Élaboration de modèle 3D par bio-impression pour le suivi des propriétés mécaniques de la matrice extracellulaire : application à l’ostéogenèse imparfaite

# Résumé

L’ostéogenèse imparfaite (OI), est une maladie rare causée par une mutation génétique portée par un des gènes qui encodent le collagène de type I. Elle est caractérisée par une fragilité accrue des os. Bien que la peau soit également riche en collagène I, les effets des mutations responsables de l’OI semblent mineurs sur cet organe. Ces travaux de thèse s’inscrivent dans un projet consistant à établir un lien entre les effets de l’ostéogenèse imparfaite sur les tissus osseux et dermiques. Cette étude a nécessité de décrire ces tissus d’un point de vue biomécanique et de leur physiologie cellulaire.

Ce travail propose donc de développer des modèles d’étude *in vitro* en trois dimensions pour les tissus osseux et cutanés. En effet, cette étape est nécessaire à la compréhension du lien os-peau dans le cas de l’OI. Nous avons ainsi pu déterminer les propriétés mécaniques et structurales optimales de construit bio-imprimés pour permettre le développement de modèles de tissu osseux et de derme *in vitro*. La génération de ces modèles a également nécessité d’adapter les méthodes de caractérisation biomécanique existantes pour les explants aux spécificités de nos nouveaux modèles. Nous avons montré que l’essai d’indentation permettait de mesurer à la fois les propriétés élastiques et viscoélastiques des construits bio-imprimés. Nous avons également quantifié les forces de traction générées par les cellules et responsables de la contraction macroscopique des construits. Dans une dernière partie, les stratégies utilisées pour produire des modèles cellulaires OI ont été présentées. Les modèles de tissu osseux et de derme produits dans le cadre de ces travaux pourront donc servir à étudier l’OI, mais également d’autres pathologies du collagène I telle que l’ostéoporose.

Mots clés : collagène I, bio-impression, os, derme, ingénierie tissulaire, indentation, biomécanique, ostéogenèse imparfaite, module d’élasticité, viscoélasticité, force de traction

# Abstract

Osteogenesis imperfecta (OI) is a rare disease caused by a genetic mutation carried by one of the genes that encode type I collagen. It is characterized by increased bone fragility. Although skin is also rich in collagen I, the effects of the mutations responsible for OI appear to be minor on this organ. This thesis work is part of a project consisting in establishing a link between the effects of osteogenesis imperfecta on bone and dermal tissues. This study required to describe these tissues from a biomechanical point of view and their cellular physiology.

This work therefore offers to develop *in vitro* models in three dimensions for bone and skin tissue. Indeed, this step is necessary to understand the bone-skin link in the case of OI. We were thus able to determine the optimal mechanical and structural properties of bio-printed constructs to allow the development of models of bone tissue and dermis *in vitro*. The generation of these models also required adapting existing biomechanical characterization methods for explants to the specificities of our new models. We showed that indentation test can measure both elastic and viscoelastic properties of bioprinted constructs. We also quantified the traction forces generated by the cells and responsible for the macroscopic contraction of the constructs. In a last part, the strategies used to produce OI cell models were presented. The models of bone tissue and dermis produced within the framework of this work could therefore be used to study OI, but also other pathologies of collagen I such as osteoporosis.

Keywords : collagen I, bioprinting, bone, dermis, tissue engineering, indentation, biomechanics, ostegenesis imperfecta, Young’s modulus, viscoelasticity, traction force