

Avis de Soutenance

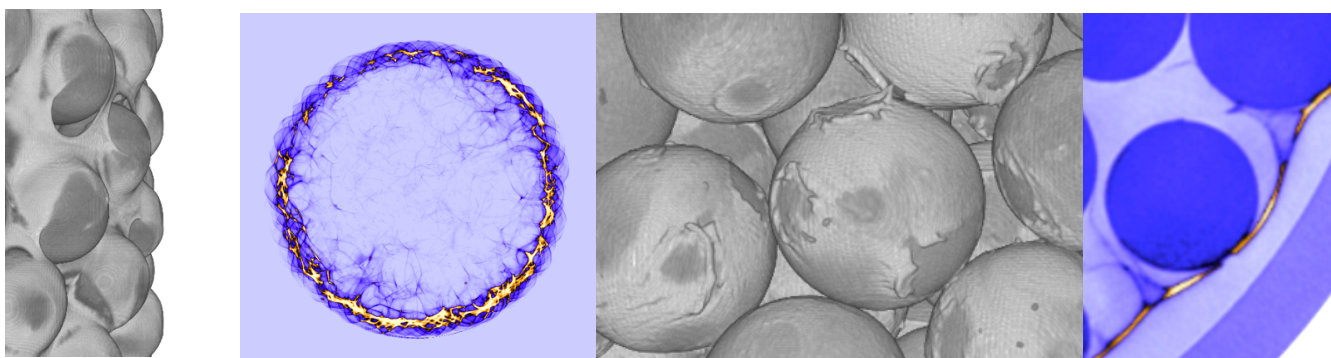
Madame Claire Beauchesne

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Etude expérimentale et modélisation multi-échelles de la croissance tissulaire dans un bioréacteur à perfusion : Application à l'ingénierie tissulaire osseuse

dirigés par Monsieur Benoît Goyeau
et co-encadrés par Monsieur Bertrand David

Le **mercredi 6 novembre** à 10h30
A CentraleSupélec, 3 rue Joliot-Curie, 91192 Gif-sur-Yvette Cedex
Amphithéâtre Joël Rousseau (Bâtiment Bouygues)



Composition du jury

Mme. Azita AHMADI
M. Fabrice GOLFIER
M. Yohan DAVIT
M. Patrick PERRÉ
M. Bertrand DAVID
M. Benoît GOYEAU
M. Benoît LADOUX

Professeur des Universités, Arts et Métiers ParisTech (I2M)
Maître de conférences HDR, Université de Lorraine (GeoRessources)
Chargé de recherche CNRS, Université de Toulouse (IMFT)
Professeur, CentraleSupélec (LGPM)
Chargé de recherche CNRS HDR, CentraleSupélec (MSSMat)
Professeur des Universités, CentraleSupélec (EM2C)
Directeur de recherche CNRS, Université Paris-Diderot (IJM)

Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Co-encadrant
Directeur de thèse
Invité

Titre : Étude expérimentale et modélisation multi-échelles de la croissance tissulaire dans un bioréacteur à perfusion : application à l'ingénierie tissulaire osseuse

Mots clés : Ingénierie tissulaire, Bioréacteur à perfusion, Croissance tissulaire, Métabolisme cellulaire, Transports en milieux poreux, Prise de moyenne volumique

Résumé :

Des substituts osseux sont souvent nécessaires dans un grand nombre d'applications cliniques pour le traitement de larges défauts osseux, dus au vieillissement ou découlant d'une pathologie ou d'un traumatisme. Le traitement actuel de référence, la greffe autologue, présente un certain nombre de limitations telles que des risques d'infection ou des volumes osseux limités. L'ingénierie tissulaire osseuse intervient dans ce contexte comme une solution alternative très prometteuse. Elle permet la production de tissus osseux en intensifiant la prolifération de cellules autologues ostéo-compétentes et la croissance tissulaire sur un support biocompatible et ostéoinducteur. Les bioréacteurs à perfusion ont prouvé leur efficacité : ils améliorent le transport d'espèces, comme les nutriments et les déchets, et stimulent la prolifération et la différenciation cellulaire. En effet, la contrainte de cisaillement générée par l'écoulement stimule mécaniquement les cellules qui modifient leur comportement, notamment en termes de prolifération et de différenciation. Ces bioréacteurs souffrent cependant de leur conception empirique. Pour être en mesure de produire les importants volumes osseux que demandent certaines applications cliniques, il est à présent primordial d'optimiser le design des bioréacteurs et d'être en mesure de prédire la prolifération tissulaire.

L'objectif de cette thèse est d'étudier et de proposer un modèle de croissance tissulaire et prolifération cellulaire à l'échelle du bioréacteur. En particulier, il s'agit de comprendre l'impact de l'écoulement sur la formation du tissu. Pour cela, une double approche de modélisation et d'expérimentation a été adoptée.

Des expériences de culture cellulaire en bioréacteur ont été menées pour différents débits de perfusion de milieu de culture dans un bioréacteur dont le support consiste en un empilement de billes. La phase cellulaire est visualisée en trois dimensions par microtomographie aux rayons X. Les résultats, interprétés au regard de simulations numériques d'écoulement, ont permis de mettre au jour deux points clés : la prolifération préférentielle des cellules près des parois du bioréacteur comme conséquence de l'hétérogénéité du support, et l'évolution de la morphologie du tissu en fonction du temps de culture.

A partir de ces résultats expérimentaux, un modèle prédisant le devenir des cellules ainsi que la croissance tissulaire à l'échelle du bioréacteur est proposé. Puisque de multiples longueurs et temps caractéristiques entrent en jeu dans les phénomènes de croissance tissulaire, l'aspect multi-échelles de problème est pris en considération. Ce dernier comporte quatre niveaux : les échelles intracellulaire, de la cellule, du tissu et enfin du bioréacteur. Les procédures d'homogénéisation de quantité de mouvement et de transport d'espèces sont menées à bien grâce à la méthode de prise de moyenne volumique. Deux principales contributions sont apportées. Premièrement, le modèle s'attache à prédire la prolifération ou la mort cellulaire en fonction des champs de concentration de nutriments tout en prenant en compte les capacités métaboliques adaptatives des cellules. Deux changements d'échelles opérés de l'échelle intracellulaire à l'échelle du tissu mènent à la prédiction de l'apparition de régions nécrotiques au sein du tissu. Deuxièmement, la croissance tissulaire est modélisée au regard des dernières observations expérimentales décrivant la formation du tissu par apposition à l'interface du tissu et du milieu de culture. Une description locale du transport de cellules est proposée à l'échelle du tissu et son homogénéisation à l'échelle du bioréacteur permet la détermination de l'équation macroscopique de transport de cellules ainsi que de la croissance tissulaire. Somme toute, ce modèle offre la possibilité de prédire l'évolution du volume de tissu produit au sein du bioréacteur ainsi que de la densité de cellules au cours du temps.

