

 **Résumé du projet de thèse * :**

Ce projet de thèse interdisciplinaire porte sur la rhéologie des systèmes biologiques, en se concentrant sur le système digestif. Ce dernier présente la particularité de pouvoir transformer de fluides à rhéologie complexe, grâce à des interfaces actives et structurées à l'échelle microscopique (la muqueuse digestive).

Les phénomènes de transport et de mélange dans le système digestif contrôlent la libération et l'absorption des nutriments, le relargage de médicaments, ainsi que la dynamique bactérienne et son interaction avec le système immunitaire. Ces phénomènes de transports sont contrôlés par l'organisation spatio-temporelle de la motilité des muscles lisses. Cependant, le rôle des micro-structures de la muqueuse digestive et leur environnement rhéologique (mucus) sur les phénomènes de transport n'ont jamais été investigués expérimentalement. Le projet vise à identifier et comprendre ces phénomènes grâce à une approche expérimentale à l'interface de la mécanique des fluides complexes et de la physiologie digestive.

Le(a) doctorant(e) développera une approche combinant des méthodes expérimentales en physiologie digestive et en visualisation des écoulements complexes pour comprendre le rôle de la motilité dans les phénomènes de transport et de mélange à différentes échelles. Les résultats devraient fournir une base pour développer des modèles de digestion, de dynamique du microbiote et d'immunologie.

Le projet s'inscrit dans le cadre du projet TransportGut financé par l'ANR et associe trois laboratoires. Un séjour de plusieurs mois à l'Université d'Amsterdam est envisagé.

- **Summary of the thesis project * :**

This interdisciplinary thesis project is concerned with the rheology of biological systems, focusing on the digestive system. The digestive system is unique in that it is able to process fluids with complex rheology, thanks to active and structured interfaces on a microscopic scale (the digestive mucosa).

Transport and mixing phenomena in the digestive system control the release and absorption of nutrients, the release of drugs, as well as bacterial dynamics and their interaction with the immune system. These transport phenomena are controlled by the spatio-temporal organization of smooth muscle motility. However, the role of digestive mucosa micro-structures and its rheological environment on transport phenomena has never been investigated experimentally. The project aims to identify and understand these phenomena using an experimental approach at the interface of complex fluid mechanics and digestive physiology.

This PhD aims to develop an approach combining experimental methods in digestive physiology and the visualization of complex flows to understand the role of motility in transport and mixing phenomena at different scales. The results should provide a basis for developing models of digestion, microbiota dynamics and immunology. A stay of several months at the University of Amsterdam is envisaged.

Thématique

Ce doctorat fortement interdisciplinaire concerne la rhéologie de systèmes biologiques. En particulier, il aborde le système digestif qui présente la particularité de transformer des fluides à rhéologie complexe grâce à des interfaces actives (la muqueuse) et structurées à l'échelle microscopique (villosités). Le processus physique de la digestion est encore très peu compris, alors que les phénomènes de transport dans le tube digestif sont au cœur de nombreux domaines de recherche.

Domaine

Les phénomènes de transport et de mélange dans le système digestif contrôlent la libération et l'absorption des nutriments, le relargage de médicaments mais aussi la dynamique bactérienne et son interaction avec le système immunologique. Cependant ces phénomènes sont encore très mal compris et caractérisés. Ce projet de thèse vise à identifier et comprendre ces phénomènes de transports grâce à une approche expérimentale à l'interface de la mécanique des fluides complexes et de la physiologie digestive.

La motilité des parois intestinales dans le tube digestif est à l'origine de la décomposition et du mélange des aliments. Des études sur la physiologie et la pathophysiologie gastro-intestinales sont en cours depuis des décennies. Une grande partie de notre compréhension de la motilité intestinale provient de recherches datant des années 1990 (Quigley et al., 1996 ; Husebye et al., 1999). Les approches de mesure modernes englobent une variété de méthodes, y compris l'imagerie in vivo (de Jonge et al., 2018 ; Bertoli et al., 2023), des expériences ex vivo/in vitro, des simulations numériques et la résolution analytique des équations de la dynamique des fluides (Lentle et de Loubens, 2015 ; Ahmad et al., 2022). La compréhension du transport hydrodynamique dans le tube digestif dû à la motilité intestinale est cruciale dans plusieurs domaines de recherche en sciences biologiques.

Dans les sciences pharmaceutiques et nutritionnelles, il est essentiel de comprendre et de décrire la façon dont les médicaments ou les nutriments sont digérés et absorbés pour prédire l'efficacité d'une intervention pharmacologique ou diététique. Si les processus (bio)chimiques impliqués dans ce système complexe sont bien compris, on en sait beaucoup moins sur les aspects physiques de la digestion, à savoir le mélange et la propulsion le long de l'intestin et l'influence de la motilité intestinale (Lentle et Janssen, 2011). Ce mélange actif est crucial pour que les processus digestifs se déroulent en un temps appréciable, en amenant les molécules cibles à proximité de l'épithélium intestinal où elles sont absorbées (Brayden et al., 2005).

En descendant le long du tube digestif, les nutriments qui échappent à l'absorption dans l'intestin grêle sont exposés à la population microbienne présente dans le gros intestin, c'est-à-dire le microbiote intestinal. Malgré les énormes progrès réalisés dans la caractérisation de la population microbienne, notre compréhension de la distribution spatiale de celle-ci n'en est encore qu'à ses balbutiements. Toutefois, avec les progrès des techniques expérimentales, une image spatiale plus détaillée commence à apparaître (McCallum et al., 2023). À cet égard, une description détaillée des phénomènes de transport dans le gros intestin permettrait de mieux comprendre l'effet physiologique de certaines interventions alimentaires (par exemple, la consommation de fibres) ainsi que la dynamique des changements microbiens tout au long du côlon (Prochazkova et al., 2022).

Pour tous ces domaines, une compréhension pratique est nécessaire : si une molécule ou une particule d'une taille donnée (ingérée ou sécrétée) circule dans le tube digestif, quelle sera sa trajectoire ? Quand entrera-t-elle en contact avec l'épithélium et avec d'autres composants du digesta (par exemple, enzymes digestives, microbes) ?

Objectifs

Malgré le rôle majeur et central joué par la motilité intestinale et les écoulements complexes au sein du système digestif dans de nombreux domaines de recherche, notre compréhension des mécanismes physiques de la digestion est encore limitée.

Dans ce contexte, l'objectif de ce doctorat est de développer une approche couplant les méthodes expérimentales en physiologie digestive et en visualisation d'écoulements complexes afin de comprendre le rôle de la motilité sur les phénomènes de transports et de mélanges aux échelles macro (organe) et microscopiques (villosités). Ces résultats pourront servir également de base aux collègues d'autres disciplines pour développer des modèles de digestion de l'aliment, d'organisation dynamique du microbiote ou encore en immunologie.

Contexte * :

Le doctorat s'inscrit dans la continuité du projet TransportGut financé par l'ANR (<https://anr.fr/Project-ANR-21-CE45-0015>, 2022-2026). Ce projet associe 3 laboratoires : le Laboratoire Rhéologie et Procédés (expertise en mécanique des fluides complexes et matière molle), TIMC (expertise en physiologie) et le laboratoire Jean Perrin (expertise en biophysique). Des échanges réguliers seront mis en place avec ces laboratoires qui apporteront leurs expertises et leurs soutiens respectifs. Les travaux seront réalisés à la fois au Laboratoire Rhéologie et Procédés (LRP) et au laboratoire TIMC sous la direction de Clément de Loubens et Stéphane Tanguy. Les deux laboratoires sont situés sur le campus universitaire de Grenoble. Le LRP est une unité mixte du CNRS et de l'université Grenoble-Alpes. Il mène des activités de recherche académique et partenariale dans le domaine de la rhéologie et des procédés, avec des applications dans des domaines d'activités variés tels que la santé, les procédés de synthèse et de mise en forme de matériaux, etc. Il comprend une soixantaine de membre dont la moitié sont des doctorants et des post-doctorants. Le laboratoire TIMC réunit scientifiques et cliniciens autour de l'utilisation de l'informatique et des mathématiques appliquées pour la compréhension et le contrôle des processus normaux et pathologiques en biologie et santé. TIMC compte environ 300 membres répartis sur 11 équipes de recherche, dont environ 160 personnels permanents. Le groupe de recherche multi-labo impliqué dans ce projet sur le site de Grenoble sera constitué de 2 chercheurs permanents, 2 doctorants et 1 post-doctorant.

Méthode :

Le/la Doctorant(e) développera des expérimentations pour suivre le transport de particules le long du tube digestif et aussi au plus proche de microstructures de la muqueuse intestinale. Pour cela, il/elle couplera des approches de (micro-) fluidique et des systèmes optiques afin d'instrumenter des expériences en physiologie digestive et décrire les écoulements dans le système digestif à l'échelle de l'organe mais également à l'échelle de structures actives de quelques centaines de micromètres (Yanez Martin et al., 2023, Puthumana Melepattu et al., 2022). Il collaborera avec l'équipe technique du LRP (<https://www.laboratoire-rheologie-et-procedes.fr>) pour le montage des expérimentations, qui seront ensuite réalisées au sein de l'équipe PRETA de TIMC (<https://www.timc.fr/preta>) sur des tissus intestinaux ex-vivo. Le/la Doctorant(e) bénéficiera des avancées obtenues durant les précédentes thèses concernant le banc expérimental et les méthodes d'analyse d'image et du signal.

Le/la Doctrant(e) expérimentera également les conditions de transport au proche de la muqueuse intestinale, région dans laquelle les propriétés rhéologiques du mucus intestinal jouent un rôle majeur. Pour cela, il/elle développera

des chambres micro-fluidiques permettant de stabiliser la muqueuse intestinale et de réaliser des mesures de micro-rhéologie à l'aide d'un microscope confocal rapide hébergé au LRP.

Par ailleurs, le/la Doctant(e) fera part de ses résultats à la communauté scientifique par des communications orales dans des congrès nationaux et internationaux et écrites dans des revues à comité de lecture.

Résultats attendus :

Par la mise en place de techniques expérimentales innovantes, ce doctorat devrait permettre de hiérarchiser les phénomènes de transports et de mélange dans le tube digestif et de les modéliser, selon les échelles d'intérêts et les objets (microparticules, macromolécules, etc.).

Références bibliographiques * :

Ahmad, F., Tanguy, S., Dubreuil, A., Magnin, A., Faucheron, J. L., & de Loubens, C. (2022). Flow simulations of rectal evacuation: towards a quantitative evaluation from video defaecography. *Interface Focus*, 12(6), 20220033.

Bertoli, D., Mark, E. B., Liao, D., Brock, C., Brock, B., Knop, F. K., ... & Drewes, A. M. (2023). Pan-alimentary assessment of motility, luminal content, and structures: An MRI-based framework. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 58(12), 1378-1390.

Brayden, D. J., Jepson, M. A., & Baird, A. W. (2005). Keynote review: intestinal Peyer's patch M cells and oral vaccine targeting. *Drug discovery today*, 10(17), 1145-1157.

De Jonge, C. S., Smout, A. J., Nederveen, A. J., & Stoker, J. (2018). Evaluation of gastrointestinal motility with MRI: Advances, challenges and opportunities. *Neurogastroenterology & Motility*, 30(1), e13257.

Husebye. (1999). The patterns of small bowel motility: physiology and implications in organic disease and functional disorders. *Neurogastroenterology & Motility*, 11(3), 141-161.

Quigley, E. M. (1996). Gastric and small intestinal motility in health and disease. *Gastroenterology Clinics*, 25(1), 113-145.

Lentle, R. G., & Janssen, P. W. (2011). *The physical processes of digestion*. Springer Science & Business Media.

Lentle, R. G., & De Loubens, C. (2015). A review of mixing and propulsion of chyme in the small intestine: fresh insights from new methods. *Journal of Comparative Physiology B*, 185(4), 369-387.

McCallum, G., & Tropini, C. (2023). The gut microbiota and its biogeography. *Nature Reviews Microbiology*, 1-14.

Procházková, N., Falony, G., Dragsted, L. O., Licht, T. R., Raes, J., & Roager, H. M. (2022). Advancing human gut microbiota research by considering gut transit time. *Gut*.

Puthumana Melepattu, M., & de Loubens, C. (2022). Steady streaming flow induced by active biological microstructures; application to small intestine villi. *Physics of Fluids*, 34(6).

Yanez Martin, D. I., Ahmad, F., Vernekar, R., Tanguy, S., & de Loubens, C. (2023, October). Imaging small intestinal motility at macro and micro scales. In 48th Congress of the Society of Biomechanics (Vol. 26, No. sup1, pp. S58-S59).

Conditions scientifiques matérielles (conditions de sécurité spécifiques) et financières du projet de recherche * :

Les expérimentations seront réalisées à la fois au LRP et à TIMC et bénéficiera à la fois des moyens expérimentaux avancés en rhéologie / matière molle / mécanique des fluides complexes et en physiologie du muscle lisse / expérimentation animale. Le/la Doctorant(e) devra suivre une formation en éthique de l'expérimentation animale au cours de la première année. Les recherches sont financées dans le cadre du projet ANR TransportGut (www.clementdeloubens.fr/transportgut.html).

Le poste se situe dans un secteur relevant de la protection du potentiel scientifique et technique (PPST), et nécessite donc, conformément à la réglementation, que votre arrivée soit autorisée par l'autorité compétente du MESR.

Ouverture Internationale :

Ce doctorat peut faire l'objet d'une aide à la « mobilité internationale sortante IDEX formation » afin que le/la doctorant(e) passe un séjour de 6 mois à l'Université d'Amsterdam dans le l'équipe de Pr. Sahar El Aidy (www.elaidylab.com) pour réaliser des expérimentations concernant l'inter-régulation entre le microbiote intestinal, la motilité et le transport.

Collaborations envisagées :

La/la Doctorant(e) collaborera avec l'équipe de chercheurs, doctorants et post-doctorants du projet TransportGut (LRP, TIMC, Laboratoire Jean Perrin) avec des compétences couvrant également la modélisation numérique et biophysique. Il est également envisageable de collaborer avec des collègues grenoblois pour réaliser de l'imagerie in vivo.

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,... * :

Les travaux ont vocation à être publiés dans des revues à l'interface de la physique et de la biologie (Scientific report, Journal of the Royal Society Interface, Proceedings of the National Academy of Sciences), en mécanique des fluides (Physical Review of Fluids) et matière molle (Soft Matter). Ils devront aussi faire l'objet de présentations dans des

 **Profil et compétences recherchées* :**

Les compétences attendues sont :

- une expérience et des connaissances en mécanique des fluides, rhéologie et/ou physique de la matière molle ;
- savoir traiter des données : utilisation de Matlab / Python (ou équivalent), des notions de statistiques et de programmation ;
- un goût prononcé pour la recherche expérimentale : savoir mettre au point un dispositif expérimental, savoir utiliser après formation un instrument scientifique ;

- esprit de synthèse développé : savoir synthétiser les résultats et les observations afin de dégager des conclusions ;
- curiosité scientifique : interroger les observations et les résultats obtenus avec un esprit critique et au regard de la littérature scientifique ;
- compétences en communication scientifique (oral et écrit) : savoir rédiger un article scientifique, donner une conférence de niveau international.
- un intérêt pour la recherche transversale impliquant l'utilisation des connaissances en ingénierie pour la compréhension de mécanismes physiologiques est indispensable.

Diplôme demandé : Le/la candidat(e) doit être titulaire d'un Master 2 avec des compétences en mécanique des fluides, matière molle, procédés.



Profile and skills required* :

The skills expected are :

- experience and knowledge in fluid mechanics, rheology and/or soft matter physics;
- ability to process data: use of Matlab / Python (or equivalent), notions of statistics and programming;
- a strong taste for experimental research: ability to set up an experimental device, ability to use a scientific instrument after training;
- a well-developed ability to summarize results and observations in order to draw conclusions;
- scientific curiosity: questioning observations and results obtained with a critical mind and in the light of scientific literature;
- scientific communication skills (oral and written): ability to write a scientific article, give an international conference.
- an interest in cross-disciplinary research involving the use of engineering knowledge to understand physiological mechanisms is essential.

Diploma required: The candidate must hold a Master 2 with skills in fluid mechanics, soft matter and chemical engineering.

Niveau de français requis (aucun ou niveau de A1 à C2) : A1

Niveau d'anglais requis (aucun ou niveau de A1 à C2) : B2

Candidature en ligne du sujet sur le site ADUM* : OUI

Avez-vous un candidat et souhaitez-vous lui réserver ce projet ? OUI/NON