

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **19 décembre 2024**

Nom de famille et prénom de l'auteur. e : **Madame Benjamine LAPRAS**

Titre de la thèse : Rationalisation de la purification, de la formulation et du conditionnement de suspensions thérapeutiques de bactériophages anti-Staphylococcus à usage humain

Résumé



Des défis pharmacotechniques liés à la diversité des bactériophages (phages) persistent pour développer la phagothérapie, qui utilise ces virus spécifiques des bactéries. Produits par amplification sur une souche bactérienne, les lysats phagiques doivent être purifiés. Ce travail a pour objectif de rationaliser un procédé de purification, une formulation et un conditionnement, applicables à plusieurs phages, préservant leur stabilité. Les premières et deuxièmes parties présentent les concepts théoriques appuyant la rationalisation : structure et physico-chimie des phages et des impuretés, thermodynamique régissant la stabilité des suspensions. La troisième partie rationalise un procédé de purification, selon un guide de sélection des opérations. Une filtration frontale, puis tangentielle suivie d'une ultrafiltration par centrifugation, sans adjuvant toxique, sous contrôle de la taille et concentration particulaire par microscopie à lumière interférométrique, permettent l'obtention rapide de phages anti-Staphylococcus aureus (myovirus et podovirus, $>10^8$ PFU/mL) de qualité pharmaceutique. Puis, une formulation (tampon phosphate salin avec un surfactant supérieur à sa concentration micellaire critique), stabilise les suspensions phagiques en flacons en verre de type I (14 j en agitation ; au moins un an en statique à 5 °C, 7 ans en prédictif) en diminuant l'agrégation et l'adsorption. Cette thèse propose une méthodologie fondée sur des concepts théoriques pour purifier et stabiliser des phages à usage pharmaceutique, répondant ainsi aux défis pharmacotechniques. Elle utilise des technologies innovantes (microscopie à lumière interférométrique, méthode semi-prédictive PREDISTAB), accélérant et sécurisant le développement.

Mots-clés : Phagothérapie, Suspension colloïdale, Stabilité, Antibiorésistance, Biothérapies