



DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 juin 2025**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Monsieur Gaëtan JARDINE**

Titre de la thèse : De la cellule unique au tissu : une caractérisation multi-échelle de modèles de tumeurs en croissance sous confinement mécanique

Résumé



Au cours du développement comme dans la progression tumorale, les cellules présentent une hétérogénéité spatiale : leur devenir — prolifération, migration ou apoptose — est étroitement lié à leur microenvironnement local, qu'il soit biochimique ou physique. Par exemple, dans une tumeur, les cellules situées en périphérie prolifèrent davantage que celles au centre. In vivo, la croissance tumorale se déroule souvent dans des environnements confinés, entraînant l'émergence de contraintes mécaniques, capables d'influencer le devenir cellulaire, l'organisation de la tumeur, ainsi que la réponse aux traitements. Parallèlement, des gradients biochimiques, par exemple d'oxygène ou de nutriments, façonnent l'architecture tissulaire et l'hétérogénéité cellulaire. Notre compréhension de l'influence des propriétés physiques comme la rigidité ou le volume cellulaire en culture 2D est de plus en plus claire. Cependant, leur rôle au sein de tissus tridimensionnels reste difficile à étudier en raison de limitations optiques et de la coexistence de signaux biochimiques. Les modèles standards de culture 3D, comme les sphéroïdes tumoraux, reproduisent ces gradients mais ne permettent pas d'en isoler les effets spécifiques. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles approches permettant de dissocier ces facteurs dans des systèmes contrôlés, afin de mieux comprendre comment les signaux mécaniques et biochimiques régulent ensemble le comportement cellulaire. Pour répondre à cette problématique, j'ai conçu un microsystème original permettant de former, par confinement, des tissus de faible épaisseur (jusqu'à $70\mu\text{m}$). Dans ce système, la distance maximale entre une cellule et la source de nutriments est réduite à $35\mu\text{m}$. Les gradients chimiques y sont donc fortement atténués, tandis que le confinement impose une contrainte mécanique. Cette configuration permet de dissocier les effets mécaniques et chimiques, et ainsi d'identifier spécifiquement le rôle des contraintes mécaniques sur les propriétés cellulaires (forme, taille, croissance, etc.) et sur le transport extracellulaire, qui sont à l'origine d'une organisation tissulaire hétérogène. L'épaisseur limitée du tissu permet également de surmonter les limitations optiques et d'accéder à des propriétés physiques telles que le volume nucléaire ou la densité cellulaire, sans artefact de fixation. Cette étude a nécessité le développement d'outils d'analyse d'image spécifiques afin de quantifier ces paramètres locaux dans des tissus vivants denses. Ce travail met en évidence

comment les contraintes mécaniques qui émergent dans un tissu confiné induisent une diminution de la taille cellulaire et un ralentissement de la prolifération.

Mots-clés : Cancer, Mécanobiologie, Biologie quantitative, Biophysique, Microsystème, Analyse d'images 3D