

Séchage de plaquettes par lyophilisation

Stage de Master avec poursuite en Thèse

Contexte

Le centre de transfusion sanguine des armées rencontre un défi majeur face à une pénurie critique de plaquettes, accentuée par leur durée de conservation limitée et des contraintes sévères de stockage, rendant impossible leur mise à disposition sur le terrain au plus près du blessé dans la prise en charge très précoce du choc hémorragique. Il devient donc impératif de trouver des alternatives à la préservation des plaquettes.

Sujet de l'étude

Ce projet vise à développer une formulation sèche de plaquettes. Ce produit innovant présente l'avantage d'être plus stable, d'augmenter la durée de vie des plaquettes et d'être plus facilement transportable (pas de contrainte de température). La technologie de séchage retenue est la lyophilisation, couramment utilisée dans l'industrie. Elle permet de sécher des échantillons thermosensibles à basse température, afin de préserver leurs propriétés (physiques, chimiques et biologiques). Elle se déroule classiquement en 3 étapes : la congélation où la phase aqueuse est cristallisée, le séchage primaire sous vide qui consiste à sublimer les cristaux de glace en chauffant progressivement l'échantillon puis le séchage secondaire qui permet, sous un vide encore plus poussé, de désorber l'eau piégée en surface. Chaque étape joue un rôle important sur les propriétés du produit fini.

Des premiers essais réalisés en laboratoire ont permis de montrer la faisabilité du procédé : des solutions contenant les plaquettes et des excipients (cryo et lyoprotecteurs) ont été congelées par prilling (technique qui génère des sphères par congélation rapide dans l'azote liquide). Les billes ont ensuite été séchées par lyophilisation pendant 48h. La caractérisation des lyophilisats a permis de montrer des propriétés de reconstitution très prometteuses pour certaines formulations.

La méthodologie de ce travail sera découpée en trois volets :

- le développement de formulations adaptées : une étude par plan d'expériences pourra permettre de déterminer l'influence de chaque excipient sur les propriétés finales des poudres ;
- l'optimisation de l'étape de lyophilisation : elle comprendra la caractérisation thermique des formulations (T de collapse, de transition vitreuse, de congélation) et l'étude des paramètres opératoires (durée, température, pression) de la lyophilisation sur la qualité des poudres. Une étude approfondie sera notamment portée sur l'étape de congélation afin d'évaluer les avantages du prilling, conduisant à des perles lyophilisées au regard des formes traditionnelles de lyophilisat ;
- la caractérisation des poudres pour déterminer la qualité des produits finis (apparence, humidité, concentration des protéines). Des techniques plus poussées pourront également être utilisées pour aider à la compréhension des phénomènes.

Laboratoire d'Accueil /encadrement

Le travail se déroulera au laboratoire d'Automatique, de Génie des Procédés et de Génie Pharmaceutique de l'université Lyon1 (<https://lagepp.univ-lyon1.fr/>) et au Centre de Transfusion Sanguine des Armées à Clamart.

La première partie de l'étude démarrera dans le cadre d'un sujet de stage de niveau master2. Elle se poursuivra ensuite dans le cadre d'une thèse pendant 3 ans sous réserve de l'obtention du financement de la thèse.

Profil recherché :

Le (la) candidat(e) de niveau bac+5 (M2 ou ingénieur) aura une formation initiale en chimie ou en ingénierie de la santé. Un diplôme en préparation en Pharmacie serait un plus.

Le candidat devra être motivé pour poursuivre sa formation en thèse.

Pour postuler :

Lettre de motivation + CV + notes de niveau bac+4 et bac+5 à
nadira.frescaline@intradef.gouv.fr et claudia.cogne@univ-lyon1.fr