

Avis de Soutenance

Madame Albane CARRE

Ingénierie biomédicale

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés

Vers un modèle 3D de tissu bronchique in vitro : caractérisation à haut débit de cultures multicellulaires et fabrication de tissus biomimétiques structurés par bioimpression 3D

dirigés par Madame Emma PETIOT

Soutenance prévue le **vendredi 28 novembre 2025** à 13h30

Lieu : Université Lyon 1 Bâtiment Lederer Amphithéâtre Lederer 1 rue Victor Grignard 69100

Villeurbanne

Salle :

Composition du jury proposé

Mme Emma PETIOT	CNRS Lyon	Co-directrice de thèse
Mme Isabelle DUPIN	Université de Bordeaux	Rapporteuse
M. Colin MCGUCKIN	CTIBiotech Meyzieu	Rapporteur
Mme Karen MOREAU	Université Lyon 1	Co-encadrante de thèse
Mme Fabienne ARCHER	INRAE Lyon	Co-encadrante de thèse
M. Adrien NAVEAU	Université de Bordeaux	Examineur
M. Christian PELLEVOISIN	MatTek Life Sciences Ashland Etats-Unis	Examineur
M. Ulrich VALCOURT	Université Lyon 1	Examineur

Mots-clés : Tissu épithélial bronchique, modèle 3D, bioimpression, criblage milieu de culture, méthodologie,

Résumé :

Les maladies respiratoires représentent un fardeau majeur de santé publique mondiale. Des pathologies telles que l'asthme, la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), les infections pulmonaires bactériennes ou virales et l'exposition aux particules atmosphériques sont responsables de niveaux élevés de morbidité et de mortalité (Étude sur la charge mondiale de morbidité, Organisation mondiale de la Santé, 2019). Les modèles in vitro bidimensionnels (2D) traditionnels constituent une première approche utile pour étudier ces maladies et développer des traitements ciblés. Cependant, leur capacité à reproduire fidèlement la complexité structurelle et fonctionnelle des tissus pulmonaires reste limitée. Dans ce contexte, la biofabrication biomimétique, notamment par bio-impression tridimensionnelle (3D), apparaît comme une technologie prometteuse pour générer des modèles tissulaires fonctionnels. Mon projet de doctorat vise à approfondir la compréhension des critères clés requis pour la reconstruction in vitro d'un tissu bronchique multicellulaire structuré et fonctionnel par bio-impression 3D. Dans le premier axe du projet, j'ai contribué au développement d'une méthodologie innovante de criblage à haut débit pour

les milieux de culture dans des systèmes de co-culture 2D multicellulaires. Un insert personnalisé a été conçu pour permettre la co-culture simultanée, mais spatialement séparée, de trois types cellulaires différents. Ce dispositif, associé à un système automatisé de suivi de la croissance cellulaire et d'analyse indépendante du comportement de chaque type cellulaire, a permis de tester 40 combinaisons cellules-milieux en quelques mois. Cette méthodologie a révélé des réponses spécifiques à chaque type cellulaire et a permis d'identifier les conditions de co-culture optimales pour le modèle bronchique. Dans le deuxième axe, j'ai validé la fabrication d'un modèle in vitro complexe de tissu épithélial bronchique par bio-impression 3D. Ce modèle comprend un compartiment stromal imprimé par micro-extrusion, incorporant des fibroblastes pulmonaires humains primaires et des cellules endothéliales, puisensemencé avec des cellules épithéliales bronchiques humaines. La contrainte mécanique induite par l'impression 3D sur les cellules stromales a été évaluée, et les conditions de culture ont été ajustées pour favoriser le remodelage de l'hydrogel et la synthèse de la matrice extracellulaire (MEC), essentielles à l'adhésion et à l'expansion des cellules épithéliales. Deux variantes de modèles ont été explorées : l'une utilisant des lignées cellulaires Calu-3, sélectionnées comme modèle d'optimisation, et l'autre utilisant des cellules épithéliales primaires humaines des voies respiratoires (hAEC), dans le but de les différencier in situ afin de reproduire les multiples fonctionnalités du tissu natif (sécrétion de mucus, ciliation, fonction barrière). De plus, une seconde technologie d'impression (impression par jet d'encre) a été testée pour le dépôt contrôlé de la lignée cellulaire épithéliale Calu-3. Ces résultats soulignent le potentiel de la bio-impression 3D pour la création de modèles bronchiques in vitro avancés, qui pourraient servir de plateformes biologiquement pertinentes pour l'étude des agents pathogènes, le criblage de composés thérapeutiques et la réalisation d'évaluations de l'exposition environnementale en recherche respiratoire. Ce projet a été financé par la Fondation VLM, l'Agence nationale de la recherche (ANR) et le programme ShapeMed Print@Lung. Il a été co-encadré par le Dr Emma PETIOT de l'ICBMS (équipe GEMBAS, plateforme 3d.FAB), spécialisée en bio-impression pour l'ingénierie tissulaire in vitro; Dr Fabienne ARCHER de l'IVPC (équipe iWAYS), experte en culture cellulaire pulmonaire primaire et en réponses aux infections virales; et le Professeur Karen MOREAU du CIRI (équipe Staph), connue pour ses travaux sur les co-infections pulmonaires impliquant *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*.