximation, l'équation de vitesse devient :

$$V \simeq \frac{\delta w}{\eta/A + \eta_2} \qquad A \equiv \frac{w}{\kappa} \frac{R^2}{L_{adh}} [1 - pR_c/w - \zeta/w] \tag{2.21}$$

Le rôle relatif des dissipations de volume et de contact dépend de la variable notée A ci-dessus, qui fait intervenir le rapport R/L_{adh}. La dissipation "en volume" augmente avec la longueur d'adhésion, ce qui semble être un résultat très robuste que nous retrouverons avec le modèle hydrodynamique (voir §3.2.2). La dissipation de contact au contraire se fait au niveau de deux points et ne dépend pas de L_{adh}.

Une comparaison approfondie de la loi de vitesse (2.21) avec les résultats obtenus avec le modèle hydrodynamique est difficile, car les deux approches font intervenir des variables différentes. En particulier p et ζ n'apparaîtront plus explicitement dans les lois de vitesse du chapitre suivant. Les vitesses obtenues avec le modèle local sont de l'ordre de $100\mu m/s$, ce qui est environ un ordre de grandeur plus grand que les vitesses que nous obtiendrons avec le

modèle complet. La viscosité effective η a été prise égale à celle du solvant, renormalisée par la dimension typique de la vésicule $R \sim 10\mu m$. Toute la dissipation en volume qui est prise en compte dans le modèle hydrodynamique est ici confinée artificiellement sur la membrane. Une correction à cette "distance de dissipation" que nous sommes amenés à utiliser est sans doute nécessaire pour concilier les deux approches.

Chapter 3

Mouvement dans un gradient d'adhésion : modèle hydrodynamique

Nous reprenons dans ce chapitre le problème du mouvement dans un gradient d'adhésion, mais nous utilisons cette fois un modèle dynamique beaucoup plus évolué tenant compte de la dissipation visqueuse dans tout le fluide à l'intérieur et à l'extérieur de la vésicule. C'est le modèle central de notre travail qui sera également exploité au chapitre 4. Cette approche nécessite la résolution complète des équations hydrodynamiques avec des conditions aux limites sur une frontière libre. La forme de la vésicule est en effet une *variable dynamique* s'adaptant aux flots hydrodynamiques engendrés par son propre mouvement. La présentation de ce modèle fait l'objet de la première partie de ce chapitre. Elle nous donnera l'occasion de préciser les aspects principaux de la résolution numérique.

Nous pourrons ensuite aborder le coeur du problème : une étude systématique des vitesses de translation et de rotation en fonction de tous les paramètres du problème. Dans une première partie la question sera abordée avec un point de vue analytique. Cette approche basée sur des lois d'échelle et une estimation des grandeurs clés du problème permet d'extraire des informations simples et met ainsi en lumière les phénomènes physiques dominants. Les lois de vitesses trouvées diffèrent qualitativement des comportements prévus par un modèle de vésicules indéformables (sphères dures). Elles peuvent être "traduites" en dimension trois ce qui nous permet de proposer des lois de comportement 3D potentiellement confrontables à des résultats expérimentaux. Nous présentons pour finir le résultat des simulations numériques obtenu avec le modèle hydrodynamique. Les simulations présentent un très bon accord avec les résultats analytiques et complètent la dépendance fonctionnelle des vitesses.

3.1 Dissipation hydrodynamique

À l'échelle d'une vésicule ($R \sim 10\mu m$) et pour les vitesses attendues de l'ordre de $V \sim 10\mu m/s$, les comportements dynamiques sont entièrement régis par les phénomènes dissipatifs. Cette propriété est mesurée par le nombre de Reynolds $Re = R\rho V/\eta$ (avec $\rho \sim 1g/cm^3$ la densité du fluide environnant et $\eta \sim 10^{-2}Pois$ sa viscosité dynamique). Ce nombre sans dimension détermine l'importance relative des effets inertiels et visqueux pour un problème hydrodynamique. Dans la situation considérée, sa très faible valeur, de l'ordre de $Re \sim 10^{-3}$ permet de négliger l'inertie du fluide et de la membrane dans les équations dynamiques. Dans le cadre de cette approximation toute l'énergie injectée est immédiatement dissipée dans les degrés de liberté internes du système. La difficulté est alors d'identifier les modes dans lesquels cette dissipation est dominante : on trouve en compétition la dissipation associée aux flux bidimensionnels dans l'épaisseur de la membrane fluide, la dissipation hydrodynamique en volume à l'intérieur et à l'extérieur de la vésicule et éventuellement une dissipation spécifique de collage/décollage entre la membrane et le substrat. Cette dernière était prise en compte par le coefficient η_2 au chapitre précédent (2.1), mais sera désormais négligée, et reléguée au paragraphe "perspectives". La question des rôles relatifs des dissipations dans la membrane et en volume a été abordée par Seifert et Langer d'un point de vue théorique [90] et par Yeung et Evans d'un point de vue expérimental [101]. La dissipation membranaire n'est significative que pour les petites vésicules d'une taille inférieure au micron. Pour de plus grosses vésicules l'essentiel de l'énergie est dissipée dans les modes hydrodynamiques en volume. Nous souhaitons pouvoir confronter nos résultats aux expériences qui concernent majoritairement les vésicules d'une taille supérieure au micron, observables au microscope optique. Nous nous somme donc placés dans le cas d'une dissipation en volume.

Les lois dynamiques développées tiennent compte des mouvements hydrodynamiques dans le fluide aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur de la vésicule. Les vitesses hydrodynamiques sont couplées aux vitesses de la membrane qui interviennent comme des conditions aux limites sur une frontière libre. Il est donc nécessaire de rendre leur signification physique aux vitesses tangentielles membranaires, pour avoir une condition aux limites réaliste pour le fluide. Cela implique un retour au multiplicateur de Lagrange local présenté au paragraphe 1.2.3[1]. Le potentiel d'adhésion choisi est celui à faible portée décrit au premier chapitre (§1.1.3). Il y a dans ce cas un film d'eau de faible épaisseur entre la membrane et le substrat qui sera traité avec les mêmes équations que le fluide en volume.

Nous présentons dans cette partie la méthode numérique de simulation du comportement dynamique d'une vésicule (en dimension deux) que nous utilis-

[1]Voir la discussion sur les vitesses tangentielles et le multiplicateur de Lagrange global au §2.1.1.

erons dans la suite de cette thèse. Elle est inspirée d'une méthode proposée par M. Peterson en 1996 [71].

3.1.1 Les équations dynamiques

Sous l'hypothèse de faible nombre de Reynolds que nous avons discutée ci-dessus, les équations de Navier Stokes se simplifient sous la forme des équations de Stokes, couplant le champ de vitesse $\mathbf{v}(\mathbf{r}, t)$, le champ de pression $p(\mathbf{r}, t)$ et les forces appliquées au fluide $\mathbf{f}_{ext}$ [35].

$$\begin{aligned} \eta\Delta\mathbf{v} - \nabla p + \mathbf{f}_{ext} &= 0 \\ \nabla.\mathbf{v} &= 0 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Conditions aux bords

La résolution des équations aux dérivées partielles (3.1) nécessite la connaissance de conditions aux limites. Au voisinage de la membrane trois vitesses sont impliquées : les vitesses du fluide aux contacts intérieur et extérieur de la membrane notées respectivement $\mathbf{v}^-$ et $\mathbf{v}^+$, et la vitesse de la membrane notée $\mathbf{v}^m$. La définition même de cette vitesse membranaire suppose que les deux monocouches sont indissociables : on ne tient pas compte du glissement monocouche sur monocouche. C'est une hypothèse cohérente avec le fait que l'on néglige la dissipation propre à la membrane : on oublie la structure de ce fluide bidimensionnel ainsi que ses degrés de liberté internes. De façon plus précise, on peut estimer la vitesse relative des deux monocouches δV à partir de la viscosité de la membrane $\eta_m \sim 100\eta$ mesurée par Y. Yeung et E. Evans [101]. Les forces tangentielles appliquées à la membrane sont de l'ordre de $f_t = \eta V/R$, où V/R est un gradient de vitesse typique à l'échelle de la vésicule entière. La force de résistance de la membrane est $f_m = \eta_m \delta V/h$, ce qui implique la relation

$$\frac{\delta V}{V} \sim \frac{\eta}{\eta_m} h/R \sim 10^{-5}$$

Cela justifie pleinement l'approximation proposée. La condition de non glissement au voisinage de la membrane implique alors l'égalité des vitesses tangentielles $v_t^- = v_t^+ = v_t^m$.

D'autre part la conservation de la masse impose la conservation des vitesses normales à la traversée de la membrane $v_n^- = v_n^+ = v_n^f$, avec v_n^f la vitesse normale du fluide. L'imperméabilité[2] de la vésicule donne enfin $v_n^f = v_n^m$: la membrane adopte la vitesse du fluide environnant. Il suffira alors de

[2]Cette dernière condition n'est pas fondamentale et peut être remplacée par une loi de perméabilité du type $v_n^f - v_n^m = \lambda\delta p$, avec λ un coefficient de perméabilité et δp la différence de pression dynamique de part et d'autre de la membrane. Cela a pour conséquence

déterminer le champ de vitesse hydrodynamique pour prédire la dynamique de la membrane.

La vésicule n'induit pas de discontinuité de vitesse, ni de dissipation spécifique. Si l'on suppose de plus que les propriétés des fluides interne et externe sont les mêmes (en fait seule leur viscosité intervient), la membrane perd même son rôle d'interface entre deux fluides différents. Elle est alors *transparente pour les équations de Stokes* qui deviennent valables dans tout le demi-espace limité par le substrat. La membrane n'intervient que sous la forme d'une *distribution de forces extérieures* s'exerçant sur le fluide. La présence de la vésicule va donc pouvoir être prise en compte dans le terme f_{ext} de l'équation de Stokes (3.1) sans nous contraindre à un traitement local spécifique des équations dynamiques. Les équations du mouvement pour des viscosités différentes sont données dans la référence [71] mais leur exploitation est plus délicate et, à notre connaissance, leur résolution numérique complète n'a pas été abordée jusqu'à présent.

La condition de non glissement au niveau du substrat implique l'annulation des vitesses sur la paroi. La partie adhérée de la membrane est néanmoins libre de glisser grâce à la présence du film d'eau piégé sous la vésicule. Dans le cas limite où la membrane vient au contact du substrat les contraintes hydrodynamiques sont divergentes au niveau des points de décollement. C'est un problème général auquel on se heurte en particulier lorsque l'on cherche à comprendre l'avancé de la ligne triple délimitant une goutte de liquide déposée sur un substrat [43, 59]. Ces questions sont des thèmes de recherche à part entière que nous n'avons pas cherché à aborder.

Pour finir précisons que le fluide est supposé au repos à l'infini loin du substrat. Le cas du cisaillement sera abordé au chapitre suivant.

Fonctions de Green

Les équations de Stokes sont linéaires et peuvent être traduites dans un formalisme de fonction de Green. Cette méthode repose essentiellement sur le théorème de superposition : on cherche à écrire une formule intégrale pour la vitesse du type "$\mathbf{v} = \int G\mathbf{f}$ ", qui exprime le fait que la vitesse en un point du fluide est la superposition des réponses à toutes les forces $\mathbf{f}$ appliquées au fluide. Nous utilisons pour cela la fonction de Green $\overline{\overline{G}}$, définie comme la réponse du champ de vitesse du fluide à une force ponctuelle unitaire, appliquée dans une direction et à un point donnés, dans un domaine non borné où le fluide est au repos à l'infini. La fonction de Green donnant la distribution de pression est définie de la même façon, mais n'est pas utile ici. La fonction $\overline{\overline{G}}$ couple deux vecteurs, la force et la vitesse ; et deux endroits, le point $\mathbf{r}$ d'observation et

d'introduire une dissipation locale dans le système conduisant exactement aux équations dynamiques de la première partie : $\mathbf{v} \propto \mathbf{f}_{memb}$. Nous avons vu que ce phénomène est complètement négligeable en l'absence de choc osmotique et nous n'en tiendrons pas compte ici.

le point $\mathbf{r}'$ d'application de la force. C'est donc un tenseur d'ordre 2, fonction géométrique du vecteur $(\mathbf{r} - \mathbf{r}')$, communément appelé tenseur d'Oseen [69].

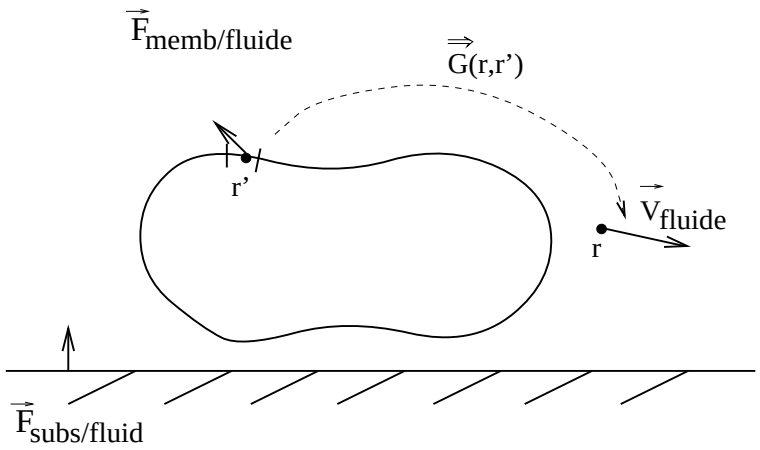

Figure 3.1: $\overline{\overline{G}}$ *est la réponse en vitesse à une force ponctuelle*

Bien que le formalisme utilisé ici soit connu dans la littérature, il nous a semblé que le choix de la fonction de Green, sa détermination et son mode d'utilisation méritaient une discussion détaillée. Celle-ci est entièrement reportée en annexe B pour faciliter la lecture de ce manuscrit. Nous nous contentons de rappeler ici les résultats dont nous avons besoin pour continuer.

La valeur du tenseur de Green bidimensionnel que nous utilisons pour la résolution numérique est, avec r le module de $\mathbf{r} - \mathbf{r}'$ et les r_i ses composantes :

$$G_{ij} = \frac{1}{4\pi\eta}\left(-\delta_{ij}\ln(r) + \frac{r_i r_j}{r^2}\right) \tag{3.2}$$

Cette fonction est logarithmiquement divergente en $r = 0$ ainsi qu'en $r \to \infty$. La première divergence est intégrable et ne pose pas de problèmes théoriques, bien qu'elle soit une source évidente de difficultés numériques (voir annexe C). La divergence à l'infini pose plus de problèmes et est discutée au paragraphe suivant.

Équation intégrale

Les conditions aux limites jouent un rôle fondamental dans la détermination de la formule intégrale de vitesse (voir annexe B). Dans le cadre de ce chapitre où l'on impose que le champ de vitesse s'annule sur la paroi et à l'infini, la formule est simplement

$$\mathbf{v}(\mathbf{r}) = \int \overline{\overline{G}}(\mathbf{r} - \mathbf{r}')\mathbf{f}(\mathbf{r}')\, d\tau \ ,$$

où la surface d'intégration est le demi plan supérieur, frontières comprises. La vitesse en un point $\mathbf{r}$ quelconque du fluide est la somme des réponses à

toutes les forces extérieures $\mathbf{f}$ appliquées au fluide. Deux types de force sont à prendre en compte : la force exercée par la membrane et la force de réaction du substrat.

La première se détermine facilement en écrivant l'équilibre d'un segment élémentaire de membrane, au sens "somme des forces égale zéro". En effet l'inertie étant entièrement négligeable chaque élément de fluide ou de membrane subit une force totale nulle, même s'il est fortement hors équilibre. On en déduit que la force exercée par un segment de membrane ds sur le fluide est égale à la somme des forces qu'il subit de la part du potentiel d'interaction et du reste de la membrane. Cette force n'est autre que la force membranaire déterminée par dérivation fonctionnelle de l'énergie libre (éq. 1.5). Elle ne dépend que de la géométrie de la membrane et est ainsi facilement calculable (mis à part la tension dont nous reparlerons).

La force de réaction hydrodynamique s'exprime en fonction des pressions et des vitesses au voisinage du substrat, avec I la matrice identité, et $\nabla\mathbf{v}$ et $\nabla^T\mathbf{v}$ la matrice "gradient de vitesse" et sa transposée :

$$\mathbf{f}_{sub} = \Big(-pI + \eta(\nabla\mathbf{v} + \nabla^T\mathbf{v})\Big) \cdot (-\hat{\mathbf{y}}) = p\,\hat{\mathbf{y}} - \eta\frac{\partial v_x}{\partial y}\,\hat{\mathbf{x}}$$

Ces valeurs sont inconnues *a priori*. Il faudra les calculer numériquement de façon auto-consistante pour assurer l'annulation des vitesses sur la paroi[3].

L'équation de vitesse s'explicite alors sous la forme :

$$\mathbf{v}(\mathbf{r}) = \int_{memb} \overline{\overline{G}}(\mathbf{r}-\mathbf{r}')\mathbf{f}(\mathbf{r}')_{memb}\,ds' + \int_{sub} \overline{\overline{G}}(\mathbf{r}-\mathbf{r}')\mathbf{f}(\mathbf{r}')_{sub}\,dx' \tag{3.3}$$

La vitesse de la membrane est égale à celle du fluide et peut donc être calculée avec l'équation (3.3). La résolution du problème hydrodynamique complet tenant compte de la dissipation dans tout le fluide peut ainsi être réalisée en ne calculant les vitesses que sur le contour de la membrane et sur l'axe $\hat{\mathbf{x}}$ de la paroi. Ce passage d'un problème bidimensionnel à un problème unidimensionnel se fait au prix de la non localité et de la singularité. L'équation à résoudre est en effet intégrale et le mouvement de chaque point dépend de la géométrie du reste de la membrane. Néanmoins, mises à part les nombreuses difficultés techniques qui seront évoquées au paragraphe 3.1.3, le problème est ainsi sous une forme exploitable numériquement.

[3]Remarquons que l'utilisation d'un tenseur de Green adapté à la géométrie demi plan est possible. $\overline{\overline{G}}$ est alors la réponse en vitesse à une force ponctuelle avec la contrainte de vitesse nulle sur la droite représentant la paroi. Ce tenseur s'annule sur le substrat et il n'est plus nécessaire de calculer les forces de réaction. Cette simplification se fait au prix d'une fonction de Green plus compliquée et plus singulière. De plus elle interdit tout changement de géométrie : absence de substrat, interface irrégulière...

3.1.2 La divergence logarithmique 2D

Nous abordons ici le problème spécifiquement bidimensionnel de la divergence des solutions de l'équation de Stokes. Il est connu dans la littérature que le problème d'un cylindre infini tiré dans un fluide visqueux non borné n'admet pas de solution dans le cadre des approximations de Stokes [52]. Les effets inertiels sont dominants à grande distance même aux très faibles viscosités.

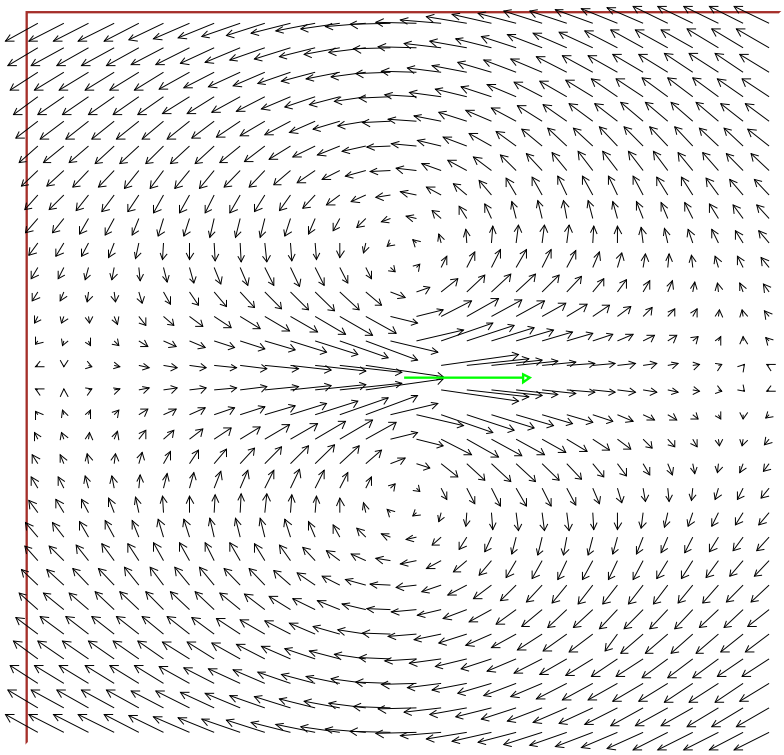

Figure 3.2: *Fonction de Green bidimensionnelle associée à une force selon* $\hat{\mathbf{x}}$ *représentée par le vecteur en gras à l'origine. On observe les singularités du champ de vecteur en* $(x = \pm e\,;\, y = 0)$ *et* $(x = 0\,;\, y = \pm 1)$*. Ces distances sont normées par la longueur* M *(finie) de la ligne de force appliquée au fluide. La validité de la résolution n'est plus valable au delà d'une distance de l'ordre de* M*.*

Ce problème peut être traité en utilisant une correction inertielle aux équations de Stokes (équations d'Oseen). Le problème reste linéaire et admet donc également une fonction de Green, qui dépend cette fois de la vitesse de translation globale de la vésicule [38]. Il n'est pas nécessaire d'utiliser ces corrections car nous nous intéressons aux vésicules en adhésion. La dissipation s'effectuant majoritairement au voisinage de la paroi, les effets à longue distance sont tout à fait négligeables.

Le plus simple est de tester cette approximation sur le cas du cylindre tiré près d'un mur pour lequel les lois analytiques sont connues. Le cal-

cul complet utilisant les équations d'Oseen montre que la transition régime visqueux/régime inertiel a lieu à $Re = 0.1$ pour une distance entre le cylindre et la paroi égale au rayon du cylindre [97]. Avec un nombre de Reynolds et une distance au substrat plus faible que dans cet exemple, nous sommes très loin de ce *cross-over*, dans le régime visqueux.

Un autre argument, plus explicite, est obtenu en estimant la valeur relative des forces visqueuses F_{visq} et inertielles F_{iner}, toujours dans le cas du cylindre. La force de résistance d'origine visqueuse proche d'une paroi obtenue pour un mouvement stationnaire à une vitesse V est donnée dans la référence [42] :

$$F_{visq} = 4\pi\eta V \frac{1}{\ln(\tilde{h} + \sqrt{\tilde{h}^2 - 1})} \sim \frac{4\pi\eta V}{\sqrt{2d/R}}, \tag{3.4}$$

avec $\tilde{h}$ le rapport entre la distance $h = d + R$ du centre à la paroi et le rayon R du cylindre. Nous donnons la limite $h \sim R$ qui correspond à notre situation. La force obtenue pour un cylindre dans un fluide non borné est, au premier ordre en Re :

$$F_{iner} = 4\pi\eta V \frac{1}{1/2 - C - \ln \mathrm{Re}} \sim \frac{-4\pi\eta V}{\ln \mathrm{Re}} \tag{3.5}$$

En admettant que la force inertielle (3.5) valable dans un fluide non borné est peu modifiée par la présence de la paroi, on obtient la condition de validité des approximations de Stokes :

$$F_{visq} \gg F_{iner} \Rightarrow \sqrt{d/R} \ll |\ln \mathrm{Re}|$$

Avec un nombre de Reynolds de l'ordre de 10^{-3} et d/R au maximum de 10%, cette inégalité est largement respectée et les termes inertiels sont bien négligeables.

Le deuxième point qu'il nous a semblé utile de discuter porte sur la définition même du tenseur d'Oseen en dimension deux. Tel que nous l'avons écrit, le tenseur de Green 2D (3.2) dépend de l'unité de longueur choisie. Il contient un terme en $log(r)$ qui dépend de la valeur numérique attribuée à r. Ce terme logarithmique s'écrit en fait $log(r/M)$ où M est le cut-off macroscopique qui définit les "grandes distances". Les forces et les vitesses considérées dans le problème doivent être à une distance de l'origine inférieure à M pour que l'équation intégrale soit valable (voir annexe (B)). Pour respecter cette hypothèse de "distance finie" on doit imposer que le domaine où l'on résout le problème n'est plus le demi-plan tout entier mais un domaine Ω borné supérieurement par une surface Σ en demi cercle de rayon M (voir Fig. 3.3). Les forces qui s'exercent sur cette surface doivent *a priori* être prises en compte dans notre l'équation (3.3).

Dans l'approximation de Stokes, la somme des forces appliquées sur le fluide est nulle. La force exercée par la surface Σ sur le fluide est donc en

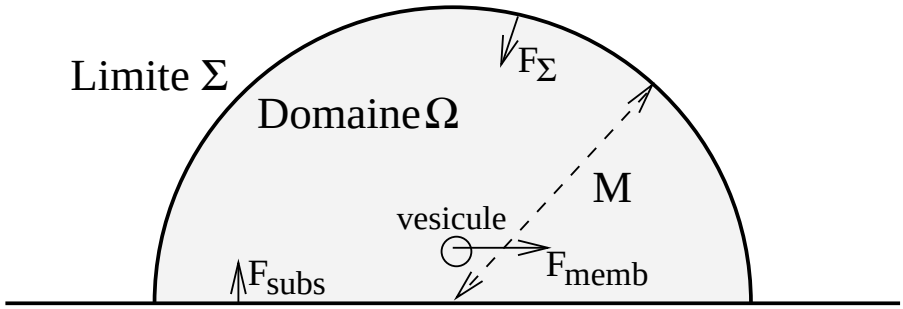

Figure 3.3: *Domaine d'intégration et différentes forces appliquées au fluide. Nous montrons dans le texte que la force exercée par Σ est négligeable.*

valeur absolue la somme des forces exercées sur le fluide par la vésicule et par le substrat entre $-M$ et M, et il aisé de la calculer numériquement. Sur toutes les simulations testées la force de réaction du substrat représente plus de 99% de la force appliquée au fluide par la vésicule : la force "manquante" est donc de l'ordre de 1% de la force motrice. En d'autre termes nous avons vérifié que

$$\int_\Sigma \mathbf{f} \equiv -\left(\int_{memb} \mathbf{f} + \int_{subs} \mathbf{f}\right) \sim 10^{-2} \int_{memb} \mathbf{f} \tag{3.6}$$

où le signe $\equiv$ signifie "égal par définition" et où $\mathbf{f}$ représente les différentes forces subies par le fluide. Pour des distances au substrat allant jusqu'à 10% de la taille de la vésicule, il est donc parfaitement justifié de négliger la force s'exerçant le long de Σ : on retrouve ici encore que ce sont les forces dues au substrat qui gouvernent la dynamique et non les forces en volume dans le fluide.

Il reste à vérifier qu'il n'est pas nécessaire de tenir compte du terme en $log(M)$ dans le tenseur de Green. Soustraire une constante à G dans une expression du type $\int G\mathbf{f}$ ne change pas le résultat si la somme des forces $\int \mathbf{f}$ est nulle. Dans ce cas on peut omettre de faire apparaître explicitement le terme $log(M)$ dans l'expression de G. L'équation (3.6) montre que nous sommes dans une situation où la somme des forces dont nous tenons compte est *presque nulle...* Nous avons quantifié l'erreur induite par l'absence de cette borne M dans notre expression du tenseur de Green en effectuant des simulations sur des systèmes identiques à une dilatation près de toutes les échelles. Les échelles de longueurs étant alors implicitement mesurées en unité de M, cela revient à tester le rôle de cette borne. Les variations de vitesse obtenues sont comprises entre 1% et 2% pour un facteur de dilatation égal à 2. Cette variation par changement d'échelle est négligeable par rapport aux variations physiques de vitesse que nous souhaitons discuter (de l'ordre de 50% pour un doublement de la taille de la vésicule si l'on conserve les propriétés mécaniques (rigidité et adhésion) et la force motrice).

Notre modèle est donc tout à fait cohérent pour décrire la dynamique d'une vésicule en adhésion qui est déterminée par des effets locaux, à courte portée. La signature de ces "forces manquantes" est par contre très nette lorsque l'on cherche la champ de vitesse loin de la vésicule. Les vitesses ne tendent pas vers 0 mais divergent logarithmiquement. La résolution que nous proposons est fiable pour les effets locaux mais ne prédit rien des comportements loin de la vésicule.

3.1.3 Schéma numérique et adaptabilité du programme

L'objectif est de déterminer l'évolution d'une vésicule dans le temps à partir d'une morphologie initiale donnée. Notre code numérique modélise indifféremment une relaxation vers un état d'équilibre ou une dynamique maintenue hors équilibre, stationnaire ou non.

Nous ne discutons ici que les idées générales de la résolution. Quelques points de détail sont explicités en annexe C.

Grandes lignes de l'algorithme

Le phénomène dynamique que nous cherchons à décrire est *indépendant de l'histoire de la vésicule.* Les conditions initiales à fournir sont donc simplement la géométrie de la vésicule à l'instant $t = 0$, sous la forme d'une famille de N points de discrétisation $(x, y)_i$ ainsi qu'une discrétisation du substrat par N_2 points indicés par j.

La boucle principale peut être résumée en trois étapes :

- calcul des forces à partir de la géométrie de la vésicule et des contraintes (éq. (1.5));
- détermination des pressions sur la paroi à partir de l'information $\mathbf{v} = 0$ à chaque point de discrétisation du substrat. Il faut pour cela inverser le système suivant
$$\mathbf{v}_{sub} = 0 = F\left[p_j, \partial v_x/\partial y)_j\right]$$
où les $2N_2$ inconnues p_j et $\partial v_x/\partial y)_j$ sont les différentes composantes de la pression dynamique au point j et F la fonction intégrale des vitesses (qui dépend également des forces membranaires) (éq. (3.3));
- détermination des vitesses de la membrane grâce à l'éq (3.3) et avancée de la vésicule.

Toutes les 1000 boucles (environ) on estime la valeur des grandeurs caractéristiques (longueur d'adhésion, vitesses de translation et rotation) et des grandeurs conservées (périmètre et surface). Cela nous donne une information sur la stationnarité du comportement et nous permet d'interrompre la simulation lorsque toutes ces grandeurs sont stabilisées, aux fluctuations numériques près.

Prise en compte des contraintes

Le formalisme des multiplicateurs de Lagrange est sans conteste le plus élégant d'un point de vue analytique, mais n'est pas efficace numériquement. Il impose en effet une adaptation *en temps réel* aux forces appliquées à la membrane qui se traduit par l'observation, à chaque pas de temps, de la condition assurant la contrainte $v_n c + \partial v_t / \partial s = 0$ (éq. 1.11). Cette équation dépend implicitement de ζ par l'intermédiaire des forces qui apparaissent dans l'expression des vitesses normales et tangentielles. La détermination numérique de ζ en tant que multiplicateur de Lagrange nécessite donc l'inversion du système obtenu en écrivant l'équation de contrainte en chaque point de la membrane, ce qui est extrêmement coûteux.

Nous avons choisi une alternative à cette approche, avec un modèle de *ressorts très rigides* qui pénalise fortement tout écart du pas d'espace ds_i par rapport à sa valeur de référence $ds_{0,i}$, sans l'interdire complètement. Dans ce cas l'expression de l'énergie (1.4) est inchangée mais la tension locale (notée avec un indice r pour "ressort") devient $\zeta^r = K\,(ds_i - ds_{0,i})$. La tension s'exprime donc dans ce cas explicitement en fonction de la géométrie de la membrane, comme les autres forces. Il n'est plus nécessaire de déterminer sa valeur à partir d'équations implicites. Pour des valeurs suffisamment grandes de la rigidité K et après un certain temps de relaxation, on trouve une parfaite équivalence entre les deux modèles et $\zeta^r = \zeta$. On peut résumer la différence entre ces deux approches de la façon suivante : dans le modèle "multiplicateur de Lagrange", ζ s'adapte *instantanément* aux autres forces pour contraindre la longueur ; alors que dans le modèle "ressort", ζ^r s'adapte *au pas de temps suivant*, pour rectifier un petit écart éventuel.

Remarquons que les choses ne sont pas si simples sur une véritable surface bidimensionnelle. En effet les points d'une courbe $1D$ incompressible restent à une "distance curviligne" constante l'un de l'autre, ce qui n'est plus vrai en dimension 2. La modélisation de type ressort est alors plus délicate.

La contrainte sur le volume (la surface en 2D) pose également problème. Elle est assurée *a priori* par la fonction de Green qui contient l'information "div $\mathbf{v} = 0$". Cela fonctionne parfaitement aux temps courts, mais une "perméabilité numérique" induit une dérive aux temps longs qui se produit de façon systématique dans le sens attendu pour une perméabilité physique. Le fluide passe à travers les mailles de la discrétisation... Pour corriger ce problème nous ajoutons une pression extérieure effective $p = K'(A - A_0)$ qui ramène le système vers l'aire voulue A_0. Cette force de rappel est très faible et n'a pas d'influence sur la dynamique.

Discrétisation, stabilité et temps de calcul

Les étapes principales de ce programme sont le calcul des fonctions de Green membrane/membrane et substrat/membrane, et l'inversion de la ma-

trice donnant les pressions sur la paroi. Cette dernière opération est effectuée par appel à une procédure de la librairie Fortran NAG (code F04ATF). Ces deux calculs nécessitent un nombre d'itérations variant quadratiquement avec le nombre de points sur la vésicule ou sur le substrat. Le calcul des forces de membrane est linéaire en N, ainsi que le traitement des singularités du tenseur de Green lorsque l'argument tend vers zéro (voir annexe C.2).

Le nombre de points nécessaires sur la vésicule est de l'ordre de $N \sim 60$. Pour travailler avec si peu de points on autorise un maillage variable, plus fin près du substrat. Nous avons en effet une contrainte numérique forte sur le pas de discrétisation au voisinage de la paroi : il doit être au maximum de l'ordre de la distance membrane/paroi d_0. Le calcul des forces exercées par la paroi nécessite également la discrétisation du substrat. Là encore le maillage est variable : le pas est constant et égal à d_0 sous la partie adhérée, alors qu'à grande distance il varie comme j^2 de part et d'autre de la vésicule, avec j l'indice du pas considéré. Avec un nombre de points $N_2 \sim 80$ nous explorons ainsi une distance de l'ordre de $10R$ de chaque côté de la vésicule de rayon R tout en respectant une distance entre chaque point de l'ordre de d_0 sous la vésicule (voir les schémas en annexe C.1).

Le problème que nous avons à traiter est du type $\partial f/\partial t = F[f]$ avec F une expression intrégro-différentielle non linéaire faisant apparaître des dérivées uniquement spatiales d'ordre le plus élevé noté n. Il s'agit ici d'une dérivation quatrième venant de la dérivée seconde de la courbure. La discrétisation temporelle doit tenir compte du critère de stabilité général $dt < ds^n$ ce qui nous impose un pas de temps de l'ordre de 10^{-4} pour un pas d'espace de l'ordre de 10^{-1} [77]. Il est alors possible d'obtenir des courbes de profil de vésicules et de pression régulières (sans oscillations parasites) et stables d'un pas de temps à l'autre.

Pour mesurer la rapidité de ce programme, l'information importante n'est pas le temps nécessaire à une boucle mais d'un point de vue plus global le temps nécessaire à l'établissement d'un régime stationnaire. Avec comme condition initiale la courbe d'équilibre de la vésicule, le régime transitoire dans un gradient d'adhésion disparaît en un temps caractéristique de l'ordre de l'heure, sur un PC fonctionnant à 200 MHz. L'inversion du système linéaire donnant les pressions sur le substrat représente environ la moitié du temps de calcul. Il sera donc souhaitable pour une exploitation ultérieure de ce code numérique en géométrie "demi plan" de le réécrire avec le tenseur de Green adapté à cette géométrie. La complexité de ce tenseur risque d'induire des difficultés de stabilisation plus marquées que celles déjà nombreuses que nous avons rencontrées. Il est possible qu'il nécessite une discrétisation plus fine, ce qui diminuerait fortement le gain de temps *a priori* réalisable.

Adaptabilité de la résolution à des problèmes physiques variés

L'énergie peut être injectée dans le système de façon très variable. Nous

abordons dans ce chapitre le cas où une force extérieure agit directement sur la membrane. Les forces agissant sur le fluide peuvent également être prises en compte. L'exemple le plus courant est celui de la gravité qui permet la sédimentation des vésicules lorsque la densité du fluide interne est plus importante que celle du fluide externe. Cette force dérive d'un potentiel et peut donc être transformée simplement en une force de surface agissant sur le contour de la membrane, ce qui nous ramène à la situation précédente (voir annexe B.1). Le chapitre 4 illustrera la cas où l'énergie vient de conditions aux limites imposées au champ de vitesse (cisaillement de Poiseuille ...). N'importe quelle combinaison de ces différents éléments est possible et couvre toute la gamme des situations expérimentales rencontrées habituellement.

D'autre part le choix de la fonction de Green utilisée nous permet de modifier la géométrie du substrat. Il est également possible de supprimer complètement la paroi, à condition de se restreindre à l'étude de comportements dynamiques locaux, sans mouvement d'ensemble. Une dynamique de fluctuations hors équilibre est par exemple adaptable simplement.

Pour finir, cette résolution numérique se prête sans difficulté supplémentaire à l'étude de plusieurs vésicules en interaction. Le rôle de la membrane étant restreint à une distribution de force, le programme n'est pas modifié par la présence d'une deuxième vésicule. De nombreux développements sont à espérer dans cette direction.

L'hypothèse d'égalité des viscosités interne et externe induit par contre des simplifications importantes. Il est possible d'adapter la résolution numérique pour se libérer de cette contrainte, mais au prix d'une expression intégrale implicite pour les vitesses, et non plus explicite.

Cette technique de résolution est donc très souple et permet d'aborder des problèmes très différents des deux situations que nous présentons dans la suite de cette thèse. C'est une qualité importante de l'outil numérique que nous avons mis au point.

3.2 Lois d'échelle hors équilibre

Nous reprenons dans cette partie la situation présentée en détail au chapitre 2 : une vésicule est maintenue hors équilibre sur un substrat par un gradient d'adhésion. Le problème est cette fois abordé avec les outils numériques présentés au paragraphe précédent, tenant compte de la dynamique du fluide autour de la vésicule [12, 14]. Nous considérons ici encore que la vésicule est propulsée par une distribution inhomogène d'énergie d'adhésion *constante dans son référentiel.* Pour imposer cette propriété nous reprenons le potentiel proposé par l'équation (1.3), mais nous l'exprimons dans le référentiel de la vésicule repéré par x_m, le point milieu de la longueur adhérée.

$$w(\mathbf{r}) = [w_0 + (x - x_m)\,\nabla w]\ (d_0/y)^2 \left((d_0/y)^2 - 2\right)\ , \tag{3.7}$$

où w_0 et ∇w sont des constantes mesurant la valeur moyenne et le gradient d'adhésion. Nous noterons $w_0(x) = w_0 + (x - x_m)\,\nabla w$ l'énergie d'adhésion au point x ; sa valeur moyenne sous la vésicule est par construction w_0. La force motrice F (par unité de longueur selon la direction z) est dans ce cas égale à la différence de potentiel $w_0(x)$ entre les points de contact avant et arrière notée δw_0,

$$F = \delta w_0 = L_{adh}\,\nabla w.$$

La vésicule acquiert rapidement une forme et un mouvement stationnaires tenant à la fois du roulement et du glissement. Une situation typique est représentée Fig. (3.4). Quelques points de discrétisation sont représentés pour illustrer le fort taux de roulement de la vésicule. L'ordre de grandeur des vitesses obtenues est de quelques microns par seconde pour des différences d'adhésion de part et d'autre de la vésicule de l'ordre de $\delta w_0/w_0 \sim 10\%$. C'est un ordre grandeur raisonnable qui correspond pour la vésicule à un déplacement de sa propre longueur en quelques secondes. Remarquons que des vitesses de l'ordre de $10\mu m/s$ ont été observées pour des leucocytes adhérés *in vitro*, dans des conditions physiologiques [55].

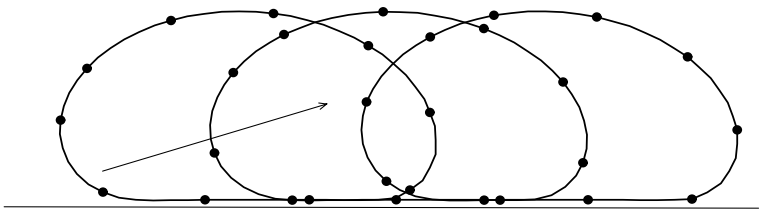

Figure 3.4: *Profil stationnaire d'une vésicule évoluant de la gauche vers la droite dans un potentiel d'adhésion croissant ; quelques points de discrétisation sont représentés et la flèche permet de suivre la position de l'un d'entre eux aux trois temps successifs. Cela illustre les composantes de roulement et de glissement du mouvement.*

Les formes stationnaires obtenues sont sensiblement différentes des profils prévus par la dynamique locale : elles sont beaucoup plus proches des formes d'équilibre. L'origine de cette divergence sera abordée au début de ce paragraphe qui traitera des formes stationnaires et des tensions de membrane. Néanmoins nous ne conclurons pas ce problème qui sera reporté au chapitre 4 pour un complément d'explications.

Nous aborderons ensuite le point clé de ce paragraphe qui est l'étude du mouvement de la vésicule quantifié par deux grandeurs : la vitesse de translation stationnaire, parallèlement au substrat, et la vitesse de rotation définie comme la vitesse tangentielle de la membrane dans le référentiel de la vésicule. Rappelons en effet que la vitesse tangentielle possède une signification complète dans le modèle hydrodynamique, au même titre que la vitesse normale. La distinction entre un mouvement de glissement ou de roulement est donc possible, et c'est une question que nous aborderons.

La dépendance fonctionnelle de ces vitesses sera déterminée analytiquement puis numériquement, avec une très bonne concordance entre les différentes prédictions.

3.2.1 Morphologie et tension de membrane

Les temps du problème

La viscosité du fluide est la seule constante du problème permettant de construire un temps, obtenu en divisant η par une énergie volumique. Cet argument dimensionnel impose que toutes les vitesses du problème sont inversement proportionnelles à η et les simulations à viscosité variable seront donc superflues. La constante de temps du mouvement est obtenue à partir de l'énergie injectée au système. Celle-ci peut être évaluée par le travail fourni à la vésicule (par unité de longueur) lors d'un déplacement d'une longueur caractéristique R, divisé par la surface R^2 de la vésicule. Cette énergie est de l'ordre de $\delta w_0 R$ en estimant en première approximation que la longueur d'adhésion est de l'ordre de R ; l'énergie volumique s'écrit alors $E_{vol} = \delta w_0/R$. Cela conduit au temps caractéristique

$$\tau_1 = \eta R/\delta w_0 \sim 10^{-2} s\,,$$

qui nous permet de former une vitesse de dérive $V \sim \delta w_0/\eta$.

Il est possible de construire un deuxième temps à partir des propriétés intrinsèques de la vésicule, caractérisant le temps de réponse de la vésicule à une perturbation [10] :

$$\tau_2 = \eta\, R^3/\kappa \sim 1s$$

La valeur relative de ces deux temps $\tau_1 \ll \tau_2$ laisse penser que la vésicule "n'aura pas le temps" de relaxer vers sa forme d'équilibre au cours du mouve-

ment. Les échelles de temps ne s'opposent donc pas à une morphologie hors équilibre largement modifiée par rapport à sa morphologie d'équilibre.

Morphologie stationnaire

Les profils obtenus sont en fait très peu déformés par rapport aux formes d'équilibre symétriques, comme le témoigne la figure 3.4. Le rayon de courbure est un peu plus faible à l'avant qu'à l'arrière, mais l'effet est très atténué par rapport aux résultats obtenus en dynamique locale (voir fig. 2.4). La distribution de pression sous la vésicule a tendance à augmenter le rayon de courbure avant et à diminuer le rayon de courbure arrière, ce qui va à l'encontre des variations prévues pour le rayon de courbure d'équilibre ($R_c \propto 1/\sqrt{w_0}$ est plus petit à l'avant qu'à l'arrière). Ces deux effets se compensent et induisent une forme stationnaire presque symétrique. C'est donc la coïncidence entre ces deux effets antagonistes qui autorise la quasi conservation de la morphologie d'équilibre et non pas la valeur des temps caractéristiques de relaxation et de déplacement.

La variation de géométrie est négligeable et nous ne chercherons pas à la quantifier ; la compétition entre les effets statiques et dynamiques fixant cette géométrie sera par contre discutée en détails ultérieurement (voir §4.3.3).

Valeur de la tension

La tension est relativement peu perturbée par la dynamique : elle reste proche de la valeur d'équilibre pour la même adhésion moyenne. Les plus

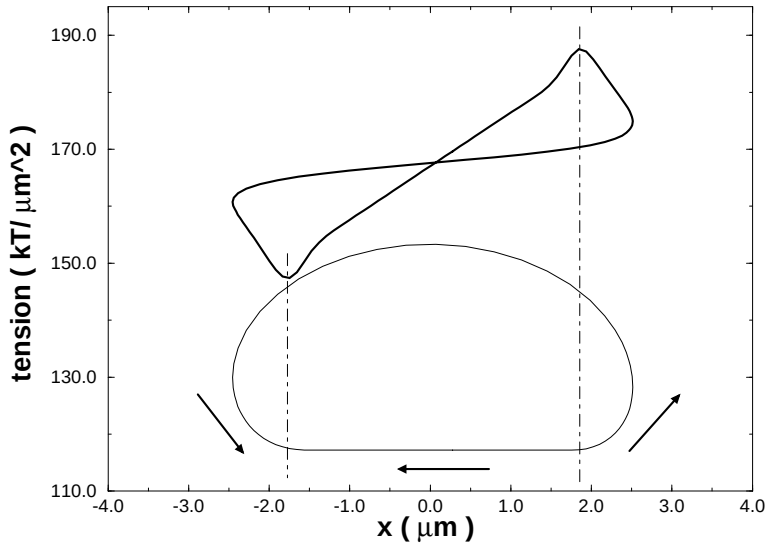

Figure 3.5: *Tension de la membrane (courbe supérieure). La tension est perturbée au niveau des points de contact ; les forces hydrodynamiques tangentielles sont représentée qualitativement le long de la membrane (courbe inférieure).*

grosses perturbations interviennent au niveau des points de contact, avec une surtension à l'avant et une sous-tension à l'arrière (voir Fig 3.5). Les forces de courbure et d'adhésion étant uniquement normales, c'est aux forces hydrodynamiques qu'il faut confronter les gradients de tension. Nous les avons représentées schématiquement par des flèches sur la figure : la paroi exerce une résistance au mouvement de glissement et impose donc à la membrane une force tangentielle vers l'arrière ; au niveau du point de décollement avant, le fluide doit être expulsé et génère une force tangentielle vers l'avant. La membrane à ce niveau est donc étirée par les forces hydrodynamiques, ce qui explique une valeur de la tension plus importante, en réaction à ces forces d'extension. Le phénomène est inversé à l'arrière, où le fluide doit venir s'engouffrer dans l'espace libéré par le décollement de la vésicule. La membrane est donc comprimée par les forces visqueuses, ce qui induit une tension plus faible. Ces variations de tension interviennent autour d'une valeur moyenne positive très proche de la valeur d'équilibre fixée par la valeur de l'adhésion.

Nous avons estimé l'ordre de grandeur des variations de tension $\delta\zeta$ en égalisant les forces tangentielles hydrodynamiques $\mathbf{f}_{hyd} \sim \eta V/R$ et le gradient de tension $\delta\zeta/R$. Avec les valeurs $\eta = 10^{-2} Pois$ et $V = 10\mu m/s$ correspondant aux résultats de la figure 3.5 on obtient

$$\delta\zeta \sim \eta V \sim 1kT/\mu m^2$$

ce qui est trop faible par rapport aux résultats numériques : nous avons donc sans doute sous-estimé d'un facteur 10 les gradients de vitesse au voisinage de la membrane, près des points de contact.

3.2.2 Lois d'échelle et analyse dimensionnelle des vitesses

Pour déterminer la dépendance fonctionnelle des vitesses nous allons repartir du résultat obtenu par analyse dimensionnelle :

$$V = \frac{\delta w_0}{\eta} \times \text{nombre sans dimension}$$

Aux vitesses explorées la réponse est parfaitement linéaire avec la force motrice. Le couplage avec la forme de la vésicule qui pourrait introduire des non linéarités est atténué du fait de la très faible déformation de la vésicule. Il faut donc prendre en compte dans le nombre en question l'ensemble des paramètres autres que la force motrice et la viscosité. La rigidité et l'énergie d'adhésion n'interviennent que par leur rapport $R_c = \sqrt{\kappa/2w_0}$ pour des raisons dimensionnelles. Il reste donc quatre longueurs R, R_s, R_c et d_0. Pour réduire ce nombre de paramètres variables encore trop grand pour une analyse dimensionnelle nous nous sommes placé, pour estimer la vitesse de translation, dans la limite de très faible d_0. Ceci est justifié par la différence de plus d'un ordre de grandeur entre la taille de la vésicule et cette distance au substrat. Ainsi

nous supposons un fort taux de roulement dans le paragraphe qui suit et nous faisons abstraction de d_0.

La loi de vitesse de la vésicule peut alors être prédite analytiquement à partir d'une analyse dimensionnelle de la dissipation, basée sur la bonne évaluation des grandeurs caractéristiques du mouvement.

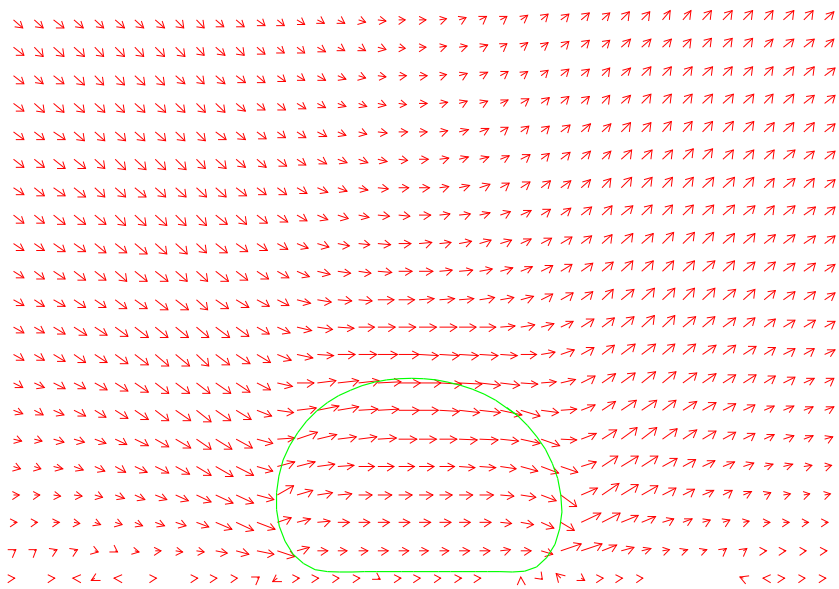

Figure 3.6: *Champ de vitesse autour de la vésicule.*

Vitesse de translation

Le raisonnement que nous proposons peut être fait pour une force motrice F quelconque. La puissance FV est injectée au système et est instantanément dissipée dans les modes hydrodynamiques. La relation qui nous permettra de déterminer la loi de vitesse est le bilan d'énergie $FV = D$ où D est la dissipation visqueuse à déterminer.

Les gradients de vitesse les plus importants sont localisés dans un domaine proche à la fois du substrat et de la vésicule (voir Fig. 3.6). Le point clé de notre analyse est que remarquer que cette région de forte dissipation a une extension spatiale de l'ordre de la longueur d'adhésion, vers l'avant et vers l'arrière de la vésicule, pour des vésicules loin de leur transition de décollement. Ce domaine est représenté en gris sur la figure 3.7. La distance à considérer dans la deuxième direction (en s'éloignant de la paroi) est alors également L_{adh}

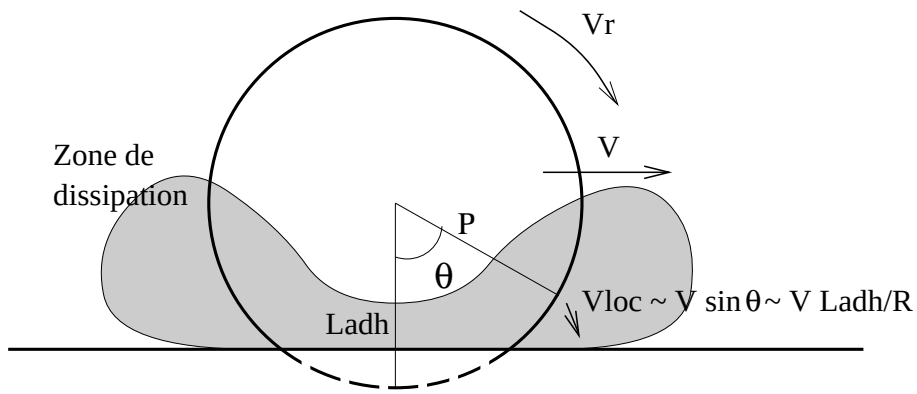

Figure 3.7: *Définition et vue schématique des grandeurs utilisées.*

; en effet la pression obéissant à l'équation $\nabla^2 P = 0$ on s'attend à ce que la perturbation engendrée par la vésicule pénètre dans le fluide sur une hauteur du même ordre de grandeur que la distance considérée le long de la paroi.

L'échelle de vitesse va être donnée par une vitesse caractéristique prise dans la zone de dissipation. À une distance L_{adh} du point de contact la vitesse locale est $V_{loc} \sim V \sin\theta \sim V\, L_{adh}/R$, avec l'angle θ représenté sur la figure 3.7. Cette relation est obtenue en supposant que le point de contact est fixe (hypothèse de roulement sans glissement). La vitesse locale $V \sin\theta$ est alors dirigée normalement à la membrane. Les gradients s'établissent sur la longueur caractéristique L_{adh} ce qui conduit à la relation $\nabla V_{loc} \sim V_{loc}/L_{adh} \sim V/R$. La dissipation totale peut alors être estimée par intégration sur une surface L_{adh}^2

$$D \sim \eta L_{adh}^2 \left(\frac{V}{R}\right)^2 \tag{3.8}$$

L'égalisation avec la puissance fournie nous donne, avec une force motrice F définie par unité de longueur :

$$V \sim \frac{F}{\eta} \left(\frac{R}{L_{adh}}\right)^2 \tag{3.9}$$

Cette analyse met en lumière le rôle fondamental que joue la longueur d'adhésion de la vésicule. Nous obtenons un très bon accord avec les simulations numériques que nous présentons au paragraphe 3.2.3. La loi de vitesse sera rediscutée en détails à cette occasion, au vu des résultats numériques et analytiques.

Vitesse de rotation

La vitesse de rotation V_r définie figure (3.7) est comprise entre zéro pour un mouvement de glissement pur et V pour un "mouvement de chenille" dans

lequel il n'y a pas de mouvement relatif entre la paroi et la membrane en adhésion. Ce mouvement de chenille est le seul autorisé dans la limite où $d_0 = 0$: il est donc nécessaire de considérer à nouveau une distance d'interaction finie entre la membrane et la paroi pour libérer le degré de liberté de glissement. Pour mesurer ce dernier il est naturel d'introduire la notion de *taux de glissement* $\tau_g = 1 - V_r/V$ compris entre 0 et 1.

Le taux de glissement est fixé par une compétition entre la dissipation dans le film piégé sous la vésicule (interne), et la dissipation dans la zone externe que nous venons d'évaluer.

Pour la dissipation externe, le glissement pur est moins coûteux ; une rotation importante est au contraire favorable pour limiter la dissipation dans le film interne. Le taux de glissement va donc être une mesure de la répartition de la dissipation dans ces deux domaines. Il est naturel de supposer que le compromis entre ces deux dissipations reste le même aux différentes échelles : cela revient à supposer que le taux de glissement s'adapte pour maintenir constant le rapport entre les dissipations "interne" et "externe" lorsque la taille de la vésicule change. Nous allons partir de cette hypothèse pour estimer la vitesse de roulement.

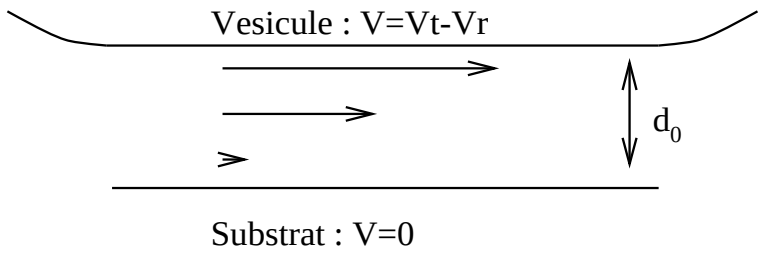

Figure 3.8: *Comportement schématique des vitesses sous la vésicule.*

La dissipation "interne" est assez facile à évaluer. La surface concernée est $d_0 L_{adh}$ et le gradient de vitesse s'établit sur la distance d_0. La vitesse de la membrane adhérée est $V_{loc} = V - V_r$. À partir de là, nous construisons la dissipation interne :

$$D^{int} = \eta\, d_0\, L_{adh} \left(\frac{V - V_r}{d_0}\right)^2$$

L'égalisation avec la dissipation précédemment calculée nous donne

$$1 - \frac{V_r}{V} = \frac{\sqrt{d_0 L_{adh}}}{R} \tag{3.10}$$

Ce résultat est en très bon accord avec la dépendance d'échelle que nous trouvons numériquement (voir §3.2.3). Le raisonnement précédent est valable si l'on joue uniquement sur l'échelle de la vésicule, c'est à dire les grandeurs R et R_s : toutes les variables ne sont donc pas prises en compte. Nous verrons qu'il faut compléter la formule proposée avec des corrections en d_0/R_c et R_s/R.

Extrapolation des résultats à trois dimensions

Les arguments utilisés en dimension 2 peuvent être repris en dimension 3. Le rôle de la longueur d'adhésion en particulier doit encore être déterminant en 3D.

Reprenons le calcul de la vitesse de translation : la zone de dissipation devient L_{adh}^3 et le gradient de vitesse caractéristique reste V/R. La dissipation attendue est donc de l'ordre de

$$D = \eta L_{adh}^3 \left(\frac{V}{R}\right)^2$$

La loi de vitesse que l'on en déduit est, avec F la force motrice totale

$$V = \eta \frac{F}{R} \left(\frac{R}{L_{adh}}\right)^3 \tag{3.11}$$

Le rayon de la surface d'adhésion dépend d'une façon complexe de R_c et de R_s. Néanmoins nous avons mis en évidence dans le paragraphe 1.3 deux régimes de variations de cette surface. Pour les adhésion faibles on attend une dépendance avec l'échelle du type $L_{adh} \sim R^{4/3} R_c^{-1/3}$, ce qui conduit à la loi de vitesse :

$$V \sim \eta \frac{F R_c}{R^2} \tag{3.12}$$

Dans ce régime de faible adhésion, la loi de vitesse diffère donc qualitativement de la loi de Stokes $V = \eta F/R$ (avec des corrections logarithmiques en d_0/R proche d'une paroi [34]). Ce phénomène devrait pouvoir être mis en évidence expérimentalement. Il est en cours d'exploration par M. Abkarian, dans le groupe de A. Viallat et C. Lartigue par sédimentation de vésicules sur un plan incliné. La force motrice est dans ce cas la gravité, ce qui ne change pas fondamentalement le problème. En effet la force F est quelconque dans tout le raisonnement ci-dessus.

Pour une forte adhésion la longueur d'adhésion est à nouveau linéaire avec la taille de la vésicule et ne joue plus son rôle d'échelle de longueur supplémentaire. On retrouve alors, comme en 2D, la loi attendue pour un sphère indéformable.

3.2.3 Présentation des résultats numériques

L'approche numérique permet une approche plus extensive du rôle joué par chaque paramètre. L'analyse des vitesses précédemment proposée a été d'une aide précieuse pour orienter les simulations numériques. Notre point de départ est donc les lois suivantes, inspirées des résultats analytiques (éq. 3.9) et (éq. 3.10) :

$$V = \frac{\delta w_0}{\eta} \frac{R^2}{L_{adh}^2} \times \text{nombre sans dimension}$$

$$1 - \frac{V_r}{V} = \frac{\sqrt{d_0 L_{adh}}}{R} \times \text{nombre sans dimension}$$

Ce "nombre sans dimension" doit nous apporter la dépendance en d_0 que nous avons occulté dans le paragraphe 3.2.2 en travaillant dans la limite de contact. Il faut également attendre une correction de cette loi par des facteurs géométriques. La taille et la longueur d'adhésion donnent une bonne représentation de la forme de la vésicule, mais des variations du taux de remplissage ou de la rigidité, à longueur d'adhésion constante, induisent une variation de vitesse supplémentaire que l'on doit pouvoir mettre en évidence numériquement.

À partir des quatre longueurs du problème R, R_s, R_c et d_0[4] nous pouvons construire trois nombres indépendants $R_s^* = R_s/R$, $R_c^* = R_c/R$, $d_0^* = d_0/R$. Il suffit donc d'explorer l'espace des phases dans trois directions pour reconstituer le rôle joué par chacun des paramètres dans l'établissement des vitesses de translation et de rotation.

Nous avons donc réduit le problème à la détermination de deux fonctions G et H telles que

$$V = \frac{\delta w_0}{\eta} \frac{R^2}{L_{adh}^2} G\left(R_s^*,\, R_c^*,\, d_0^*\right) \quad \text{et} \quad 1 - \frac{V_r}{V} = \frac{\delta w_0}{\eta} \frac{\sqrt{d_0\, L_{adh}}}{R} H\left(R_s^*,\, R_c^*,\, d_0^*\right)$$

Notre intention est d'exprimer les fonctions G et H en fonction de lois de puissance. Cela revient à chercher un plan tangent au graphe de ces deux fonctions exprimées en coordonnées logarithmiques dans un espace à trois paramètres.

Détermination numérique de la loi de vitesse de translation

Nous avons exploré l'espace des paramètres dans les directions R, R_s et R_c. Les résultats obtenus sont présentés sur les figures 3.9, 3.10 et 3.11 et les lois de puissance obtenues sont rassemblées dans le tableau ci dessous.

[4] Ici d_0 représente uniquement la distance à la paroi, décorrélée de la largeur du puits de potentiel, que l'on ne cherchera pas à faire varier. Nous cherchons en effet à rester dans la limite de potentiel étroit, pour confiner la membrane adhérée sur une faible épaisseur. La simulation numérique est effectuée en éloignant le puits de potentiel de la paroi, sans le déformer. Le point de divergence du potentiel ne coïncide alors plus avec la paroi qui est caractérisée uniquement par l'annulation des vitesses hydrodynamiques.

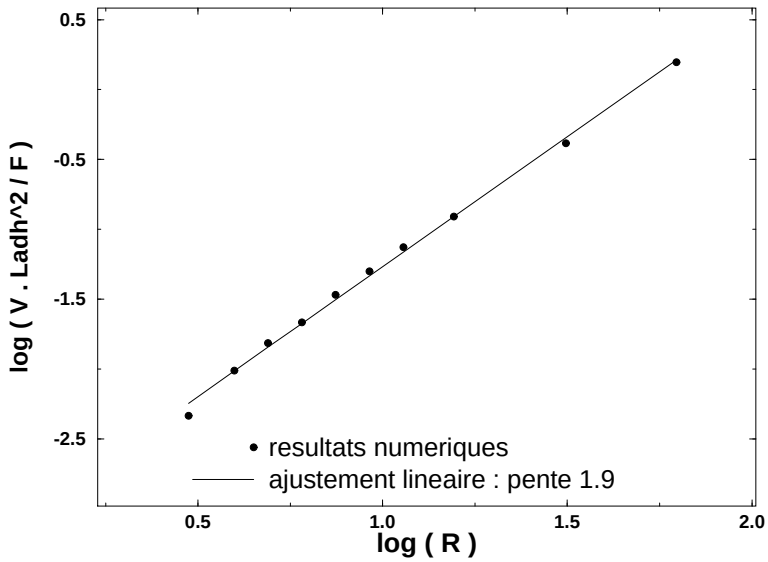

Figure 3.9: Taille de la vésicule variable. Les paramètres variables sont R et R_s, le rapport R_s/R étant maintenu constant. (Valeurs numériques : $R = 0.5 \rightarrow 10$, $Rs/R = 0.96$, $R_c = 0.4$, $d_0 = 0.06$.)

	variable	paramètres fixes	loi obtenue
Fig 3.9	R	R_s/R , d_0 et R_c	$VL_{adh}^2/F \sim R^{1.9}$
Fig 3.10	R_s	R , d_0 et R_c	$VL_{adh}^2/F \sim (1 - R_s/R)^{0.4}$
Fig 3.11	d_0	R , R_s et R_c	$V/F \sim d_0^{0.5}$

Exprimées en variables adimensionnées, les trois lois obtenues forment un système de trois équations qui détermine entièrement la loi de vitesse.

$$V/F \sim \frac{1}{\left(L_{adh}^*(R_c^*, R_s^*)\right)^2} \times g_1(d_0^*/R_c^*, R_s^*) \tag{3.13}$$

$$V/F \sim \frac{1}{\left(L_{adh}^*(R_c^*, R_s^*)\right)^2} (1 - R_s^*)^{0.4} \times g_2(d_0^*, R_c^*) \tag{3.14}$$

$$V/F \sim \sqrt{d_0^*} \times g_3(R_c^*, R_s^*) \tag{3.15}$$

Les trois fonctions inconnues g_1, g_2, g_3 tiennent compte, pour chacune des simulations proposées, des variables maintenues fixes et dont l'influence sur la vitesse est *a priori* inconnue. Ce système admet pour unique solution, exprimée en variables physiques :

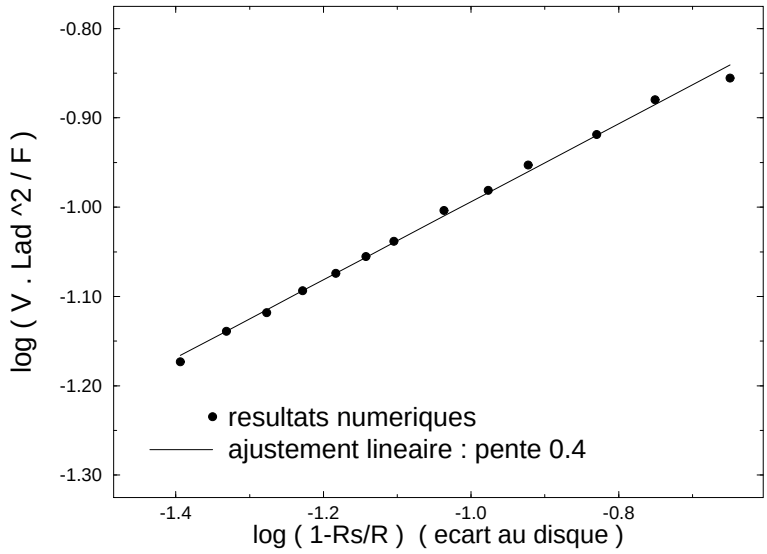

Figure 3.10: Taux de remplissage variable. (Valeurs numériques : $Rs/R = 0.78 \to 0.95$, $R = 1.1$, $R_c = 0.5$, $d_0 = 0.06$.)

$$\boxed{V \sim \frac{F}{\eta}\left(\frac{R}{L_{adh}}\right)^2 \sqrt{\frac{d_0}{R_c}}\left(1 - \frac{R_s}{R}\right)^{0.4}} \tag{3.16}$$

Cette loi de vitesse traduit bien l'influence des différents paramètres sur plus d'une décade pour les variations d'échelle et de distance au substrat. La valeur des exposants est fiable et reproductible à ± 0.1 près. Nous les avons arrondi en respectant cette marge d'incertitude.

Le taux de remplissage est plus délicat à explorer. La limite proche du cercle est difficile à atteindre car elle met en jeu des tensions importantes et aux faibles remplissages on obtient rapidement des morphologies concaves, puis qui tendent à former un "croisement central" qui n'est bien sûr pas physique.

Discussion des résultats

La longueur d'adhésion qui intervient dans la loi proposée dépend des trois longueurs R, R_c et R_s. Il est donc utile de discuter la dépendance explicite de la vitesse en fonction de ces variables.

• *Périmètre de la vésicule*
La variation avec la taille R de la vésicule est difficile à résumer sous la forme d'une loi de puissance car la longueur d'adhésion change de comportement en fonction de l'échelle (voir §1.3.2). C'est ce qui nous a amené à "extraire" la longueur d'adhésion des fonctions tracées sur la figure 3.12. Le sens de variation de la vitesse est clair : la vitesse diminue lorsque R augmente car L_{adh}

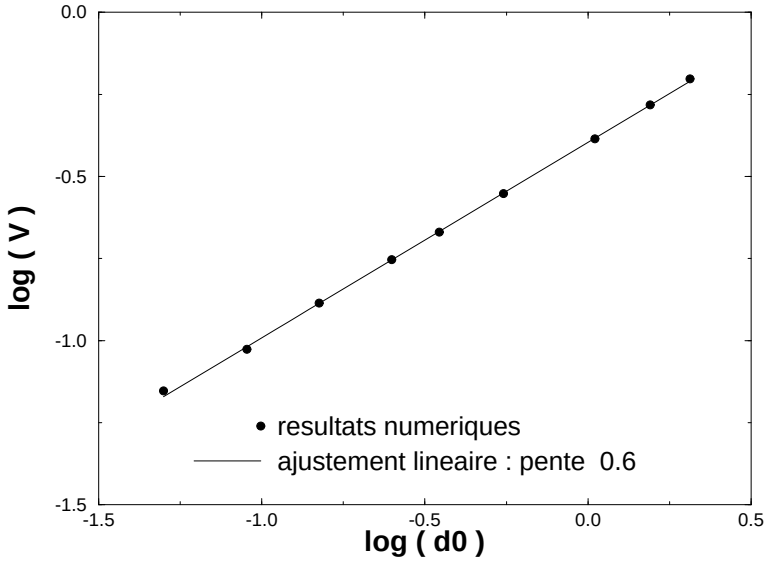

Figure 3.11: Distance au substrat variable. (Valeurs numériques : $Rs/R = 0.88$, $R = 1.1$, $R_c = 0.6$, $d_0 = 0.05 \to 2.$)

croit plus vite que R dans tous les régimes. Pour quantifier cette décroissance nous distinguons ci-dessous les deux lois de variation de la longueur d'adhésion.

Pour les petites vésicules, lorsque R_c est de l'ordre de R, la longueur d'adhésion varie comme $R^{7/5}$ (éq. 1.13). La vitesse varie alors comme $R^2/L_{adh}^2 \sim R^{-4/5}$. C'est ce que l'on retrouve sur la figure 3.12 pour des valeurs de R telles que $0.5 < \log(R) < 1$. Pour les vésicules plus grosses L_{adh} devient linéaire en R (éq. 1.12) et la vitesse devient presque indépendante de la taille. Ce régime est difficile à atteindre numériquement, et nous n'avons pas pu mettre entièrement en évidence une vitesse indépendante de l'échelle dans la limite de grandes vésicules. Néanmoins il apparaît clairement sur la figure 3.12 que la courbe décroît moins vite aux grandes valeurs de R, ce qui conforte le résultat analytique.

Ce résultat pour les vésicules géantes peu paraître très surprenant, mais il faut rappeler que nous travaillons en dimension 2 ; la vitesse d'un cylindre tiré à force constante dans un fluide non borné ne dépend du rayon du cylindre que par l'intermédiaire d'une correction logarithmique en nombre de Reynolds. C'est le cas en 2D dès que la taille de l'objet considéré est la seule longueur du problème. Si l'on imagine que l'on est proche de la situation de contact où la distance d_0 disparaît, il ne reste plus que R comme échelle de longueur car R_c est lui même négligeable pour les vésicules géantes. Une vitesse indépendante de la taille est alors prévisible.

Remarquons que la loi de vitesse en L_{adh}^2 est d'autant mieux justifiée que la fonction exprimant directement la vitesse en fonction du rayon de la vésicule ne présente pas un comportement en loi de puissance. La longueur d'adhésion

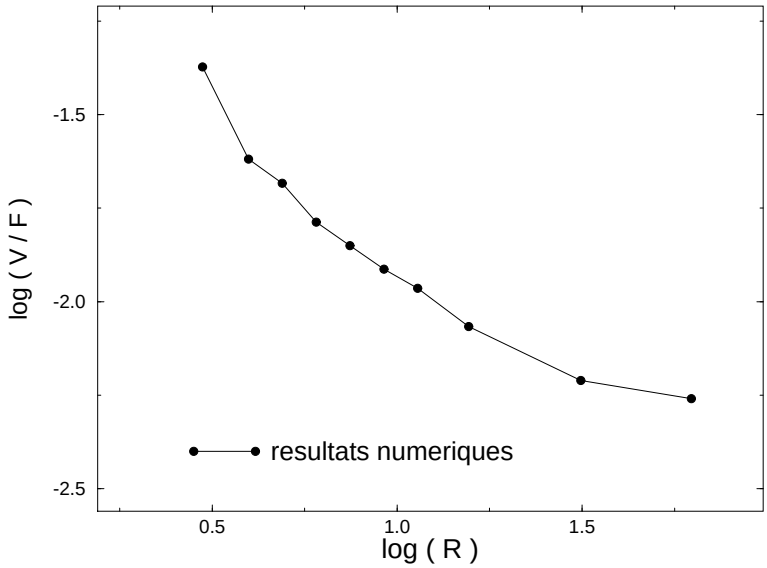

Figure 3.12: Taille de la vésicule variable. Les paramètres variables sont R et R_s, le rapport R_s/R étant maintenu constant. (Valeurs numériques : $R = 0.5 \to 10$, $Rs/R = 0.96$, $R_c = 0.4$, $d_0 = 0.06$.)

apparaît donc bien en tant que telle dans la loi de vitesse, comme nous l'avions anticipé par les considérations analytiques.

- *Surface de la vésicule*

Le rôle de la surface de la vésicule est très ambigu. Une augmentation de la surface induit en effet deux conséquences antagonistes :
(i) la vésicule est plus gonflée, elle occupe un volume plus important, sa vitesse doit donc être moindre.
(ii) d'autre part, l'augmentation de surface produit une augmentation de tension qui se traduit par une longueur d'adhésion plus faible. La dissipation diminue au voisinage du substrat et on attend une augmentation de vitesse ...
Nous avons supposé dans l'approche analytique (§3.2.2) que l'influence des paramètres géométriques se traduisait principalement par l'intermédiaire de la longueur d'adhésion ; cette hypothèse est pleinement vérifiée par les résultats numériques. La variation de la longueur d'adhésion avec le remplissage est décrite par une loi en $(1 - R_s/R)^{1/3}$ (éq 1.12). On déduit de l'équation (3.16) que la vitesse doit varier comme

$$V \sim \left(1 - \frac{R_s}{R}\right)^{-1/4}$$

C'est donc bien l'hypothèse (ii) qui domine : *la vitesse augmente lorsque la surface augmente*, ce qui témoigne de l'importance de la longueur de contact dans l'établissement du mouvement. Le terme en $(1-R_s/R)^{0.4}$ dans la formule de vitesse numérique (3.16) intervient comme une correction à la loi analytique

(3.9), mais ne modifie pas fondamentalement l'influence du taux de remplissage sur la vitesse.

• *Rigidité et potentiel d'adhésion*
Le rôle de la rigidité et de l'adhésion est lui aussi en partie dissimulé dans la longueur d'adhésion. Repartant de la situation $L_{adh} \sim R_c^{-2/5}$ valable pour les petites vésicules (eq 1.13) on obtient, avec la relation $R_c = \sqrt{\kappa/2w_0}$,

$$V \sim R_c^{-0.3} \sim \left(\frac{\kappa}{w_0}\right)^{-0.15}$$

Numériquement la vitesse semble presque insensible aux variations de rigidité et d'adhésion, ce qui est cohérent avec cette loi de puissance si faible. Une loi numérique approximative en fonction de κ est de l'ordre de $V \sim \kappa^{-0.1}$.

Remarquons que la loi proposée (3.16) ne rend pas bien compte de la limite $R_c \to 0$. La vitesse doit alors devenir indépendante de R_c et non divergente en $R_c^{-0.5}$ comme le prévoit l'équation (3.16). On s'attend à trouver dans cette limite une loi similaire à celle obtenue pour un cylindre : $V \sim \sqrt{d_0/R}$; cela implique que le terme en $1/\sqrt{R_c}$ est progressivement remplacé par $1/\sqrt{R}$ lorsque R_c/R tend vers zéro. Nous n'avons pas pu mettre ce *cross-over* en évidence numériquement.

Terminons par le rôle de d_0 qui nécessite moins de développements. La dépendance de la vitesse en $\sqrt{d_0}$ est en effet le résultat attendu pour un cylindre dans la limite proche de la paroi (voir [42]).

Détermination de la loi de vitesse de rotation

Nous allons développer le même genre de raisonnement pour la vitesse de rotation. Il est plus naturel de parler de taux de rotation ou de taux de glissement pour comparer le mouvement de la vésicule aux deux comportements limites qui sont le roulement sans glissement et le glissement pur. Nous avons donc défini le taux de glissement $\tau_g = 1 - V_r/V$ qui varie de 0 à 1 lorsque l'on passe d'un mouvement de roulement à un mouvement de glissement. Le taux de roulement est $\tau_r = 1 - \tau_g = V_r/V$. Les figures que nous proposons ci-dessous sont obtenues à partir des mêmes séries de simulations que pour les vitesses de translation, et vont nous permettre de la même façon de reconstruire la loi de vitesse.

Nous avons tracé selon les cas le taux de glissement ou le taux de roulement. C'est le taux de glissement qui apparaît naturellement dans le raisonnement analytique lorsque l'on cherche la dépendance d'échelle (éq. 3.10). D'autre part ce paramètre est compris entre 0 pour une vésicule au contact avec la paroi (pas de glissement), et 1 dans le cas d'une vésicule libre (glissement pur). Loin de la paroi τ_g sature donc à 1, et il est sans espoir de traduire l'influence de la distance à la paroi d_0 par une loi d'échelle en τ_g. Dans ce domaine de paramètre le taux de rotation tend par contre vers 0 apparaît dans

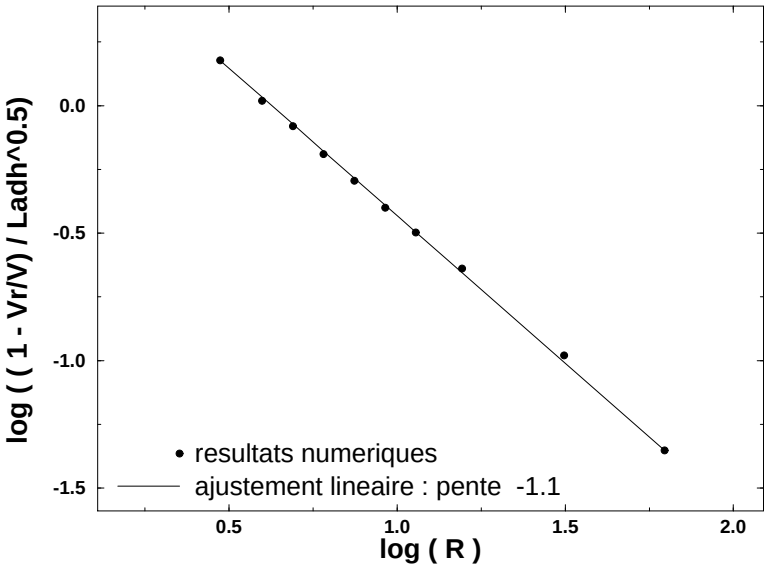

Figure 3.13: Taille de la vésicule variable. Les paramètres variables sont R et R_s, le rapport R_s/R étant maintenu constant. (Valeurs numériques : $R = 0.5 \rightarrow 10$, $Rs/R = 0.96$, $R_c = 0.4$, $d_0 = 0.06$.)

la loi de vitesse à la puissance $-1/2$, ce que nous mentionnons dans le tableau récapitulatif ci-dessous. Une étude dans la limite des très faibles distances au substrat devrait faire apparaître une loi de puissance en τ_g, ce qui donnerait des résultats beaucoup plus homogènes. Nous n'avons malheureusement pas pu explorer numériquement d'assez faibles valeurs de d_0 pour mettre cette dépendance en évidence.

	variable	paramètres fixes	loi obtenue
Fig 3.13	R	R_s/R , d_0 et R_c	$\tau_g/\sqrt{L_{adh}} \sim R^{-1.1}$
Fig 3.14	R_s	R , d_0 et R_c	$\tau_g/\sqrt{L_{adh}} \sim (1 - R_s/R)^{-0.25}$
Fig 3.15	d_0	R , R_s et R_c	$\tau_r \sim d_0^{-0.5}$

Les résultats numériques rassemblés ci-dessus peuvent être traduits en variables adimensionnées sous la forme :

$$\tau_g \sim \sqrt{L^*_{adh} d^*_0} \times h_1(d^*_0/R^*_c, R^*_s) \tag{3.17}$$

$$\tau_g \sim \sqrt{L^*_{adh}}\,(1 - R^*_s)^{-0.25} \times h_2(d^*_0, R^*_c) \tag{3.18}$$

$$\tau_r \sim \frac{1}{\sqrt{d^*_0}} \times h_3(R^*_c, R^*_s) \tag{3.19}$$

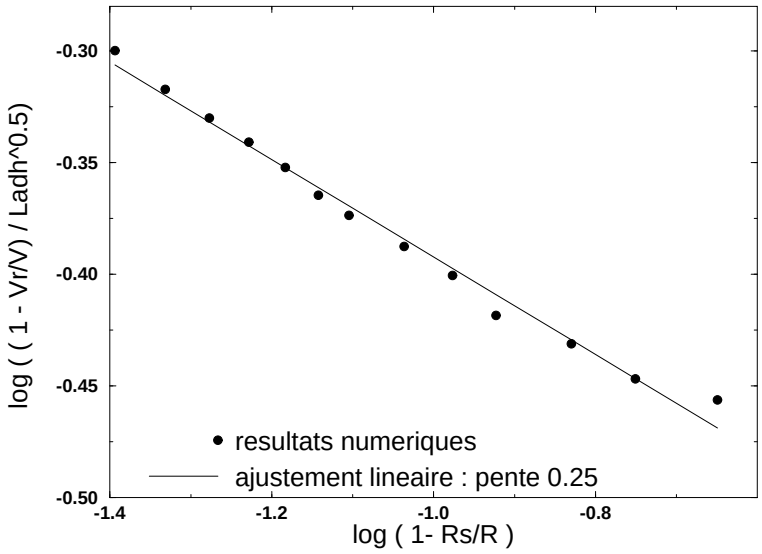

Figure 3.14: Taux de remplissage variable. (Valeurs numériques : $Rs/R = 0.78 \to 0.95$, $R = 1.1$, $R_c = 0.5$, $d_0 = 0.06$.)

À cause de ces deux fonctions différentes τ_g et τ_r les résultats ne peuvent pas être rassemblés d'une façon aussi compacte que pour la vitesse de translation. La situation se résume donc sous la forme suivante, avec h une fonction inconnue,

$$\boxed{1 - \frac{Vr}{V} \sim \frac{F}{\eta}\frac{\sqrt{L_{adh}d_0}}{R}\left(1 - \frac{R_s}{R}\right)^{-0.25} h\left(\frac{d_0}{R_c}\right)} \tag{3.20}$$

Avec comme relation auxiliaire, et $\hat{h}$ une deuxième fonction inconnue

$$\frac{Vr}{V} \sim \frac{R}{\sqrt{d_0}}\hat{h}(R_c^*, R_s^*)$$

Une première information importante contenue dans cette formule est que le taux de glissement décroît avec la taille de la vésicule. On atteint rapidement un mouvement de roulement presque sans glissement pour les grandes vésicules. Augmenter l'échelle de la vésicule revient en effet à diminuer la valeur relative de d_0/R : il est naturel que le taux de roulement augmente lorsque ce rapport diminue, jusqu'à interdire tout mouvement de la membrane par rapport au substrat lorsque d_0 s'annule.

La longueur d'adhésion apparaissant au numérateur est trompeuse. Une forte longueur d'adhésion va en effet induire un faible taux de glissement... Le problème vient du fait que ce paramètre n'est pas indépendant des autres longueurs du problème. Il dépend du taux de remplissage et du rayon R_c.

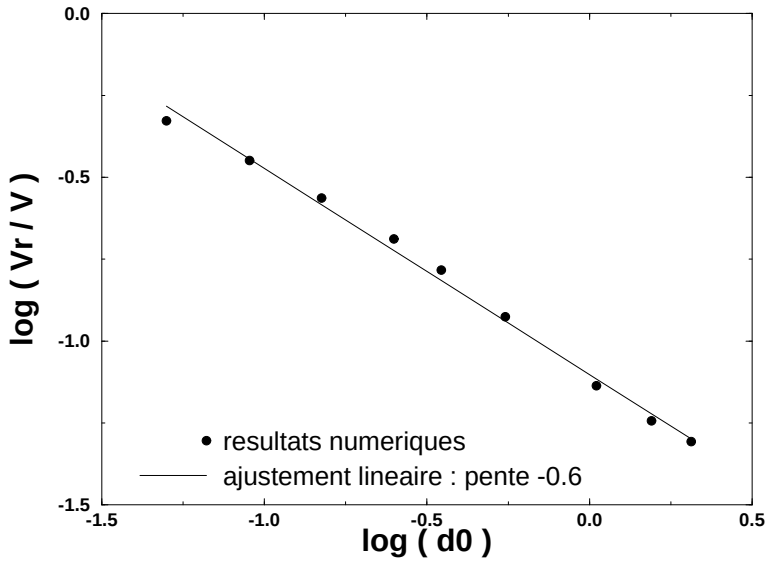

Figure 3.15: distance au substrat variable. (Valeurs numériques : $Rs/R = 0.88$, $R = 1.1$, $R_c = 0.6$, $d_0 = 0.05 \rightarrow 2$.)

On vérifie facilement que l'influence *globale* du taux de remplissage va bien dans le bon sens. On trouve une dépendance du type $\tau_g \sim (1 - R_s/R)^{-0.1}$ (résultat numérique -0.09). Ainsi pour les petites surfaces, et donc les grandes longueurs d'adhésion on trouve un faible taux de glissement. De même une augmentation de la rigidité induit globalement une augmentation du taux de glissement et une diminution de la longueur d'adhésion.

Nous avons déterminé dans ce chapitre des lois analytiques et numériques de vitesse qui présentent une très bonne cohérence. La loi en $v \sim R/L_{adh}$ proposée au premier chapitre est retrouvée avec le modèle hydrodynamique avec une puissance différente en $v \sim (R/L_{adh})^2$. Étant donné la complète différence de nature entre les deux approches dynamiques, cela confirme le rôle important de la longueur d'adhésion et par conséquent de la déformabilité de la vésicule dans l'établissement du mouvement.

Le deuxième modèle est plus fin, et nous espérons que la loi de vitesse que nous en déduisons sera rapidement confrontée aux résultats expérimentaux.

Chapter 4

Les vésicules sous cisaillement

Les particules sanguines sont constamment soumises à un cisaillement hydrodynamique dû au flux du sang dans les veines et les artères. Dans les vénules post-capillaires le taux de cisaillement est de l'ordre de $100s^{-1}$ et il induit des forces hydrodynamiques importantes sur les cellules : une force d'entraînement le long des vaisseaux, bien sûr, mais également une force normale aux parois. Cette dernière est beaucoup plus difficile à estimer, car nous verrons qu'elle est intrinsèquement liée à la morphologie et à l'orientation des particules dans le flot. Dès 1836, Poiseuille évoque une force hydrodynamique qui agit sur les cellules sanguines et les maintient à distance de la paroi [74]. Cette force de soulèvement joue probablement un rôle crucial dans les processus biologiques [54, 100]. Les leucocytes doivent surmonter cette répulsion pour venir adhérer à l'endothélium puis rouler sur la paroi et pénétrer dans les tissus [55].

La détermination des forces exercées par le flot de cisaillement sur les particules sanguines est un problème crucial pour les biologistes, et les physiciens lui portent un intérêt croissant depuis quelques années. De nombreux articles de physique très récents abordent le problème de "cellules" dans un flot de cisaillement avec des méthodes d'approche très variables et des cellules modèles de différentes natures. Tous ont la même idée en perspective : la compréhension du comportement sous cisaillement des globules rouges dans le flot sanguin, et des globules blancs en adhésion sur les parois endothéliales.

Les modèles de sphères dures permettant un traitement analytique ont été abondamment utilisés pour interpréter d'un point de vue théorique les résultats obtenus sur des cellules réelles *in vivo* ou *in vitro* [98]. Des mesures de forces ou de vitesses hydrodynamiques ont également été effectuées sur des systèmes simples où la cellule vivante est remplacée par une sphère indéformable [48, 85]. Les progrès de la simulation numérique ont relancé les investigations théoriques dans cette direction, avec cette fois-ci des modèles de cellules *déformables*. Deux types de modélisation apparaissent dans la littérature : le modèle "goutte visqueuse" et le modèle "vésicule". La méthode d'approche est basée dans les deux cas sur la résolution des équations de Stokes avec des conditions aux lim-

ites sur une frontière libre. Les propriétés imposées à la cellule modèle sont par contre différentes : capillarité dans le premier cas, rigidité de courbure et conservation de la surface dans le second. Différentes situations physiques impliquant une "particule" sous un flot de cisaillement ont été résolues numériquement depuis les trois dernières années en 2D, puis parfois en 3D dans les situations les plus simples où la "cellule" est éloignée de toute paroi [45, 47, 56, 82, 99]. Il faut également noter les approches analytiques basées sur un modèle d'ellipse déformable [67, 68] ou sur un modèle de sphère tronquée indéformable, mais orientable [88].

C'est donc une question en pleine effervescence. Nous apportons dans ce chapitre des éclaircissements importants sur la *transition de décollement sous cisaillement* des vésicules adhérées [13]. La force de soulèvement hydrodynamique qui est responsable du décrochement des vésicules est de nature entièrement différente de la force de portance qui permet aux avions de décoller. La première est de nature *visqueuse*, alors que la seconde provient d'effets *inertiels*, et est négligeable à l'échelle d'une vésicule.

À partir de propriétés générales d'invariance des équations de Stokes, nous montrons dans la première partie de ce chapitre que sous certaines conditions de symétrie, la force hydrodynamique visqueuse normale à la paroi *s'annule*. C'est le cas par exemple pour les vésicules respectant une symétrie miroir droite/gauche sous un flot de cisaillement horizontal. Les formes d'équilibre des vésicules en adhésion n'autorisent donc pas l'apparition d'une force de soulèvement : il est sans espoir de comprendre l'origine de la transition de décollement sous cisaillement sans tenir compte de la *déformabilité* de la vésicule qui lui permet d'acquérir une morphologie asymétrique (par rapport à $\hat{\mathbf{y}}$, la normale à la paroi). La morphologie précise de la vésicule hors équilibre va donc devenir un point central dans ce chapitre, contrairement à la situation traitée au chapitre précédent. Les forces normales à la paroi de nature *inertielle* deviennent les forces dominantes sur les objets dont la symétrie ne permet pas l'existence d'une force visqueuse. Nous proposons une brève revue bibliographique de ces forces, mais elles resteront malgré tout négligeables dans notre situation.

Les résultats numériques proposés en 2ième partie de ce chapitre sont obtenus avec la méthode de résolution détaillée au chapitre précédent. Ils mettent en évidence une transition de décollement en deux étapes tout à fait étonnantes, avec une force de soulèvement quadratique en $\dot{\gamma}$ (où $\dot{\gamma}$ est le taux de cisaillement) puis linéaire aux cisaillements plus forts, avec un changement de régime très marqué.

L'approche analytique que nous développons à la fin de ce chapitre est basée sur les approximations de lubrification. Elle nous permettra de retrouver la dépendance de la force de soulèvement en fonction des différents paramètres ainsi que les lois prédisant les taux de cisaillement critique de décollement. Nous proposons également une valeur analytique de la *courbure de contact*

hors équilibre dans une situation de cisaillement. Il est apparut dès le premier chapitre de cette thèse que cette grandeur physique est à la fois un paramètre clé de la compréhension théorique des vésicules en adhésion et une grandeur mesurable expérimentalement. Cette loi hors équilibre pour la courbure est donc également un résultat central de ce chapitre.

4.1 Nature générale de la force de soulèvement

Ce paragraphe présente tout d'abord des résultats connus mais peu intuitifs sur la dynamique en régime visqueux ; puis quelques exemples en régime inertiel qui sont proposés à titre d'illustration, mais qui n'interviendront pas directement dans notre étude.

4.1.1 Symétries des équations de Stokes

Nous montrons rapidement dans ce paragraphe que les forces hydrodynamiques et les vitesses respectent les mêmes symétries dans un problème de Stokes : en particulier si les conditions aux limites pour les vitesses sont antisymétriques par rapport à un plan $(O; \hat{\mathbf{y}}, \hat{\mathbf{z}})$, les forces hydrodynamiques agissant sur une surface symétrique par rapport à ce plan sont également antisymétriques ; les composantes selon $\hat{\mathbf{y}}$ et $\hat{\mathbf{z}}$ de la force résultante sont donc nulles dans l'approximation de Stokes. Ce résultat et ses conséquences pratiques ne nous ont pas semblé complètement évidents ; nous les montrons donc en détail dans ce paragraphe.

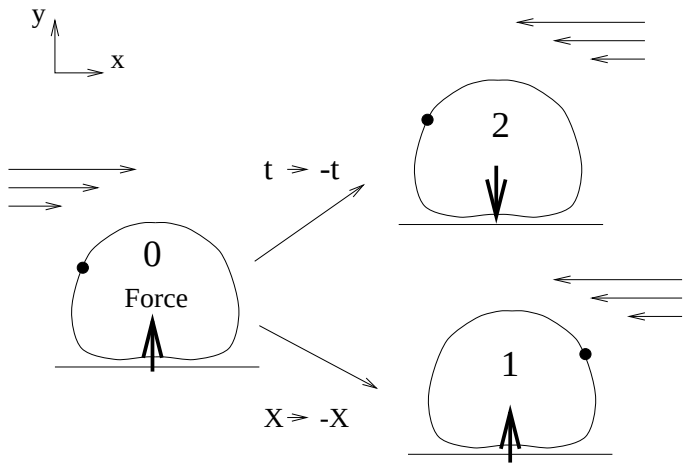

Figure 4.1: Illustration des transformations proposées, associées aux solutions indicées par 0, 1 et 2. Le contour de la vésicule symétrique et la surface à l'infini jouent le rôle de la surface S. La flèche verticale représente une éventuelle force normale à la paroi, qui s'avère être nulle par identité des solutions (1) et (2).

Nous nous plaçons dans ce paragraphe dans une situation très générale : nous cherchons à résoudre un problème de Stokes quelconque dans un domaine Ω limité par une surface fermée S. L'unique hypothèse dont nous faisons usage est l'invariance de cette surface S par la transformation $x \to -x$, symétrie miroir par rapport au plan $(O; \hat{\mathbf{y}}, \hat{\mathbf{z}})$, et l'antisymétrie des vitesses sur cette surface.

Le problème est entièrement explicité sous la forme

$$\begin{aligned} &\eta \Delta \mathbf{v} - \nabla p = 0 \\ &\nabla \cdot \mathbf{v} = 0 \\ &\mathbf{v}(\mathbf{r} \in S) = \mathbf{u_0}(\mathbf{r}) \end{aligned} \tag{4.1}$$

avec $\mathbf{u_0}$ la condition aux limites pour les vitesses. Cette dernière est définie sur le bord S du domaine de résolution et est antisymétrique par hypothèse. Cette condition se traduit sur chaque composante vectorielle (les directions $\hat{\mathbf{y}}$ et $\hat{\mathbf{z}}$ joueront le même rôle dans tout le raisonnement et seront traitées simultanément) par les relations suivantes :

$$\begin{aligned} u_{0x}(x, y, z) &= u_{0x}(-x, y, z) \\ u_{0y,z}(x, y, z) &= -u_{0y,z}(-x, y, z) \end{aligned} \tag{4.2}$$

Imaginons que $(\mathbf{v}_0, p_0)$ soit solution des équations (4.1). À partir de cette solution nous allons concevoir deux autres problèmes hydrodynamiques obtenus par les transformations $x \to -x$ et $t \to -t$. L'identité des deux solutions ainsi obtenues nous permettra de conclure sur les propriétés de symétrie de la solution initiale $(\mathbf{v}_0, p_0)$. L'ensemble du raisonnement est illustré sur la figure 4.1.

Transformation $\mathbf{x} \to -\mathbf{x}$

Les équations de Stokes sont bien entendu invariantes par toute les symétries d'espace, en particulier par la transformation $x \to -x$. On vérifie facilement que les fonctions $(\mathbf{v}_1, p_1)$ obtenues par cette transformation sont solutions des équations de Stokes. Elles sont définies par

$$\begin{aligned} v_{1x}(x, y, z) &= -v_{0x}(-x, y, z) \\ v_{1y,z}(x, y, z) &= v_{0y,z}(-x, y, z) \\ p_1(x, y, z) &= p_0(-x, y, z) \end{aligned} \tag{4.3}$$

La valeur des vitesses $\mathbf{u}_1$ sur la frontière du domaine de résolution de ce problème se déduit simplement de $\mathbf{u}_0$: la surface de définition pour cette fonction est à nouveau S qui est symétrique par hypothèse. Les composantes de $\mathbf{u}_1$ s'écrivent :

$$\begin{aligned} u_{1x}(x,y,z) &= -u_{0x}(-x,y,z) \\ u_{1y,z}(x,y,z) &= u_{0y,z}(-x,y,z) \end{aligned} \tag{4.4}$$

Transformation $\mathbf{t} \to -\mathbf{t}$

Sous cette appellation "renversement du temps" nous entendons "changement du signe des vitesses et des forces". Les équations de Stokes sont invariantes par cette transformation, ce qui provient directement de leur dépendance linéaire en force et en vitesse : d'un point de vue cinématique, il est possible de "revenir sur ses pas". Une illustration spectaculaire de cette propriété consiste à cisailler entre deux cylindres concentriques un fluide visqueux (du glycerol par exemple). Si l'on dépose une petite goutte d'encre dans ce fluide, elle sera étirée lors de la rotation d'un des cylindres, mais la rotation par le même angle en sens inverse reconstituera la goutte, à la diffusion près du colorant. Cela reste vrai si la vitesse à l'aller est différente de la vitesse au retour. De nombreuses situations très curieuses basées sur ce principe sont illustrées dans la référence [79]. Remarquons que cette propriété n'a rien à voir avec une réversibilité thermodynamique : le terme visqueux des équations de Stokes traduit un phénomène dissipatif, avec création d'entropie. Dans l'expérience décrite ci-dessus les échanges d'énergie avec l'extérieur sont identiques à l'aller et au retour : on retrouve bien qu'il ne s'agit pas d'un renversement du temps au sens thermodynamique.

La solution obtenue par cette transformation est

$$\begin{aligned} v_{2x}(x,y,z) &= -v_{0x}(x,y,z) \\ v_{2y,z}(x,y,z) &= -v_{0y,z}(x,y,z) \\ p_2(x,y,z) &= -p_0(x,y,z) \end{aligned} \tag{4.5}$$

et la condition aux limites $\mathbf{u}_2$ est juste égale à $-\mathbf{u}_0$.

Symétries de la solution initiale

À partir de l'hypothèse d'antisymétrie des vitesses aux limites par rapport au plan $(O;\hat{\mathbf{y}},\hat{\mathbf{z}})$ (éq. (4.2)), il est facile de vérifier que les conditions aux limites $\mathbf{u}_1$ et $\mathbf{u}_2$ obtenue par les deux transformations sont identiques.

$$\begin{aligned} u_{1x}(x,y,z) &= -u_{0x}(-x,y,z) = -u_{0x}(x,y,z) = u_{2x}(x,y,z) \\ u_{1y,z}(x,y,z) &= u_{0y,z}(-x,y,z) = -u_{0y,z}(x,y,z) = u_{2y,z}(x,y,z) \end{aligned} \tag{4.6}$$

D'après le théorème d'unicité de la solution aux équations de Stokes, les solutions $(\mathbf{v}_1, p_1)$ et $(\mathbf{v}_2, p_2)$ sont donc identiques dans tout le domaine Ω car elles respectent les mêmes conditions au bord. Nous pouvons alors en déduire

les propriétés de symétrie de la solution $(\mathbf{v}_0, p_0)$ de départ en égalisant les systèmes d'équations (4.3) et (4.5) : les champs de vitesse et de pression sont antisymétriques dans tout le domaine.

$$\begin{aligned}
&\mathbf{v}_1 = \mathbf{v}_2 \qquad \Rightarrow \\
&v_{0x}(x,y,z) = v_{0x}(-x,y,z) \\
&v_{0y,z}(x,y,z) = -v_{0y,z}(-x,y,z) \\
&p_0(x,y,z) = -p_0(-x,y,z)
\end{aligned} \tag{4.7}$$

4.1.2 Conséquences sur la force de soulèvement de Stokes

La force hydrodynamique appliquée à une surface ds orientée par sa normale $\hat{\mathbf{n}}$ s'écrit

$$\mathbf{f} = \Big(-pI + \eta(\nabla\mathbf{v} + \nabla^T\mathbf{v})\Big) \cdot \hat{\mathbf{n}}\,\mathrm{ds}$$

Si l'on suppose les propriétés (4.2) vérifiées, on montre facilement à partir des équations (4.7) que les forces exercées *sur des éléments de surface symétriques* sont antisymétriques, ce qui se traduit pour chaque composante vectorielle par

$$\begin{aligned}
&f_x(x,y,z) = f_x(-x,y,z) \\
&f_{y,z}(x,y,z) = -f_{y,z}(-x,y,z)
\end{aligned} \tag{4.8}$$

Intégrée sur toute la surface symétrique, les forces selon $\hat{\mathbf{y}}$ et $\hat{\mathbf{z}}$ sont donc nulles, si les vitesses aux limites sont antisymétriques par rapport au plan $(O;\hat{\mathbf{y}},\hat{\mathbf{z}})$.

Les figures 4.2 donnent trois exemples respectant les critères de symétrie que nous avons fixés dans le raisonnement précédent : une sphère sous un flot de cisaillement, en rotation ou en translation forcée, toujours au voisinage d'une paroi. Dans chacune des situations la force normale à la paroi est nulle. Ce résultat n'est pas évident *a priori*, car les systèmes ne présentent aucune symétrie haut/bas ; il est intrinsèquement lié à la linéarité des équations de Stokes, et n'est plus vérifié dans le cas général où l'on tient compte des termes inertiels.

Ces exemples semblent aller à l'encontre du théorème de minimisation de la dissipation par les solutions stationnaires des équations de Stokes (voir [50] p. 617). Une première intuition voudrait que le système cherche à éloigner la sphère de la paroi pour assurer une dissipation moindre : on attend volontiers une force de soulèvement. En fait ce théorème de minimisation est démontré pour *un domaine de résolution fixé* et ne dit rien d'une éventuelle variation de dissipation provoquée par un déplacement des conditions aux limites : ici une variation de la distance sphère/paroi.

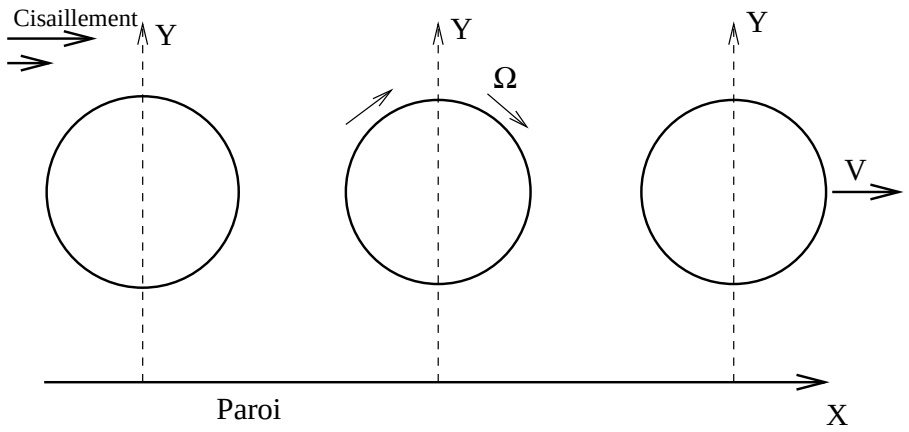

Figure 4.2: Dans les trois situations proposées la sphère ne subit aucune force verticale d'origine visqueuse. Elle n'est pas repoussée par la présence de la paroi dans la limite de nombre de Reynolds nul.

Si l'on remplace la sphère par une ellipse par exemple, le résultat est encore vrai si ses axes principaux coïncident avec les directions $\hat{\mathbf{x}}; \hat{\mathbf{y}}; \hat{\mathbf{z}}$. Pour l'exemple de la rotation il faut alors imaginer un mouvement de "chenille de char" qui laisse la forme globale invariante. Ces situations sont en fait instables et l'ellipse change d'axe spontanément, ce qui autorise l'apparition d'une force verticale, une force de soulèvement.

4.1.3 Forces à nombre de Reynolds non nul

Étant donné que les effets visqueux conduisent à une force nulle selon $\hat{\mathbf{y}}$ dans les circonstances précisées ci-dessus (rotation, translation le long d'une paroi, flot de cisaillement), il nous a semblé intéressant d'effectuer une recherche bibliographique sur les forces de soulèvement d'origine inertielle qui deviennent dans ce cas les termes dominants. La détermination complète de cette force hydrodynamique dans le cas général est très lourde et ne peut être effectuée que numériquement. De nombreux résultats analytiques sont néanmoins proposés dans la littérature dans le cadre d'approximations et de cas limites plus ou moins restrictifs. Nous donnons quelques exemples en nous restreignant essentiellement à préciser *l'orientation* de la force perpendiculaire dans chaque situation.

Rotation

Le problème le plus simple est celui de la rotation d'une particule sphérique dans un fluide illimité. Imaginons qu'une sphère est tirée vers la droite et tourne dans le sens trigonométrique. L'effet Magnus lui impose alors une force vers le bas (vers le haut pour une rotation dans le sens inverse). C'est l'effet bien connu qui permet par exemple de "lifter" ou de "couper" une balle au

tennis.

Translation près d'une paroi

Nous considérons ici une sphère tirée le long d'une paroi. Sa présence induit une rotation de la particule et un mouvement de type *roulement avec glissement* le long de la paroi. Afin d'isoler les différents effets, supposons que le degré de liberté de rotation d'une sphère soit bloqué par un couple de forces extérieur. Même ainsi la paroi crée une force de déviation. Son orientation est difficile à prévoir car *elle dépend de la valeur du nombre de Reynolds.*

• Dans un fluide très visqueux ($Re \ll 1$) une particule sphérique en translation est *repoussée* par la paroi. La dynamique est dominée par des effets dissipatifs car ($Re \ll 1$). Cette force de répulsion, qui tend à éloigner la sphère de la paroi, assure une diminution de la dissipation visqueuse pour une vitesse de tirage donnée[1].

Différents cas limites sont rassemblés dans la référence [4] : citons par exemple un résultat analytique proposé par Cox [17] pour le domaine de paramètres où $1 \ll h/R \ll Re^{-1}$, avec R le rayon de la sphère et h la distance du centre au mur. La vitesse de migration perpendiculairement au mur est alors $3/32\, VRe$ avec V la vitesse de tirage le long du mur. Cette vitesse de dérive s'annule avec le nombre de Reynolds. Nous sommes donc bien en présence d'une force de nature *inertielle*, même si la faible valeur du nombre de Reynolds implique que les effets visqueux dominent les effets inertiels.

• Dans un fluide parfait, en l'absence de dissipation, la force exercée par la paroi est au contraire *attractive* ([50] p. 190). Le mouvement du fluide autour de la sphère a lieu dans un volume restreint sous la vésicule à cause de la présence du mur. La vitesse hydrodynamique est donc plus importante sous la particule pour assurer un flux constant, et le théorème de Bernoulli permet de prédire une dépression sous la sphère qui est donc globalement attirée par la paroi.

Flot de cisaillement

Reste à considérer le rôle du cisaillement. Là encore, différentes forces apparaissent en fonction de la valeur du nombre de Reynolds.

• *Forte viscosité*

Une sphère emportée dans un cisaillement (horizontal pour fixer les conventions) occupant tout l'espace adopte spontanément la vitesse du flot. Elle est alors centre de symétrie du problème dans son référentiel propre et n'est donc soumise à aucune force de déviation verticale. Si l'on brise cette symétrie centrale en imposant à la particule une vitesse différente de celle du flot local (un retard ou une avance sur sa ligne de courant, sa vitesse restant parallèle au flux), une force perpendiculaire apparaît. Imaginons que la vitesse de la sphère est *fixée*. Saffman a montré que la force hydrodynamique verticale tend

[1] Notons que cette remarque n'est en aucun cas une *preuve* de l'orientation de la force...

à déplacer la particule vers des zones de *plus grande différence de vitesse* entre la sphère et le flot de cisaillement [84]. Revenons à l'exemple qui nous intéresse d'une particule emportée dans un flot de cisaillement près d'une paroi. L'excès de dissipation dû à la présence de la paroi induit un retard de la particule par rapport au flot. Elle est donc attirée vers les régions de plus grande vitesse : loin du mur. On est à nouveau en présence d'une force de soulèvement. Si l'on considère que l'unique conséquence de la présence de la paroi est le retard δV imposé à la sphère par rapport à sa ligne d'eau, la force est proportionnelle à $\sqrt{\eta\,\rho\,\dot{\gamma}}\,\delta V R^2$ (η, ρ et $\dot{\gamma}$ sont la viscosité, la densité et le taux de cisaillement). Cet effet est dominant à faible nombre de Reynolds.

- *Faible viscosité*

Pour des viscosités plus faibles ($\sqrt{\eta/(\dot{\gamma}\rho)} \ll h$) une répulsion purement inertielle, indépendante de la viscosité devient prépondérante. Dans le cas d'une sphère immobile près d'un mur (en adhésion par exemple) dans un flot de cisaillement de viscosité négligeable, la force de soulèvement est de l'ordre de $\dot{\gamma}^2 \rho R^2 h^2$ [11].

Les vésicules sont des objets *déformables*. Sous un flot de cisaillement la morphologie perd ses propriétés d'axisymétrie et une force perpendiculaire à la paroi de nature purement visqueuse peut voir le jour. Avec un nombre de Reynolds de 10^{-3} ces forces dominent les forces inertielles même pour une asymétrie très faible [67]. Nous sommes donc ramenés au cadre habituel de la résolution des équations de Stokes. Néanmoins dans ce chapitre une étude très fine de la morphologie hors équilibre et particulièrement de son asymétrie sera nécessaire à l'estimation quantitative de la force de soulèvement.

4.2 Résultats numériques

Nous considérons dans cette partie une vésicule en adhésion sur un substrat homogène attractif. À l'instant $t = 0$ nous imposons un flot de cisaillement linéaire parallèlement à la paroi. Après une brève transition la vésicule relaxe vers une morphologie et un mouvement stationnaire auxquels nous allons nous intéresser.

Les équations de la dynamique sont extrêmement proches de celles utilisées dans la première partie. Le cisaillement est facilement pris en compte grâce aux propriétés de linéarité des équations hydrodynamiques. Le théorème de superposition implique que la vitesse d'un point du fluide sous cisaillement est la somme de deux contributions déterminées séparément : la vitesse due à la présence de *la vésicule seule* calculée au paragraphe précédent (éq. (3.3)) et la vitesse due au *cisaillement seul* que nous choisirons de la forme $\dot{\gamma} y \hat{\mathbf{x}}$, avec $\dot{\gamma}$ le taux cisaillement supposé uniforme et constant. On obtient la loi de vitesse

suivante pour un point quelconque du fluide :

$$\mathbf{v}(\mathbf{r},\ t) = \int_{memb} \overline{\overline{T}}.\mathbf{f}'_{memb}\, ds' \ + \int_{subs} dx' \overline{\overline{T}}.(-\eta \frac{\partial \mathbf{v}'}{\partial y'} + p'\hat{\mathbf{y}}) + \dot{\gamma} y \hat{\mathbf{x}} \tag{4.9}$$

Une démonstration de cette formule est donnée en annexe B. Les simulations numériques sont effectuées avec le même programme numérique que dans la première partie sur l'haptotaxie, nous abordons donc directement les résultats obtenus sans rediscuter l'algorithme.

4.2.1 Description qualitative des vésicules sous cisaillement

Morphologie hors équilibre

La déformation de la vésicule sous cisaillement induit une force hydrodynamique de *soulèvement*. Ce résultat sera démontré dans le paragraphe suivant (§4.3) ; nous nous contentons pour l'instant d'observer les conséquences de cette force de décollement sur les profils stationnaires obtenus numériquement. Soumise à un flot de cisaillement de plus en plus important, la vésicule se déforme jusqu'à décoller entièrement de la paroi pour un cisaillement critique de l'ordre de $100\, s^{-1}$. Ce processus a lieu en trois étapes distinctes que nous énumérons ci-dessous. Remarquons que les vitesses de translation et de rotation sont non nulles même à très faible taux de cisaillement et qu'elles augmentent avec ce dernier. Nous abordons la valeur des vitesses dans la suite de ce paragraphe.

• *Cisaillement faible*

Le profil stationnaire de la vésicule se déforme progressivement lorsque le taux de cisaillement augmente. La membrane se soulève légèrement à l'avant et reste par contre bien adhérée à l'arrière, ce qui brise la symétrie de la vésicule. La longueur d'adhésion décroît mais reste bien identifiée à la distance d'équilibre d_0. Cette première étape correspond aux trois premiers profils sur la figure 4.3.

• *Cisaillement intermédiaire*

Pour une valeur critique du cisaillement $\dot{\gamma}_1$, une très faible augmentation du taux de cisaillement (quelques % seulement) provoque la décroissance rapide la longueur d'adhésion vers zéro. La vésicule reste juste épinglée sur la paroi et adopte une morphologie et une inclinaison par rapport à la direction de cisaillement très proche de son état stationnaire libre, loin du substrat (donné par le dernier profil sur la figure 4.3). Après cette brusque transition la vésicule reste étonnamment insensible à une augmentation supplémentaire du cisaillement. Seule sa vitesse de dérive le long de la paroi augmente ainsi que sa vitesse de rotation sur elle même, sans changement de forme jusqu'à ce que le taux de cisaillement ait pratiquement doublé.

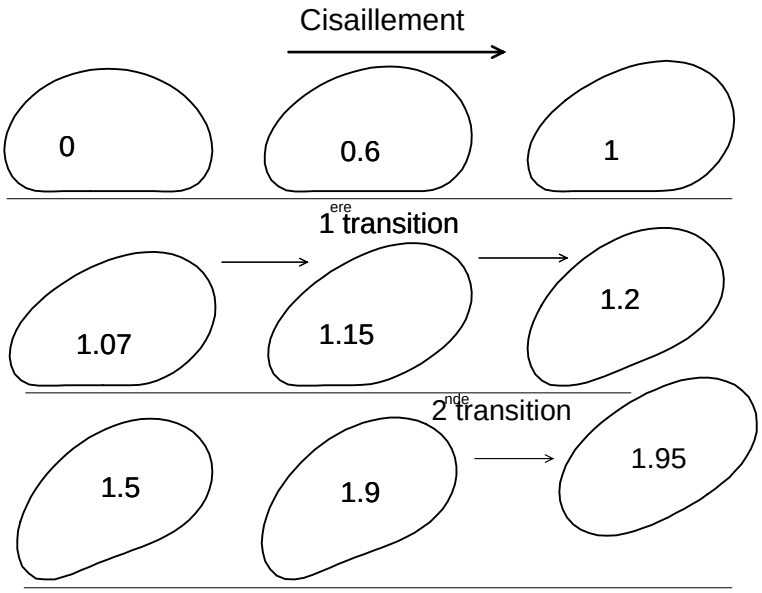

Figure 4.3: Évolution de la morphologie stationnaire des vésicules sous un cisaillement croissant. (la valeur du cisaillement est donné pour chaque morphologie de vésicule en $100s^{-1}$).

• *Cisaillement fort*

Le décollement définitif se produit pour une deuxième valeur critique du cisaillement $\dot{\gamma}_2 \sim 100s^{-1}$. La vésicule s'éloigne alors du substrat rapidement avec une forme elliptique et un angle d'inclinaison prédits par M. Kraus *et al.* [47]. La forme adoptée est alors *indépendante de la valeur du cisaillement* et ne dépend que du volume réduit de la vésicule. Cela explique sans doute la grande stabilité vis à vis d'une variation de cisaillement de la forme "épinglée" obtenue aux cisaillements intermédiaires.

La variation de la longueur d'adhésion avec le taux de cisaillement, représentée Fig. 4.4 confirme que le premier phénomène observé peut être considéré comme une "transition" : la décroissance de cette longueur de contact est très brusque pour la valeur de cisaillement que nous avons notée $\dot{\gamma}_1$.

Nous présentons figure 4.5 un profil expérimental de vésicule sous cisaillement obtenu par Olivier Sandre. La méthode utilisée pour obtenir cette image est la microscopie de fluorescence qui permet d'observer la vésicule plan par plan, dans les trois directions de l'espace. Sur la figure proposée la vésicule adhérée est vue "de profil" et le flot de cisaillement va de la gauche vers la droite. Le profil de la membrane est très similaire aux formes que nous obtenons numériquement sous cisaillement faible (premiers profils de la figure 4.3), ce qui nous conforte dans l'idée qu'une simulation 2D est en mesure de rendre compte du comportement qualitatif des vésicules réelles, tridimensionnelles. Il est malheureusement trop tôt pour proposer une comparaison

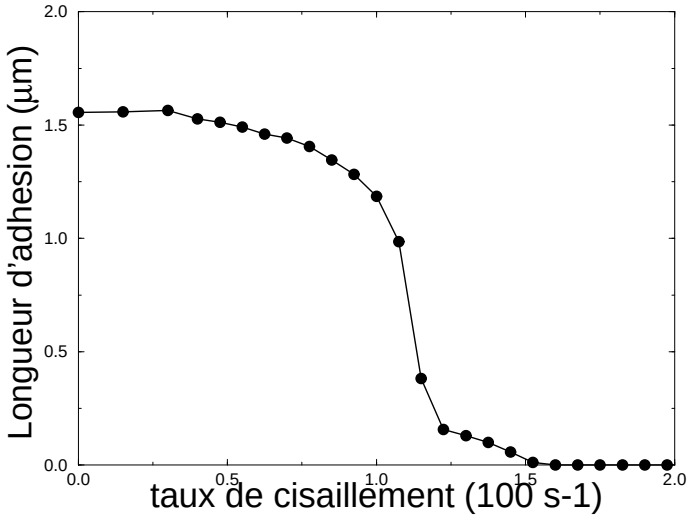

Figure 4.4: Valeur de la longueur d'adhésion stationnaire en fonction du taux de cisaillement. (Même simulation que pour la figure 4.3).

Figure 4.5: Profil expérimental de vésicule sous cisaillement. (Olivier Sandre, Institut Curie, Paris).

quantitative, mais la qualité des images expérimentales ne laisse aucun doute sur le fait que nous travaillons avec des variables (morphologie de la vésicule, courbure de contact, volume réduit) qui sont accessibles expérimentalement.

Vitesse de la vésicule

• *Valeur des vitesses*

Le gradient de vitesse dans le fluide exerce une force d'entraînement et un moment sur la vésicule. Nous donnons sur la figure 4.6 la valeur des vitesses de translation et de rotation induites par ces forces. Le comportement des vitesses est linéaire avec le cisaillement avant et après la première transition. La perturbation induite par cette transition se traduit par un changement de pente des lois linéaires et par une décroissance locale de la vitesse de rotation.

Avant la première transition la vésicule a un mouvement de roulement

presque sans glissement. Le taux de rotation élevé est dû à deux effets conjoints : tout d'abord le cisaillement entraîne la partie supérieure de la vésicule plus rapidement que la partie au contact de la paroi. Le flot exerce donc un moment sur la vésicule, indépendant de la présence du mur. Ce moment est responsable de la rotation de la vésicule libre et il explique le taux de rotation plus élevé que dans le cas de l'haptotaxie. D'autre part, il faut tenir compte du moment dû au frottement visqueux au voisinage du substrat et particulièrement sous la vésicule au niveau de la région d'adhésion. Celui-ci a déjà été discuté en première partie et n'est pas fondamentalement modifié par le cisaillement. Il diminue fortement lors de la première transition car la longueur d'adhésion devient très faible. Cela a pour conséquence la chute de la vitesse de translation en $\dot{\gamma} = \dot{\gamma}_1$, ce qui apparaît clairement sur la figure 4.6.

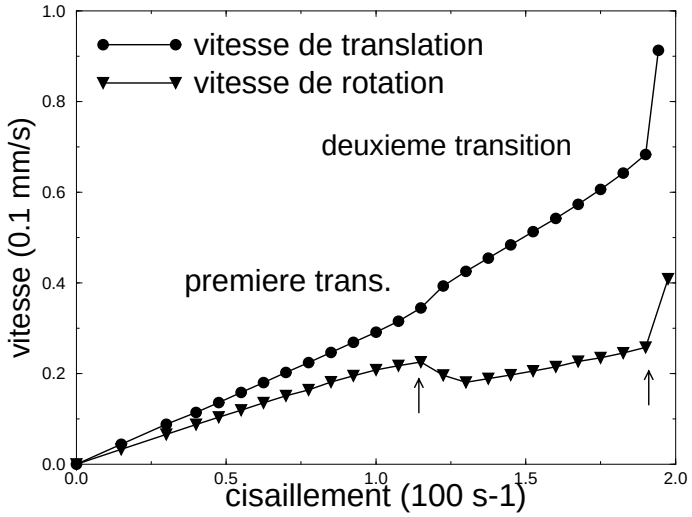

Figure 4.6: Vitesse de translation et de rotation. La décroissance de la vitesse de rotation coïncide avec la diminution rapide de la longueur d'adhésion. (Même simulation que pour la figure 4.3).

• *Loi force/vitesse*

Il est tentant de chercher, comme au chapitre précédent, une loi reliant force et vitesse. La force motrice est malheureusement mal identifiée dans le cas du mouvement sous cisaillement. Elle est de nature hydrodynamique, de même que la force de résistance générée par la dissipation visqueuse près de la paroi : on ne peut donc pas dissocier les deux effets et la somme des forces hydrodynamiques qui s'exercent sur la vésicule selon l'axe des $\hat{\mathbf{x}}$ est nulle[2].

[2]On peut se convaincre de ce résultat à partir d'un bilan de forces extérieures (pour le système "vésicule"), impliquant les forces d'adhésion et les forces hydrodynamiques. Le potentiel d'adhésion est invariant selon $\hat{\mathbf{x}}$ dans la situation considérée, la contribution de la force d'adhésion selon $\hat{\mathbf{x}}$ est donc nulle. On en déduit que les forces hydrodynamiques s'annulent également.

La force motrice est bien évidemment liée au taux de cisaillement, mais fait également intervenir un facteur multiplicatif fonction de la géométrie de la vésicule. Dimensionnellement elle s'écrit comme

$$F \sim \eta\, R\, \dot{\gamma} \times f(R_s^*, R_c^*, d_0^*)$$

où l'étoile en exposant indique une grandeur adimensionnée par R. Si l'on admet que les résultats du premier chapitre sont encore valables pour un mouvement sous cisaillement, la loi de vitesse (3.9)

$$V \sim \frac{F}{\eta} \frac{R^2}{L_{adh}^2}$$

suggère une force motrice en $\dot{\gamma} L_{adh}^2$, condition nécessaire pour retrouver une loi de vitesse linéaire en fonction du cisaillement. Nous ne pouvons pas tester cette proposition numériquement et nous ne la développerons donc pas plus en détail.

Les estimations analytiques de vitesses seront faites à partir d'un modèle de cylindre. La vitesse en réponse à une force donnée F est connue analytiquement pour un cylindre et vaut dans la limite proche de la paroi, au premier ordre en d_0, [42] :

$$V = \frac{F}{4\pi\eta} \sqrt{\frac{2d_0}{R}} \tag{4.10}$$

Sous cisaillement, le problème est plus délicat et nous n'avons pas trouvé de résultat analytique, même approché pour la vitesse d'un cylindre au voisinage d'une paroi.

En approchant la force motrice par $\eta\dot{\gamma}R$ obtenue par analyse dimensionnelle, on obtient la loi de vitesse suivante en fonction du cisaillement :

$$V \sim \dot{\gamma}\sqrt{d_0 R} \tag{4.11}$$

Cette loi de vitesse concorde avec les résultats numériques.

4.2.2 Distribution de forces hydrodynamiques

La morphologie hors équilibre de la vésicule dépend plus de la distribution locale des contraintes hydrodynamiques le long de la membrane que de la résultante des forces appliquées. Ces forces hydrodynamiques sont accessibles numériquement de façon simple. Il suffit de repenser à l'hypothèse clé de notre mise en équation intégrale : les forces membranaires compensent exactement à chaque instant les forces hydrodynamiques agissant en chaque point de la membrane.

Forces au voisinage du substrat

Nous présentons sur la figure 4.7 la projection verticale de la force hydrodynamique en fonction de l'abscisse du segment de membrane sur lequel elle s'exerce. Par soucis de clarté nous n'avons tracé que les forces agissant sur la partie inférieure de la vésicule, proche du substrat ; les forces s'exerçant sur le dessus sont un ordre de grandeur plus faibles. La représentation sur le même graphe du profil de la vésicule met en évidence la coïncidence entre les points de contact et le maximum des perturbations de pression. Le profil de force obtenu est presque antisymétrique. Nous avons montré que pour un objet symétrique la distribution de force verticale doit être antisymétrique (voir § 4.1.1) ; la légère asymétrie entre les sous- et sur-pressions aux deux points de contact est donc directement liée à l'asymétrie de la vésicule.

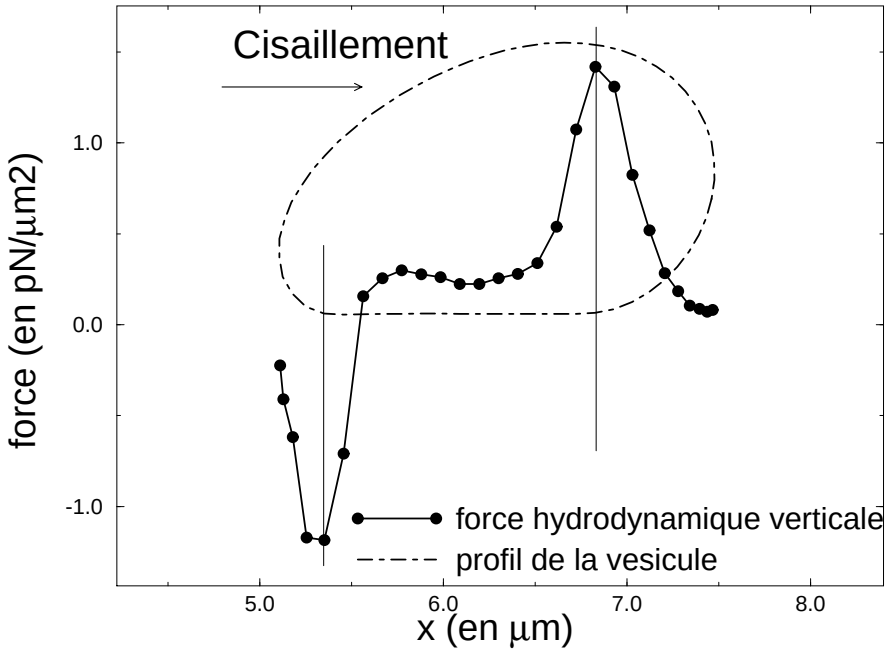

Figure 4.7: Distribution des forces hydrodynamiques verticales sur la vésicule.

Dans le référentiel de la vésicule, les mouvements de translation et de rotation entraînent le fluide entre le substrat et la membrane, vers l'arrière. Le profil de pression obtenu est celui d'un flot confiné entre deux parois à distance variable l'une de l'autre. Au point avant, si l'on regarde dans le sens du flot, c'est à dire de l'avant vers l'arrière, le film est de plus en plus confiné entre le substrat et la membrane, ce qui provoque une surpression. Au point arrière au contraire il s'agit d'un élargissement qui conduit à une dépression. Cette schématisation du phénomène hydrodynamique permet de comprendre la localisation des perturbations au voisinage des points de contact ainsi que l'orientation des forces. La surpression au point de contact avant induit une force de soulèvement alors que la dépression au point arrière renforce l'adhésion sur le substrat.

Variation de la force de soulèvement

Considérons tout d'abord le cas d'un objet rigide sous un flot de cisaillement. Pour construire dimensionnellement une force nous ne disposons dans ce cas que du taux de cisaillement $\dot{\gamma}$, de la viscosité η et d'une longueur l typique de l'objet. La force hydrodynamique verticale s'exerçant sur le solide (2D) s'écrit alors nécessairement (par unité de longueur)

$$F = \eta\,\dot{\gamma}\,l \times \text{facteur géométrique sans dimension}$$

La force de soulèvement s'annule pour un objet symétrique avant/arrière. Le facteur géométrique manquant doit donc s'annuler pour une asymétrie nulle et nous parlerons de *facteur d'asymétrie*.

Dans le cas des vésicules déformables, l'asymétrie du profil évolue lorsque $\dot{\gamma}$ augmente : le facteur d'asymétrie part de 0 pour une vésicule à l'équilibre, et il est raisonnable de supposer qu'il croit ensuite linéairement avec $\dot{\gamma}$, au moins aux faibles cisaillements. La force de soulèvement est alors proportionnelle à $\dot{\gamma}^2$. Après la première transition, la vésicule garde une forme étonnamment stable pour de grandes variations du taux de cisaillement : elle a un comportement indéformable. La loi de force doit donc devenir linéaire en $\dot{\gamma}$ aux forts cisaillements.

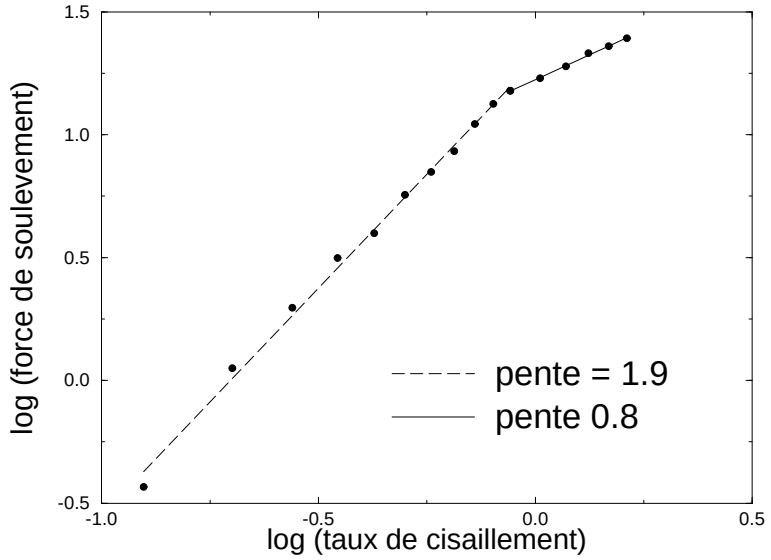

Figure 4.8: Force de soulèvement hydrodynamique en coordonnées logarithmiques.

Cette analyse est très bien confirmée par les résultats numériques proposés sur la figure 4.8. Le changement de régime à $\dot{\gamma} = \dot{\gamma}_1$ se traduit par un changement de pente très bien marqué dans la courbe log/log. Après la deuxième transition, la force de soulèvement décroît rapidement, mais reste non nulle tant que l'influence de la paroi se fait sentir (non représenté sur le graphe).

Interprétation des deux transitions

• *Première transition*

Aux faibles cisaillements, l'asymétrie de la vésicule peut être considérée comme une perturbation autour de la forme d'équilibre symétrique. La distribution de forces hydrodynamiques est alors en première approximation responsable d'un *couple de force*. Ce moment est à l'origine de la première transition : lorsque le potentiel attractif dû au substrat ne contrebalance plus la surpression à l'avant, la vésicule bascule autour du point arrière. Ce dernier reste par contre bien ancré sur le substrat grâce aux effets cumulés de l'adhésion et de la dépression hydrodynamique. Ce phénomène se produit bien avant que la force totale de soulèvement ne soit assez forte pour décrocher entièrement la vésicule : elle reste donc "épinglée" sur le substrat mais n'est plus déformée par le potentiel d'adhésion ; elle adopte sa "forme préférentielle" adaptée au flot de cisaillement.

• *Deuxième transition*

Pour comprendre le décrochement il faut considérer cette fois la force globale dans la direction normale à la paroi. L'angle d'inclinaison joue un rôle important, car c'est principalement lui qui fixe le facteur d'asymétrie après la première transition. M. Kraus *et al.* [47] ont montré pour une vésicule libre que sa valeur ne dépend que du taux de remplissage ; l'angle entre la paroi et le "grand axe" varie entre 0 et $\pi/4$ lorsque le volume réduit varie de 0 à 1 [47]. La force de soulèvement varie linéairement avec le taux de cisaillement et atteint en $\dot{\gamma} = \dot{\gamma}_2$ une valeur critique qui ne peut plus être compensée par la force d'adhésion attractive. Remarquons que la portée *non nulle* du potentiel d'adhésion joue un rôle important dans ce cas. Pour un potentiel de contact, la force d'adhésion est nulle si la vésicule ne touche le substrat qu'au niveau d'un unique point : on attend alors le décollement de la vésicule dès la première transition.

Tous ces résultats proposés à partir des simulations numériques sont repris au paragraphe suivant avec un point de vue analytique. Des lois de comportement plus quantitatives basées sur les deux approches seront alors proposées.

4.3 Approche analytique

Les forces hydrodynamiques agissent principalement sous la vésicule. Nous avons donc à résoudre les équations de Stokes entre deux parois proches constituées par la vésicule et le substrat distants de $d(x)$. La détermination analytique d'une force de soulèvement dans une géométrie similaire est proposée par Sekimoto *et al.* [93]. Leur approche fait intervenir les approximations de lubrification de Landau-Levich [35] et une loi de déformabilité (dans leur cas la déformabilité d'une brosse de polymères) qui couple le profil de l'interstice entre les deux parois aux forces hydrodynamiques dues au flot de cisaillement.

Notre situation est différente mais nous proposons une résolution basée sur les mêmes simplifications des équations hydrodynamiques : les équations de lubrification.

4.3.1 Distribution de pression dans l'approximation de lubrification

Équations à résoudre et conditions aux limites

Les équations de lubrification sont les suivantes :

$$\eta \frac{\partial^2 v_x}{\partial y^2}(x,y) = \frac{dp}{dx}(x) \tag{4.12}$$

$$\frac{\partial v_x}{\partial x} = -\frac{\partial v_y}{\partial y} \tag{4.13}$$

Sous cette forme les équations hydrodynamiques sont entièrement solubles pour des conditions aux limites simples.

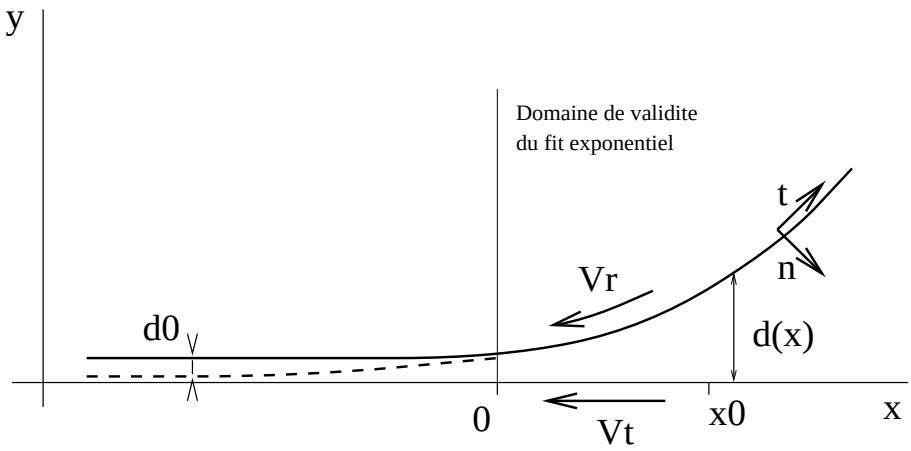

Figure 4.9: Notation et approximation de la courbe utilisées pour les calculs analytiques

Le référentiel choisi pour la résolution est celui lié à la vésicule, en translation à vitesse constante. La vitesse du substrat est alors $-V_t\,\hat{\mathbf{x}}$ et celle de la membrane $-V_r\,\mathbf{t}$, par définition des vitesses de translation et de rotation (voir Fig 4.9). Le vecteur $\mathbf{t}$ tangent à la membrane est égal à $\hat{\mathbf{x}} + d'\hat{\mathbf{y}}$ dans l'approximation des petits angles, avec d' la dérivée première de d. Les conditions aux limites sur les vitesses s'écrivent alors

$$\begin{array}{ll} v_x(x,0) = -V_t & v_x(x,d) = -V_r \\ v_y(x,0) = 0 & v_y(x,d) = -V_r\, d'(x) \end{array} \tag{4.14}$$

Séparation des variables $\mathbf{v_x}$, $\mathbf{v_y}$ et $\mathbf{p}$

Pour séparer le système d'équations (4.12,4.13) couplant les trois champs scalaires v_x, v_y et p nous intégrons d'abord l'éq. (4.12) par rapport à la variable y, ce qui se fait sans difficultés puisque la pression ne dépend que de x à ce niveau d'approximation. Avec les conditions aux limites (4.14) nous obtenons ainsi v_x, puis v_y en exploitant l'éq. (4.13).

$$v_x(x,y) = \frac{1}{\eta}\frac{dp}{dx}\left(\frac{y^2}{2} - \frac{y\,d(x)}{2}\right) + \frac{y}{d(x)}(V_t - V_r) - V_t \tag{4.15}$$

$$v_y(x,y) = -\frac{1}{\eta}\frac{d^2p}{dx^2}\left(\frac{y^3}{6} - \frac{y^2 d(x)}{4}\right) + \frac{1}{\eta}\frac{dp}{dx}\frac{y^2 d'(x)}{4} + \frac{y^2 d'(x)}{2\,d^2(x)}(V_t - V_r) \tag{4.16}$$

La condition aux limites (4.14) portant sur v_y en $y = 0$ n'a pas encore été exploitée : elle nous permet d'obtenir une équation différentielle d'ordre deux portant uniquement sur $p(x)$ (éq. (4.17)). Cette dernière s'intègre facilement une première fois en une équation d'ordre un (éq. (4.18)) :

$$\frac{d^2p}{dx^2}\frac{d^3}{12} + \frac{dp}{dx}\frac{d'd^2}{4} + \eta\,V_m\,d' = 0 \tag{4.17}$$

$$\frac{dp}{dx} = \frac{\lambda}{d^3} - \frac{12\,\eta\,V_m}{d^2} \tag{4.18}$$

avec $V_m = (V_t + V_r)/2$ et λ une constante d'intégration déterminée ultérieurement. Cette formule est très classique et ne suppose pour l'instant qu'une épaisseur $d(x)$ faible devant la longueur d'adhésion (condition des approximations de lubrification) et un régime stationnaire de la vésicule.

Pour pousser plus loin la détermination analytique des forces il faut se donner un profil $d(x)$.

Ajustement du profil

Pour la détermination de la force parallèle au substrat, une approximation parabolique du profil en $d(x) = d_0 + x^2/R$ donne le terme dominant de la force de résistance

$$F_x \sim \eta V_m \sqrt{\frac{R}{d_0}}$$

Nous ne discuterons pas en détail ce calcul car le résultat exact pour un cylindre est connu [42], et a été présenté au paragraphe 4.2.1(éq. 4.10). Les calculs de lubrification avec un profil parabolique ne font que redonner la limite du résultat exact dans le cas où d_0 devient très faible. Nous avons déjà discuté les problèmes que pose la détermination précise de la loi de vitesse horizontale (voir § 4.2.1), nous ne chercherons donc pas à affiner les calculs avec un profil plus réaliste pour les vitesses et les forces horizontales.

Pour déterminer la force normale à la paroi l'approximation parabolique donne une contribution nulle et il est indispensable de prendre en compte

l'asymétrie de la vésicule. C'est au niveau des points de contact, lieu des forces hydrodynamiques verticales les plus importantes, que le profil doit être ajusté précisément. Le profil de la membrane est déterminé par une équation différentielle en $d(x)$ qui, une fois linéarisée autour du point de contact avec $d(x)$ comme petit paramètre, admet une solution exponentielle. Cela justifie notre choix d'approcher le profil de la courbe autour de chaque point de contact par une fonction du type

$$d(x) = d_0 e^{x/x_0^{\pm}}$$

Les signes $\pm$ se réfèrent respectivement au point avant où la longueur caractéristique x_0 est positive, et au point arrière où elle est négative. L'origine des x est prise au point de contact caractérisé par $d(x) = d_0$ pour chacune des fonctions approximantes.

Le profil est ainsi caractérisé par deux nouvelles longueurs x_0^+ et x_0^- et la différence entre leurs valeurs absolues nous permettra de quantifier l'asymétrie de la vésicule. Ces longueurs sont intimement liées à la courbure c_d de contact à l'avant et à l'arrière par la relation

$$c_d = \left|\frac{d^2 d}{dx^2}\right|_{x=0} = \left|\frac{d_0}{x_0^2}\right| \tag{4.19}$$

Nous considérons pour l'instant ces deux longueurs comme des paramètres du problème, et nous cherchons à en déduire la valeur des forces hydrodynamiques. L'étude des courbures dynamiques de contact proposée au paragraphe 4.3.2 consistera au contraire à chercher la valeur des courbures (ou indifféremment de x_0) en fonction des forces membranaires et hydrodynamiques.

Distribution de force verticale

Nous allons considérer séparément chaque point de contact et oublier momentanément les notations $\pm$ pour alléger les notations. Avec le profil $d(x)$ choisi nous pouvons intégrer l'équation (4.18). Les constantes d'intégrations sont obtenues grâce aux conditions approchées $p_{(d=d_0)} = 0$ et $p_{(d\to\infty)} = 0$. La condition de pression nulle sous la vésicule n'est pas tout à fait exacte. La prise en compte de la valeur numérique de la pression sous la vésicule conduit à des résultats très proches de ceux obtenus avec une pression nulle. Cette approximation conduisant à des calculs plus lisibles sera suffisante pour nos propos. La pression est alors

$$p(x) = \frac{6\eta V_m x_0}{d^2}(1 - \frac{d_0}{d}) \tag{4.20}$$

Il est aisé d'en déduire la valeur des vitesses à partir des équations (4.15,4.16). Les forces hydrodynamiques sont données par $\mathbf{f} = \left(-pI + \eta(\nabla\mathbf{v} + \nabla^T\mathbf{v})\right) \cdot \hat{\mathbf{n}}$ ce qui se traduit ici, pour la force verticale par (voir §E.1)

$$f_y(x) \;=\; p + \eta d' \left(\frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial x}\right) - 2\eta \frac{\partial v_y}{\partial y} \tag{4.21}$$

$$= \quad 6\eta V_m \left(\frac{x_0}{d^2}(1 - \frac{d_0}{d}) + \frac{1}{x_0}(1 - \frac{3d_0}{2d}) \right) - \eta \frac{\delta V}{x_0} \tag{4.22}$$

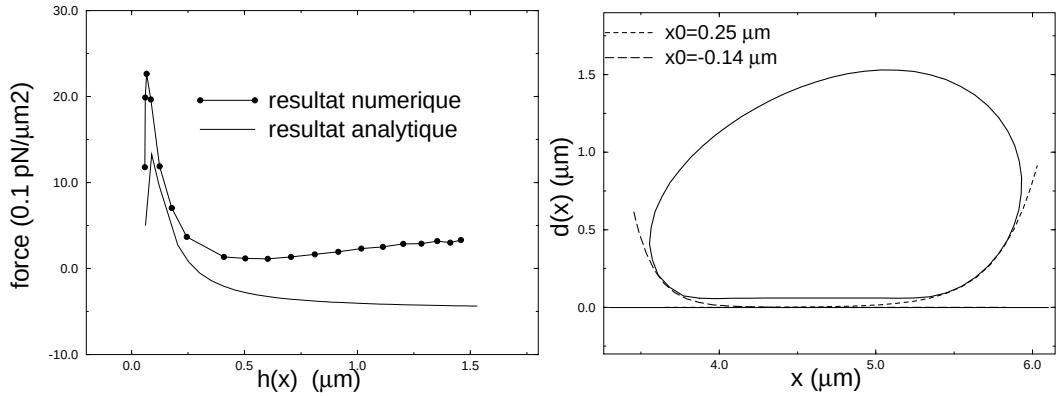

Figure 4.10: Valeur théorique de la force hydrodynamique (4.22) en fonction de d obtenue avec le x_0 déterminé par ajustement exponentiel sur le graphe de droite, et comparaison avec la valeur numérique.

Une comparaison entre l'expression analytique (4.22) et les résultats numériques est proposée sur la figure 4.10. Pour tracer la force donnée par l'éq. (4.22) en fonction de $d(x)$ nous avons utilisé les valeurs numériques de V_m, δV et x_0. Il n'y a donc aucun paramètre ajustable dans ce graphe. L'ajustement est qualitativement correct. La position de la force maximale est en particulier très bien respectée.

Les 2e et 3e termes dans $f_y(x)$ sont les contributions dynamiques à la force visqueuse. Ils sont importants uniquement sous la partie adhérée de la membrane lorsque $d \to d_0$ et $p \to 0$. Ils sont du même ordre que la pression que nous avons négligé à cet endroit, mais du signe opposé, ce qui est cohérent avec l'annulation des forces de courbure et d'adhésion sur cette partie de la membrane. Nous n'en tiendrons donc pas compte dans la suite. Pour estimer la valeur de x_0 nous aurons essentiellement besoin d'une seule échelle de force donnée par la force locale maximale qui est réalisée pour $d = \frac{3}{2}\, d_0$:

$$f_{max} = \eta V_m \frac{x_0}{d_0^2} \tag{4.23}$$

Elle est dominée par la pression hydrostatique et est proportionnelle à x_0 : elle fait donc apparaître la caractéristique géométrique du point de contact et elle suffira pour donner l'ordre de grandeur d'une force totale de soulèvement.

4.3.2 Courbure de contact hors équilibre

Nous avons déjà discuté l'importance de la courbure de contact au paragraphe 1.3.1. Nous proposons en annexe A une dérivation de la courbure de contact à l'équilibre basée sur la minimisation de l'énergie de la vésicule : cette

démarche n'est pas adaptable dans une situation hors équilibre. Une analyse en terme *d'équilibre de forces* est dans ce cas nécessaire. C'est une approche entièrement différente, et avant d'aborder la situation hors équilibre, il nous a semblé préférable de reprendre le problème à l'équilibre pour mettre en évidence les différentes forces en compétition.

Vésicule à l'équilibre.

Nous allons repartir de l'expression des forces membranaires normales donnée par l'équation (1.5) :

$$\begin{array}{lllll} f_n = & \kappa\dfrac{\partial^2 c}{\partial s^2} & +\kappa\dfrac{c^3}{2} & -c\,\zeta(s) & -\mathbf{n}\cdot\nabla w \quad -c\,w \\ & \sim \kappa\dfrac{c_0}{l_0^2} & \sim \kappa c_0^3 & \sim \zeta c_0 & \sim\dfrac{w_0}{d_0} \quad \sim c_0\,w_0 \end{array} \tag{4.24}$$

Les valeurs notées sous chacun des quatre termes de la force normale sont destinées à estimer leur ordre de grandeur à l'équilibre. Nous les passons en revue ci-dessous, afin de mettre en évidence les termes dominants, avec pour "petit paramètre" la distance d_0.

• *termes de courbure*

Dans la limite $d_0 = 0$ la courbure est discontinue : au point de contact elle passe de $c = 0$ sur le substrat à $c = c_0 = \sqrt{2w_0/\kappa}$ juste après le point de décollement [86]. Pour un potentiel à courte portée la transition a lieu sur une distance l_0, inconnue pour l'instant, mais qui tend vers 0 avec d_0. Nous pouvons en déduire que

- le terme en c^3 est régulier avec d_0
- le terme en dérivée seconde est divergent.

• *terme de tension*

L'annulation de la force tangentielle $\partial\zeta/\partial s$ à l'équilibre implique que ζ est constant sur la courbe. Le troisième terme est donc également régulier lorsque d_0 s'annule.

• *termes d'adhésion*

La dérivée normale du potentiel est une dérivée selon $\hat{\mathbf{y}}$ au voisinage du point de contact, car la membrane décolle tangentiellement du substrat. Ce terme se comporte donc comme w_0/d_0 qui est évidemment divergent avec d_0. Le dernier terme est par contre régulier car la membrane n'explore pas les régions très proches du substrat où le potentiel diverge. La valeur du potentiel vu par la membrane reste dans ce cas comprise entre 0 et w_0.

Les termes dominants s'avèrent donc être la dérivée seconde de la courbure et le gradient normal de potentiel. Pour assurer l'équilibre des forces ils doivent être du même ordre en d_0. Nous en déduisons la valeur de la distance l_0 :

$$l_0 \sim \sqrt{\frac{\kappa c_0 d_0}{w_0}} \sim \sqrt{\frac{2d_0}{c_0}} \tag{4.25}$$

Cette longueur va jouer un rôle important dans la suite du raisonnement car elle apparaît comme la *distance de sortie du puits de potentiel*, sur laquelle les forces varient rapidement.

L'identification des forces membranaires dominantes est confirmée par le graphe de force proposé Fig. 4.3.2. Il propose des profils de forces hors équilibre mais les propriétés suivantes sont également vérifiées à l'équilibre :
- la force de tension est négligeable et n'est pas représentée ;
- la force de courbure est du type dérivée seconde d'une fonction de Heavyside, elle présente symétriquement un fort minimum puis un fort maximum de part et d'autre de chaque point de contact : c'est donc bien le terme de dérivée seconde qui domine ;
- La force d'adhésion présente le profil opposé et compense presque exactement les forces de courbure. Cela explique pourquoi la vésicule explore la zone répulsive du potentiel avant de s'éloigner du substrat.

Vésicule hors équilibre.

La force hydrodynamique est également divergente aux faibles d_0 (à vitesse donnée voir éq. (4.23)). Elle va donc perturber l'équilibre "dérivée seconde de la courbure/dérivée normale du potentiel" et ce sont ces trois termes divergents avec d_0 qui vont fixer la courbure dynamique de contact.

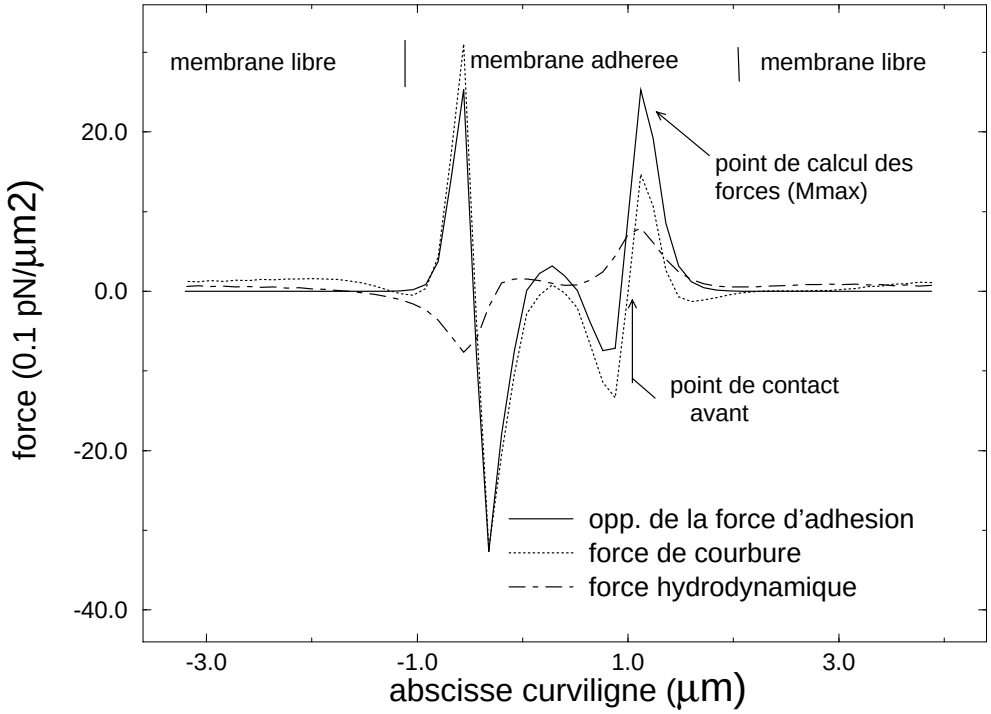

Figure 4.11: Différentes forces en présence.

Les maxima des forces coïncident, ce qui apparaît clairement sur la figure

4.3.2 : ils se réalisent au point M_{max} pour $y \sim 3/2d_0$ (maximum de la force hydrodynamique (4.23) et de la force d'adhésion), à une distance de l'ordre de l_0 du point contact (maximum de la force de courbure). C'est en ce point que nous allons écrire l'équilibre des forces. La force hydrodynamique (par unité de surface) y est de l'ordre de f_{max} et la force d'adhésion est donnée par w_0/d_0. Pour la force de courbure, nous supposons que la distance de variation l_0 est peu modifiée hors équilibre, ce qui est confirmé numériquement. La force s'écrit alors $\kappa\, c_d/l_0^2$, avec c_d la courbure *dynamique* de contact. Le bilan des force en M_{max} devient, compte tenu de ces trois forces dominantes :

$$\begin{aligned} \kappa\frac{c_d}{l_0^2} + \eta V_m \frac{x_0}{d_0^2} - \frac{w_0}{d_0} &= 0 \\ c_d - c_0 &\sim \mp\frac{\eta\dot{\gamma}\sqrt{R}}{\kappa^{1/4} w_0^{3/4}\sqrt{c_d/c_0}} \end{aligned} \tag{4.26}$$

Les signes '$-$' et '$+$' font référence respectivement aux points avant et arrière. L'expression (4.23) pour la force hydrodynamique est transformée dans la deuxième équation avec la valeur (4.19) de la courbure dynamique en fonction de x_0. On utilise également la formule $V_m \sim \dot{\gamma}\sqrt{R\,d_0}$ (voir éq. (4.11)), et la relation entre l_0, d_0 et c_0 (éq 4.25) .

Cette équation est du 3e degré en c_d. Elle redonne la valeur d'équilibre c_0 si la vitesse est nulle. À l'ordre dominant en $c_d - c_0$ nous obtenons une loi linéaire en fonction du taux de cisaillement. La courbure augmente à l'arrière et diminue à l'avant. Étant donné la dépendance des forces de pression avec la courbure, cela conduit comme prévu à une force de soulèvement. A l'ordre suivant on trouve une augmentation de la pente de la fonction $(c_d - c_0)$: le graphe est donc décroissant et convexe pour le point de contact avant. Ceci est confirmé par la résolution numérique complète de l'équation (4.26). Le graphe proposé Fig.4.3.2 est réalisé avec deux paramètres ajustables qui sont les échelles en x et en y. Cela correspond aux facteurs multiplicatifs manquants devant c_d et V_m dans l'équation (4.26).

Le comportement de la membrane autour du point arrière est moins bien déterminé. Les forces hydrodynamiques tendent à écraser la vésicule sur le substrat. On s'attend donc à une augmentation de la courbure. En fait l'effet est très peu sensible car le terme en c^3 dans la force de courbure devient dominant à trop grande courbure et masque l'influence de la dépression hydrodynamique. La courbure garde donc une valeur proche de c_0.

4.3.3 Retour sur la morphologie en haptotaxie

Les calculs effectués ci-dessus pour une vésicule sous cisaillement ne dépendent que de la vitesse moyenne du fluide dans le référentiel de la vésicule V_m. Nous

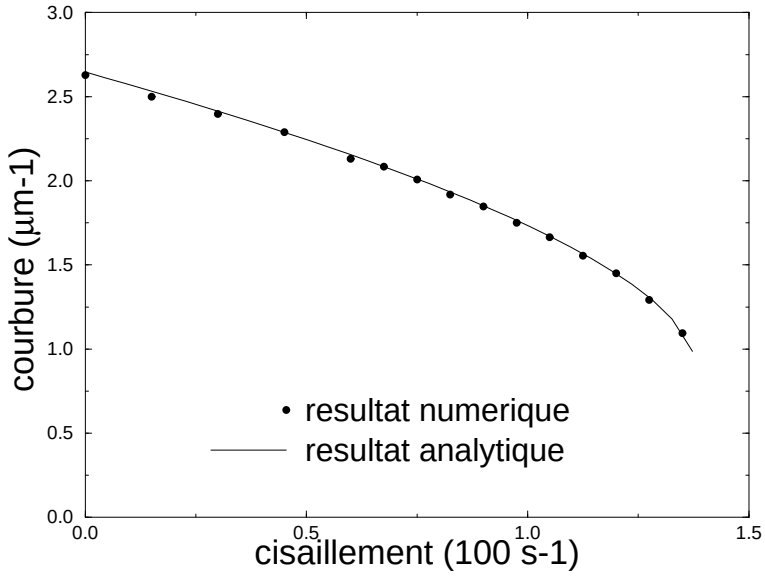

Figure 4.12: Évolution de la courbure avec le cisaillement.

n'utilisons absolument pas le fait que la force motrice est due à un flot de cisaillement. Les même résultats peuvent donc être adaptés au cas d'une vésicule dans un gradient d'adhésion. Il est évident au vu des résultats numériques que le comportement des vésicules est pourtant très différent dans les deux cas : la déformation de la vésicule est beaucoup moins importante en haptotaxie que sous cisaillement et il n'apparaît pas de force verticale significative dans ce premier cas. De plus la courbure de contact qui est le paramètre central du problème est plus grande à l'avant qu'à l'arrière en haptotaxie, à l'inverse du résultat trouvé sous cisaillement. Dans le cas du gradient d'adhésion deux processus sont en compétition pour fixer la courbure de contact. Le gradient d'adhésion induit une variation de la courbure d'équilibre δc_0 entre l'avant et l'arrière de signe opposé à la variation δc_d produite par les effets dynamiques. Seule une estimation numérique des deux effets nous permet de les départager. Avec les valeurs typiques $R = 1\,\mu m, w_0 = 100\,kT/\mu m^2, \delta w_0/w_0 = 20\%, \kappa = 25\,kT$ nous obtenons une vitesse $V = 20\,\mu m/s$ qui conduit aux variations de courbure suivantes :

$$\frac{\delta c_0}{c_0} = \frac{\delta w_0}{2w_0} = 0.1 \tag{4.27}$$

$$\frac{\delta c_d}{c_0} = \frac{-\eta V_m}{w_0(d_0 c_0)^{\frac{1}{2}}} = -0.025 \tag{4.28}$$

Les deux effets sont du même ordre de grandeur et de signes opposés. Cela explique la très faible déformation des vésicules en haptotaxie. Dans ce cas la force normale peut être dirigée vers la paroi. C'est une situation très

particulière qui pourrait jouer un rôle important en biologie.

4.3.4 Force de soulèvement et transition de décollement

La connaissance de la courbure dynamique de contact nous permet de prendre en compte de façon quantitative l'asymétrie de la vésicule dans la force de soulèvement. Cela permet également de prévoir les cisaillements critiques $\dot{\gamma}_1$ et $\dot{\gamma}_2$.

Distribution dynamique de forces verticales

Nous n'avons pour l'instant considéré que le point correspondant à f_{max} pour estimer la courbure dynamique de contact. L'équilibre des forces (toujours au sens "somme des forces égal zéro") doit cependant être vérifié le long de toute la membrane. Pour une bonne compréhension des phénomènes il est utile de revenir encore une fois sur l'interprétation de la figure 4.3.2. À l'équilibre les forces de courbure et d'adhésion ont des profils antisymétriques autour de chaque point de contact, dont les minima et maxima sont de même amplitude. Les forces hydrodynamiques brisent cette symétrie de part et d'autre du point de décollement. Elles sont négligeables sous la partie adhérée de la membrane où les forces de courbures et d'adhésion restent les seules en compétition. Au delà du point de décollement, lorsque la membrane commence à s'écarter du substrat, il faut par contre tenir compte des forces hydrodynamiques qui deviennent importantes. Il est donc nécessaire de considérer séparément les deux contributions de la force d'adhésion : une partie attractive $w_0/d_0 \times l_0$ correspondant à la sortie du puits de potentiel qui s'effectue sur une longueur l_0 au delà du point de contact ; et une partie répulsive variable qui compense la force de courbure $\kappa c_d/l_0^2 \times l_0$ sous la partie adhérée. La composante attractive de la force d'adhésion est constante tant que l_0 varie peu. La composante répulsive au contraire est variable et joue le rôle de *réservoir de force* : elle est comprise entre $-w_0/d_0 \times l_0$ à l'équilibre, où les contributions attractives et répulsives sont égales, et 0 lorsque la membrane n'explore plus du tout la zone répulsive.

Première transition

- *cisaillement critique*

Pour comprendre cette transition de décollement c'est un bilan de forces *extérieures* à la vésicule autour du point avant qu'il faut considérer : force d'adhésion contre force hydrodynamique. La première transition se produit quand la force d'adhésion ne peut plus contrebalancer la force hydrodynamique au niveau de ce point de contact, c'est à dire lorsqu'elle est maximale et que la partie répulsive s'annule. La vésicule bascule alors autour du point arrière. L'annulation de la partie répulsive de la force d'adhésion coïncide avec l'annulation de la courbure. En fait l'équation (4.26) donnant la valeur de c_d n'admet pas de racine, mais elle admet un point de pente infinie : la courbure au point avant

chute brusquement, ce qui caractérise la première transition. Ce point peut être déterminé analytiquement en différenciant l'équation (4.26) en fonction de c_d et de V_m. Le critère de pente infinie (coefficient nul devant $d\,c_d$) permet d'exprimer la vitesse en fonction de la courbure c_{d_1} au point de transition. L'équation (4.26) donne ensuite la relation simple $c_{d_1} = \frac{1}{3}c_0$. Repartant de la relation $V_m(c_{d_1})$ au point de transition, on obtient grâce à la relation (4.11) entre vitesse et cisaillement, la valeur suivante pour le cisaillement critique :

$$\dot{\gamma}_1 \sim \frac{w_0}{\eta}\sqrt{\frac{c_0}{R}} \sim \frac{w_0^{5/4}}{\eta\sqrt{R}\kappa^{1/4}} \tag{4.29}$$

• *force de soulèvement avant la première transition*
La force hydrodynamique autour de chaque point de contact est estimée par $l_0\,p_{max}$ car l_0 caractérise bien la "taille" du point de contact autour duquel les forces hydrodynamiques sont importantes. La force de soulèvement totale est alors du type $F_l = l_0[p_{max}(c_d) - p_{max}(c_0)]$, ce qui donne, en utilisant l'approximation de variation linéaire pour la courbure de contact à l'avant et l'hypothèse $c = c_0$ à l'arrière :

$$F_l \sim \frac{\eta^2\dot{\gamma}^2 R\kappa^{3/4}}{w_0^{7/4}\sqrt{d_0}} \tag{4.30}$$

Nous discuterons ces résultats en commun avec les résultats obtenus après la première transition présentés ci-dessous.

Seconde transition

• *force de soulèvement*
Pour des cisaillement plus importants, après la première transition, l'asymétrie de la vésicule est fixe et dépend essentiellement de son angle d'inclinaison et de son volume réduit. La forme ne dépend plus de l'adhésion, de la rigidité ni du cisaillement. Le facteur d'asymétrie qui intervient dans la force de soulèvement est donc purement géométrique et nous ne chercherons pas à le calculer. Nous appellerons simplement $\bar{c}$ la courbure moyenne, et δc la différence de courbure entre les deux côtés de l'unique point de contact. La force s'exerce dans ce cas sur la nouvelle distance caractéristique $\bar{l} \sim \sqrt{d_0/\bar{c}}$ et la force totale est

$$F_{l2} \sim \eta V_m \frac{\delta c}{d_0\bar{c}^2} \sim \eta\dot{\gamma}\sqrt{\frac{R}{d_0}}\frac{\delta c}{\bar{c}^2} \tag{4.31}$$

• *deuxième cisaillement critique*
La transition de décollement se produit lorsque la force totale excède la force d'adhésion exercée sur la faible zone de membrane qui reste épinglée. Cette dernière force peut être estimée par $w_0/d_0\,\bar{l} \sim w_0/\sqrt{d_0\bar{c}}$, ce qui donne :

$$\dot{\gamma}_2 \sim \frac{w_0}{\eta}\sqrt{\frac{\bar{c}}{R}}\frac{\bar{c}}{\delta c} \tag{4.32}$$

Le taux de cisaillement critique $\dot{\gamma}_2$ est directement relié à l'asymétrie de la vésicule par le facteur δc. Il dépend linéairement de l'adhésion car $\bar{c}$ et δc ne dépendent que du volume réduit de la vésicule, et pas de w_0.

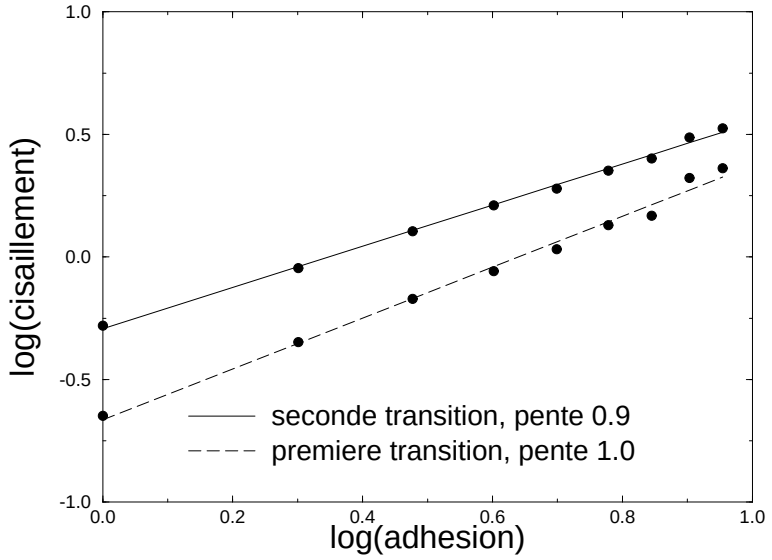

Figure 4.13: Cisaillement de rotation de la vésicule et de détachement.

Bilan des résultats

L'existence de cette transition de décollement en deux étapes est parfaitement justifiée analytiquement et les lois de puissance trouvées pour la force de soulèvement sont en bon accord avec le résultat numérique de la figure 4.8. L'approche analytique prévoit une dépendance du premier cisaillement critique avec le potentiel d'adhésion en $\dot{\gamma}_1 \sim w_0^{5/4}$ ce qui est une variation légèrement plus rapide que la loi linéaire donnée par les simulations numériques. Nous trouvons un très faible décalage dans le même sens pour la deuxième transition : l'analytique donne $\dot{\gamma}_2 \sim w_0$, et le numérique $\dot{\gamma}_2 \sim w_0^{0.9}$.

U. Seifert a montré qu'une faible inclinaison de la partie adhérée de la vésicule peut induire des forces hydrodynamiques importantes sous la vésicule, là où nous avons négligé les pressions [88]. Leur contribution pourrait permettre, dans un modèle ultérieur d'obtenir un meilleur accord pour la valeur des taux de cisaillement de décollement. Néanmoins, étant donné le très bon accord que nous obtenons entre nos approches analytiques et numériques pour les autre paramètres, et en particulier pour la morphologie de la vésicule, ces forces de pression sous la partie adhérée de la vésicule ne peuvent intervenir que comme une correction à notre modèle.

Chapter 5

Conclusion et perspectives.

Nous avons proposé dans cette thèse des prédictions de morphologies et de comportements de vésicules *hors équilibre*, basées principalement sur l'exploitation d'un modèle où la dissipation hydrodynamique prévaut. Ces résultats que nous avons présentés comme étant "d'intérêt biologique" ne sont certainement pas destinés à une confrontation directe avec les expériences sur des cellules réelles. Nous espérons par contre qu'ils susciteront des études expérimentales novatrices et originales sur des vésicules artificielles, ce qui est déjà le cas dans le groupe de A. Viallat et C. Lartigue à Grenoble. Les grandeurs qui interviennent dans notre modèle, et en particulier la morphologie de la vésicule, sont des grandeurs accessibles expérimentalement. La "photo" de vésicule proposée sur la figure 4.5 témoigne de la qualité des observations que l'on sait obtenir à l'Institut Curie : parler de "courbure dynamique de contact" a du sens, même d'un point de vue pratique... Il faut donc souhaiter que ce travail se poursuivra au delà de cette thèse en étroite collaboration avec un groupe expérimental.

Avant même d'être confrontés aux dures réalités de l'expérience qui nous amèneront certainement à raffiner notre modèle, de nombreuses perspectives s'offrent de façon naturelle pour poursuivre cette étude. Un simulation tridimensionnelle est bien sûr particulièrement souhaitable et ne demande qu'un peu d'effort. Au delà de ce problème essentiellement technique, la prise en compte de nouveaux concepts permettrait de mettre en évidence des phénomènes nouveaux. Le modèle de potentiel d'adhésion peut en particulier être bien amélioré. Pour faire avancer une vésicule en adhésion il faut lui appliquer une force supérieure à une certaine force seuil, en dessous de laquelle la membrane adhérée reste parfaitement immobile sur le substrat. Ce seuil, qui apparaît aussi bien pour une adhésion de nature physique que biologique, pourrait être modélisé par des accrochages sur des défauts. Cette notion est déjà largement utilisée pour décrire l'avancé d'une goutte liquide et pourrait être adaptée aux problèmes de membrane. Le point le plus important, mais également le plus difficile, serait de prendre en compte une structure en volume dans la vésicule, avec des propriétés viscoélastiques qui caractérisent les cellules vivantes.

Appendix A

Dérivation fonctionnelle de l'énergie

Nous proposons dans cet appendice la dérivation fonctionnelle détaillée des forces de courbure en dimension deux, puis les résultats obtenus par la même méthode pour les forces de tension et d'adhésion. Pour la force d'adhésion nous distinguons trois situations différentes : un potentiel courte portée massique et surfacique, puis un potentiel de contact qui nous permet de retrouver la courbure d'équilibre de contact de la membrane et son angle effectif de contact que l'on peut définir dans le cas d'une adhésion forte. La troisième partie de cette annexe est consacrée à l'établissement des équations cinétiques qui interviennent lorsque la paramétrisation choisie n'est pas l'abscisse curviligne. Cette situation est illustrée au chapitre 2.

A.1 Forces de courbure

$$E_c = \int_0^L \frac{\kappa}{2} c^2 ds \tag{A.1}$$

La paramétrisation curviligne est bien adaptée à ce problème car elle permet d'exprimer simplement la courbure. En effet, si l'on note $\mathbf{r}$ le rayon vecteur décrivant la courbe et c la courbure :

$$c^2 = \left(\frac{\partial^2 \mathbf{r}}{\partial s^2} \right)^2 \tag{A.2}$$

La dérivation fonctionnelle nécessite néanmoins certaines précautions. Ce calcul est en effet basé sur une perturbation infinitésimale arbitraire de la courbe transformant la courbe C en une courbe C' décrites respectivement par $\mathbf{r}$ et $\mathbf{r}'$:

$$\mathbf{r}(s) \to \mathbf{r}'(s) = \mathbf{r}(s) + \delta\mathbf{r}(s)$$

La nouvelle courbe C' est implicitement paramétrée par s, *qui n'est plus l'abscisse curviligne sur cette courbe.* L'expression de la courbure n'est donc plus donnée par la formule simple (A.2) sur la courbe perturbée. Autrement dit, il faut tenir compte de la variation de la métrique lors de la perturbation de la courbe. Dans un soucis de clarté nous utiliserons donc une paramétrisation auxiliaire a variant de 0 à 1, sans rapport avec l'abscisse curviligne qui sera notée s. Une autre stratégie de calcul consiste à restreindre le domaine fonctionnel accessible à $\delta\mathbf{r}$ aux fonctions conservant la longueur d'arc locale. Ceci est réalisé en pratique en utilisant un multiplicateur de Lagrange local. Nous ne développerons pas cette approche.

Considérant $\mathbf{r}$ comme une fonction du paramètre a, l'expression de la courbure devient, avec $g = (ds/da)^2$ la métrique, $\mathbf{t} = \partial\mathbf{r}/\partial s$ la tangente à la courbe et $\mathbf{n} = -(\partial^2\mathbf{r}/\partial s^2)/c$ la normale :

$$\begin{aligned} c^2 &= \left(\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2}\left(\frac{da}{ds}\right)^2 + \frac{\partial\mathbf{r}}{\partial a}\frac{d^2a}{ds^2}\right)^2 \\ &= \frac{1}{g^2}\left(\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2} - \frac{\partial^2 s}{\partial a^2}\mathbf{t}\right)^2 \end{aligned} \tag{A.3}$$

La détermination des composantes tangentielle et normale de $\partial^2\mathbf{r}/\partial a^2$ est relativement simple (eq. A.4) et permet de développer l'expression de la courbure A.3 sans faire intervenir l'abscisse curviligne. L'énergie de courbure se met alors sous la forme A.5.

$$\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2} = \frac{d^2s}{da^2}\,\mathbf{t} - gc\,\mathbf{n} \tag{A.4}$$

$$E_c = \frac{\kappa}{2}\int_0^1 \left[\left(\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2}\right)^2 - \frac{1}{g}\left(\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2}\frac{\partial\mathbf{r}}{\partial a}\right)^2\right] g^{-3/2}da \tag{A.5}$$

Toutes les dépendances en $\mathbf{r}(a)$ et ses dérivées sont maintenant clairement explicitées (avec $g = (\partial\mathbf{r}/\partial a)^2$). La machinerie de dérivation fonctionnelle peut donc être utilisée sans difficultées.

$$\begin{aligned} \frac{\delta E_c}{\delta\mathbf{r}(a)} &= \kappa\frac{\partial^2}{\partial a^2}\left(\frac{1}{g^{3/2}}\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2} - \frac{1}{g^{5/2}}\left(\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2}\frac{\partial\mathbf{r}}{\partial a}\right)\frac{\partial\mathbf{r}}{\partial a}\right) \\ - \quad \kappa\frac{\partial}{\partial a}\frac{-1}{g^{5/2}}&\left(\left(\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2}\frac{\partial\mathbf{r}}{\partial a}\right)\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2} + \frac{3}{2}\left(\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2}\right)^2\frac{\partial\mathbf{r}}{\partial a} - \frac{5}{2g}\left(\frac{\partial^2\mathbf{r}}{\partial a^2}\frac{\partial\mathbf{r}}{\partial a}\right)^2\frac{\partial\mathbf{r}}{\partial a}\right) \end{aligned} \tag{A.6}$$

Ces dérivées seconde (ligne 1) et première (ligne 2) se réécrivent respectivement sous les formes A.7 et A.8, conduisant à une expression globale A.9.

$$\text{ligne } 1 = \kappa \frac{\partial^2}{\partial a^2}\left(\frac{-c\mathbf{n}}{\sqrt{g}}\right) = \kappa \frac{\partial}{\partial a}\left(-\frac{\partial(c\mathbf{n})}{\partial s} + \frac{\partial^2 s}{\partial a^2}\frac{c\mathbf{n}}{g}\right) \tag{A.7}$$

$$\text{ligne } 2 = \kappa \frac{\partial}{\partial a}\left(-\frac{\partial^2 s}{\partial a^2}\frac{c\mathbf{n}}{g} + \frac{3}{2}c^2\mathbf{t}\right) \tag{A.8}$$

$$\frac{\delta E_c}{\delta \mathbf{r}(a)} = \kappa \frac{\partial}{\partial a}\left(-\frac{\partial c}{\partial s}\mathbf{n} + \frac{1}{2}c^2\mathbf{t}\right) = -\kappa\sqrt{g}\left(\frac{\partial^2 c}{\partial s^2} + \frac{c^3}{2}\right)\mathbf{n} \tag{A.9}$$

Remarquons que les termes en $\partial^2 s/\partial a^2$ se simplifient entre A.7 et A.8 et n'ont donc pas à être calculés explicitement.

La force de courbure $-\delta E_c/\delta \mathbf{r}(a)$ est définie pour une unité de surface de longueur unité selon la direction d'invariance, et de longueur $\sqrt{g}$ le long de la courbe dans le plan de travail : elle est donc proportionnelle à la métrique. La force par unité de surface physique habituelle est obtenue en divisant par $\sqrt{g}$ ce qui conduit à l'expression de la force que nous avons utilisé au cours de cette thèse qui est bien sûr indépendante de la paramétrisation arbitraire a :

$$\mathbf{f}_c = \kappa\left(\frac{\partial^2 c}{\partial s^2} + \frac{c^3}{2}\right)\mathbf{n} \tag{A.10}$$

A.2 Forces de tension et d'adhésion

Potentiel courte portée

Nous ne détaillerons pas les calculs qui reposent dans le cas d'un potentiel à courte portée sur la même méthode que pour le calcul des forces de courbure. Nous donnons donc directement la dérivée fonctionnelle du terme correspondant au multiplicateur de Lagrange et celles provenant des termes d'adhésion à courte portée (pour les potentiels surfacique ou massique). Dans le cas d'un potentiel par unité de masse il faut dire quelque chose sur la répartition de densité : pour éviter d'avoir trois fonctions indépendantes s, a et la densité ρ, on choisit la paramétrisation auxiliaire a de telle sorte que $\delta(\rho da) = 0$ au cours de la perturbation. Cela revient à dire que la paramétrisation "suit la masse". Avec les notations du paragraphe 1.2 on obtient :

$$\frac{\delta E_{a\,m}}{\delta \mathbf{r}(a)} = \frac{\delta}{\delta \mathbf{r}(a)}\left(\int_0^L \rho w_m[\mathbf{r}(s)]ds\right) = \rho\nabla w_m(\mathbf{r}) \tag{A.11}$$

$$\frac{\delta E_{a\,s}}{\delta \mathbf{r}(a)} = \frac{\delta}{\delta \mathbf{r}(a)}\left(\int_0^L w_s[\mathbf{r}(s)]ds\right) = \left(c\,w_s(\mathbf{r}) + \frac{\partial w_s(\mathbf{r})}{\partial \mathbf{n}}\right)\mathbf{n} \tag{A.12}$$

$$\frac{\delta E_t}{\delta \mathbf{r}(a)} = \frac{\delta}{\delta \mathbf{r}(a)}\left(\int_0^L \zeta ds\right) = c\zeta(s)\mathbf{n} - \frac{d\zeta}{ds}\mathbf{t} \tag{A.13}$$

Remarquons que les termes énergétiques des équations (A.12) et (A.13) sont presque identiques alors que leur dérivée fonctionnelle sont très différentes. Cela vient du fait que l'on tient compte de la variation de w_s entre les courbes $\mathcal{C}$ et $\mathcal{C}'$ alors que le multiplicateur de Lagrange est par définition maintenu invariant lors de la perturbation de la courbe.

Potentiel de contact

Dans cette situation, une paramétrisation décrivant uniquement la partie libre de la courbe, d'un point de contact à l'autre, est mieux adaptée (voir §2.1). Un potentiel de contact induit des singularités aux points de décollement et cette description permet de les affronter plus facilement. Le prix à payer est un dérivation fonctionnelle à extrémités variables, ce qui produit des termes de bord lors des intégrations par partie.

Les bornes d'intégration dans l'éq. (A.1) deviennent x_1 et x_2, coordonnées des deux points de contact d'abscisse curviligne 0 et L^*. La variation d'énergie redonne bien sûr le même résultats que l'éq. (A.9) sur la partie libre de la courbe (contribution notée δE^0), mais il faut y adjoindre les termes de bords suivant :

$$\delta E_c = \delta E^0 + \left[\delta\dot{\mathbf{r}} \cdot \left(-\frac{\kappa c}{\sqrt{g}}\mathbf{n}\right)\right]_0^{L^*} + \left[\delta\mathbf{r} \cdot \left(\kappa\frac{\partial c}{\partial s}\mathbf{n} - \frac{\kappa c^2}{2}\mathbf{t}\right)\right]_0^{L^*} \tag{A.14}$$

Le terme de bord proportionnel $\delta\dot{\mathbf{r}}$ vient de l'intégration par partie qui engendre également le terme intégral A.7. De même, le terme en $\delta\mathbf{r}$ est associé au terme dérivé une fois dans A.9. Cette fois ci, on ne travaille pas sur une courbe fermée et ces termes intégrés ne s'annulent pas.

Les points de contact sont par définition sur la droite $y = 0$. On impose donc la contrainte $\delta\mathbf{r} \propto \hat{\mathbf{x}}$ avec $\hat{\mathbf{x}}$ parallèle au substrat. Nous devons également imposer un raccordement tangentiel au niveau du point de contact pour éviter une divergence de l'énergie[1]. Cette contrainte supplémentaire n'est pas donnée par la dérivation fonctionnelle. En effet la minimisation de l'énergie est effectuée uniquement entre les deux points de contact et ne voit pas les discontinuités en ces points. Ces deux conditions imposent $\mathbf{n} = -\hat{\mathbf{y}}$, $\mathbf{t} = -\hat{\mathbf{x}}$ et $\delta\dot{\mathbf{r}} \propto \hat{\mathbf{x}}$. Le terme proportionnel à $\delta\dot{\mathbf{r}}$ disparait et le terme en $\delta\mathbf{r}$ devient

$$\delta E_c = \frac{\kappa}{2}\left(c_2^2\delta x_2 - c_1^2\delta x_1\right) ,$$

avec c_1 et c_2 les courbures aux points de contact gauche et droit.

[1]Remarquons que le gradient du potentiel diverge lorsque la portée des interactions s'annule. Le terme en $\frac{\partial^2 c}{\partial s^2}$ est également divergent et compense la force d'adhésion. Nous n'imposons donc pas une force de courbure finie au point de contact. L'énergie d'adhésion est au contraire bien définie, même dans la limite du potentiel de contact. Une discontinuité de l'angle fait diverger l'intégrale $\int c^2 ds$: c'est donc pour imposer une *énergie* finie que l'angle au point de contact doit être continu.

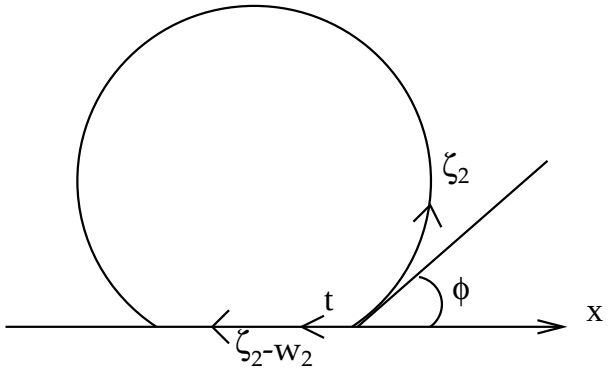

Figure A.1: *Forces de tension et d'adhésion au niveau du point de contact avant.*

Ces termes de bord doivent être contrebalancés par les termes de tension et d'adhésion. La variation d'énergie due au travail des forces de tension et d'adhésion lors d'un déplacement infinitésimal du point de contact avant est donnée par, avec ϕ l'angle de contact de la membrane (voir Fig. A.1) :

$$\delta E_{a,t} = [-cos(\phi_2)\zeta_2 + (\zeta_2 - w_2)]\,\delta x_2 - [-cos(\phi_1)\zeta_1 + (\zeta_1 - w_1)]\,\delta x_1 \quad \text{(A.15)}$$

Si l'on suppose encore un raccordement tangentiel, $\phi = 0$, et on obtient la condition d'équilibre aux points de contact, avec l'indice $i = 1$ ou 2 au point arrière et avant :

$$c_i = \sqrt{2w_i/\kappa} \quad \text{(A.16)}$$

Dans la limites des faibles rigidités, on relaxe la contrainte sur l'angle et on néglige les termes de courbure. On retrouve alors la condition d'Young.

$$\begin{aligned} w_i &= (1 - cos(\phi_i))\,\zeta_i \\ \phi_i &\sim \sqrt{\frac{2w_i}{\zeta_i}} \text{ (pour les petits angles)} \end{aligned} \quad \text{(A.17)}$$

Notons que, même dans cette situation, l'angle de contact n'est pas une caractéristique de l'interaction membrane/substrat. La tension est fixée par la valeur du taux de remplissage de la vésicule, et l'angle de contact change donc pour une vésicule plus ou moins gonflée.

A.3 Équations cinétiques

Ces équations cinétiques[2] sont intéressantes dans le cadre du formalisme du chapitre 2.1 où la paramétrisation auxilliaire a reste différente de la paramétrisation curviligne tout au long du raisonnement. Il faut alors savoir exprimer l'évolution temporelle des grandeurs paramétrées par la variable a.

évolution de $\theta(a)$

Dans le chapitre 2.1 nous souhaitons pouvoir paramétrer de 0 à 1 la partie libre de la courbe. Dans le cas d'un régime non stationnaire, la longueur de cette courbe varie, et la dérivation temporelles à a fixé ne coïncide pas avec un dérivation à s fixé. Les dérivées temporelles seront toujours considérées à a fixé et ne commutent alors plus avec les dérivée selon s. Il faut tenir compte de la variation de la métrique :

$$\frac{dg}{dt} = 2\frac{d}{dt}\left(\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial a}\right) \cdot \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial a} = 2\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial a} \cdot \frac{\partial \mathbf{r}}{\partial a} = 2g\left(\frac{\partial v_t}{\partial s} + cv_n\right)$$

On utilise ci-dessus la relation

$$\frac{\partial \mathbf{v}}{\partial a} = \sqrt{g}\frac{\partial}{\partial s}(v_t\mathbf{t} + v_n\mathbf{n}) = \sqrt{g}\left((-v_t c + \frac{\partial v_n}{\partial s})\mathbf{n} + (v_n c + \frac{\partial v_t}{\partial s})\mathbf{t}\right)$$

On en déduit le commutateur entre les dérivées selon s et selon t (toujours à a fixé).

$$\begin{aligned}
\frac{d}{dt}\frac{\partial}{\partial s} &= \frac{d}{dt}\left(\frac{1}{\sqrt{g}}\frac{\partial}{\partial a}\right) && \text{(A.18)}\\
&= -\frac{1}{2g\sqrt{g}}\frac{dg}{dt}\frac{\partial}{\partial a} + \frac{1}{\sqrt{g}}\frac{\partial}{\partial a}\frac{d}{dt} && \text{(A.19)}\\
&= \frac{\partial}{\partial s}\frac{d}{dt} - \left(\frac{\partial v_t}{\partial s} + cv_n\right)\frac{\partial}{\partial s} && \text{(A.20)}
\end{aligned}$$

En appliquant l'opérateur A.18 (membre de gauche), au rayon vecteur $\mathbf{r}$ nous obtenons, avec $\mathbf{t} = (\cos\theta, -\sin\theta)$ et $\mathbf{n} = (\sin\theta, \cos\theta)$

$$\frac{d}{dt}\frac{\partial \mathbf{r}}{\partial s} = \frac{d\mathbf{t}}{dt} = -\frac{d\theta}{dt}\mathbf{n}\ ,$$

Cette expression est égalée au résultat obtenu avec l'opérateur A.20 ce qui conduit à :

$$\left.\frac{d\theta}{dt}\right)_a = v_t c - \frac{\partial v_n}{\partial s}$$

[2]Ce paragraphe est réalisé d'après le rapport de maîtrise de Petra Jönsson, sous la direction de C. Misbah, UJF Grenoble I, juin 1996

Vitesse tangentielle

La détermination de la vitesse tangentielle "de jauge" est basée sur la contrainte $s(a)/L^* = c^{\text{ste}}$. Commençons donc par écrire la variation temporelle de $s(a_0) = s_0$

$$\frac{d}{dt}\int_0^{a_0} \sqrt{g}da = \int_0^{a_0} (\frac{\partial v_s}{\partial s} + c\, v_n)\sqrt{g}da = \int_0^{s_0} (\frac{\partial v_t}{\partial s} + c\, v_n)ds$$

On en déduit l'expression de la condition $d[s(a_0)/s(1)] = 0$:

$$0 = \frac{1}{L^*}\left(\int_0^{s_0} c\, v_n\, ds + v_t(s_0) - v_t(0)\right) - \frac{s_0}{(L^*)^2}\left(\int_0^{L^*} c\, v_n\, ds + v_t(L^*) - v_t(0)\right)$$

Ce qui donne la condition cherchée sur $v_t(s)$

$$v_t(s) = v_t(0) - \int_0^{s} c\, v_n\, ds + \frac{s}{L^*}\left(\int_0^{L^*} c\, v_n\, ds + v_t(L^*) - v_t(0)\right)$$

Appendix B

Fonction de Green

La fonction de Green $\overline{\overline{G}}$ pour les équations de Stokes est la réponse du champ de vitesse dans un fluide visqueux à une force appliquée en un point et dans une direction donnés. Il y a une infinité de fonctions de Green possibles en fonction des conditions aux limites choisies pour ce problème. Seules les solutions exprimables analytiquement présentent un intérêt pratique, ce qui réduit considérablement les possibilités. Nous présentons dans cette annexe la fonction de Green la plus simple, correspondant à un fluide non borné, également appelée tenseur d'Oseen. Dans ce cas $\overline{\overline{G}}$ s'annule à l'infini. La fonction de Green de type *demi espace* qui s'annule sur le contour d'un demi plan est donnée dans la référence [7][1].

Nous établirons tout d'abord l'expression intégrale des vitesses à partir des propriétés fondamentales de la fonction de Green. Nous proposerons ensuite une détermination du tenseur d'Oseen en dimension 2 et 3. Tous les résultats proposés ici sont connus dans la littérature.

B.1 Équation intégrale

Mise en équation générale

Le tenseur $\overline{\overline{G}}$ est une fonction géométrique des points $\mathbf{r}_0$ (observation) et $\mathbf{r}$ (application de la force) : il ne dépend en fait que de $\mathbf{r} - \mathbf{r}_0$. Une fonction de Green est également associée au champ de pression. C'est un vecteur qui sera noté $\mathbf{q}$.

[1]Cette fonction de Green s'annulant sur la droite $y = 0$ et à l'infini dans la direction $y > 0$ est déterminée avec une méthode des images. Il faut cependant remarquer que la situation est plus complexe que dans le cas rencontré habituellement en électrostatique, qui concerne un champ scalaire. L'introduction d'une image symétrique ou antisymétrique permettra dans notre cas d'annuler les composantes tangentielles *ou* normales du tenseur de Green, mais pas les deux à la fois... Il est donc nécessaire d'ajouter sur le point image une distribution de multipoles qui alourdissent considérablement le résultat.

Ces deux fonctions sont solutions des équations de Stokes avec une force extérieure de type fonction de Dirac :

$$\eta \Delta \overline{\overline{G}} - \nabla \mathbf{q} = -\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0) I \quad ; \quad \operatorname{div} \overline{\overline{G}} = 0 \,, \tag{B.1}$$

où I est la matrice identité et η la viscosité du fluide.

Ces équations servent de définition pour $\overline{\overline{G}}$ et $\mathbf{q}$ et vont nous permettre de déterminer l'expression intégrale des vitesses. Pour un problème hydrodynamique ayant les mêmes conditions aux bords que les fonctions de Green (ici elles s'annulent à l'infini) et une distribution de forces connues $\mathbf{f}(\mathbf{r})$, le théorème de superposition suffit pour trouver le champ de vitesse $\mathbf{v}_{libre}(\mathbf{r}_0)$ (la notation "libre" en indice se réfère aux conditions aux limites *à l'infini*) :

$$\mathbf{v}_{libre}(\mathbf{r}_0) = \int d^3r \, \overline{\overline{G}}(\mathbf{r}, \mathbf{r}) \, \mathbf{f}(\mathbf{r}) \tag{B.2}$$

Dans le cas de conditions aux limites différentes cette équation doit être modifiée. L'expression intégrale de la vitesse peut être trouvée dans [38] et avec une formulation différente dans [81, 49]. Cette dernière formulation met clairement en évidence le rôle joué par les forces de surface et c'est elle que nous proposons ci-dessous.

Nous souhaitons obtenir une équation intégrale faisant apparaître explicitement les *forces hydrodynamiques*. Il est donc naturel de partir de l'expression de ces forces caractérisées par le tenseur des contraintes σ :

$$\sigma_{ik} = \eta \left(\partial_k v_i + \partial_i v_k \right) - \delta_{ik} \, p$$

Les deux équations qui conduisent au résultat sont la condition d'équilibre du fluide et la définition des fonctions $\overline{\overline{G}}$ et $\mathbf{q}$ qui s'écrivent, avec la convention de sommation sur les indices répétés :

$$\partial_k \sigma_{ik} + f_i = 0 \tag{B.3}$$

$$\eta \partial_{kk} G_{il} - \partial_i q_l = -\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0) \delta_{il} \tag{B.4}$$

Nous proposons ensuite de multiplier l'éq. (B.3) par G_{il} et l'éq. (B.4) par v_i, de les soustraire, de sommer sur l'indice i et d'intégrer sur le domaine Ω de résolution :

$$\int_\Omega d\tau \, G_{il} \, \partial_k \sigma_{ik} - \eta \, v_i \, \partial_{kk} G_{il} + v_i \partial_i q_l = \delta(\mathbf{r}_0, \Omega) v_l(\mathbf{r}_0) - \int_\Omega d\tau \, G_{il} f_i \tag{B.5}$$

avec $\delta(\mathbf{r}_0, \Omega) = 1$ pour $\mathbf{r}_0$ à l'intérieur de Ω et $\delta(\mathbf{r}_0, \Omega) = 0$ s'il est à l'extérieur. On peut montrer que si $\mathbf{r}_0$ est sur la surface S limitant le domaine Ω, $\delta(\mathbf{r}_0, \Omega) = 1/2$ si la surface est lisse[2]. Dans les trois équations qui suivent, nous notons

[2]Cette remarque m'a été faite par Klaus Kassner.

I_g le membre de gauche de l'équation B.5 et nous transformons ce terme avec plusieurs intégrations par partie. Nous utilisons au passage les propriétés de divergence nulle de $\mathbf{v}$ et $\overline{\overline{G}}$.

$$\begin{aligned} I_g &= \int d\tau\, \partial_k(G_{il}\sigma_{ik}) - \int d\tau\ (\sigma_{ik}\partial_k G_{il} + \eta v_i \partial_{kk} G_{il} - v_i \partial_i q_l) \\ &= \int ds\, G_{il}\sigma_{ik} n_k - \int d\tau \Big(\eta(\partial_k v_i + \partial_i v_k)\partial_k G_{il} - 3p\partial_k G_{kl} + \eta v_i \partial_{kk} G_{il} - v_i \partial_i q_l\Big) \\ &= \int ds \Big(G_{il}\sigma_{ik} n_k - \eta v_i(\partial_k G_{il} + \partial_i G_{kl}) n_k + v_i q_l n_i\Big) \end{aligned} \tag{B.6}$$

Finalement, à partir de B.5 et B.6, nous obtenons :

$$\delta(\mathbf{r}_0, \Omega)\mathbf{v}(\mathbf{r}_0) = \int_\Omega d\tau\, \overline{\overline{G}}\,\mathbf{f} + \int_S ds\, \overline{\overline{G}}\,\mathbf{f_s} - \int_S ds\ \Big(\eta \mathbf{v}.(\nabla\overline{\overline{G}} + \nabla^T\overline{\overline{G}}).\mathbf{n} - \mathbf{v}.\mathbf{n}\,\mathbf{q}\Big) \tag{B.7}$$

Sous cette forme les différentes contributions sont claires. Le premier terme traduit l'influence des forces de volume et le second l'influence des forces appliquées sur le fluide par la surface S, que ce soit une surface fictive ou réelle. Enfin le dernier terme est également un terme surfacique et vient du fait que, si les vitesses ne sont pas nulles sur le contour du domaine, elles jouent elles aussi un rôle de source pour la vitesse en $\mathbf{r}_0$.

Vésicule dans un fuide au repos à l'infini

Dans la situation décrite tout au long de cette thèse, le domaine Ω est le demi espace limité par le substrat. En effet sous les hypothèses de viscosités interne et externe identiques et en l'absence de structure interne dans la membrane, les équations de Stockes sont valables dans tout ce domaine. La vésicule n'intervient que sous la forme de forces extérieures, distribuées sur une surface (voir Fig B.1). Si de plus les vitesses s'annulent à l'infini le troisième terme disparaît.

Pour déterminer la vitesse de la membrane elle même il suffit de calculer la vitesse du fluide un point de la vésicule, car l'imperméabilité de la membrane et la condition de non glissement assurent l'égalité des vitesses du fluide et de la membrane. Cela nous permet d'écrire la formule finale pour la vitesse de la membrane, dans le cas d'un fluide au repos à l'infini et sur le substrat :

$$\mathbf{v}(\mathbf{r}_{memb}) = \int_{memb} ds\, \overline{\overline{G}}\,\mathbf{f}_{memb} + \int_{subs} ds\, \overline{\overline{G}}\,\mathbf{f}_{subs} \tag{B.8}$$

Pour des viscosités différentes à l'intérieur et à l'extérieur il faut définir deux domaines Ω and Ω', avec pour frontière la surface de la vésicule [71]. La formule obtenue n'est plus explicite dans ce cas et contient des termes dépendant des vitesses de la membrane.

Vésicule sous cisaillement

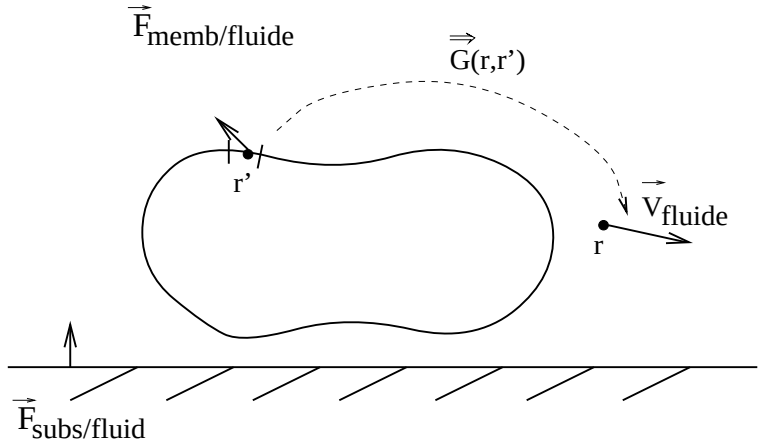

Figure B.1: Termes apparaissant dans l'éq. (B.7) dans le cas de viscosité interne et externe identiques.

Dans le cas de vésicules sous cisaillement, il faut tenir compte du terme de source de vitesse I_v dans l'équation (B.7) :

$$I_v = -\int_S ds \left(\eta \mathbf{v}.(\nabla\overline{\overline{G}} + \nabla^T\overline{\overline{G}}).\mathbf{n} - \mathbf{v}.\mathbf{n}\,\mathbf{q}\right)$$

Le contour d'intégration est uniquement la surface à l'infini, car les vitesses sont nulles sur le substrat. Les vitesses sur ce contour *ne sont pas modifiées* par la présence de la vésicule : l'intégrale ci-dessus est donc égale à la vitesse au point considéré *en l'abscence de vésicule.* Cette valeur est simplement le flot de cisaillement imposé que l'on note $\dot{\gamma} y \hat{\mathbf{x}}$. Pour dire les choses autrement, puisque les conditions au bord "n'interfèrent" pas entre les différents effets (présence de la vésicule et cisaillement) on peut les déterminer indépendamment et les ajouter pour obtenir le champ de vitesse complet.

Vésicule dans un champ de pesanteur

Nous n'avons pas développé dans cette thèse le cas d'un champ de pesanteur. Nous proposons néanmoins la détermination des forces de surface associées aux forces volumiques de pesanteur.

Si les densités interne ρ_{int} et externe ρ_{ext} diffèrent de la quantité $\delta\rho = \rho_{int} - \rho_{ext}$, une force volumique de gravité intervient dans l'équation (B.7) sous la forme d'une contribution supplémentaire v_g dans l'expression de la vitesse. Avec $\mathbf{g} = g\,\mathbf{u}_g$ le vecteur gravité, Ω_{int} et Ω_{ext} les domaines intérieur et extérieur à la vésicule, on obtient

$$v_g = \int_{\Omega_{ext}} d\tau\,\overline{\overline{G}}\,\rho_{ext}\,g\,\mathbf{u}_g + \int_{\Omega_{int}} d\tau\,\overline{\overline{G}}\,\rho_{int}\,g\,\mathbf{u}_g = g\,\delta\rho\int_{\Omega_{int}} d\tau\,\overline{\overline{G}}\,\mathbf{u}_g + g\,\rho_{ext}\int_{\Omega} d\tau\,\overline{\overline{G}}\,\mathbf{u}_g$$

Le dernier terme traduit simplement que le fluide tombe sous l'effet de son poids. Cet effet est compensé par la force de réaction des parois qui retiennent

le fluide. Ces deux forces sont liées au poids total de fluide, indépendamment des mouvements de la vésicule. Elles n'interviennent donc pas dans le raisonnement.

Sans perte de généralité, orientons $\mathbf{u}_g$ selon $\hat{\mathbf{y}}$. Nous pouvons alors exploiter la relation

$$\mathrm{div}(y\,\overline{\overline{G}}) = \overline{\overline{G}}\,\nabla y = \overline{\overline{G}}\,\hat{\mathbf{y}}$$

pour transformer l'expression intégrale sous la forme :

$$v_g = g\,\delta\rho \int_{\Omega_{int}} d\tau\,\overline{\overline{G}}\,\hat{\mathbf{y}} = g\,\delta\rho \int_{\Omega_{int}} d\tau\,\mathrm{div}(y\,\overline{\overline{G}}) = g\,\delta\rho \int_S ds\,y\,\overline{\overline{G}}\,\mathbf{n}$$

En revenant à la notation générale la force de pesanteur donne la contribution

$$v_g = \delta\rho \int_S ds\,(\mathbf{r}\cdot\mathbf{g})\,\overline{\overline{G}}\,\mathbf{n}$$

Cela correspond à la force de pression $\delta\rho\,(\mathbf{r}\cdot\mathbf{g})$ qui n'est autre que le "$\rho\,g\,h$" habituel, valable aussi bien à l'équilibre qu'en situation dynamique.

B.2 Fonction de Green 3D

Le calcul de la fonction de Green 3D pose moins de problème que le calcul direct de la fonction 2D. Nous obtiendrons cette dernière par intégration du tenseur 3D. Nous utiliserons pour ce calcul une méthode de transformée de Fourier. Une autre approche est proposée dans [38].

Considérons une force appliquée en $\mathbf{r} = 0$ et dirigée dans la direction $\mathbf{u}_x$. Cette hypothèse ne réduit en rien le problème : cela revient juste à calculer la première colonne du tenseur $\overline{\overline{G}}$ et la première composante de $\mathbf{q}$ qui sont respectivement un vecteur que nous noterons $\mathbf{G}$ et un scalaire noté q, en n'omettant la référence à la direction $\mathbf{u}_x$.

Les équations à résoudre sont alors :

$$\eta\Delta\mathbf{G} - \nabla q = -\delta(\mathbf{r})\mathbf{u}_x \quad ; \quad \mathrm{div}\,\mathbf{G} = 0 \tag{B.9}$$

Après une transformée de Fourier et une projection sur $\mathbf{k}$, avec la convention $\mathbf{X} = \int d^3k\,\hat{\mathbf{X}}\,e^{2i\pi\mathbf{k}.\mathbf{r}}$ nous obtenons :

$$\hat{q} = \frac{-ik_x}{2\pi\mathbf{k}^2} \quad ; \quad \hat{\mathbf{G}} = \frac{1}{4\eta\pi^2}\left(\mathbf{k}^2\mathbf{u}_x - \frac{k_x}{\mathbf{k}^4}\mathbf{k}\right) \tag{B.10}$$

$\mathbf{G}$ et q peuvent ensuite être déterminés par transformée de Fourier inverse. Considérons tout d'abord $\mathbf{G}$. L'intégration du premier terme en $\mathbf{k}^2\mathbf{u}_x$ est relativement simple et donne :

$$I_1 = \frac{1}{8\pi\eta r} \tag{B.11}$$

Le second terme est constitué de trois composantes que nous noterons I_x, I_y et I_z. Nous donnons quelques détails pour l'évaluation de I_x qui pose un peu problème.

$$I_x = \int dk_y dk_z e^{2i\pi(k_y y + k_z z)} \left(\frac{-1}{4\pi^2 \eta} \int dk_x \frac{k_x^2 e^{2i\pi k_x x}}{(k_x^2 + a^2)^2} \right) \tag{B.12}$$

Nous avons isolé dans l'expression ci-dessus la fonction à intégrer selon k_x en posant $a = \sqrt{k_y^2 + k_z^2}$. Cette fonction est holomorphe avec un pôle du second ordre ia localisé dans le demi plan supérieur. L'intégration sur k_x est effectuée grâce au théorème des résidus et donne le résultat intermédiaire suivant (correspondant au terme entre parenthèse dans B.12)

$$I_{x,kx} = \frac{1}{8\pi\eta}(2\pi x - 1/a)e^{-2\pi a x} \ ,$$

L'intégrale B.12 est ensuite transformée en coordonnées polaires et intégrée par partie sur k après un changement de variable $t = \tan\frac{\theta}{2}$. Nous obtenons :

$$I_x = \frac{1}{8\pi\eta} \int k\, dk\, d\theta\, e^{2i\pi k r cos\theta} \left(2\pi x e^{-2\pi k x} - \frac{e^{-2\pi k x}}{k} \right) = \frac{1}{8\pi\eta} x^2/r^3 \tag{B.13}$$

Des calculs similaires conduisent à :

$$I_y = \frac{1}{8\pi\eta} xy/r^3 \quad ; \quad I_z = \frac{1}{8\pi\eta} xz/r^3 \quad ; \quad q = \frac{1}{4\pi}\frac{x}{r^3} \tag{B.14}$$

Le résultat final pour une direction quelconque est :

$$G_{ij} = \frac{1}{8\pi\eta}\left(\frac{\delta_{ij}}{r} + \frac{r_i r_j}{r^3} \right) \tag{B.15}$$

$$q_i = \frac{1}{4\pi}\frac{r_i}{r^3} \tag{B.16}$$

L'opérateur agissant sur $\mathbf{v}$ dans le membre de droite de l'éq. (B.7) peut être reformulé d'une façon plus élégante. On peut montrer que :

$$\begin{aligned} -\eta v_i(\partial_k G_{il} + \partial_i G_{kl}) n_k + v_i q_l n_i &= \frac{3}{4\pi}\frac{r_i r_k r_l}{r^5} v_i\, n_k \\ &= v_i\, K_{lik}\, n_k \end{aligned} \tag{B.17}$$

Ce qui permet d'obtenir la formulation plus compacte suivante, dans laquelle on traite de la même façon les forces exercées sur le fluide en volume ou sur le bord de Ω :

$$\mathbf{v} = \int d\tau\, G\, \mathbf{f} + \int ds\, \mathbf{v}.K.\mathbf{n} \tag{B.18}$$

Avec le tenseur

$$K_{ijk} = \frac{3}{4\pi}\frac{r_i r_j r_k}{r^5} \tag{B.19}$$

B.3 Fonction de Green 2D

La fonction de Green bidimensionnelle G_{2D} est obtenue par intégration de la fonction 3D sur la variable z correspondant à la direction invariante. Le terme en $1/r$ conduit naturellement à la divergence logarithmique attendue en dimension deux. Nous sommes donc amené à utiliser un *cut off* macroscopique M limitant le domaine d'intégration. En notant r la distance à l'origine dans le plan (x, y), nous obtenons pour ce terme divergent,

$$\begin{aligned} I &= \frac{1}{8\pi\eta}\int_{-M}^{M}\frac{dz/r}{\sqrt{1+(z/r)^2}} \\ &= \frac{1}{4\pi\eta}\ln\left(M/r+\sqrt{1+(M/r)^2}\right) \\ &\sim \frac{-1}{4\pi\eta}\left(\ln(r)-\ln(2M)\right) \qquad \text{si } M \gg r \end{aligned}$$

Si l'on choisit M très grand devant les dimensions du domaine d'application des forces et de détermination des vitesses, il contribue simplement par une constante additive qui ne joue aucun rôle car la fonction de Green est définie à une constante près[3].

Finalement l'expression bidimensionnelle du tenseur de Green est, dans la limite $r \ll M$:

$$G_{ij}^{2D} = \frac{1}{4\pi\eta}\left(-\delta_{ij}\ln(r)+\frac{r_i r_j}{r^2}\right) \tag{B.20}$$

[3] G intervient sous la forme $\int_\Omega G\cdot f\,d\tau$. Dans l'approximation de Stockes la somme des forces exercées sur un domaine de fluide est nulle : ajouter une constante à G ne change donc rien.

Appendix C

Détails de la résolution numérique

C.1 Choix de la discrétisation

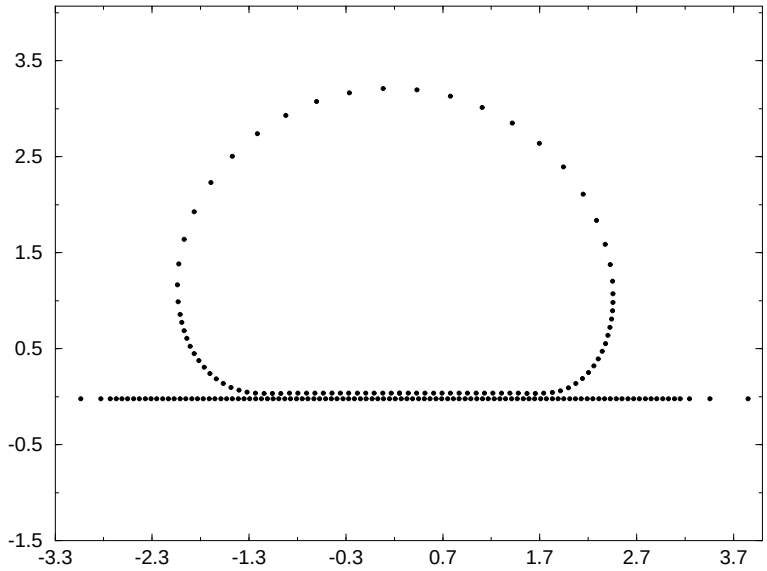

Figure C.1: *Discrétisation typique de la vésicule et du substrat. Vue locale.*

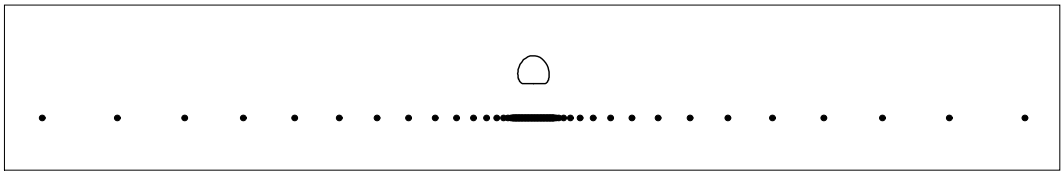

Figure C.2: *Discrétisation typique de la vésicule et du substrat. Vue globale.*

Discrétisation de la vésicule

Une première contrainte vient de la distance vésicule/substrat. Les pas numériques doivent être plus petits que toutes les longueurs physiques du problème, ce qui impose $dx < d_0$.

Les trop petites valeurs de dx sont également sources d'instabilités pour une raison beaucoup mieux cachée. Pour éviter de briser la symétrie de la discrétisation, les dérivées premières sont calculées sous la forme $f_i' = (f_{i+1} - f_{i-1})/2\,ds$. Ce mode de calcul nous protège a priori des artefacts numériques sur la vitesse de rotation, mais il implique qu'une perturbation de la membrane de longueur d'onde ds n'est pas stabilisée par la rigidité, ni par la tension. En effet avec une configuration de ce type /\/\/\/ les orientations sont toutes estimées à $\theta = \pi$ et par conséquent la courbure numérique est nulle. Il faut donc s'assurer par une analyse de stabilité linéaire que cette longueur d'onde particulière $\lambda = 2ds$ est stable même sans rigidité.

Le problème se pose uniquement près du substrat. On suppose que le profil de la membrane est donné par $h(x) = h_0 e^{ikx}$.

La force normale s'écrit alors, en développant à l'ordre 1 en h :

$$\begin{aligned} f_n &= -\frac{\partial w}{\partial n} - c(\zeta + w) + \kappa\left(\frac{\partial^2 c}{\partial s^2} + \frac{c^3}{2}\right) \\ &= -\frac{\partial w}{\partial y}(0) - \frac{\partial^2 w}{\partial y^2}(0)h - k^2(w(0) + \zeta)h - \kappa k^4 h \end{aligned}$$

La tension est négligeable par rapport au potentiel d'adhésion, nous n'en tiendrons donc pas compte. Si l'on suppose que la membrane est au fond du puits de potentiel, l'origine des coordonnées selon y coïncide avec d_0, et $\partial w/\partial y = 0$. Avec la loi de potentiel que nous nous sommes donnée, la dérivée seconde au fond du puits est

$$\frac{\partial^2 w}{\partial y^2} = -\frac{8w_0}{d_0^2}$$

La stabilité est assurée lorsque la force est en opposition de phase avec la perturbation de la membrane, c'est à dire

$$\frac{8w_0}{d_0^2} - w_0\,k^2 + \kappa\,k^4 > 0$$

Cette équation du second degré en k admet des racines si

$$\frac{d_0^2 w_0}{\kappa} < 32\,,$$

ce qui est toujours vérifié dans nos simulations. Toutes les longueurs d'onde sont donc a priori stables, et la membrane reste bien plane au fond du puits de potentiel.

Si l'on enlève le terme de rigidité, on obtient la condition de stabilité $8/d_0^2 - k^2 > 0$. Les longueurs d'onde instables ont donc une longueur d'onde λ :

$$\lambda < \frac{\pi d_0}{\sqrt{2}}$$

La condition de stabilité numérique implique que la longueur d'onde $2ds$ qui n'est pas sensible à la rigidité soit stable selon le critère ci dessus. Cela implique

$$ds > \frac{\pi d_0}{2\sqrt{2}} \sim 1.1 d_0$$

Le choix du pas de discrétisation au voisinage de la membrane est donc extrêmement critique... Numériquement le bon choix est $ds = 1.1d_0$. Il vaut mieux éviter $ds = d_0$ pour que les points de discrétisation du substrat et de la membrane ne soient pas "en phase".

Il est possible de résoudre sans difficultés le problème des instabilités à pas d'espace trop faible par une meilleure estimation des angles et de leurs dérivées. C'est une amélioration à apporter à ce code numérique.

Discrétisation du substrat

Pour décrire le substrat, nous avons rencontré moins de difficultés. Un pas d'espace trop grand induit des oscillations importantes sous la partie adhérée. Le point le plus important est de discrétiser "assez loin" de la vésicule. En pratique il faut vérifier que la valeur de la pression devient bien négligeable sur les derniers points et que la force totale obtenue avec les pressions compense bien la force motrice imposée à la vésicule.

C.2 Traitement de la singularité locale

La vitesse dans un fluide au repos sur les bords du domaine Ω est donnée par la formule (voir A) :

$$\mathbf{v}(\mathbf{r}) = \int_\Omega \overline{\overline{G}}(\mathbf{r} - \mathbf{r}')\mathbf{f}(\mathbf{r}')\, d\tau \tag{C.1}$$

Dans notre cas, les forces sont appliquées sur les deux courbes 1D notées $\mathcal{C}$ dans la suite, correspondant à la vésicule et la paroi. La valeur des vitesses est recherchée précisément sur ces deux courbes et nous sommes donc confrontés à des intégrales du type

$$\mathbf{v}(\mathbf{r}) = \int_\mathcal{C} \overline{\overline{G}}(\mathbf{r} - \mathbf{r}')\mathbf{f}(\mathbf{r}')\, ds' \tag{C.2}$$

où $\mathbf{r}$ est sur la courbe $\mathcal{C}$ et $\mathbf{f}(\mathbf{r}')$ est une fonction régulière. L'intégrale est convergente mais son estimation numérique est rendue délicate par la divergence de l'intégrande en $\mathbf{r} = \mathbf{r}'$. Nous avons donc évalué avec une méthode

des trapèzes simple l'intégrale portant sur les points situés loin de $\mathbf{r}$ et traité séparément les deux segments de discrétisation adjacents à $\mathbf{r}$. Pour ces points proches, la courbe d'intégration est assimilée à un segment de droite et nous pouvons nous ramener à la situation connue suivante

$$\int_0^1 \ln(x) f(x) dx = \sum_{i=1}^{n} w_i f(x_i) + R_n \tag{C.3}$$

où les poids w_i et les abscisses x_i sont déterminés à partir de décompositions sur la base des polynômes orthogonaux pour le produit scalaire $\int_0^1 P(x)Q(x)ln(x)dx$. Nous avons utilisé les trois premiers points tabulés dans [1].

Appendix D

Calculs annexes des chapitres 2 et 3

D.1 Longueur d'adhésion dans la limite de faible rigidité

Nous déterminons dans cette annexe la longueur d'adhésion pour un valeur donnée de R et de R_s, dans la limite où κ est négligeable. Nous montrons au §1.3.2 que la vésicule a dans ce cas une forme de cercle tronqué représenté sur la figure D.1. La longueur d'adhésion s'exprime simplement en fonction du rayon R^* de ce cercle et de l'angle au centre θ défini sur la figure D.1 par la formule $L_{adh} = 2R^* \sin\theta$ Pour exprimer L_{adh} en fonction de R et R_s, il faut faire le changement de variable $(R, R_s) \leftrightarrow (R^*, \theta)$, ce qui est proposé ci-dessous.

$$\begin{aligned} L &= 2\pi R = 2(\pi - \theta)R^* + 2R^* \sin\theta \\ S &= \pi R_s^2 = \pi (R^*)^2 - \theta (R^*)^2 + \sin\theta \cos\theta (R^*)^2 \end{aligned}$$

À l'ordre 4 en θ on obtient

$$\begin{aligned} R^* &= R\left(1 + \frac{\theta^3}{6\pi}\right) \\ (R^*)^2 &= R_s^2\left(1 + \frac{2\theta^3}{3\pi}\right) \\ R^* &= R_s\left(1 + \frac{\theta^3}{3\pi}\right) \end{aligned} \tag{D.1}$$

En posant $1 - R_s/R_l = \alpha$, nous trouvons pour l'angle la valeur $\theta = (6\pi\alpha)^{1/3}$ et pour le rayon $R^* = R(1+\alpha)$.

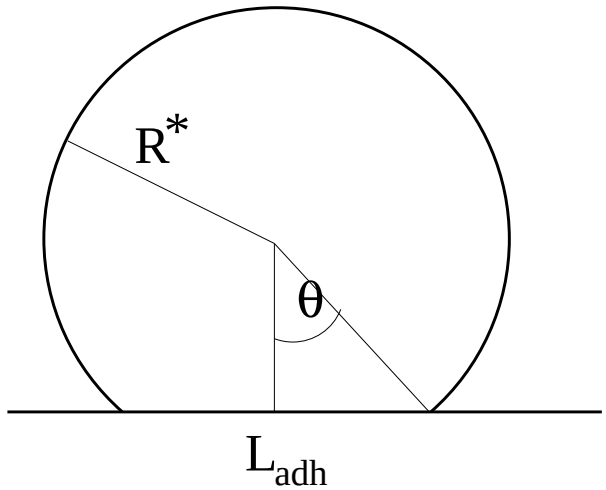

Figure D.1: *Notations utilisées dans cette annexe*

Nous en déduisons alors la valeur de la longueur d'adhésion, à l'ordre 1 en α :

$$L_{adh} = 2R^* \sin\theta = 2R\left(6\pi(1 - R_s/R_l)\right)^{1/3} \sim 5.32\, R(1 - R_s/R_l)^{1/3}$$

D.2 Vitesse de dérive en dynamique locale

Nous proposons ici la dérivation de la relation (2.18) utilisée au chapitre 3 :

$$\int_0^{L^*} \theta'' \sin\theta ds = \left(\frac{2\pi}{L^*}\right)^2 L_{adh}$$

Nous notons D le terme de gauche qu el'on transforme par intégration par partie :

$$D = \int_0^{L^*} \theta'' \sin\theta ds = -\int (\theta')^2 \cos\theta$$

La formule que nous cherchons à montrer est valable pour une vésicule proche d'un cercle. Dans ce cas, on pose $\theta = 2\pi s/L^* - \pi + \epsilon$, où ϵ représente l'écart à la forme circulaire. Ce sera notre petit paramètre. À l'ordre un en ϵ' l'expression de D devient :

$$\begin{aligned} D &= -\left(\frac{2\pi}{L^*}\right)^2 \int_0^{L^*} \cos\theta ds - \frac{4\pi}{L^*}\int_0^{L^*} \epsilon' \cos(2\pi s/L^* - \pi + \epsilon) \\ &= -\left(\frac{2\pi}{L^*}\right)^2 L_{adh} + \frac{4\pi}{L^*}\int_0^{L^*} \epsilon' \cos(2\pi s/L^* + \epsilon) \end{aligned}$$

On exploite alors la relation suivante :

$$\frac{d}{ds}(\sin\theta) = -\left(\frac{2\pi}{L^*} + \epsilon'\right)\cos(2\pi s/L^* + \epsilon)$$

L'intégrale entre 0 et L^* du membre de droite est nulle, ce qui conduit à la relation exacte :

$$\int_0^{L^*} \epsilon' \cos(2\pi s/L^* + \epsilon) = \frac{2\pi}{L^*} \int_0^{L^*} \cos\theta = \frac{2\pi}{L^*} L_{adh}$$

Nous en déduisons finalement la relation cherchée :

$$\int_0^{L^*} \theta'' \sin\theta ds = \left(\frac{2\pi}{L^*}\right)^2 L_{adh}$$

Appendix E

Lubrification

E.1 Distribution de forces selon y

Nous rappellons rapidement les équations détaillées au paragraphe 4.3.1 pour pouvoir présenter ensuite des calculs menant à l'expression de la distribution de force hydrodynamique sur la vésicule.
Les équation à résoudre sont :

$$\eta \frac{\partial^2 v_x}{\partial y^2}(x,y) = \frac{dp}{dx}(x) \tag{E.1}$$

$$\frac{\partial v_x}{\partial x} = -\frac{\partial v_y}{\partial y} \tag{E.2}$$

avec pour conditions aux limites :

$$\begin{array}{ll} v_x(x,0) = -V_t & v_x(x,d) = -V_r \\ v_y(x,0) = 0 & v_y(x,d) = -V_r\, d'(x) \\ d(x) = d_0\, e^{x/x_0} & \end{array} \tag{E.3}$$

Nous en déduisons l'expression des vitesses en fonction de la distribution de pression, les notations primées indiquant les dérivations successives selon x.

$$v_x(x,y) = \frac{1}{\eta} p' \left(\frac{y^2}{2} - \frac{y\, d(x)}{2} \right) + \frac{y}{d(x)}(V_t - V_r) - V_t \tag{E.4}$$

$$v_y(x,y) = -\frac{1}{\eta} p'' \left(\frac{y^3}{6} - \frac{y^2 d(x)}{4} \right) + \frac{1}{\eta} p' \frac{y^2 d(x)}{4x_0} + \frac{y^2 (V_t - V_r)}{2\, x_0\, d(x)} \tag{E.5}$$

Nous posons $V_m = (V_t + V_r)/2$ et $\delta V = (V_t - V_r)$, et nous obtenons pour la pression

$$p'' + \frac{3p'}{x_0} + \frac{12\eta V_m}{x_0 d^2} = 0 \tag{E.6}$$

qui s'intègre avec les conditions aux limites nulles en $d = d_0$ et $d \to \infty$ sous la forme :

$$
\begin{aligned}
p &= \frac{6\eta V_m x_0}{d^2}\left(1 - \frac{d_0}{d}\right) \\
p' &= \frac{6\eta V_m}{d^2}\left(-2 + 3\frac{d_0}{d}\right) \\
p'' &= \frac{6\eta V_m}{x_0 d^2}\left(4 - 9\frac{d_0}{d}\right) \\
p''' &= \frac{6\eta V_m}{x_0^2 d^2}\left(-8 + 27\frac{d_0}{d}\right)
\end{aligned}
$$

Ces grandeurs vont maintenant nous permettre de déterminer la force de soulèvement

$$
\begin{aligned}
f_y(x) &= \hat{\mathbf{y}} \cdot \left(-pI + \eta(\nabla\mathbf{v} + \nabla^T\mathbf{v})\right) \cdot \hat{\mathbf{n}} \\
&= (0\ ,\ 1) \cdot \eta \begin{pmatrix} -p/\eta + 2\partial_x v_x & \partial_x v_y + \partial_y v_x \\ \partial_x v_y + \partial_y v_x & -p/\eta + 2\partial_y v_y \end{pmatrix} \cdot (d/x_0\ ,\ -1) \\
&= p - 2\eta\frac{\partial v_y}{\partial y} + \eta\frac{d}{x_0}\left(\frac{\partial v_x}{\partial y} + \frac{\partial v_y}{\partial x}\right) \qquad \text{(E.7)}
\end{aligned}
$$

Les calculs intermédiaires nécessaires sont

$$
\begin{aligned}
\frac{\partial v_y}{\partial y} &= \frac{6V_m}{x_0}\left(-1 + \frac{3}{2}\frac{d_0}{d}\right) + \frac{\delta V}{x_0} \\
\frac{\partial v_x}{\partial y} &= \frac{6V_m}{d}\left(-1 + \frac{3}{2}\frac{d_0}{d}\right) + \frac{\delta V}{d} \\
\frac{\partial v_y}{\partial x} &= \frac{6V_m d}{x_0^2}\left(\frac{5}{6} - \frac{3}{2}\frac{d_0}{d}\right) - \frac{\delta V d}{2x_0^2}
\end{aligned}
$$

Nous en déduisons la formule finale de la force verticale, en négligeant les termes d'ordre 1 ou plus en $d(x)$:

$$
f_y(x) = 6\eta V_m\left[\frac{x_0}{d^2}\left(1 - \frac{d_0}{d}\right) + \frac{1}{x_0}\left(1 - \frac{3}{2}\frac{d_0}{d}\right)\right] - \frac{\delta V}{x_0} \qquad \text{(E.8)}
$$

Appendix F

Index des notations

variable	lettre utilisée	ordre de grandeur
Coordonnée le long de la paroi	x	
Coordonnée normale à la paroi	y	
Coordonnée invariante	z	
Angle $(\mathbf{n}, \hat{\mathbf{y}})$	θ	
Rigidité de courbure	κ	$20k_bT$
Énergie d'adhésion	w_0	$500k_bT/\mu m^2$
Distance au substrat	d_0	$50nm$
Viscosité du fluide	η	10^{-2} Pois
Viscosité de la membrane	η_m	1 Pois
Perméabilité	P	$10^{-4}cm/s$
Tension	ζ	
Énergie totale	E	
Périmètre	$L = 2\pi R$	$1 - 10\mu m$
Surface	$S = \pi R_s^2$	$1 - 100\mu m^2$
Taux de remplissage	$\tau = R_s/R$	$1 - 100\mu m^2$
Rayon au contact	$R_c = \sqrt{\kappa/2w_0}$	$0.1 - 1R$
Courbure de contact	$c_0 = 1/R_c$	
Longueur d'adhésion	L_{adh}	$\sim R$
Abscisse curviligne	s	
Paramétrisation auxilliaire	a	
Force motrice	F	
Pression	p	
Vitesse locale	$\mathbf{v}$	
Vitesse globale de translation	V	
Vitesse globale de rotation	V_r	
Tenseur de Green (vitesse)	$\overline{\overline{G}}$	
Tenseur de Green (pression)	$\mathbf{q}$	

Bibliography

[1] Abramowitz, M. and I. Stegun, *Handbook of mathematical function* (Dover Publication, New York, 1964), p. 920 Table 25.7.

[2] Amblard, F., C. Auffray, R. Sekaly, and A. Fischer, *Molecular analysis of antigen-independent adhesion forces between T and B lymphocytes*, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **91**, 3628 (1994).

[3] Angelova, M. I. and D. S. Dimitrov, *A mechanism of liposome electroformation*, Progr. Coll. Pol. Sci. **76**, 59 (1988).

[4] Becker, L. E., G. H. McKinley, and H. A. Stone, *Sedimentation of a sphere near a plane wall: weak non-Newtonian and inertial effects*, J. Non-Newtonian Fluid Mech. **63**, 201 (1996).

[5] Bernard, A. L., *Perméabilité de bicouches lipidiques vésiculaires soumises à une déformation : perceuse moléculaire et autres exemples*, Thèse de doctorat, Paris, 1999.

[6] Bernard, A. L., M.-A. Guedeau-Boudeville, L. Jullien, and J.-M. di Meglio, *Imaging vesicle adhesion by evanescent wave-induced fluorescence*, Europhys. Lett. **46**, 101 (1999).

[7] Blake, J. R., *A note on the image system for a stokeslet in a no-slip boundary*, Proc. Camb. Phil. Soc. **70**, 303 (1971).

[8] Bongrand, P., *Adhesion of cell*, in *Structure and Dynamics of Membranes*, edited by Lipowsky, R. and E. Sackmann (Elsevier, North-Holland, 1995), p. 780.

[9] Braun, D. and P. Fromherz, *Fluorescence interferometry of neuronal cell adhesion on microstructured silicon*, Phys. Rev. Lett. **81**, 5241 (1998).

[10] Brochard, F. and J.-F. Lennon, *Frequency Spectrum of the Flicker Phenomenon in Erythrocytes*, J. Phys. France **36**, 1035 (1975).

[11] Bruinsma, R., in *Physics of Biomaterials, Fluctuations, Self Assembly and Evolution*, edited by Riste, T. and D. Sherrington (Kluwer,NATO ASI Series 332, Dodrecht, 1996).

[12] Cantat, I. and C. Misbah, *Dynamics and similarity laws for adhering vesicles in haptotaxis*, Phys. Rev. Lett. **83**, 235 (1999).

[13] Cantat, I. and C. Misbah, *Lift force and dynamical unbinding of adhering vesicles under shear flow*, Phys. Rev. Lett. **83**, 880 (1999).

[14] Cantat, I. and C. Misbah, *Vesicle dynamics in chemotaxis, haptotaxis, and under shear flow*, *Transport versus Structure in Biological and Chemical Systems*, S. Verlag, S. Müller et al. Eds (1999).

[15] Carruthers, A. and D. L. Melchior, *Studies of the relationship between bilayer water permeability and bilayer physical state*, Biochemistery **22**, 5797 (1983).

[16] Carter, S. B., *Haptotaxis and the mechanism of cell motility*, Nature **213**, 256 (1967).

[17] Cox, R. G. and S. K. Hsu, *The lateral migration of solid particles in a laminar flow near a plane*, Int. J. Multiphase Flow **3**, 201 (1977).

[18] David, F. and S. Leibler, *Vanishing tension of fluctuating membranes*, J. Phys. France II **1**, 959 (1991).

[19] de Gennes, P. G. and C. Taupin, *Microemulsions and the Flexibility of Oil/Water Interfaces*, J. Phys. Chem. **86**, 2294 (1982).

[20] Deuling, H. J. and W. Helfrich, *The curvature elasticity of fluid membranes : a catalogue of vesicle shapes*, J. Phys. France **37**, 1335 (1976).

[21] Döbereiner, H. G., E. Evans, M. Kraus, U. Seifert, and M. Wortis, *Mapping vesicle shapes into the phase diagram : a comparison of experiment and theory*, Phys. Rev. E **55**, 4458 (1997).

[22] Döbereiner, H. G., O. Selchow, and R. Lipowsky, *Biophysics letter. Spontaneous curvature of fluid vesicles induced by transbilayer sugar asymmetry*, Eur. Biophys. J. **28(2)**, 174 (1999).

[23] doCarmo, M., *Differentiable curves and surfaces* (Prentice Hall, New-Jersey, 1976).

[24] DosSantos, F. D. and T. Ondarçuhu, *Free-Running Droplets*, Phys. Rev. Lett. **75**, 2972 (1995).

[25] Durand, I., P. Jönson, C. Misbah, A. Valance, and K. Kassner, *Adhesion-induced vesicle propulsion*, Phys. Rev. E **56**, 3776 (1997).

[26] Evans, E., *Physical actions in biological adhesion*, in *Structure and Dynamics of Membranes*, edited by Lipowsky, R. and E. Sackmann (Elsevier, North-Holland, 1995), p. 723.

[27] Evans, E., D. Berk, and A. Leung, *Detachment of agglutinin-bonded red blood cell*, Biophys. J. **59**, 838 (1991).

[28] Evans, E. and D. Needham, *Physical properties of surfactant bilayer membranes : thermal transitions, elasticity, rigidity, cohesion, and colloidal interactions*, J. Phys. Chem. **91**, 4219 (1987).

[29] Evans, E. and K. Ritchie, *Dynamics strength of molecular adhesion bonds*, Biophys. J. **72**, 1541 (1997).

[30] Farge, E., *Changement et fluctuation de courbure: (i) morphologie de liposomes; (ii) ondulation de l'actine*, Thèse de doctorat, Paris, 1993.

[31] Farge, E. and P. Devaux, *Shape changes of giant liposomes induced by an asymmetric transmembrane distribution of phospholipids*, Biophys. J. **61**, 347 (1992).

[32] Farinas, J. and A. S. Verkman, *Cell volume and plasma membrane osmotic water permeability in epithelial cell layers mesured by interferometry*, Biophys. J. **71**, 3511 (1996).

[33] Germain, F., A. Doisy, X. Ronot, and P. Tracqui, *Characterization of cell deformation and migration using a parametric estimation of image motion*, IEEE Trans. Biomed. Eng. **46**, 584 (1999).

[34] Goldman, A. J., R. G. Cox, and H. Brenner, *Slow viscous motion of a sphere parallel to a plane*, Chem. Eng. Science **22**, 637 (1967).

[35] Guyon, E., J. Hulin, and L. Petit, *Hydrodynamique physique* (Savoirs Actuels, Interédition, Edition du CNRS, Paris, 1991).

[36] Hammer, D. A. and D. A. Lauffenburger, *A dynamical model for receptor-mediated cell adhesion to surface*, Biophys. J. **52**, 475 (87).

[37] Hansen, J.-C., R. Skalak, S. Chien, and A. Hoger, *Influence of network topology on the elasticity of the red blood cell membrane skeleton*, Biophys. J. **72**, 2369 (1997).

[38] Happel, J. and H. Brenner, *Low Reynolds number hydrodynamics* (Academic Press, The Hague, 1983).

[39] Helfrich, W., *Elastic Properties of Lipid Bilayers: Theory and Possible Experiments*, Z. Naturforsch. C **28**, 693 (1973).

[40] Helfrich, W., *Steric interaction of fluid membranes in multilayer systems*, Z. Naturforsch. **33a**, 305 (1978).

[41] Helfrich, W., *Size distributions of vesicles : the role of the effective rigidity of membrane*, J. Phys. France **47**, 321 (1986).

[42] Jeffrey, D. J. and Y. Onishi, *The slow motion of a cylinder next to a plane wall*, Q. J. Mech. Appl. Math. **34**, 129 (1981).

[43] Joanny, J. F. and P. G. de Gennes, *A model for contact angle hysteresis*, J. Chem. Phys. **81**, 552 (1984).

[44] Jülicher, F., *The morphology of vesicles of higher topological genus : conformal degeneracy and conformal modes*, J. Phys. France II **6**, 1797 (1996).

[45] Kan, H.-C., H. S. Udaykumar, W. Shyy, and R. Tran-Son-Tay, *Numerical analysis of the deformation of an adherent drop under shear flow*, Journal of biomedical engineering **121**, 160 (1999).

[46] Kern, N., *Ferro-vésicules et hydrodynamique de vésicules*, Thèse de doctorat, Grenoble, 1998.

[47] Kraus, M., W. Wintz, U. Seifert, and R. Lipowsky, *Fluid vesicles in shear flow*, Phys. Rev. Lett. **77**, 3685 (1996).

[48] Kuo, S. C., D. A. Hammer, and D. A. Lauffenburger, *Simulation of detachment of specifically bound particles from surfaces by shear flow*, Biophys. J. **73**, 517 (1997).

[49] Ladyzhenskaya, O. A., *The mathematical theory of viscous incompresible flow*, 2nd ed. (Gordon and Breach, New York, 1969), Chap. 3.

[50] Lamb, S. H., *Hydrodynamics* (Dover publication, New York, 1945).

[51] Landau, L. D. and E. Lifchitz, *Mécanique* (Editions Mir, Moscou, 1967).

[52] Landau, L. D. and E. Lifchitz, *Mécanique des fluides* (Editions Mir, Moscou, 1967).

[53] Lasic, D., *Les liposomes*, La Recherche **20**, 904 (1989).

[54] Lawrence, M. B., C. W. Smith, S. G. Eskin, and L. V. McIntire, *Effect of venous shear stress on CD18-mediated neutrophil adhesion to cultured endothelium*, Blood **75**, 227 (1990).

[55] Lawrence, M. B. and T. A. Springer, *Leukocytes roll on a selectin at physiologic flow rate: Distinction from and prerequisite for adhesion trough integrin*, Cell **65**, 859 (1991).

[56] Li, X. and C. Pozrikidis, *Shear flow over a liquid drop adhering to a solid surface*, J. Fluid Mech. **307**, 167 (1996).

[57] Lipowsky, R., *The conformation of membrane*, Nature **349**, 475 (1991).

[58] *Structure and Dynamics of Membranes, Handbook of Biological Physics*, edited by Lipowsky, R. and E. Sackmann (Elsevier, North-Holland, 1995).

[59] Mahadevan, L. and Y. Pomeau, *Rolling droplets*, Physics of Fluids **11**, 2449 (1999).

[60] Manneville, J.-B., P. Bassereau, D. Levy, and J. Prost, *Activity of transmembrane proteins induces magnification of shape fluctuations of lipid membranes*, Phys. Rev. Lett. **82**, 4356 (1999).

[61] Miao, L., B. Fourcade, M. Rao, M. Wortis, and R. Zia, *Equilibrium budding and vesiculation in the curvature model of fluid lipid vesicles*, Phys. Rev. A **43**, 6843 (1991).

[62] Michalet, X., D. Bensimon, and B. Fourcade, *Fluctuating vesicles of non sherical topology*, Phys. Rev. Lett. **72**, 168 (1994).

[63] Milner, S. T. and S. A. Safran, *Dynamical fluctuations of droplet microemulsions and vesicles*, Phys. Rev. A **36**, 4371 (1987).

[64] Morikawa, R. and Y. Saito, *Hard rod and frustum model of two-dimensionnal vesicles*, J. Phys. France II **4**, 145 (1994).

[65] Nardi, J., R. Bruinsma, and E. Sackmann, *Adhesion-induced reorganization of charged fluid membrane*, Phys. Rev. E **58**, 6340 (1998).

[66] Nardi, J., R. Bruinsma, and E. Sackmann, *Vesicles as osmotic motors*, Phys. Rev. Lett. **82**, 5168 (1999).

[67] Olla, P., *The lift on a tank-treading ellipsoidal cell in shear flow*, J. Phys. France II **7**, 1533 (1997).

[68] Olla, P., *Simplified model for red cell dynamics in small blood vessels*, Phys. Rev. Lett. **82**, 453 (1999).

[69] Oseen, C. W., *Hydrodynamics* (Akademische Verlag, Leipzig, 1927).

[70] Peterson, M. A., *Deformation energy of vesicles at fixed volume and surface area in the spherical limit*, Phys. Rev. A **39**, 2643 (1989).

[71] Peterson, M. A., *Membrane hydrodynamics at low Reynolds number*, Phys. Rev. E **53**, 731 (1996).

[72] Pierres, A., A.-M. Benoliel, and P. Bongrand, *Measuring the lifetime of bonds made between surface linked molecules*, J. Bio. chem. **270**, 26586 (1995).

[73] Pincet, F., W. Rawicz, E. Perez, L. Lebeau, C. Mioskowski, and E. Evans, *Electrostatic nanotitration of weak biochemical bonds*, Phys. Rev. Lett. **79**, 1949 (1997).

[74] Poiseuille, J. L. M., Ann. Sci. Nat. **5**, 111 (1836).

[75] Poole, T. and M. Steinberg, *Evidence for the guidance of pronephric duct migration by a craniocaudally travelling adhesive gradient*, Dev. Biol. **96**, 462 (1982).

[76] Porte, G. and C. Ligoure, *Mixed amphiphilic bilayers : bending elasticity and formation of vesicles*, J. Chem. Phys. **102**, 4290 (1994).

[77] Press, W. H., B. P. Flannery, S. A. Teukolsky, and W. T. Vetterling, *Numerical Recipes* (Cambridge University Press, Cambridge, 1986).

[78] Prost, J., J.-B. Manneville, and R. Bruinsma, *Fluctuation-magnification of non-equilibrium membranes near a wall*, Euro. Phys. J. B **1**, 465 (1998).

[79] Purcell, E. M., *Physics and our world : a symposium in honor of V. Weisskopf* (AIP conference proceedings, nb 28, M.I.T, 1974).

[80] Rädler, J. O., T. J. Feder, H. H. Strey, and E. Sackmann, *Fluctuation analysis of tension-controlled undulation forces between giant vesicles and solid substrates*, Phys. Rev. E **51**, 4526 (1995).

[81] Rallison, J. M. and A. Acrivos, *A numerical study of the deformation and burst of a viscous drop in an extensional flow*, J. Fluid Mech. **89**, 191 (1978).

[82] Ramanujan, S. and C. Pozrikidis, *Deformation of liquid capsules enclosed by elastic membranes in simple shear flow*, J. Fluid Mech. **361**, 117 (1998).

[83] Sackmann, E., *Physics of vesicles*, in *Structure and Dynamics of Membranes*, edited by Lipowsky, R. and E. Sackmann (Elsevier, North-Holland, 1995), p. 243.

[84] Saffman, P. G., *The lift on a small sphere in a slow shear flow*, J. Fluid Mech. **22**, 385 (1965).

[85] Schmid-Shoenbein, G. W., Y.-C. Fung, and B. W. Zweifach, *Vascular endothelium -leucocyte interaction*, Circulation Research **36**, 173 (1975).

[86] Seifert, U., *Adhesion of vesicles in two dimensions*, Phys. Rev. A **43**, 6803 (1991).

[87] Seifert, U., *The concept of effective tension for fluctuating vesicles*, Z. Phys. B **97**, 299 (1995).

[88] Seifert, U., *Hydrodynamics lift on bound vesicle*, Phys. Rev. Lett. **83**, 876 (1999).

[89] Seifert, U., K. Berndl, and R. Lipowsky, *Shape transformations of vesicles : Phase diagram for spontaneous-curvature and bilayer-coupling model*, Phys. Rev. A **44**, 1182 (1991).

[90] Seifert, U. and S. A. Langer, *Viscous modes of fluid bilayer membranes*, Europhys. Lett. **23**, 71 (1993).

[91] Seifert, U. and R. Lipowsky, *Adhesion of vesicles*, Phys. Rev. A **42**, 4768 (1990).

[92] Seifert, U. and R. Lipowsky, *Morphology of vesicles*, in *Structure and Dynamics of Membranes*, edited by Lipowsky, R. and E. Sackmann (Elsevier, North-Holland, 1995), p. 411.

[93] Sekimoto, K. and L. Leibler, *A mechanism for shear thickening of polymer -bearing surfaces : elasto -hydrodynamics coupling*, Europhys. Lett. **23**, 113 (1993).

[94] Shillcock, J. C. and U. Seifert, *Thermally induced proliferation of pores in a model fluid membrane*, Biophys. J. **74**, 1754 (1998).

[95] Stossel, T. P., *The machinery of cell crawling*, Scientific american **september**, 40 (1994).

[96] Svetina, S. and B. Zeks, *Bilayer couple hypothesis of red blood cell shape transformation and osmotic hemolysis*, Biochim. Biophys. Acta **42**, 86 (1983).

[97] Takaisi, Y., *The forces on a circular cylinder moving with low speeds in a semi-infinite viscous liquid bounded by a plane wall*, J. Phys. Soc. Jap. **10**, 407 (1955).

[98] Tissot, O., A. Pierres, C. Foa, M. Delaage, and P. Bongrand, *Motion of cells sedimenting on a surface in a laminar shear flow*, Biophys. J. **61**, 204 (1992).

[99] Uijttewaal, W. S. J., E.-J. Nijofand, and R. M. Heethaar, *Droplet migration, deformation and orientation in the presence of a plane wall: a numerical study compared with analytical theories*, Phys. Fluids. A **5**, 819 (1992).

[100] Worthen, G. S., L. A. Smedly, M. G. Tonnesen, D. Ellis, N. F. Voelkel, J. T. Reeves, and P. M. Henson, *Effect of shear stress on adhesive interaction between neutrophils and cultured endothelial cells*, J. Applied Physiol. **63**, 2031 (1987).

[101] Yeung, A. and E. Evans, *??*, J. Phys. II (France) **5**, 1501 (1995).

[102] Zhong-can, O.-Y. and W. Helfrich, *Bending energy of vesicles membranes. General expression for the first, second and third variation of the shape energy and applicaton to spheres and cylinders*, Phys. Rev. A **39**, 5280 (1989).