

Rhéologie, hydratation et propriétés osmotiques du mucus pulmonaire

Dans certaines maladies pulmonaires, les patients souffrent d'une obstruction bronchique favorisée voire causée par une surproduction et/ou par une altération des propriétés mécaniques du mucus. Ces anomalies altèrent la capacité de l'épithélium cilié des voies aériennes à éliminer le mucus produit (on parle d'altération de la « clearance muco-ciliaire »). Des corrélations sont observées entre les propriétés rhéologiques du mucus pulmonaire et l'obstruction bronchique : généralement, le mucus est plus élastique qu'un mucus de sujet sain et possède un seuil d'écoulement en contrainte anormalement élevé. Plusieurs stratégies thérapeutiques ciblant les conséquences des anomalies du mucus (obstruction bronchique et exacerbations) existent ou sont en développement dans les maladies bronchiques obstructives, mais la compréhension du mode d'action de ces thérapies sur le mucus demeure très incomplète.

Les propriétés viscoélastiques du mucus pulmonaire dépendent fortement de sa composition, à minima de la matière sèche. Le mucus pulmonaire est en effet un gel, constitué à 98% d'eau à l'état sain, proportion qui peut chuter jusqu'à 90% en condition pathologique. Ses propriétés élastiques proviennent essentiellement de mucines secrétées par les cellules épithéliales, qui forment un réseau tridimensionnel. A l'instar d'autres gels viscoélastiques, on s'attend à ce que l'élasticité du gel augmente avec la densité de ce réseau. L'hydratation proprement dite n'est pas le seul paramètre modifiant ces propriétés rhéologiques et structurales : la force ionique, mais surtout la présence d'ions calcium, de même que le pH peuvent également jouer un rôle important. Enfin, la production et le transport du mucus dans l'appareil bronchique demeurent des processus dynamiques : les mucines sont produites en continu, et des échanges compositionnels et thermiques se produisent entre la couche de mucus, l'air et l'épithélium. La capacité et la dynamique avec lesquelles le mucus peut être hydraté est à l'heure actuelle très peu connue, de même que, plus généralement, sa réponse dynamique à des sollicitations osmotiques.

Le principal objectif de cette thèse est de quantifier ces aspects dynamiques : comment, et avec quelle dynamique spatio-temporelle, le mucus peut-il se réhydrater ou au contraire s'assécher ? Comment ces variations compositionnelles (mucines, ions calcium, pH, ...) influencent-elles en continu ses propriétés rhéologiques et structurales ? La stratégie envisagée consistera à quantifier à l'échelle microscopique les propriétés rhéologiques locales du mucus, et à suivre leur évolution dans l'espace et dans le temps, à la suite des sollicitations osmotiques (mise en contact d'air sec ou humide, chaud ou froid, d'eau, de solutions tampons, de solutions de mucines, etc...). Nous étudierons aussi le couplage potentiel entre sollicitations mécaniques et osmotiques : sous une contrainte mécanique suffisante, le mucus s'écoule et nous cherchons à caractériser et à comprendre comment cela affecte les propriétés de transport et de transfert des solutés.

Pour ce faire, nous utiliserons des techniques de microrhéologie passives et/ou actives, disponibles au laboratoire, consistant respectivement à suivre par microscopie confocale rapide le mouvement de traceurs (fig. 1), ou à leur imposer un déplacement par une pince optique. Les sollicitations osmotiques seront réalisées grâce à des dispositifs microfluidiques que nous développerons spécifiquement et qui permettront un contrôle temporel de la sollicitation. Nous utiliserons différents types d'échantillons de mucus : des substituts mimétiques de mucus pulmonaires, des mucus produits par des épithélia reconstitués, mais également à terme des échantillons prélevés lors d'endoscopie sur des patients

souffrant d'obstruction des bronches. Ce dernier type d'échantillons sera testé en étroite collaboration avec le suivi médical de ces patients, ce qui permettra de tester l'action de différents traitements.

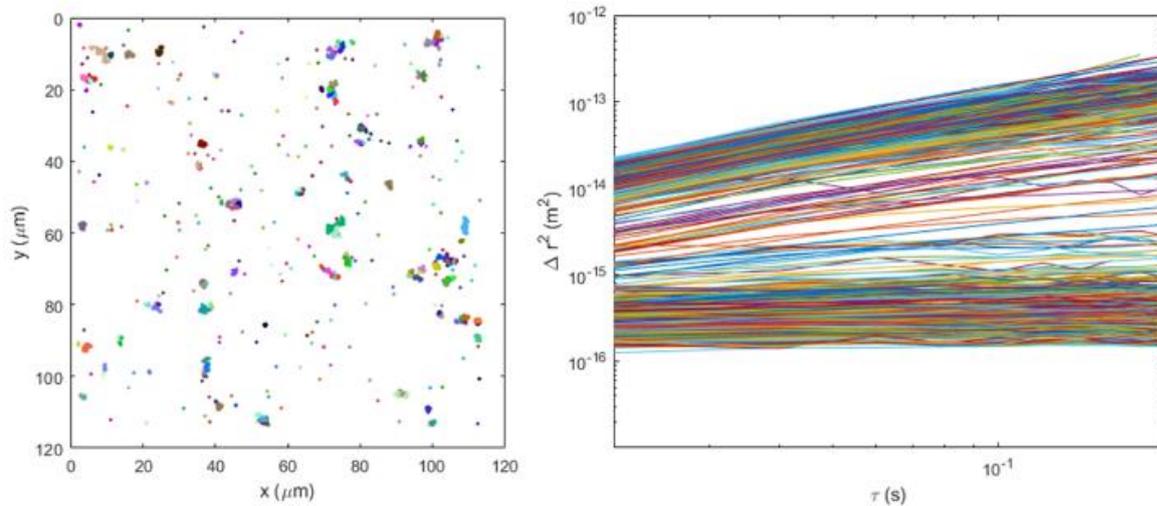


Fig. 1 – Suivi de particules micrométriques sous agitation thermique dans un échantillon de mucus et déplacement quadratique moyen correspondant.

La thèse se déroulera au Laboratoire de Rhéologie et procédés (LRP) de l'université de Grenoble, en collaboration avec le CHU de Grenoble. Elle sera dirigée par Hugues Bodiguel (professeur en mécanique des fluides), et co-encadrée par Bruno Degano (professeur en pneumologie). Elle s'inscrit dans projet d'envergure financé par l'ANR impliquant 6 partenaires en France, et visant à comprendre les propriétés de transport du mucus dans l'appareil bronchique. Parmi ces partenaires, le LRP collabore étroitement avec la société Rheonova, qui commercialise un rhéomètre dédié à la caractérisation de mucus à des fins de diagnostic médical, et qui participera à l'encadrement de la thèse.

Le-la doctorant·e recruté·e bénéficiera d'un contrat doctoral de 3 ans pour réaliser ses travaux de recherche.

Les candidat·e·s devront avoir une formation initiale solide en physique, physico-chimie ou mécanique des fluides. Par ailleurs, une expérience en microfluidique, microscopie ou rhéologie serait appréciée. Des connaissances en biologie sont un plus, sans que ce soit un caractère déterminant. Un fort goût pour l'expérimental est attendu pour cette thèse, accompagné de qualités de rigueur et de curiosité, et d'un bon relationnel.

Les candidatures sont à adresser par email à hugues.bodiguel@univ-grenoble-alpes.fr, accompagnées d'un CV et d'une lettre de motivation.