

BYORNA SAS

Tuteur(s) / Supervisor(s) : David DELVAILLE

Développement de procédés industrialisables de purification de nanoparticules et ARN à partir de levures

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

ARN / nanoparticules / levure / lyse cellulaire / purification / analytique

Myriam
AHADDOUCH

CP Cbi

Depuis la pandémie de Covid-19, les thérapies à base d'ARN messager se sont imposées comme une innovation thérapeutique majeure. Cette molécule ouvre de nouvelles possibilités thérapeutiques pour les maladies infectieuses, les maladies génétiques rares et les cancers. L'ARN messager administré aux patients permet la synthèse d'une protéine thérapeutique fonctionnelle qui permet de lutter contre la maladie. La production de cet ARN est aujourd'hui réalisée par transcription in vitro (IVT). Il s'agit d'une réaction enzymatique avec une ARN polymérase qui permet de synthétiser une molécule d'ARN à partir d'une matrice ADN. Le procédé est rapide et productif mais représente un coût élevé et n'est pas adapté aux doses élevées répétées et à la synthèse d'ARN long. C'est dans ce contexte que bYoRNA se distingue par une approche innovante visant à s'affranchir des limites posées par l'IVT. bYoRNA développe une solution de production d'ARN eucaryote à partir de la levure. Cette production en levure représente un avantage majeur car le procédé de fermentation est maîtrisé et largement répandu. De plus, l'ARN produit par la cellule s'associe à un agrégat protéique spécifique qui le protège de la dégradation par les RNases. Mon rôle au sein de bYoRNA est de développer des procédés de purification de ces nanoparticules et d'ARN à partir de levures. L'objectif est de mettre au point une stratégie robuste, industrialisable et adaptée à différents types d'ARN. L'objectif de ce stage consiste à développer une étape de lyse cellulaire industrialisable, notamment en travaillant sur le type de lyse, les conditions de lyse et les tampons utilisés afin de limiter au maximum la dégradation des objets à purifier (nanoparticules et ARN). La suite du stage porte sur la purification de l'ARN et de sa capsule protéique à partir du lysat. Enfin, une partie importante du projet a été portée sur l'identification et le développement de méthodes analytiques innovantes permettant d'analyser le produit purifié.

PESSAC • FRANCE

06/10/2025 → 02/10/2026

Development of scalable RNA and nanoparticles purification process from yeast cells

Détruit après soutenance par le rapporteur

RNA / nanoparticles / yeast / cellular lysis / purification / analytics

Ever since the Covid-19 outbreak, mRNA therapies have emerged as a major therapeutic innovation. This molecule opens up new therapeutic possibilities for infectious diseases, rare genetic diseases and cancers. The mRNA administered to the patient is used by the cells to synthesize a functional therapeutic protein to treat the disease. Nowadays, RNA is produced by in vitro transcription (IVT). It is an enzymatic reaction using an RNA polymerase that synthesizes the RNA by using a DNA matrix. The process is fast and productive but highly costly. Moreover, it is not adapted to either high and repeated doses or the synthesis of long RNA. It is within this context that bYoRNA came up with an innovative approach to overcome the limitations related to IVT. bYoRNA develops a solution to produce eucaryotic RNA from yeast cells. This production in yeast represents a major advantage, for the fermentation process is well known and established. Furthermore, the RNA synthesized by the cells associates itself with a specific protein aggregate that protects it from degradation by RNases. My role within bYoRNA is to develop purification processes of the RNA and these nanoparticles from yeast cells. The goal is to establish a strategy which is robust, scalable and adapted to different types of RNA. My internship consists in developing a scalable cellular lysis step, by working on the lysis technology, the lysis parameters, and the buffers used as well without impacting the quality of targeted materials (nanoparticles and RNA). The following step is the purification of the RNA and/or the protein capsid from the cell lysate. Finally, a major part of the project is the identification and the development of innovative analytical methods in order to assess and analyze the purified product.

SANOFI AVENTIS RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Maud LEONETTI

Etude in vitro de la migration des différentes populations de Natural Killer dans le microenvironnement tumoral du cancer du poumon

Rapport confidentiel
Soutenance non confidentielle

Culture cellulaire/ cytométrie en flux/ immunophénotypage/ analyse non supervisée/ essais de migration

Le cancer du poumon non à petites cellules (NSCLC) représente environ 85 % des cancers pulmonaires et demeure une cause majeure de mortalité dans le monde. Malgré les avancées des thérapies ciblées et des immunothérapies, leur efficacité reste limitée par le microenvironnement tumoral (TME), qui influence fortement l'infiltration et la fonction des cellules immunitaires. Parmi celles-ci, les cellules Natural Killer (NK) jouent un rôle clé dans l'immunité antitumorale, mais présentent dans le NSCLC une activité cytotoxique réduite et une faible infiltration tumorale. Mon projet chez Sanofi, vise à étudier les mécanismes contrôlant le recrutement et la localisation des cellules NK dans le TME du NSCLC, en se concentrant sur les axes chimiokines-récepteurs impliqués dans leur migration. Ce travail s'appuie sur des données de transcriptomique spatiale d'un doctorant, montrant une distribution spécifique de différentes sous-populations de cellules NK au sein de la tumeur. Afin de modéliser ces phénomènes, des cultures in vitro ont été développées pour induire un phénotype de cellules NK résidentes tissulaires (trNK) à l'aide d'IL-15 et de TGF- β . Ces cellules ont été caractérisées par cytométrie en flux à partir de marqueurs de résidence tissulaire (CD103, CD49a) et de récepteurs aux chimiokines. Des essais de migration sur système Transwell ont ensuite permis d'évaluer leur réponse à différents signaux chimiokines, notamment l'axe CCL19/CCL21-CCR7. L'analyse des données par cytométrie multiparamétrique et clustering non supervisé vise à identifier les sous-populations de cellules NK présentant des capacités migratoires distinctes. Les résultats préliminaires montrent une induction efficace du phénotype trNK sous l'effet du TGF- β . Ce projet contribuera à une meilleure compréhension des mécanismes régissant la distribution des cellules NK dans les tumeurs pulmonaires et pourrait favoriser le développement de nouvelles stratégies d'immunothérapie.

VITRY SUR SEINE • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

In vitro investigation of the migration of distinct Natural Killer cell subsets within the lung cancer tumor microenvironment.

Détruit après soutenance par le rapporteur

Cell culture/ flow cytometry/ immunophenotyping/ unsupervised analysis/ migration assays in vitro

Non-small cell lung cancer (NSCLC) accounts for approximately 85% of all lung cancer cases and remains a leading cause of cancer-related mortality worldwide. Despite significant advances in targeted therapies and immunotherapies, their efficacy is still limited by the tumor microenvironment (TME), which strongly influences the infiltration and function of immune cells. Among these, Natural Killer (NK) cells play a critical role in antitumor immunity; however, in NSCLC, they exhibit reduced cytotoxic activity and poor tumor infiltration. My project at Sanofi aims to investigate the mechanisms regulating NK cell recruitment and localization within the NSCLC tumor microenvironment, with a particular focus on the chemokine-receptor axes involved in NK cell migration. This work builds on spatial transcriptomics data generated by a PhD student, which revealed a specific distribution of distinct NK cell subsets within tumor tissues. To model these phenomena, in vitro culture systems were developed to induce a tissue-resident NK (trNK) cell phenotype using IL-15 and TGF- β . These cells were characterized by flow cytometry based on the expression of tissue residency markers (CD103 and CD49a) and chemokine receptors. Transwell migration assays were subsequently performed to evaluate their response to different chemokine signals, with particular emphasis on the CCL19/CCL21-CCR7 axis. Multiparametric flow cytometry data analysis combined with unsupervised clustering approaches is being used to identify NK cell subsets displaying distinct migratory capacities. Preliminary results demonstrate efficient induction of a trNK phenotype following TGF- β stimulation. This project will contribute to a better understanding of the mechanisms governing NK cell distribution within lung tumors and may support the development of novel immunotherapeutic strategies.

Laura
AHLSTRÖM

CP

PHARMACIE CENTRALE DES ARMEES

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Florence JARZUEL

Projet d'intégration d'une laveustunnel sur une ligne de production d'ampoules

Rapport non confidentiel
Soutenance non confidentielle

Projet / laveustunnel / médicament injectable / production / armée / ampoules

Ce projet de fin d'études a été réalisé au sein de la Pharmacie centrale des armées (PCA), établissement pharmaceutique industriel chargé de la fabrication de médicaments répondant aux besoins spécifiques des forces armées, notamment dans le domaine des contre-mesures médicales face aux risques NRBC. Il porte sur l'intégration d'une nouvelle laveuse tunnel sur la ligne de fabrication d'ampoules injectables. La conduite de ce projet a mobilisé des compétences à la fois techniques, industrielles et réglementaires, caractéristiques d'une démarche d'ingénieur en environnement pharmaceutique. Elle a en effet nécessité l'analyse du besoin, la définition des exigences techniques, l'étude d'implantation de l'équipement dans les locaux, son raccordement aux utilités critiques, en particulier à la boucle d'eau pour préparations injectables (EPI), ainsi que la coordination des différentes étapes d'installation, de qualification et de mise en production. Ce travail a également conduit à mettre en œuvre une approche structurée de gestion des risques qualité, afin d'identifier les points critiques liés à l'équipement et à son intégration dans le procédé. Les qualifications ont permis de démontrer la conformité de l'installation, la maîtrise des paramètres opératoires et l'aptitude de l'équipement à remplir durablement la fonction attendue. Dans ce cadre, le projet illustre l'importance de la validation des choix techniques, de la maîtrise des changements et du maintien de l'état qualifié des systèmes dans un contexte de fabrication stérile. Ce projet met en évidence la valeur ajoutée d'une approche ingénieur appliquée à l'industrie pharmaceutique : avec la recherche d'amélioration continue de la performance industrielle. Les premiers résultats observés après mise en production montrent une amélioration des rendements et une réduction des casses d'ampoules, tandis qu'une augmentation de la taille des lots est actuellement à l'étude. Ce projet illustre ainsi comment l'intégration d'un nouvel équipement peut à la fois renforcer la robustesse d'un procédé pharmaceutique et ouvrir des perspectives concrètes d'optimisation industrielle.

Alexandre
AUBERTIN

FISA

FLEURY LES AUBRAIS • FRANCE

02/09/2024 → 31/08/2026

Integration of a Washedepyrogeneration Tunnel into an Ampoule Production Line

Remis à NT. Conservé pendant 3 ans

project / washedepyrogeneration tunnel / injectable drug / production / military / ampoules

This finyear project was carried out at the Pharmacie centrale des armées (PCA), a pharmaceutical manufacturing site responsible for producing medicines that meet the specific needs of the French armed forces, particularly in the field of medical countermeasures against CBRN risks. It focuses on the integration of a new washedepyrogeneration tunnel into the injectable ampoule production line. Carrying out this project required technical, industrial and regulatory skills that are characteristic of an engineering approach in a pharmaceutical environment. It involved needs analysis, definition of technical requirements, assessment of equipment installation within the production area, connection to critical utilities, particularly the Water for Injection (WFI) loop, as well as coordination of the different stages of installation, qualification and production startup. This work also led to the implementation of a structured quality risk management approach in order to identify the critical points related to the equipment and its integration into the process. The qualification activities demonstrated installation compliance, control of operating parameters, and the equipment's ability to sustainably perform its intended function. In this context, the project illustrates the importance of validating technical choices, change control, and maintaining systems in a qualified state in a sterile manufacturing environment. This project highlights the added value of an engineering approach applied to the pharmaceutical industry, particularly through the continuous improvement of industrial performance. The first results observed after production startup show improved yields and a reduction in ampoule breakage, while an increase in batch size is currently under investigation. Overall, this project illustrates how the integration of new equipment can both strengthen the robustness of a pharmaceutical process and open up concrete opportunities for industrial optimization.

FERMENTALG

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Maxime JARRET

Développement de techniques de biologie moléculaire et de culture cellulaire

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Lipides/ Oméga-3/ OGM/ CRISPR-Cas9/ NHEJ

L'objectif de mon stage chez Fermentalg a été de développer et mettre au point des méthodes de mutagenèse dirigée dans une stratégie d'innovation et de veille scientifique, en particulier pour l'optimisation de souches oléagineuses. Ces souches présentent un fort potentiel industriel en raison de leur capacité à synthétiser des acides gras polyinsaturés oméga-3 (AGPI n-3). Elles sont notamment riches en acide docosahexaénoïque (DHA), un composé largement reconnu pour ses effets bénéfiques sur la santé humaine. En tant qu'AGPI à longue chaîne, ils interviennent dans plusieurs fonctions physiologiques essentielles, notamment le bon fonctionnement du cerveau, la protection du système cardiovasculaire et participent à la régulation des réponses inflammatoires de l'organisme. Bien que les huiles de poisson représentent la source alimentaire la plus importante d'oméga-3, leur exploitation soulève des préoccupations en matière de durabilité, notamment à cause de la surexploitation des ressources halieutiques et de la dégradation de l'environnement marin. Pour cette raison, Fermentalg se positionne aujourd'hui en tant qu'acteur majeur de la production et commercialisation d'oméga-3 par biotechnologie. Dans un souhait d'amélioration constante des souches oléagineuses, j'ai développé au cours de ce stage un ensemble de techniques de biologie moléculaire et de culture cellulaire dans le cadre de la modification génétique de souches. J'ai ainsi pu comprendre le métabolisme lipidique de différentes souches en mettant en oeuvre des approches d'ingénierie génétique : la technologie CRISPR-Cas9, la mutagenèse par NHEJ (Non-Homologous End-Joining), ainsi que la recombinaison homologue en insérant le marqueur de sélection de l'eGFP. Ces travaux s'inscrivent dans une approche d'ingénierie métabolique visant à élucider les voies impliquées dans le métabolisme lipidique des souches étudiées et à en moduler le fonctionnement.

LIBOURNE • FRANCE

30/03/2025 → 18/09/2026

Development of molecular biology and cell culture techniques

Détruit après soutenance par le rapporteur

Lipids/ Omega-3/ GMO/ CRISPR-Cas9/ NHEJ

My final-year project aimed to develop and set up directed mutagenesis methods as part of the company's global strategy for innovation and technological watch, particularly for the optimization of oleaginous strains. These strains are industrially interesting due to their high content of omega-3 polyunsaturated fatty acids (n-3 PUFAs), such as docosahexaenoic acid (DHA) which are widely documented for their extensive health benefits. These long-chain PUFAs play a crucial role in several essential physiological processes, including brain function, cardiovascular protection, and the regulation of inflammatory responses. Although fish oils are the most important dietary source of omega-3, their use raises sustainability concerns, particularly due to overfishing and the degradation of the marine environment. Consequently, Fermentalg has positioned itself as one of the major player in the production and commercialization of omega-3s derived by biotechnology. As part of the ongoing strain optimization efforts, my internship project involved the genetic engineering of oleaginous strains through the implementation of molecular biology and cell culture techniques. By leveraging CRISPR-Cas9, NHEJ-mediated mutagenesis, and homologous recombination, lipid metabolic pathways were investigated and reprogrammed within a metabolic engineering framework designed to enhance the understanding and optimization of strain metabolism.

Armony
BARCAVILLE

FISE Cbi

ROQUETTE FRERES

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Quentin BAILLEUL

Mise au point d'une méthode multiplexée pour l'analyse de l'effet anti-inflammatoire de composés d'origine végétale.

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Inflammation / cytométrie / multiplexage / biomarqueurs / pharmacologie

Certains composés d'origine naturelle, issus de la transformation enzymatique de polymères, suscitent un intérêt croissant en raison de leurs propriétés structurales et de leurs effets biologiques sur la réponse immunitaire. Dans un contexte où l'inflammation chronique est impliquée dans de nombreuses pathologies humaines, la recherche de nouvelles stratégies de modulation de l'inflammation constitue un enjeu majeur. Toutefois, les mécanismes d'action de ces composés demeurent encore partiellement caractérisés. L'objectif de cette étude était de développer une approche de quantification permettant l'analyse simultanée d'un large panel de biomarqueurs inflammatoires, afin d'évaluer les effets de composés d'intérêt sur la réponse immunitaire. Des cellules mononucléées du sang ont été stimulées pour induire une inflammation aiguë, puis l'efficacité des composés a été évaluée en comparaison à des références pharmacologiques. Les médiateurs solubles ont été quantifiés par une technologie de cytométrie en flux, complétée par des dosages ELISA ciblés. La stimulation induit une activation de la réponse immunitaire innée, caractérisée par une augmentation significative de cytokines pro-inflammatoires précoces ainsi que de médiateurs lipidiques associés à la phase aiguë. La détection concomitante de médiateurs régulateurs indique en parallèle l'activation précoce de mécanismes de rétrocontrôle. L'analyse de la viabilité met en évidence des profils de tolérance hétérogènes, les composés étudiés montrent globalement une meilleure tolérance que les traitements usuels. Ces résultats suggèrent une modulation fine et contextuelle de la réponse immunitaire, compatible avec une préservation des fonctions cellulaires. En conclusion, cette étude propose une approche robuste pour l'analyse de la réponse inflammatoire précoce. Les résultats soulignent le potentiel de composés d'origine naturelle comme modulateurs de l'inflammation et ouvrent des perspectives thérapeutiques.

LESTREM • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

Development of a multiplexed method for analyzing the anti-inflammatory effects of plant-derived compounds.

Détruit après soutenance par le rapporteur

Inflammation / flow cytometry / multiplexing / biomarkers / pharmacology

Some compounds of natural origin, derived from the enzymatic breakdown of polymers, are attracting growing interest due to their structural properties and their biological effects on the immune response. Given that chronic inflammation is implicated in many human diseases, the search for new strategies to modulate inflammation is a major challenge. However, the mechanisms of action of these compounds remain only partially characterized. The objective of this study was to develop a quantification approach enabling the simultaneous analysis of a broad panel of inflammatory biomarkers, in order to evaluate the effects of compounds of interest on the immune response. Mononuclear blood cells were stimulated to induce acute inflammation, and the efficacy of the compounds was then evaluated in comparison to pharmacological controls. Soluble mediators were quantified using flow cytometry technology, supplemented by targeted ELISA assays. Stimulation induces activation of the innate immune response, characterized by a significant increase in early pro-inflammatory cytokines as well as lipid mediators associated with the acute phase. The concurrent detection of regulatory mediators indicates, in parallel, the early activation of feedback control mechanisms. The tolerability analysis reveals heterogeneous tolerance profiles; overall, the compounds studied demonstrate better tolerability than standard treatments. These results suggest a fine-tuned and context-dependent modulation of the immune response, consistent with the preservation of cellular functions. To conclude, this study proposes a robust approach for analyzing the early inflammatory response. The results underscore the potential of naturally occurring compounds as modulators of inflammation and open up therapeutic prospects.

Louise
BARQ

CP

STEM GENOMICS SAS

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Juline VINCENT

Développement et optimisation d'un test de contrôle de la stabilité génétique par PCR digitale

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

PCR digitale / aneuploïdie / multiplexage / anomalies génétiques / contrôle qualité / fluorescence

Les cellules souches pluripotentes humaines sont largement utilisées à des fins de recherche voire de thérapie cellulaire lorsqu'elles sont différenciées. Cependant, leur culture représente un vrai défi puisque des anomalies génétiques émergent sous la pression des pratiques de culture cellulaire. L'objectif de mon stage au sein de l'entreprise Stem Genomics était de développer un test de contrôle qualité basée sur la technique de PCR digitale afin de montrer l'intégrité chromosomique des cultures cellulaires. Pour cela, le test repose sur la détection de 43 cibles à partir de 6 fluorophores, avec 2 cibles par fluorescence dans 8 puits différents. J'ai donc conçu des amorces et sondes PCR pour 15 de ces régions. J'ai réalisé leur design en veillant à leur spécificité, leur efficacité d'amplification et leur compatibilité en réaction multiplexe, pour permettre l'analyse simultanée de plusieurs cibles dans une même réaction. [CB2.1] J'ai ensuite travaillé sur l'optimisation des conditions PCR afin d'obtenir un système robuste et fiable. Cela passait par l'ajustement des concentrations en amorces et en sondes, qui jouent un rôle clé dans le multiplexage, et l'ajustement des paramètres de la PCR (Tm, nombre de cycle). [JV3.1] Dans l'objectif de commercialisation et pour assurer la fiabilité de ce test, [JV4.1] les performances analytiques seront évaluées pour déterminer la sensibilité, la spécificité, la précision [JV5.1] et la robustesse. Une dernière étape consiste au transfert du projet vers la production. Cela implique la standardisation des protocoles et la mise en place de procédure de contrôle qualité conforme aux exigences d'un environnement certifié ISO 9001. Ce transfert inclut aussi une collaboration avec l'équipe de bio-informatique afin de développer des outils d'analyse des résultats pour automatiser les interprétations et la rédaction des comptes-rendus des échantillons clients analysés en routine.

MONTPELLIER • FRANCE

02/03/2026 → 28/08/2026

Development and optimization of a digital PCR-based genetic stability assay

Détruit après soutenance par le rapporteur

digital PCR / aneuploidy / multiplexing / genetic abnormalities / quality control / fluorescence

Human pluripotent stem cells are widely used for research purposes and even for cell therapy once they have been differentiated. However, culturing them poses a real challenge, as genetic abnormalities arise under the stress of standard cell culture practices. The objective of my internship at Stem Genomics was to develop a quality control test based on digital PCR to demonstrate the chromosomal integrity of cell cultures. To achieve this, the test relies on the detection of 43 targets using 6 fluorophores, with 2 targets per fluorophore across 8 different wells. I therefore designed PCR primers and probes for 15 of these regions. I designed them with a focus on specificity, amplification efficiency, and compatibility in multiplex reactions, to enable the simultaneous analysis of multiple targets in a single reaction. I then worked on optimizing the PCR conditions to achieve a robust and reliable system. This involved adjusting the concentrations of primers and probes, which play a key role in multiplexing, and adjusting the PCR parameters (Tm, number of cycles). With the goal of commercialization and to ensure the reliability of this test, analytical performance will be evaluated to determine sensitivity, specificity, precision, and robustness. A final step involves transferring the project to production. This entails standardizing protocols and implementing quality control procedures that comply with the requirements of an ISO 9001-certified environment. This transfer also includes collaboration with the bioinformatics team to develop tools for analyzing results, with the aim of automating the interpretation and reporting of routine analyses of client samples.

Camille
BELLARD

FISE

IMMUSMOL

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Alban BESSEDE

Développement d'un kit ELISA multiplex pour les biomarqueurs de réponse à l'immunothérapie

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Elisa test / Développement et optimisation de kit / Manipulation Anticorps antigènes / Petites molécules et dérivations / Analyse de données / Travail en équipe

Réalisation de tests ELISA dans différents formats , optimisation de conditions expérimentales
Gestion de projet , traitement , représentation et analyse des données en continu pour ajuster et optimiser les conditions expérimentales.
Interaction avec l'équipe pour le suivi du projet.

BORDEAUX • FRANCE

01/04/2026 → 23/09/2026

Development of a multiplex ELISA kit for biomarkers of response to immunotherapy.

Confidentielle / Privacy

ELISA testing / Kit development and optimization / Antibody-antigen handling / Small molecules and derivatization / Data analysis / Teamwork

Conducting ELISA assays in various formats and optimizing experimental conditions.
Project management, including continuous data processing, visualization, and analysis to refine and optimize experimental conditions.
Collaborating with the team to monitor project progress.

Maina
BERTELOOT

FISE Mobilité S9

SANOFI R&D VACCIN SA

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Noémie CAILLOT

Caractérisation du profil inflammatoire d'un vaccin multivalent

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Vaccin/ Vésicules membranaires/ Cytokines/ Test d'activation des monocytes (MAT)/ Profil inflammatoire

L'Homme peut être sujet à de nombreuses infections bactériennes invasives. L'une d'entre elle représente une menace sanitaire majeure avec un taux de mortalité supérieur à 10 % et des séquelles importantes chez les survivants notamment des atteintes neurologiques. La vaccination reste le meilleur moyen de prévenir cette infection. Des vaccins conjugués existent actuellement contre les principaux sérotypes de cet agent pathogène. Afin d'étendre cette protection à l'ensemble des sérotypes circulants, le développement de vaccins multivalents représente une priorité. Cependant, l'un des sérotypes nécessite une approche technique différente car sa capsule polysaccharidique présente une structure similaire à celle de certaines cellules humaines. L'utilisation directe de cette capsule polysaccharidique dans un vaccin conjugué risquerait d'être faiblement immunogène, voire de déclencher une réaction auto-immune. Pour contourner ce problème, une approche alternative consiste à utiliser des vésicules membranaires extraites de la bactérie. Ces vésicules sont des structures naturellement libérées par les bactéries et contiennent de nombreux antigènes bactériens dans leur conformation native. Elles permettent au système immunitaire de reconnaître l'agent pathogène de manière spécifique sans risque de réaction auto-immune. Cependant, ces vésicules contiennent des molécules pro-inflammatoires intrinsèques dont la teneur doit être constante et maîtrisée. Or, les variations du procédé de production peuvent influencer ce profil inflammatoire. C'est dans ce contexte que s'inscrit ce stage dont l'objectif est de développer et utiliser des tests immunologiques pour comprendre les mécanismes d'action de ces vésicules et étudier l'impact des variations du procédé sur le profil de sécrétion des cytokines.

MARCY L ETOILE • FRANCE

16/02/2026 → 14/08/2026

Characterization of the inflammatory profile of a multivalent vaccine

Détruit après soutenance par le rapporteur

Vaccine/ Membrane vesicles/ Cytokines/ Monocyte Activation Test (MAT)/ Inflammatory profile

Humans can be subject to numerous invasive bacterial infections. One of them represents a major health threat with a mortality rate above 10% and significant sequelae in survivors, particularly neurological damage. Vaccination remains the best way to prevent this infection. Conjugate vaccines currently exist against the main serotypes of this pathogen. To extend this protection to all circulating serotypes, the development of multivalent vaccines represents a priority. However, one serotype requires a different technical approach because its polysaccharide capsule presents a structure similar to that of certain human cells. The direct use of this polysaccharide capsule in a conjugate vaccine would risk being weakly immunogenic or even triggering an autoimmune reaction. To overcome this problem, an alternative approach consists of using membrane vesicles extracted from the bacterium. These vesicles are structures naturally released by bacteria and contain numerous bacterial antigens in their native conformation. They allow the immune system to recognize the pathogen specifically without risk of autoimmune reaction. However, these vesicles contain intrinsic pro-inflammatory molecules whose content must be constant and controlled. Yet, variations in the production process can influence this inflammatory profile. It is in this context that this internship takes place, with the objective of developing and using immunological tests to understand the mechanisms of action of these vesicles and to study the impact of process variations on the cytokine secretion profile.

Eva
BONNET

FISE

ROCHE

BOULOGNE-BILLANCOURT • FRANCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : **Raphaëlle GOBET**

01/10/2025 → 25/09/2026

Rapport confidentiel
Soutenance non confidentielle

Détruit après soutenance par le rapporteur

Système de management de la qualité/ Exploitant Pharmaceutique/ IA/ Amélioration continue/ RSE/ Risque/ GxP.

Ce projet de fin d'étude est réalisé en vue d'obtenir le titre d'ingénieur diplômé au sein de l'ENSTBB (Bordeaux INP). Il est réalisé au sein de la filiale française du groupe pharmaceutique Roche, exploitant et fabricant pharmaceutique. Intégré à l'unité qualité pharmaceutique et médicale sous la direction d'Anne Chirpaz-Cerbat et le tutorat de Raphaëlle Gobet. Mon rôle a consisté à participer au maintien et à l'amélioration continue du système de management de la qualité.

Au cours de ces 12 mois d'immersion, j'ai été amené à opérer et optimiser des processus clés tel que la Revue Annuelle de la Qualité Produit (RAQP), la gestion des excursions thermiques, les plans de gestion des pénuries, la gestion des réclamations, la gestion des déviations, changements et actions correctives et préventives (CAPA). J'ai également participé à des projets transverses liés à l'analyse globale des risques, la responsabilité sociétale des entreprises, la préparation d'un « Corner » et la préparation de l'audit interne.

Ces douze mois en contact avec chaque aspect de la qualité m'ont permis d'esquisser une vision globale de la qualité que je restitue dans ce rapport. Cette vision est complétée par une enquête auprès des « business Partner » appuyant l'apport de l'intégration de la qualité dans le déroulement optimal du « business ».

Enfin, dans un monde transformé par l'intelligence artificielle, J'ai pu mener une revue bibliographique assortie d'une enquête sur l'utilisation de l'intelligence artificielle dans le contexte réglementaire particulier s'appliquant à l'industrie pharmaceutique (Bonnes pratiques de fabrication, de distribution en gros, Code de la santé publique, lignes directrices, déontologie).

Angel
BOUTIN

CP

SANOFI R&D VACCIN SA - MARCY L'ETOILE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Nicolas ANDIN

Optimisation de procédés microbien: effets de la substitution du glucose par du glycérol comme substrat carboné pour la production d'antigène

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Vaccin / Bioproduction / Scale-up / Optimisation / Bio-procédés

Aleandro
BUSSAC

CP

Dans un monde confronté à l'émergence de nouvelles menaces sanitaires, la vaccination reste un enjeu de santé publique majeur. Le département "Vaccine Drug Substance Development" (VDSD) de Sanofi, basé à Marcy-l'Étoile, répond à cette problématique. Il a pour but de développer et d'optimiser des procédés de culture et de purification robustes et reproductibles pour des candidats vaccins. Ainsi, il développe les procédés de fabrication de la molécule active sélectionnée par la recherche jusqu'à l'échelle clinique. Mon PFE porte sur l'optimisation des procédés USP au sein de la "plateforme E.coli". Cette plateforme a pour but d'être une référence pour la production et la purification d'antigènes chez E.coli. Elle doit être capable de produire tous types d'antigènes de façon optimale et dans les délais les plus courts possible, afin d'accéder à l'étape de fabrication des lots cliniques au plus tôt. L'objectif principal de ce PFE est d'étudier la substitution du glucose par du glycérol en tant que substrat carboné pour la production de protéines recombinantes chez E.coli. Ce changement pourrait permettre une meilleure production de protéines recombinantes et/ou une meilleure solubilité de celles-ci tout en facilitant les manipulations des techniciens via la suppression d'un risque HSE. Des essais sont réalisés sur des bioréacteurs Ambr250 et sur fermenteurs de 5 L. Les protéines recombinantes produites sont ensuite analysées afin de déterminer leur production en fraction solubles ainsi que leur intégrité.

MARCY L'ETOILE • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

Optimization of microbial processes: effects of the substitution of glucose with glycerol as a carbon substrate for antigen production

Détruit après soutenance par le rapporteur

Vaccine / Bioproduction / Scale-up / Optimization / Bioprocess

In a world facing the emergence of new health threats, vaccination remains a major public health challenge. Sanofi's Vaccine Drug Substance Development (VDSD) department, based in Marcy-l'Étoile, addresses this issue. Its purpose is to develop and optimize robust and reproducible culture and purification processes for vaccine candidates. Thus, it develops manufacturing processes for the active molecule selected by research up to clinical scale. My apprenticeship focuses on the optimization of USP processes within the "E.coli platform." This platform aims to be a reference for the production and purification of antigens in E.coli. It must be capable of producing all types of antigens optimally and in the shortest possible timeframes, in order to access the clinical batch manufacturing stage as early as possible. The main objective of this apprenticeship is to study the substitution of glucose with glycerol as a carbon substrate to produce recombinant proteins in E.coli. This change could enable better production of recombinant proteins and/or better solubility of these proteins while facilitating technician handling through the elimination of an HSE risk. Tests are carried out on Ambr250 bioreactors and on 5 L fermenters. The recombinant proteins produced are then analyzed to determine their production in soluble fractions as well as their integrity.

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Carole VRIGNAUD

Lutte contre la falsification des médicaments biologiques au Laboratoire central AFIT (ex LCAC) de Sanofi Développement analytique multiproduits et sensibilisation digitale

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Biomédicament Falsification Multitechnique Détection Sensibilisation

Ce projet de fin d'études, réalisé au sein du laboratoire central AFIT de Sanofi, s'inscrit dans le contexte de la lutte contre la falsification des médicaments biologiques, un enjeu majeur de santé publique. En raison de leur complexité et de leur forte valeur thérapeutique, ces produits constituent des cibles privilégiées pour les réseaux de contrefaçon. Une démarche de développement analytique multiproduits a été mise en oeuvre, appliquée à cinq classes de produits biologiques : anticorps monoclonaux, vaccins, enzymes, insuline et spores bactériennes. Pour chacune d'elles, des stratégies analytiques ont été développées et optimisées en tenant compte des contraintes spécifiques des matrices, afin d'établir des profils de référence fiables et exploitables. Les travaux réalisés ont permis de mettre en évidence différentes formes de falsification, telles que l'absence de principe actif, des substitutions, des dégradations ou des dilutions. Ils ont également montré les limites de certaines méthodes analytiques utilisées seules, ainsi que la nécessité de combiner plusieurs approches pour améliorer la fiabilité des résultats. En parallèle, un outil digital de sensibilisation a été conçu sous forme de jeu interactif, afin de rendre les enjeux liés à la contrefaçon plus accessibles à un public non spécialiste et de valoriser les activités du laboratoire. Ainsi, ce travail souligne l'importance du développement de méthodes analytiques robustes, associé à une meilleure compréhension scientifique, pour renforcer la détection et la prévention de la falsification des médicaments biologiques.

GENTILLY • FRANCE

09/09/2024 → 31/08/2026

Fight against the falsification of biological medicines at Sanofi's AFIT Central Laboratory (ex LCAC) Multiproduct analytical development and digital awareness

Détruit après soutenance par le rapporteur

Biopharmaceutical Falsification Multitechnique Detection Awareness

Ce projet de fin d'études, réalisé au sein du laboratoire central AFIT de Sanofi, s'inscrit dans le contexte de la lutte contre la falsification des médicaments biologiques, un enjeu majeur de santé publique. En raison de leur complexité et de leur forte valeur thérapeutique, ces produits constituent des cibles privilégiées pour les réseaux de contrefaçon. Une démarche de développement analytique multiproduits a été mise en oeuvre, appliquée à cinq classes de produits biologiques : anticorps monoclonaux, vaccins, enzymes, insuline et spores bactériennes. Pour chacune d'elles, des stratégies analytiques ont été développées et optimisées en tenant compte des contraintes spécifiques des matrices, afin d'établir des profils de référence fiables et exploitables. Les travaux réalisés ont permis de mettre en évidence différentes formes de falsification, telles que l'absence de principe actif, des substitutions, des dégradations ou des dilutions. Ils ont également montré les limites de certaines méthodes analytiques utilisées seules, ainsi que la nécessité de combiner plusieurs approches pour améliorer la fiabilité des résultats. En parallèle, un outil digital de sensibilisation a été conçu sous forme de jeu interactif, afin de rendre les enjeux liés à la contrefaçon plus accessibles à un public non spécialiste et de valoriser les activités du laboratoire. Ainsi, ce travail souligne l'importance du développement de méthodes analytiques robustes, associé à une meilleure compréhension scientifique, pour renforcer la détection et la prévention de la falsification des médicaments biologiques.

Camille
BUTEAU

FISA

CEVA SANTE ANIMALE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Giovanna TREVIZAN MORERIA

Application de la ligne directrice EMA/CVMP/426245/2023 relative aux impuretés élémentaires dans des médicaments vétérinaires immunologiques

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Impuretés élémentaires/ ICQ3D / Affaires réglementaires / Qualité / Toxicologie

En février 2026, la réglementation européenne relative aux impuretés élémentaires dans les produits médicamenteux vétérinaires a été mise à jour (EMA/CVMP/426245/2023). Le document EMA/CVMP/366323/2025 a également été publié de manière conjointe à cette mise à jour. Ce dernier document spécifie les différentes dates d'application de la réglementation pour les produits récemment impactés: les produits immunologiques vétérinaires (IVMP). Au cours de mes derniers mois d'alternance chez Ceva (mars à septembre 2026), j'ai participé dans la gestion du projet relatif à cette mise à jour réglementaire.

Javier
CALERO

FISA

LIBOURNE • FRANCE

02/09/2024 → 31/08/2026

Application of Guideline EMA/CVMP/426245/2023 on elemental impurities in immunological veterinary medicinal products

Détruit après soutenance par le rapporteur

Elemental impurities / ICQ3D/ Regulatory affairs / Quality / Toxicology

In February 2026, the European regulation related to elemental impurities in veterinarian medicinal products has been updated (EMA/CVMP/426245/2023). An implementation paper (EMA/CVMP/366323/2025) has also been published with this update. This last document states the different application dates for the regulation for the newly impacted products: all immunological veterinarian medicinal products (IVMP). During the last months of my apprenticeship at Ceva (March to September 2026), I have participated in the project management related to this regulatory update.

GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Aude MORLET

Lifecycle management des vaccins adjuvantés aux sels d'aluminium: verification continue des procédés et défis associés

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Immunologie / Analytique / Vaccin / Validation / Aluminium

Mon projet de fin d'étude s'inscrit dans le cadre du lifecycle management d'une gamme de vaccins adjuvantés aux sels d'aluminium au sein du site GSK de SainAmanleEaux, spécialisé dans la formulation, la répartition et le packaging de vaccins. Le cycle de vie des produits pharmaceutiques y est structuré en trois étapes : la conception du procédé, la qualification de la performance (PPQ) et la vérification continue des procédés (CPV). Au cours de mon alternance, j'ai participé à plusieurs projets et activités liés à ce cycle de vie. J'ai notamment coordonné l'implémentation du temps minimum de filtration afin de répondre aux exigences de l'annexe 1 des Bonnes Pratiques de Fabrication. Ce projet a consisté au développement et au déploiement d'un outil digital sur l'ensemble des procédés de formulation et de remplissage du site, incluant ceux des vaccins adjuvantés. Ma mission principale pendant cette alternance, a été d'assurer le rôle de Product Steward d'une gamme de vaccins adjuvantés, incluant la mise à jour des documents de validation et le suivi de la performance des procédés en production commerciale. Mon projet de fin d'étude se focalise plus particulièrement sur la phase 3 du cycle de vie de cette gamme, à travers la mise en place d'une action long terme visant à répondre aux enjeux du CPV pour les vaccins adjuvantés aux sels d'aluminium. Dans le cadre de cette implémentation, j'ai étudié les interactions entre les sels d'aluminium et les antigènes vaccinaux afin de mieux comprendre les mécanismes en jeu. Ce travail met en évidence les défis spécifiques des vaccins adjuvantés, notamment en termes de suivi de la performance et de contrôle analytique. À la suite du design d'une étude spécifique au cours de mon alternance, des solutions issues de l'analyse des résultats seront proposées afin d'améliorer durablement le suivi des vaccins adjuvantés.

ST AMAND LES EAUX • FRANCE

02/09/2024 → 31/08/2026

Lifecycle management of aluminum saladjuvanted vaccines: continuous process verification and associated challenges

Détruit après soutenance par le rapporteur

Immunology / Analytical / Vaccine / Validation / Aluminum

My finyear project is part of the lifecycle management of a portfolio of aluminum saladjuvanted vaccines at the GSK site in SainAmanleEaux, which specializes in vaccine formulation, filling, and packaging. The pharmaceutical product lifecycle is structured into three stages: process design, process performance qualification (PPQ), and continued process verification (CPV). During my apprenticeship, I contributed to several projects related to this lifecycle. In particular, I coordinated the implementation of a minimum filtration time to comply with Annex 1 of Good Manufacturing Practices. This project involved the development and deployment of a digital tool across all formulation and filling processes at the site, including those for adjuvanted vaccines. My main responsibility during this apprenticeship was to act as Product Steward for a range of aluminuadjuvanted vaccines, including updating validation documentation and monitoring process performance during commercial production. My finyear project focuses specifically on the third stage of the lifecycle (CPV), through the implementation of a lonterm action plan addressing the specific challenges associated with aluminuadjuvanted vaccines. As part of this work, I studied the interactions between aluminum salts and vaccine antigens to better understand the underlying mechanisms. This project highlights the specific challenges of adjuvanted vaccines, particularly in terms of process monitoring and analytical control. Following the design of a dedicated study during my apprenticeship, solutions based on result analysis will be proposed to sustainably improve the monitoring of these vaccines.

Arnaud
CANOVAS

FISA

NEO-EARTH

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Saïd IHAMMOUINE

Optimisation de systèmes de culture et stratégies de sélection cellulaire pour la valorisation industrielle de microalgues

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Microalgues/ Mutagenèse aléatoire/ Omég3/ chemostat/ bioremédiation.

Ce projet de fin d'études, mené au sein d'une startup en biotechnologie, s'inscrit dans une démarche globale visant à optimiser les performances de production de biomasses microalgales d'intérêt commercial. L'étude s'articule autour de deux axes stratégiques majeurs. Le premier volet se concentre sur la caractérisation et l'optimisation d'un dispositif de culture en continu. L'objectif consiste à évaluer les capacités d'assimilation des nutriments par une souche marine, tout en mesurant l'influence des paramètres opérationnels sur la cinétique de croissance. Le second volet porte sur le développement d'approches d'amélioration cellulaire noOGM par mutagenèse aléatoire. Cette stratégie vise à accroître de manière significative les rendements en acides gras biosourcés. Des protocoles d'induction de mutations chimiques couplés à des processus de sélection ont été mis en oeuvre.

LIBOURNE • FRANCE

09/09/2024 → 31/08/2026

Optimization of culture systems and cell selection strategies for the industrial valorization of microalgae

Détruit après soutenance par le rapporteur

Microalgae/ Random mutagenesis/ Omeg3/ chemostat/ bioremediation.

This final year project, conducted within a biotechnology startup, is part of a comprehensive approach aimed at optimizing the production performance of microalgal biomass with commercial interest. The study is structured around two major strategic areas. The first part focuses on the characterization and optimization of a continuous culture device. The objective is to evaluate the nutrient assimilation capabilities of a marine strain, while measuring the influence of operational parameters on growth kinetics. The second part involves developing noGMO strain improvement approaches through random mutagenesis. This strategy aims to significantly increase the yields of biosourced fatty acids. Chemical mutation induction protocols combined with selection processes were implemented.

Nafissa
DAUT

FISA

VETOQUINOL

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Emmanuel CUINET

Evaluation, structuration et optimisation de la gestion documentaire et des équipements de la Plateforme Bioessais

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Gestion documentaire/ Gestion des équipements/ Optimisation des pratiques/ Référentiel réglementaire/ Audit

Ce projet est réalisé dans un contexte d'amélioration continue du système qualité au sein de la plateforme Bioessais, une plateforme de vétérinaire répartie en 3 laboratoires: culture cellulaire, immunotechnologie et microbiologie. L'objectif principal est d'optimiser et d'harmoniser la gestion documentaire et des équipements, tout en adaptant les exigences qualité aux différents référentiels réglementaires encadrant les activités. Celles-ci sont réalisées soit dans un contexte non-BPx, soit selon les exigences BPF. Une analyse de l'existant est effectuée à l'aide d'un état des lieux détaillé de la documentation (plus de 150 documents) et des équipements (plus de 400 équipements). Cette étude met en évidence plusieurs axes d'amélioration, tels que l'harmonisation des pratiques entre les laboratoires, une simplification de la gestion documentaire et une optimisation du temps consacré à la gestion des équipements qui est actuellement d'environ 100 jours par an. D'après cette analyse, différentes actions sont mises en oeuvre : harmonisation et optimisation des pratiques, gestion des modifications via un processus de Change Control, participation à un audit BPF et mise à jour du Plan Maître de Validation. Ces actions sont mises en place afin de réduire significativement la charge de travail tout en garantissant la maîtrise des données générées, notamment grâce à l'optimisation des fréquences de contrôles des équipements. Ce projet permet de renforcer la maîtrise documentaire et de la gestion du parc équipements tout en garantissant cohérence, conformité réglementaire, efficacité opérationnelle et fiabilité des données au sein de la plateforme.

MAGNY-VERNOIS • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

Assessment, structuring, and optimization of document management and equipment management within the Bioassays Platform

Détruit après soutenance par le rapporteur

Document management / Equipment management / Optimization of practices / Regulations / Audit

This project is carried out within the context of a continual improvement of the quality system within the Bioassays platform, a veterinary platform divided into three areas: cell culture, immunotechnology, and microbiology. The main objective is to optimize and harmonize documentation and equipment management while adapting quality requirements to the different regulatory standards governing the activities. These activities are conducted either in a non-GxP context or in accordance with GMP requirements. An analysis of the current situation is performed with a detailed state of play of documentation (over 150 documents) and equipment (over 400 items). This study highlights several areas for improvement, including standardization of practices across laboratories, simplification of document management and optimization of the time spent on equipment management, which currently amount estimated at 100 days per year. Based on this analysis, several actions are implemented: harmonization and optimization of practices, change management with a Change Control process, participation in a GMP audit and updating of the Validation Master Plan. These actions aim to significantly reduce workload while ensuring control over generated data, particularly through the optimization of equipment inspections frequencies. This project strengthens documentation and equipment management while ensuring consistency, regulatory compliance, operational efficiency and data reliability within the platform.

Tom
DAVID

CP

CATALENT

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Edison ZHAMUNGUI

Caractérisation de la structure primaire et des modifications post-traductionnelles des anticorps monoclonaux et des agrégats protéiques par peptide mapping.

Rapport confidentiel
Soutenance non confidentielle

Peptide Mapping / Spectrométrie de masse / Chromatographie Liquide / Orbitrap / Anticorps monoclonaux / Modifications Post-traductionnelles / LC-MS/MS.

Les anticorps monoclonaux (mAbs) constituent une classe majeure de biomédicaments utilisée dans le traitement de nombreuses pathologies, notamment les cancers ainsi que les maladies auto-immunes et inflammatoires. Des modifications de leur structure peuvent affecter leur stabilité, leur efficacité et leur innocuité, rendant leur caractérisation indispensable tout au long du développement et du contrôle qualité des produits biothérapeutiques. Dans ce contexte, mon projet de fin d'études, réalisé au sein du laboratoire " Drug Product Development " (DPD) de Catalent, avait pour objectif de mettre en place une méthode analytique basée sur la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), et plus particulièrement sur l'approche de peptide mapping. Cette technique permet de confirmer la structure primaire des mAbs ainsi que de caractériser et quantifier leurs modifications post-traductionnelles (PTMs), fournissant ainsi des informations essentielles au développement de formulations pharmaceutiques. La première partie du projet a consisté à évaluer et optimiser différents paramètres expérimentaux liés à la préparation des échantillons, à la séparation chromatographique et à l'acquisition des données en spectrométrie de masse. L'objectif était d'améliorer la qualité des profils peptidiques, d'augmenter la couverture de séquence et de renforcer la robustesse et la répétabilité de la méthode. Une fois optimisée, celle-ci a été appliquée à des échantillons issus de projets clients afin d'évaluer ses performances dans des conditions réelles d'analyse. Les résultats obtenus ont démontré sa pertinence pour la caractérisation avancée de mAbs. Dans un second temps, de nouvelles applications ont été explorées, notamment l'identification d'agrégats particuliers observés lors d'études de stabilité, de stress ou au cours des procédés de production. Cette approche permet de déterminer l'origine de ces particules, qu'elles proviennent de la substance active ou d'une source externe, apportant ainsi des informations précieuses pour les investigations qualité et la compréhension structurale des mAbs.

LIMOGES • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

Peptide Mapping-Based Characterization of the Primary Structure and Post-Translational Modifications of Monoclonal Antibodies and Protein Aggregates.

Détruit après soutenance par le rapporteur

Peptide Mapping / Mass Spectrometry / Liquid Chromatography / Orbitrap / Monoclonal Antibodies / Post-translational Modifications / LC-MS/MS.

Monoclonal antibodies (mAbs) represent a major class of biopharmaceuticals used in the treatment of numerous diseases, including cancer, autoimmune disorders, and inflammatory diseases. Structural modifications can significantly affect their stability, efficacy, and safety, making their characterization essential during the development and quality control of biotherapeutic products. To provide biologically relevant information for the development of mAb-based pharmaceutical formulations, it was necessary, within Catalent's Drug Product Development (DPD) laboratory, to establish an analytical method based on liquid chromatography coupled with mass spectrometry (LC-MS), particularly peptide mapping. This approach enables the confirmation of the primary structure of mAbs as well as the characterization and quantification of their post-translational modifications (PTMs). In the first phase of my final-year project, I evaluated and optimized various experimental parameters related to sample preparation, chromatographic separation, and MS data acquisition. The objective was to improve the quality of the peptide profiles obtained, enhance sequence coverage, and strengthen the robustness and reproducibility of the method. The optimized method was subsequently applied to samples from client projects to assess its performance under real analytical conditions. These studies demonstrated the relevance and versatility of the method for advanced mAb characterization. In the second phase, new applications of the method were explored, including the identification of particulate aggregates detected during stability studies, stress testing, or manufacturing processes. This analysis made it possible to determine whether these particles originated from the active substance or from an external source, thereby providing valuable information for quality investigations and for improving the structural understanding of mAbs.

Melody
DEVIERS

CP

UMR 5248 - CBMN

PESSAC • FRANCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Pierre MAISONNEUVE

16/02/2026 → 14/08/2026

Étude biochimique et enzymatique de l'interaction entre la protéine kinase IRE1 et ses substrats d'ARN

Biochemical and enzymatic study of the interaction between the protein kinase IRE1 and its RNA substrates

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Confidentielle / Privacy

Protéine kinase/ enzymologie/ culture cellulaire/ purification de protéines/ cinétique enzymatique

Protein kinase/ enzymology/ cell culture/ protein purification/ enzyme kinetics

Le stress du réticulum endoplasmique active une réponse cellulaire adaptative appelée Unfolded Protein Response (UPR), dont IRE1 est l'effecteur le plus conservé. Cette protéine transmembranaire possède à la fois une activité sérine/thréonine kinase et une activité endoribonucléase impliquée dans la reconnaissance et le clivage de substrats ARN spécifiques. Dans ce contexte, ce projet visait à mieux comprendre les mécanismes de reconnaissance des ARN par IRE1 à travers une approche combinant biochimie et enzymologie. Ce projet est issu d'une collaboration entre les laboratoires Oncogenesis Stress Signaling (U1242, Inserm, Rennes) et Chimie et Biologie des Membranes et Nano-Objets (UMR5248, CNRS, Bordeaux). Afin d'apporter une caractérisation fonctionnelle de la protéine d'intérêt, le domaine cytoplasmique a été produit à partir de cellules d'insectes Sf9 puis purifié par chromatographie d'affinité et par exclusion de taille (SEC). Des tests d'activité enzymatique ont été menés avec IRE1 purifié et différents substrats d'ARN fluorescents afin de caractériser l'activité catalytique d'IRE1 et obtenir des paramètres cinétiques essentiels dans la compréhension de son mécanisme d'action. Cela a notamment donné lieu à des analyses de type Michaelis-Menten. Les résultats obtenus ont permis d'améliorer nos connaissances sur les modalités de reconnaissances de la protéine kinase IRE1 avec ses substrats d'ARN.

Endoplasmic reticulum stress activates the Unfolded Protein Response (UPR) pathway, of which IRE1 is a key effector and the most conserved. This transmembrane protein possesses both serine/threonine kinase activity and endoribonuclease activity, and is involved in the recognition and cleavage of specific RNA substrates. In this context, this project aimed to better understand the mechanisms of RNA recognition by IRE1 through an approach combining biochemistry and enzymology.

This project is a collaboration between the Oncogenesis Stress Signaling team (U1242, Inserm, Rennes) and the Biofap team at the Institute of Chemistry and Biology of Membranes and Nano-Objects (UMR5248, CNRS, Bordeaux). To provide a functional characterization of the protein of interest, the cytoplasmic domain was produced from Sf9 insect cells and then purified by size-exclusion chromatography (SEC).

Enzymatic activity assays were performed using IRE1 and different RNA substrates fluorescently labelled to characterize its activity and obtain essential kinetic parameters for understanding its mechanism of action. This included Michaelis-Menten analyses.

The results improve our understanding of the basis for IRE1 to specifically recognize its RNA substrates.

Dorian
DUMOUSSET

FISE Mobilité S9

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE (69280)

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Mounir ZINE

Études préliminaires du procédé USP d'un vaccin à l'échelle industrielle : impact des paramètres critiques et analyse des risques.

**Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle**

Culture cellulaire/ culture virale/ bioréacteurs/ analyse de risques/ Single-Use centrifugeuses

Sanofi à Marcy-l'Étoile fait partie des principaux pôles mondiaux de production de vaccins. Dans le cadre de mon projet de fin d'études, j'ai intégré le service MSAT (Manufacturing Science and Technology) de Sanofi afin de contribuer à l'implémentation industrielle d'un procédé de production vaccinale.

Ma mission principale consistait à participer à l'étude et à l'optimisation d'étapes critiques du procédé upstream (USP), à travers des études préliminaires à l'échelle laboratoire, afin de fournir des premières données aux équipes de production et faciliter la mise en place ainsi que la validation du procédé industriel.

Dans ce cadre, j'ai participé à l'analyse des risques liés à différentes étapes du procédé, notamment les conditions de stockage des milieux de culture et les méthodes de décongélation des banques cellulaires, étapes essentielles pour garantir la reproductibilité du procédé.

J'ai également contribué à l'optimisation de la culture virale en étudiant la cinétique virale et l'influence de la multiplicité d'infection (MOI) sur la production de protéines.

Enfin, j'ai réalisé des études comparatives de deux technologies de centrifugation single-use, visant la préparation de banques cellulaires à haute densité en poches, afin d'optimiser les étapes de culture cellulaire à l'échelle industrielle.

MARCY L'ETOILE • FRANCE

09/03/2026 → 04/09/2026

Preliminary studies of the industrial-scale USP for a vaccine: impact of critical parameters and risk analysis.

Confidentielle / Privacy

Cell culture/ viral culture/ bioreactors/ risk analysis/ single-use centrifugation systems

Sanofi in Marcy-l'Étoile is one of the world's leading vaccine production hubs. As part of my final year project, I joined the MSAT (Manufacturing Science and Technology) department at Sanofi to contribute to the industrial implementation of a vaccine production process.

My main mission consisted of studying and optimizing critical steps of the upstream process (USP) through preliminary laboratory-scale studies, in order to provide initial data to production teams and facilitate the implementation and validation of the industrial process.

In this context, I participated in the risk analysis of different process steps, particularly culture media storage conditions and cell bank thawing methods, which are essential steps to ensure process reproducibility.

I also contributed to the optimization of viral culture by studying viral kinetics and the influence of the multiplicity of infection (MOI) on protein production.

Finally, I carried out comparative studies of two single-use centrifugation technologies aimed at preparing high-density cell banks in bags, in order to optimize cell culture steps at industrial scale.

**Lynn
EL HAGE**

FISE

STALLERGENES SAS

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Amine BEHADADA

Optimisation d'un procédé de lyophilisation dans la production d'immunothérapie allergénique

Rapport confidentiel
Soutenance non confidentielle

Production/Optimisation / Lyophilisation/ Allergènes/ Immunothérapie/ Acariens

Le procédé de production consiste en la purification de protéines (allergènes) extraites de matières allergéniques (acariens). La solution liquide de protéines extraites est ensuite lyophilisée, en plateaux vrac, pour obtenir une poudre qui sera utilisée comme principe actif en compression (fabrication de comprimés). La lyophilisation est un procédé de séchage sous vide à basse température d'un produit liquide. Cela permet de sécher le produit sans lui appliquer de températures trop hautes qui endommageraient les allergènes. Les grandes étapes du procédé de lyophilisation sont: la congélation, à basse température et à pression atmosphérique et les étapes de dessiccations primaire et secondaire, en augmentant la température et en abaissant les pressions. Les étapes de dessiccation sont des étapes de sublimation de l'eau, qui s'expliquent par le principe de thermodynamique qui stipule que l'état d'un corps dépend de la température mais aussi de la pression. Abaisser la pression permet le passage de l'eau solide à la vapeur d'eau, sans passer par l'état liquide et sans utiliser de fortes températures. La lyophilisation est une des étapes limitantes du procédé, en termes de temps. C'est pourquoi l'optimisation de la durée du cycle de lyophilisation est essentielle pour permettre une augmentation des capacités de production, afin de s'adapter à la demande du marché croissante. Pour optimiser un procédé de lyophilisation de nombreuses informations sont nécessaires: caractérisation du produit, identification des températures critiques, comportement du produit lors de la lyophilisation, caractéristiques et capacité des équipements. L'aspect réglementaire est également à prendre en compte, car une optimisation peut impliquer des changements de paramètres déposés auprès des autorités réglementaires. Les grandes étapes du projet ont été les suivantes: collecte de données, interprétation des données, optimisation théorique de la recette, essais à l'échelle laboratoire et réalisation de lots techniques à l'échelle de la production. Les étapes qui suivront sont la réalisation de lots de validation pour la validation de la recette optimisée puis l'application en routine.

ANTONY • FRANCE

02/09/2024 → 31/08/2026

Freezdrying process optimization in the production of allergen-based immunotherapy

Détruit après soutenance par le rapporteur

Manufacturing / Optimization / Freezdrying / Allergens / Immunotherapy/ Mites

The manufacturing process is a protein (allergens) purification process. Those proteins are extracted from allergenic raw materials (mites). The liquid solution of extracted and purified proteins is then freeze-dried, in trays, in bulk, to obtain a powder that can be used as the active ingredient in the tablets manufacturing. Freezdrying is a vacuum drying at low temperatures process, which enables the product to dry without using high temperatures that could damage the allergens. The main steps of the process are: the freezing, at low temperatures and atmospheric pressure, and primary and secondary drying out, at higher temperatures and lowered pressures. The drying out steps involve the sublimation of water, which can be explained by a thermodynamic principle saying that the state of a compound depends not only on the temperature but also on the pressure. Lowering the pressure enables the water to go from solid state to gaseous state without having to go through the liquid state and without using high temperatures. The freezdrying step is one of the bottleneck stages of the process, time wise. That is why optimizing the duration of the freezdrying cycle is crucial to enable an increase in manufacturing capacity, to be able to meet the growing market demand in allergenic immunotherapy. To optimize a freezdrying process many information are needed: product characterization, critical temperatures identification, product behavior during the freezdrying process, features and capacity of the equipment. The regulatory aspect is also to be considered, because optimization can involve changes of parameters that might be submitted to regulatory authorities. The key steps of the project were the following: data collection, data interpretation, theoretical optimization of the process, lab scale trials and trials at manufacturing scale. The next steps will be the validation of the optimization, through the manufacturing of validation batches, followed by the implementation in daily production.

Thaïs
ENGEL

FISA

ACTIVEN FRANCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Amélie TABLEAU

Preuve de concept de bioproduction d'actifs cosmétiques innovants

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Bioproduction/ Éco-conception/ Cosmétologie/ Miniprotéine/ Canaux sodiques voltage-dépendant (NaV)/ Test fonctionnel fluorescent.

Le développement d'actifs anti-âge innovants constitue un enjeu majeur en cosmétologie. Ce projet s'intéresse particulièrement à la miniprotéine XEP-018, capable de moduler de manière ciblée l'activité des canaux sodiques voltage-dépendants (NaV) impliqués dans la transmission neuromusculaire. Cette interaction conduit à un effet de relaxation musculaire recherché pour des applications cosmétiques de type "botox-like".

Dans une démarche d'éco-conception visant à réduire l'impact environnemental de la synthèse chimique conventionnelle, l'objectif principal de cette étude est de développer une stratégie de production biologique durable de cette miniprotéine, tout en conservant ses propriétés fonctionnelles.

La bioproduction de cette molécule complexe représente un défi majeur en raison de sa complexité structurale. Différents systèmes d'expression (bactéries, levures ou cellules humaines) sont ainsi évalués et optimisés afin de garantir la bonne structure tridimensionnelle, condition indispensable à l'activité biologique.

En parallèle, des tests fonctionnels basés sur la fluorescence sont développés afin d'évaluer l'activité biologique de la molécule produite. Ces essais permettent de mesurer en temps réel la réponse cellulaire induite par la miniprotéine et de déterminer quantitativement son efficacité à travers l'établissement de courbes dose-réponse. L'ensemble de ces travaux contribue à la mise en place d'une méthode de validation rapide, sensible et reproductible.

NANTES • FRANCE

09/03/2026 → 28/08/2026

Proof of concept for the bioproduction of innovative cosmetic actives

Confidentielle / Privacy

Bioproduction/ Eco-design/ Cosmetology/ Miniprotein/ Voltage-gated sodium channels (NaV)/ Fluorescent functional assay.

The development of innovative anti-aging actives represents a major challenge in cosmetology. This project focuses particularly on the XEP-018 miniprotein, which is capable of targeted modulation of voltage-gated sodium channel (NaV) activity involved in neuromuscular transmission. This interaction leads to a muscle-relaxing effect sought after for "botox-like" cosmetic applications.

Within an eco-design framework aimed at reducing the environmental impact of conventional chemical synthesis, the main objective of this study is to develop a sustainable biological production strategy for this miniprotein, while preserving its functional properties.

The bioproduction of this molecule represents a major hurdle due to its structural complexity. Various expression systems (bacteria, yeast, or human cells) are thus evaluated and optimized to guarantee the correct three-dimensional structure, which is an indispensable condition for biological activity.

In parallel, fluorescence-based functional assays are developed to evaluate the biological activity of the produced molecule. These assays enable real-time measurement of the cellular response induced by the miniprotein and quantitative determination of its efficacy through the establishment of dose-response curves. Overall, this work contributes to establishing a rapid, sensitive, and reproducible validation method.

Louis
FEUGERE

FISE Mobilité S9

CINABIO

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Julien LACOMBE

Evaluation de systèmes d'expression methanol-free chez la levure *Pichia pastoris* pour la production d'enzymes d'intérêt à l'échelle laboratoire.

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Levures/ méthanol/ souches/ fermentation/ recombinant

Elisa
FORZINI
FISE

La levure *Pichia pastoris* est un hôte cellulaire largement utilisé dans le cadre de la production industrielle de protéines recombinantes en raison de sa cinétique de croissance rapide, sa haute densité cellulaire, sa grande capacité à réaliser des modifications post-traductionnelles complexes et son efficacité de sécrétion. Son métabolisme méthylotrophe est également exploité via le promoteur PAOX1, fortement inducible par le méthanol. Toutefois, le méthanol reste une substance inflammable, toxique pour le manipulateur et peut même s'avérer toxique pour les cellules de levures à hautes doses. Ces contraintes majeures limitent considérablement la production à grande échelle, notamment au sein des fermenteurs. Pour s'affranchir de ces limites techniques, et afin de se doter d'un outil fiable et sûr pour la production de protéines recombinantes à l'échelle laboratoire, le développement de souches de *Pichia pastoris* " methanol-free " (ne nécessitant pas une induction au méthanol) a été entrepris à travers six constructions moléculaires différentes. Deux constructions exploitent des promoteurs constitutifs (expression continue, sans aucun inducteur), deux autres constructions utilisent des promoteurs inducibles alternatifs, différents de PAOX1, et deux constructions modulent un facteur de transcription spécifique pour activer l'expression de PAOX1 sans méthanol. Ces diverses constructions sont d'abord appliquées à la production d'une enzyme d'intérêt déjà parfaitement caractérisée au laboratoire. Afin de valider la robustesse de ces systèmes de sécrétion innovants, au moins une de ces constructions sera mise en oeuvre avec une seconde enzyme différente. Un dosage enzymatique manuel ou robotisé sera ainsi exploité pour valider la production de l'enzyme d'intérêt. Le flux de travail expérimental suivra une démarche rigoureuse en trois étapes : un criblage initial de l'ensemble des transformants pour isoler les clones les plus productifs, une validation à petite échelle en fioles Erlenmeyer pour évaluer leur comportement cinétique, et enfin un changement d'échelle en fermenteurs de 2 litres.

TOULOUSE • FRANCE

16/02/2026 → 31/07/2026

Evaluation of methanol-free expression systems in the yeast *Pichia pastoris* for the production of enzymes of interest at the laboratory scale.

Confidentielle / Privacy

Yeasts/ methanol/ strains/ fermentation/ recombinant

The yeast *Pichia pastoris* is a cellular host widely used in the industrial production of recombinant proteins due to its rapid growth kinetics, high cell density, great capacity for complex post-translational modifications, and secretion efficiency. Its methylotrophic metabolism is also exploited via the PAOX1 promoter, which is strongly inducible by methanol. However, methanol remains a flammable substance, toxic to the operator, and can even prove toxic to yeast cells at high doses. These major constraints considerably limit large-scale production, particularly within fermenters. To overcome these technical limitations, and in order to acquire a reliable and safe tool for recombinant protein production at the laboratory scale, the development of 'methanol-free' *Pichia pastoris* strains (which do not require methanol induction) was undertaken using six different molecular constructs. Two constructs exploit constitutive promoters (continuous expression, without any inducer), two other constructs use alternative inducible promoters different from PAOX1, and two constructs modulate specific transcription factors to activate PAOX1 expression without methanol. These various constructs are first applied to the production of an enzyme of interest that is already fully characterized in the laboratory. To validate the robustness of these innovative secretion systems, at least one of these constructs will be implemented with a second, different enzyme. A manual or automated enzymatic assay will thus be used to validate the production of the enzyme of interest. The experimental workflow will then follow a rigorous three-step approach: an initial screening of all transformants to isolate the most productive clones, a small-scale validation in Erlenmeyer flasks to evaluate their kinetic behavior, and finally, a scale-up in 2-liter fermenters.

CEVA SANTE ANIMALE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Jérôme GAUCHERON

Transfert technologique d'un procédé de transcription in vitro de saRNA entre sites RD pour des applications vaccinales.

Rapport confidentiel
Soutenance non confidentielle

saRNA / IVT / Transfert technologique / RD / Vaccins

Ce projet de fin d'étude s'inscrit dans un contexte industriel de développement de technologies innovantes pour la production de vaccins à base de saRNA (selamplifying RNA). Il porte sur le transfert technologique d'un procédé de transcription in vitro de saRNA entre deux sites de recherche et développement de l'entreprise CEVA Santé Animale. L'objectif principal était d'assurer la reproduction fidèle du procédé sur un nouveau site, tout en garantissant des performances équivalentes en termes de qualité et de rendement. Le travail a débuté par une phase d'apprentissage théorique approfondi du procédé existant, incluant les paramètres critiques, les matières premières, ainsi que les équipements utilisés sur le site d'origine. Une attention particulière a été portée à l'identification des points sensibles du procédé pouvant impacter la reproductibilité lors du transfert. La mise en oeuvre sur le site receveur a ensuite nécessité une adaptation aux contraintes locales, notamment en termes d'infrastructures, d'équipements et d'environnement expérimental. Plusieurs lots ont été réalisés afin de valider l'apprentissage pratique du procédé, de s'adapter aux contraintes identifiées tout en s'assurant de la conformité des produits obtenus. Des analyses de contrôle qualité ont permis de comparer les résultats entre les deux sites et de valider la réussite du transfert. Ce projet a également impliqué la rédaction de protocoles, la formation de l'équipe contrôle qualité locale et la mise en place de bonnes pratiques pour assurer la pérennité du procédé. Ainsi, ce travail a contribué à renforcer les capacités internes de l'entreprise en matière de production de saRNA à l'échelle RD, tout en participant à la standardisation des procédés. Il illustre les enjeux clés du transfert technologique dans l'industrie biopharmaceutique, notamment en termes de reproductibilité, de qualité et d'efficacité, dans un contexte stratégique de développement de nouvelles plateformes vaccinales.

LIBOURNE • FRANCE

09/09/2024 → 31/08/2026

Technology transfer of an saRNA in vitro transcription process between RD sites for vaccine applications.

Détruit après soutenance par le rapporteur

saRNA / IVT / technology transfer / RD / Vaccine

This finyear project was carried out in an industrial context focused on the development of innovative technologies for the production of vaccines based on selamplifying RNA (saRNA). It focuses on the technology transfer of an in vitro transcription process for saRNA between two research and development sites of the company CEVA Animal Health. The primary objective was to ensure the faithful reproduction of the process at a new site while maintaining equivalent performance in terms of quality and yield. The work began with an idepth theoretical learning phase of the existing process, including critical parameters, raw materials, and equipment used at the originating site. Particular attention was paid to identifying sensitive aspects of the process that could impact reproducibility during transfer. Implementation at the receiving site then required adaptation to local constraints, particularly in terms of infrastructure, equipment, and experimental environment. Several production batches were carried out to validate the practical understanding of the process, to adapt to the identified constraints, and to ensure the conformity of the products obtained. Quality control analyses were performed to compare results between the two sites and confirm the success of the technology transfer. This project also involved writing protocols, training the local quality control team, and implementing good practices to ensure the sustainability of the process. Overall, this work contributed to strengthening the company's internal capabilities in saRNA production at the RD scale, while also supporting process standardization. It highlights the key challenges of technology transfer in the biopharmaceutical industry, particularly in terms of reproducibility, quality, and efficiency, within a strategic context of developing new vaccine platforms.

Elsa
GALLEGO

FISA

SANOFI R&D VACCIN SA - MARCY L'ETOILE (69280)

MARCY L ETOILE • FRANCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Cynthia CHAPEL

23/02/2026 → 21/08/2026

Développement d'un test de détection de particules virales infectieuses par flow virométrie

Development of a flow virometry method for the detection of infectious viral particles

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Confidentielle / Privacy

virométrie en flux/ virologie/ marquages fluorescents/ titre viral/ baculovirus

flow virometry/ virology/ fluorescent labeling/ viral titer/ baculovirus

La détermination du titre viral (concentration de particules virales infectieuses) est traditionnellement un processus long et fastidieux. Les méthodes classiques, tel que la DIC50 (dose infectant 50% d'une culture cellulaire) nécessitent une phase d'infection cellulaire : culture cellulaire, infection des cellules, incubation de plusieurs jours puis lecture des plages de lyse cellulaire. Cette étape est néanmoins essentielle dans de nombreux procédés où la connaissance de la concentration virale est primordiale. Les études de clairance virales sont critiques dans le cas des vaccins à protéine recombinante où le virus n'est pas présent dans le produit final mais joue le rôle de vecteur de production d'une protéine d'intérêt. Une fois purifiée, cette protéine sert d'antigène vaccinal. Le virus ayant servi pour la production est alors considéré comme un contaminant à éliminer dans la suite du procédé de fabrication. L'absence de signal lors d'un titrage viral confirme son élimination, c'est l'étude de la clairance virale. L'objectif de ce stage est de développer une méthode basée sur une technique de cytométrie en flux, la flow virométrie, afin de déterminer le titre viral et d'estimer le nombre de particules virales de manière directe et rapide sans passer par l'étape d'amplification sur cellules. Le virus modèle retenu pour cette étude est le baculovirus. Ce virus, bien caractérisé et non infectieux pour l'homme, est utilisé dans la production de protéines ce qui en fait un candidat idéal pour le développement et la validation de cette méthode. Tout d'abord, les réglages optimaux pour la détection de petites particules ont été identifiés à l'aide de billes fluorescentes. Par la suite, différents marqueurs fluorescents spécifiques (anticorps de protéine de surface et marqueurs d'ADN) ont été testés et comparés. Enfin, ces marquages seront optimisés et, à terme, combinés pour discriminer efficacement les particules virales infectieuses des contaminants potentiels.

Viral titer determination (concentration of infectious viral particles) is traditionally a lengthy and tedious process. Classical methods, such as TCID50 (tissue culture infectious dose 50%, the dilution at which 50% of cell cultures are infected) require a cell infection phase : cell culture, cell infection, incubation of several days followed by reading of cell lysis plaques. This step is nevertheless essential in many processes where knowledge of the viral concentration is paramount. Viral clearance studies are critical in the case of recombinant protein vaccines, where the virus is not present in the final product but acts as a production vector for a protein of interest. Once purified, this protein serves as a vaccine antigen. The virus used for production is then considered a contaminant to be eliminated in the subsequent manufacturing process. The absence of a signal during viral titration confirms its elimination - this is the viral clearance study. The objective of this internship is to develop a method based on a flow cytometry technique, flow virometry, in order to determine the viral titer and estimate the number of viral particles in a direct and rapid manner, without going through the cell amplification step. The model virus selected for this study is the baculovirus. This well-characterized virus, non-infectious to humans, is used in protein production, making it an ideal candidate for the development and validation of this method. First, optimal settings for the detection of small particles were identified using fluorescent beads. Subsequently, various specific fluorescent markers (surface protein antibodies and DNA markers) were tested and compared. Finally, these labelings will be optimized and, ultimately, combined to effectively discriminate infectious viral particles from potential contaminants.

Charlotte
GALLERAND

FISE Mobilité S9

ASPEN NDB

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Benoît POULBAUT

Responsable d'équipe et projet Annexe 1

Soutenance confidentielle
Rapport confidentiel

Management / Production / Amélioration continue / BPF / Performance / KPI

Louis
GALLET

FISA

L'articulation de mon projet de fin d'étude se fait autour de ma promotion en tant que responsable d'équipe de production sur une ligne fonctionnant en continu (24h/7j). L'équipe se compose de 11 opérateurs, intervenant sur six postes clés (dessachage, répartition, formulation, palettisation, manutention et auxiliaire). Mon rôle est de garantir le respect du planning de production, en assurant le rôle de relais entre les opérateurs de production et le responsable de la ligne de production. J'assure une coordination étroite avec les équipes logistiques et qualité, le suivi du schedule adherence, incluant la projection de la performance hebdomadaire, l'anticipation des lancements de production et l'optimisation de l'enchaînement des lots, ainsi que des ouvertures isolateurs (changement de campagne). Je prépare et anime les points journaliers, et assure la communication descendante auprès des équipes, à la fois au quotidien (retour terrain, consignes opérationnelles) et hebdomadairement en lien avec l'assurance qualité. J'assure également le rôle de manager, et donc à la réalisation des entretiens individuels des opérateurs (One To One + Plan de Développement Personnel). Mon rôle est de faciliter la circulation de l'information et la prise de décision. Ma présence terrain me permet d'accompagner les équipes, de les faire monter en compétence et de gérer en temps réel les événements qualité, incluant les déviations et la revue des dossiers de lot. En parallèle de ce projet, j'ai continué à suivre et à participer au projet d'amélioration continue de 2 lignes de production en milieu aseptique. Ce projet porte sur la mise en conformité des lignes Stromboli et Vésuve à l'Annexe 1 des BPF, en particulier sur la gestion des pièces en contact indirect produit. J'ai contribué à la définition du flux des pièces en zone, à la conception de solutions de lavage et de stockage, ainsi qu'à la réalisation d'essais techniques (ensachage, intégration isolateur). Le projet a permis de déployer un nouveau standard industriel intégrant nettoyage, stérilisation et maîtrise des flux et est encore en cours dans l'entreprise.

NOTRE DAME DE BONDEVILLE • FRANCE

02/09/2024 → 31/08/2026

Team manager and Project Annex 1

Détruit après soutenance par le rapporteur

Management / Production / Lean Management / GMP / Performance / KPI

My enostudy project is closely linked to my promotion as a production team manager on a continuous manufacturing line (24/7). The team consists of 11 operators working across six key positions (debugging, filling, formulation, palletizing, handling, and auxiliary operations). My role is to ensure compliance with the production schedule, acting as a link between production operators and the line manager. I coordinate closely with logistics and quality teams and monitor schedule adherence, including weekly performance forecasting, anticipation of production batch launches, and optimization of batch sequencing, as well as isolator openings (campaign changes). I prepare and lead daily meetings and ensure downward communication to the teams, both on a daily basis (feedback, operational instructions) and weekly in coordination with Quality Assurance. I also perform managerial duties, including conducting individual performance reviews with operators (One To One and Personal Development Plan). My role is to facilitate information flow and decisionmaking. My strong shopfloor presence allows me to support the team, develop their skills, and manage quality events in real time, including deviations and batch record review. In parallel with this position, I continued to follow and contribute to a continuous improvement project on two aseptic production lines. This project focuses on the compliance of the Stromboli and Vesuvius lines with Annex 1 of GMP, particularly regarding the management of indirect product contact parts. I contributed to defining material flow within clean areas, designing washing and storage solutions, and performing technical trials (bagging processes, isolator integration). The project led to the deployment of a new industrial standard integrating cleaning, sterilization, and flow control, and is still ongoing within the company.

Laboratoires CLARINS

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Marine MERANDET

Evaluation in vitro et ex vivo du potentiel hydratant d'un actif cosmétique et de l'effet prbarrière de formulations associées

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Peau / hydratation cutanée / barrière épidermique / kératinocytes primaires humains / explants cutanées / RqPCR / histologie / immunomarquage / cosmétique / Clarins

Réalisé au sein du pôle RD Évaluation in vitro des laboratoires Clarins, ce travail s'inscrit dans une démarche de valorisation d'un actif cosmétique et de formulations associées en vue de futurs développements produits. La gamme envisagée est dédiée à l'hydratation cutanée et vise plus particulièrement le renforcement de l'intégrité de la barrière épidermique, afin de limiter les pertes en eau. L'objectif principal est donc d'évaluer le potentiel hydratant d'un actif candidat ainsi que l'effet prbarrière épidermique de formulations le contenant. Pour cela, une approche expérimentale à plusieurs niveaux a été mise en place. Dans un premier temps, l'effet de l'actif, testé à trois concentrations, a été étudié sur des kératinocytes primaires humains par RqPCR. L'analyse a porté sur différents groupes de gènes impliqués dans la différenciation kératinocytaire, la barrière épidermique, le métabolisme de l'acide hyaluronique, les aquaporines, les jonctions intercellulaires et le métabolisme lipidique. Dans un second temps, l'effet de formulations contenant cet actif a été évalué sur des explants cutanés humains soumis à un stress chimique, à l'aide d'une coloration au TriChrome de Masson (TCM). Cette analyse a permis d'apprécier l'état morphologique de la barrière épidermique, notamment par la quantification du feuilletage du stratum corneum qui est la couche la plus superficielle de la peau. Les résultats obtenus mettent en évidence une modulation de marqueurs compatibles avec un effet hydratant de l'actif et suggèrent un effet bénéfique de certaines formulations sur l'intégrité de la barrière épidermique. Ce travail sera complété par des analyses d'immunomarquage, afin de valider ces observations au niveau protéique. Des observations complémentaires en microscopie électronique à balayage (MEB) permettent d'illustrer l'état de surface du stratum corneum et de l'architecture épidermique. Dans son ensemble, cette étude illustre l'intérêt des approches in vitro et ex vivo pour appuyer la valorisation scientifique d'actifs et de formulations en cosmétique.

PONTOISE • FRANCE

09/09/2024 → 31/08/2026

In vitro and ex vivo evaluation of the moisturizing potential of a cosmetic active ingredient and the barrier supporting effect of associated formulations

Détruit après soutenance par le rapporteur

Skin / skin hydration / epidermal barrier / primary human keratinocytes / human skin explants / RqPCR / histology / immunostaining / cosmetics / Clarins

This work was carried out within the In Vitro Evaluation RD Department of Clarins Laboratories. It is part of a strategy aimed at the scientific substantiation of a cosmetic active ingredient and associated formulations for future product development. The targeted product range is designed for skin hydration and is specifically aimed at strengthening the integrity of the skin barrier to minimise water loss. Therefore, the main goal was to evaluate the moisturizing potential of a candidate active ingredient and the barrier supporting effect of formulations containing it. A multilevel experimental approach was implemented. First, the effect of the active ingredient, tested at three concentrations, was studied in primary human keratinocytes by RqPCR. The analysis included several groups of genes involved in keratinocyte differentiation, epidermal barrier function, hyaluronic acid metabolism, aquaporins, intercellular junctions, and lipid metabolism. Second, the effect of formulations containing this active ingredient was evaluated on human skin explants subjected to chemical stress, using Masson's Trichrome staining. This analysis made it possible to assess the morphological state of the epidermal barrier. It relied on the quantification of stratum corneum flaking, since the stratum corneum is the outermost layer of the skin. The results showed modulation of markers consistent with a moisturizing effect of the active ingredient. They also suggested a beneficial effect of some formulations on epidermal barrier integrity. This work will be complemented by immunostaining analysis to validate these observations at the protein level. Further observations using scanning electron microscopy (SEM) illustrate the surface condition of the stratum corneum and the architecture of the epidermis. Overall, this study highlights the value of in vitro and ex vivo approaches for the scientific substantiation of cosmetic active ingredients and formulations.

Thaïs
GAU

FISA

SANOFI AVENTIS RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Guillaume MOTTET

Optimisation d'un hydrogel dynamique permettant la culture d'organoïdes cardiaques dérivés de hiPSC

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

modèles-cellulaire-3D/ iPSC/ organoïdes cardiaques/ hydrogels/ matrice extracellulaire/ immunofluorescence

Actuellement, le développement de médicaments est confronté à de nouveaux défis, plus de 90% des candidats médicaments, pourtant prometteurs lors des phases précliniques, échouent au cours des essais cliniques. L'une des raisons est la faible prédictivité des modèles animaux, qui ne reproduisent pas la physiologie humaine. De plus, les études précliniques reposent majoritairement sur des modèles cellulaires 2D qui sont reproductibles, robustes et simples à mettre en oeuvre. Cependant, ces systèmes sont limités par l'absence d'organisation spatiale et d'interactions cellulaires. Pour pallier ces limites, des modèles cellulaires 3D ont été développés, notamment les organoïdes dérivés de hiPSC. Ces organoïdes reproduisent à petite échelle le développement d'un organe et une architecture comprenant divers types de cellules organisés selon une coordination spatio-temporelle, mimant ainsi les caractéristiques structurelles et physiologiques.

L'équipe microfluidique de Sanofi a breveté une technologie permettant d'encapsuler des milliers de cellules dans des gouttelettes d'hydrogel, aboutissant à une plateforme de screening à haut débit. L'objectif final de ce projet est d'utiliser cette technologie afin de produire à grande échelle des organoïdes cardiaques dérivés de hiPSC, en utilisant une nouvelle génération d'hydrogels, qui supportent à la fois leur maturation et leur encapsulation dans le système microfluidique.

Pour cela, mon projet consiste à optimiser une nouvelle classe d'hydrogel dynamique, mimant la matrice extracellulaire afin d'obtenir des organoïdes cardiaques fonctionnels et reproductibles, en conditions " bulk ". Mon objectif est de développer un protocole robuste permettant la génération d'organoïdes cardiaques en validant deux types d'hydrogels dynamiques et en les comparant par la différenciation et la morphogenèse. Les organoïdes sont caractérisés par leur taille, leurs battements, leur morphologie et composition cellulaire.

VITRY SUR SEINE • FRANCE

23/02/2026 → 21/08/2026

Dynamic hydrogel optimization for iPSC derived cardiac organoids

Confidentielle / Privacy

3D-cellular-models/ iPSC/ cardiac organoids/ hydrogels/ extracellular matrix/ immunofluorescence

Currently, drug development faces challenges, with more than 90% of compounds that show promise in preclinical studies failing during human trials. One of the main reasons is the limited predictivity of animal models, which fail to reproduce human physiology, metabolism and immune responses. Moreover, traditional preclinical studies rely on 2D cellular models which are reproducible, robust and easy to use. However, these systems lack spatial organization and cellular interactions. To address this limitation, 3D cellular models have been developed, especially iPSC-derived organoids. These structures enable the small-scale reproduction of a developing organ, and architecture comprising diverse cell types organized in a spatio-temporal manner. They mimic structural and functional characteristics of the native tissue.

At Sanofi, the microfluidic team has patented a technology enabling the encapsulation of thousands of cells into hydrogel-based droplets within a few minutes, leading to a high-throughput screening platform. The final goal of this project is to leverage this system to enable large-scale production of hiPSC-derived cardiac organoids, using a new generation of hydrogels, that support both their maturation and encapsulation within the microfluidic platform.

To achieve this, my project aims to optimize a new class of dynamic hydrogels as mimics of the extracellular matrix to obtain functional and reproducible cardiac organoids, initially under bulk culture conditions. Notably, my aim is to establish a robust protocol enabling cardiac organoid generation by validating two different types of dynamic hydrogels and comparing them in terms of differentiation and morphogenesis, before moving at the microfluidic setup. Organoids are characterized by their size, beating activity, structure and cellular composition (immunofluorescence).

Emma
GIORDANA

FISE

DOXANANO

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Leslie DUBRANA

Développement et optimisation de protocoles expérimentaux en vue d'une preuve de concept in vitro de l'efficacité de nanovecteurs polymériques innovants à base d'agents chimiothérapeutiques pour le traitement des tumeurs solides.

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Nanovecteurs chimiothérapeutiques / Culture cellulaire / Lignées cellulaires cancéreuses humaines / Cytotoxicité / Irradiation par rayonnements ionisants / Imagerie de fluorescence.

Le cancer constitue un enjeu thérapeutique majeur et nécessite le développement de stratégies innovantes et ciblées. La chimiothérapie demeure une approche thérapeutique largement utilisée malgré des effets secondaires importants, liés notamment au manque de spécificité des agents cytotoxiques qui, administrés par voie intraveineuse, affectent à la fois les cellules saines et les cellules cancéreuses. Le défi actuel consiste à trouver un équilibre entre efficacité et toxicité, en ciblant spécifiquement les tumeurs tout en minimisant l'exposition des tissus sains. Pour répondre à cette problématique, Doxanano a développé une approche innovante : la chimiothérapie activée à distance (RAC). Celle-ci repose sur une technologie brevetée impliquant une plateforme d'administration de médicaments à base de nanovecteurs polymériques (DXNs). Ces DXNs agissent comme des coffres-forts capables de se déstabiliser sous l'effet de la radiothérapie et de libérer leur contenu de manière ciblée dans l'espace et dans le temps. Au sein du laboratoire partenaire, Bordeaux Institute of Oncology, mon projet vise à développer et optimiser des protocoles expérimentaux afin d'évaluer in vitro ces nanovecteurs chimiothérapeutiques innovants, notamment en termes de cytotoxicité, de mécanismes d'action et d'efficacité sous irradiation par des rayonnements ionisants. Dans cet objectif, différents essais cellulaires ainsi que des approches d'imagerie de fluorescence sont conduits sur une lignée cellulaire humaine dérivée d'un adénocarcinome colorectal. Dans ce contexte, l'étude de ces nanovecteurs vise à mieux caractériser leur potentiel thérapeutique et leur capacité à améliorer la délivrance ciblée des agents cytotoxiques sous l'effet de la radiothérapie, ce qui pourrait les rendre particulièrement adaptés au traitement des cancers solides pour lesquels des traitements par radiothérapie sont utilisés.

PESSAC • FRANCE

01/10/2025 → 31/10/2026

Development and optimization of experimental protocols for an in vitro proof of concept demonstrating the efficacy of innovative polymeric nanocarriers loaded with chemotherapeutic agents for the treatment of solid tumors.

Détruit après soutenance par le rapporteur

Chemotherapeutic nanocarriers / Cell culture / Human cancer cell lines / Cytotoxicity / Ionizing radiation / Fluorescence imaging.

Cancer represents a major therapeutic challenge, requiring the development of innovative and targeted strategies. Chemotherapy remains a widely used therapeutic approach despite significant side effects, which are largely due to the lack of specificity of cytotoxic agents that, when administered intravenously, affect both healthy and cancerous cells. The current challenge is to achieve a balance between efficacy and toxicity by specifically targeting tumors while minimizing exposure of healthy tissues. To address this issue, Doxanano has developed an innovative approach: Remotely Activated Chemotherapy (RAC). It is based on a patented technology involving a drug delivery platform composed of polymer-based nanocarriers (DXNs). These DXNs act as safes capable of destabilizing under radiotherapy and releasing their payload in a spatially and temporally controlled manner. Within the partner laboratory Bordeaux Institute of Oncology, my project aims to develop and optimize experimental protocols to evaluate these innovative chemotherapeutic nanocarriers in vitro, particularly in terms of cytotoxicity, mechanisms of action, and efficacy under irradiation with ionizing radiation. To this end, various cell-based assays as well as fluorescence imaging approaches are performed on a human cell line derived from a colorectal adenocarcinoma. In this context, the study of these nanocarriers aims to better characterize their therapeutic potential and their ability to improve the targeted delivery of cytotoxic agents under radiotherapy, which could make them particularly suitable for treating solid tumors for which radiation therapy is used.

Julie
GOUGET

CP

MICROBRAIN BIOTECH

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Maxime POINSOT

Optimisation de la différenciation d'hiPSC en neurones autonomes et intégration dans des plateformes microfluidiques pour la prédiction du risque arythmique induit par les médicaments

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Différenciation d'hiPSC/ Neurones autonomes/ Microfluidique/ Multi-Electrode Array (MEA)/ Co-culture

Mon stage de fin d'études se déroule chez MicroBrain Biotech, une start-up basée à Saint-Germain-en-Laye spécialisée dans le développement de modèles cardiaques innervés sur puces microfluidiques pour l'évaluation du risque arythmique de molécules thérapeutiques. Mon projet s'inscrit dans le développement et l'optimisation de ces modèles biologiques complexes. Il repose sur la différenciation dirigée de cellules souches pluripotentes induites (iPSC) humaines en neurones du système nerveux autonome matures, ainsi que sur la co-culture de ces neurones avec des cardiomyocytes dérivés d'iPSC sur puces microfluidiques. Mes activités incluent l'optimisation de protocoles de différenciation, la caractérisation phénotypique des cellules par immunofluorescence et microscopie confocale sur des modèles 2D et 3D, ainsi que la caractérisation fonctionnelle des réseaux neuronaux par enregistrement électrophysiologique (MEA, Multi-Electrode Array). L'ensemble de ces approches vise à produire un modèle physiologiquement pertinent permettant de prédire la cardiotoxicité de molécules en développement pharmaceutique.

SAINT-GERMAIN-EN-LAYE • FRANCE

16/02/2026 → 14/08/2026

Optimisation of hiPSC differentiation into autonomic neurons and integration into microfluidic platforms for drug-induced arrhythmic risk prediction

Confidentielle / Privacy

hiPSC differentiation/ Autonomic neurons/ Microfluidics/ Multi-Electrode Array (MEA)/ Co-culture

My final year internship takes place at MicroBrain Biotech, a start-up based in Saint-Germain-en-Laye specialising in the development of innervated cardiac models on microfluidic chips for the assessment of arrhythmic risk of therapeutic molecules.

My project focuses on the development and optimisation of these complex biological models. It is based on the directed differentiation of human induced pluripotent stem cells (iPSCs) into mature autonomic nervous system neurons, as well as the co-culture of these neurons with iPSC-derived cardiomyocytes on microfluidic chips.

My activities include the optimisation of differentiation protocols, the phenotypic characterisation of cells by immunofluorescence and confocal microscopy on 2D and 3D models, as well as the functional characterisation of neuronal networks by electrophysiological recording (MEA, Multi-Electrode Array). All of these approaches aim to produce a physiologically relevant model for predicting the cardiotoxicity of molecules in pharmaceutical development.

Izia
GRONDIN

FISE

PHENOCCELL

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Florian REGENT

Développement d'un modèle 3D de rétine dérivé d'iPSC pour la recherche biomédicale

Rapport confidentiel
Soutenance non confidentielle

RD Rétine iPSC Modèle 3D modélisation pathologique

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une pathologie ophtalmologique multifactorielle touchant plus de 200 millions de personnes à travers le monde. Caractérisée par une atteinte de la macula, la région centrale de la rétine, elle induit une perte de la vision centrale. Cette pathologie se présente sous deux formes: la forme exsudative, caractérisée par une néovascularisation de la rétine et la forme sèche ou atrophique. Bien que la DMLA sèche représente 80 à 90% des patients, aucune option thérapeutique efficace n'existe à ce jour pour cette forme de la maladie. La recherche de traitement pour la DMLA sèche représente ainsi un enjeu majeur de santé publique. Il est donc essentiel de disposer de modèles in vitro pertinents reproduisant fidèlement les mécanismes et la complexité de cette pathologie. C'est pourquoi Phenocell travaille sur la conception d'un modèle de rétine in vitro incluant trois types cellulaires clés impliqués dans la survenue et la progression de la DMLA: les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (RPE), les photorécepteurs, et la microglie. Mon projet de fin d'étude s'intègre donc au développement de ce modèle et se focalise particulièrement sur la différenciation d'iPSC en photorécepteurs. Pour cela, deux approches ont été explorées, toutes deux basées sur la génération d'organoïdes rétinien. La première visait à utiliser des organoïdes à des stades tardifs pour isoler des photorécepteurs matures par tri magnétique sur la base de l'expression de marqueurs de surface spécifiques. La seconde approche consistait à dissocier des organoïdes rétinien à un stade précoce pour récupérer et amplifier des progéniteurs rétinien capables de donner naissance aux différents types cellulaires de la rétine. Deux approches de différenciation, en 2D et en 3D, ont ensuite été testées pour obtenir des photorécepteurs à partir de ces progéniteurs.

GRASSE • FRANCE

09/09/2024 → 31/08/2026

Development of a 3D iPSC derived retinal model for biomedical research

Détruit après soutenance par le rapporteur

RD Rétina iPSC 3D model pathological modeling

Age-related macular degeneration (AMD) is a multifactorial eye disease affecting more than 200 million people worldwide. Characterized by damage to the macula, the central region of the retina, it causes a loss of central vision. This condition presents in two forms: exudative form, characterized by neovascularisation of the retina, and dry or atrophic form. Although dry AMD accounts for 80 to 90% of cases, currently, there is no effective treatment for this form of the disease. The search for a treatment for dry AMD is therefore a major public health challenge. It is thus essential to have relevant in vitro models that accurately replicate the mechanisms and complexity of this condition. This is why Phenocell is working on the development of an in vitro retinal model that includes three key cell types involved in the onset and progression of the disease: retinal pigment epithelium cells (RPE), photoreceptors, and microglia. My final project is therefore part of the development of this model and focuses specifically on the differentiation of iPSCs into photoreceptors. To that end, two strategies were explored, each one based on retinal organoids generation. The first one aimed to use late-stage organoids to isolate mature photoreceptors using magnetic sorting based on the expression of specific surface markers. The second one involved dissociating early-stage organoids to isolate and amplify retinal progenitor cells capable of giving rise to the various cell types of the retina. Two differentiation approaches in 2D and 3D were then tested to generate photoreceptors from these progenitors.

Aurianne
HAGIMONT

FISA

GREEN IMPULSE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Guillaume FOUCHE

Etude du stress intracellulaire généré par l'exposition aux fongicides chez les champignons phytopathogènes.

Rapport non confidentiel
Soutenance confidentielle

Ingénierie génétique / biologie moléculaire / levures / fongicides / agriculture / UPR / Sensitines

La mission de Green Impulse est claire: développer des solutions fongicides inspirées d'actifs naturels, les sensitines®, afin de diminuer l'utilisation des intrants chimiques en agriculture pour atteindre les objectifs environnementaux fixés par les gouvernements français et européens. Les fongicides actuellement utilisés font face à plusieurs barrières, telles que la réglementation qui restreint le nombre de molécules utilisables et favorise ainsi la sélection des individus résistants aux actifs restants. Face à ce défi, l'innovation en termes de modes d'action est une priorité. Green Impulse travaille sur de nouvelles cibles potentielles impliquées dans les voies d'adaptation au stress des champignons. Ma mission durant cette alternance portait sur la voie UPR (Unfolded Protein Response), qui permet de restaurer l'homéostasie du réticulum endoplasmique à la suite d'un stress. Au sein de cette voie, la protéine IRE1 joue un rôle majeur. Lors de précédentes expériences, l'équipe a observé une synergie entre des inhibiteurs de cette protéine et certains fongicides du marché, se traduisant par une augmentation de l'inhibition de la croissance fongique, y compris sur des souches initialement résistantes au fongicide partenaire testé. Cependant, les bases de cette synergie, surtout pour les souches résistantes, n'ont pas été élucidées à ce jour. J'ai donc conçu un gène rapporteur couplé à la GFP afin de suivre, par fluorescence, l'activité de la protéine IRE1 chez *Saccharomyces cerevisiae*. J'ai transformé plusieurs souches de levures, et conçu un test permettant de comparer l'impact des différents fongicides sur l'activité de cette protéine. J'ai également réalisé une analyse RNA-seq afin d'observer plus précisément les modifications moléculaires induites ou réprimées par l'exposition aux fongicides. Les données collectées permettront de déterminer les mécanismes sous-jacents de la synergie observée.

ANGERS • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

Study of intracellular stress induced by exposure to fungicides in plant-pathogenic fungi.

Remis à NT. Conservé pendant 3 ans

Genetic engineering / molecular biology / yeast / / fungicides / agriculture / UPR / Sensitines

Green Impulse's mission is clear: to develop fungicide solutions inspired by natural active ingredients, known as sensitines®, in order to reduce the use of chemical inputs in agriculture and meet the environmental goals set by the French and European governments. Currently used fungicides face several barriers, such as regulations that limit the number of usable molecules and thus promote the selection of individuals resistant to the remaining active ingredients. In light of this challenge, innovation in modes of action is a priority. Green Impulse is working on new potential targets involved in fungal stress adaptation pathways. My role during this work-study program focused on the UPR (Unfolded Protein Response) pathway, which restores endoplasmic reticulum homeostasis following stress. Within this pathway, the IRE1 protein plays a major role. In previous experiments, the team observed a synergy between inhibitors of this protein and certain fungicides on the market, resulting in increased inhibition of fungal growth, including in strains initially resistant to the partner fungicide being tested. However, the mechanisms underlying this synergy, particularly for resistant strains, have not yet been elucidated. I therefore designed a reporter gene fused to GFP to monitor, via fluorescence, the activity of the IRE1 protein in *Saccharomyces cerevisiae*. I transformed several yeast strains and designed an assay to compare the impact of different fungicides on the activity of this protein. I also performed an RNA-seq analysis to more precisely observe the molecular changes induced or repressed by exposure to fungicides. The data collected will help determine the underlying mechanisms of the observed synergy.

Marius
HAYE

CP

GENETHON

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Valentina BUFFA

Développement d'un test de potency in vitro pour un produit de thérapie génique

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Muscle / thérapie génique / test de potency / culture cellulaire / microscopie confocale

L'alternance, effectuée au sein de l'équipe de développement analytique du Généthon, porte sur le développement d'un test de potency pour un produit de thérapie génique développé par Généthon traitant une maladie rare, faisant partie des myopathies. Les myopathies regroupent un ensemble de pathologies qui se caractérisent par une dégénérescence progressive des muscles. Le développement de cet essai est réalisé en parallèle des essais cliniques afin de vérifier l'efficacité biologique de lots de vecteurs. Il s'agit notamment de vérifier l'expression du vecteur au sein des cellules cibles et sa capacité à restaurer l'activité biologique attendue. Dans ce contexte, les différentes étapes du test ont été conçues simultanément afin de détecter, dans les cellules malades transduites par le vecteur de thérapie génique, l'expression de la protéine initialement manquante. La RT-ddPCR permet dans un premier temps de s'assurer de l'expression de l'ARNm codant pour la protéine puis l'utilisation d'une électrophorèse capillaire automatisée (Simple Western Jess) permet de vérifier que cet ARN est bien traduit en protéine. Finalement, la localisation de la protéine au niveau cellulaire est vérifiée par microscopie confocale en utilisant sa proximité avec d'autres protéines.

EVRY-COURCOURONNES • FRANCE

01/10/2025 → 31/10/2026

Development of a potency assay in vitro for a gene therapy product

Détruit après soutenance par le rapporteur

Muscle / gene therapy / potency assay / cell culture / confocal microscopy

The internship, conducted within Généthon's analytical development team, focuses on the development of a potency assay for a gene therapy product developed by Généthon to treat a rare disease classified as a myopathy. Myopathies encompass a group of conditions characterized by progressive muscle degeneration. This assay is being developed in parallel with clinical trials to verify the biological efficacy of vector batches. Specifically, the goal is to verify the expression of the vector within target cells and its ability to restore the expected biological activity. In this context, the different stages of the assay were designed simultaneously to detect, in diseased cells transduced by the gene therapy vector, the expression of the protein that was initially missing. RT-ddPCR is conducted to ensure proper expression of the RNA encoding the missing protein, and an automated capillary electrophoresis (Simple Western Jess) is then used to verify the translation of this RNA into the protein. Finally, the protein's subcellular localization is verified by confocal microscopy by assessing its proximity to other proteins.

Marie
HILAIRE

CP

SANOFI R&D VACCIN SA - MARCY L'ETOILE (69280)

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Loïc BENAIR

Développement d'un procédé de culture cellulaire

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Développement de procédés / Culture en suspension / Cellules Vero / Optimisation des paramètres procédés / Bioréacteurs / Montée en échelle

Les cellules Vero, dérivées de rein de singe vert africain, représentent un substrat de référence pour la production de vaccins viraux (rage, poliomyélite, dengue) grâce à leur forte permissivité virale, leur stabilité génétique et leur reconnaissance par les autorités réglementaires. De nature adhérente, elles sont historiquement cultivées sur microporteurs, mais présentent plusieurs contraintes industrielles : une surface de culture restreinte, une complexité opérationnelle liée notamment aux étapes de trypsination, des difficultés de changement d'échelle ainsi que des coûts élevés associés aux consommables et aux matières premières.

Dans ce contexte, l'adaptation des cellules Vero à la culture en suspension constitue une alternative prometteuse, permettant l'utilisation de bioréacteurs avec des procédés plus facilement automatisables et transposables à grande échelle. Néanmoins, la lignée Vero en suspension développée par Sanofi présente certains défis, notamment des densités cellulaires et des cinétiques de croissance limitées, ainsi qu'une productivité virale encore peu caractérisée.

Mon projet de stage s'inscrit dans le développement et l'optimisation de ce bioprocédé, avec pour objectifs initiaux d'augmenter la densité cellulaire maximale, d'améliorer la cinétique de croissance et d'évaluer la productivité virale. Pour ce faire, une démarche structurée a été mise en place : un screening de milieux chimiquement définis et dépourvus de composants d'origine animale a d'abord été réalisé, suivi d'une optimisation des paramètres procédés sur système ambr250 ; un mode de culture fed-batch a ensuite été évalué afin d'améliorer les performances cellulaires ; enfin, les conditions optimisées ont été validées par un changement d'échelle en bioréacteurs de 2L puis 10L, démontrant la robustesse et la transposabilité du procédé. L'analyse des profils métaboliques a révélé une accumulation de métabolites intermédiaires, orientant la fin du projet vers l'optimisation du métabolisme énergétique cellulaire.

MARCY L'ETOILE • FRANCE

02/02/2026 → 31/07/2026

Development of a cell culture process

Confidentielle / Privacy

Process Development / Suspension Culture / Vero Cells / Process Optimization / Bioreactors / Scale-Up

Vero cells, derived from the kidney of the African green monkey, are a widely used substrate for the production of viral vaccines, including rabies, poliomyelitis, and dengue vaccines, owing to their high viral permissiveness, genetic stability, and long-standing acceptance by regulatory authorities. As adherent cells, they have traditionally been cultivated on microcarriers; however, this approach presents several industrial limitations, including restricted culture surface area, operational complexity (particularly during cell detachment and trypsinization steps), scale-up challenges, and high costs associated with consumables and raw materials.

In this context, adapting Vero cells to suspension culture represents a promising alternative, enabling the implementation of bioreactor-based processes that are more easily automated and scalable to industrial production levels. Nevertheless, the suspension-adapted Vero cell line developed by Sanofi still faces several challenges, including limited maximum cell densities, suboptimal growth kinetics, and viral productivity that remains insufficiently characterized.

My internship project focused on the development and optimization of this bioprocess, with the initial objectives of increasing maximum cell density, improving cell growth kinetics, and evaluating viral productivity. To achieve these goals, a structured approach was implemented. First, a screening of chemically defined, animal component-free culture media was conducted. This was followed by process optimization using the ambr250 bioreactor system. A fed-batch cultivation strategy was then evaluated to further enhance cell performance. Finally, the optimized conditions were validated through successful scale-up from 2 L to 10 L bioreactors, demonstrating the robustness and scalability of the process.

Metabolic profiling revealed the accumulation of intermediate metabolites, directing the final stage of the project toward the optimization of cellular energy metabolism.

Victorine
HILLY

FISE Mobilité S9

DIONYMER

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Antoine BREGE

Recyclage des effluents de bioréacteur.

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

R&D - DSP - Recyclage - Filtration - Fermentation - PHA

Mon stage se déroule au sein du service Recherche et Développement de Dionymer, dans l'équipe de Downstream Process, et porte sur la mise en place et l'optimisation d'un procédé de recyclage des effluents issus des fermentations. Dionymer est une start-up qui innove dans le secteur des polymères non pétro-sourcés en développant un procédé de fermentation bactérienne à partir de biodéchets pour produire du polyhydroxyalcanoate (PHA). Un polymère biosourcé et biodégradable dont les applications sont nombreuses (plasturgie, impression 3D, textile, ...). L'objectif du projet de recyclage des effluents est de réutiliser le milieu de culture récupéré après fermentation, qui est par la suite complété avec du milieu neuf, afin de maintenir des performances de fermentation satisfaisantes. Cette approche vise à réduire les coûts de production ainsi que l'impact environnemental du procédé en limitant la consommation de matières premières et la génération d'effluents.

Ma contribution, dans ce projet, consiste à réaliser les différentes étapes de recyclage qui se composent de centrifugation, de filtration tangentielle, d'évapoconcentration et la modélisation de la composition des effluents grâce à des analyses externes afin d'identifier les composés devant être supplémentés ou compensés avant leur retour en fermentation, dans le but d'évaluer la qualité du procédé de recyclage. Mes missions portent également sur la détermination du nombre de cycles de recyclage le plus avantageux pour la production, sur la détermination des meilleures conditions de supplémentation, sur l'optimisation des étapes de recyclage en évaluant les caractéristiques des membranes de filtration et, enfin, sur la vérification que les procédés de DSP déjà en place restent adaptés avec l'utilisation d'un milieu recyclé.

PESSAC • FRANCE

30/03/2026 → 23/09/2026

Reuse of bioreactor effluents

Confidentielle / Privacy

R&D / DSP / Recycling / Filtration / Fermentation / PHA.

My internship is taking place within the Research and Development department at Dionymer, in the Downstream Processing team, and focuses on the implementation and optimization of a process for recycling effluents generated during fermentation. Dionymer is a start-up innovating in the field of non-petroleum-based polymers by developing a bacterial fermentation process that converts biowaste into polyhydroxyalkanoates (PHA), a bio-based and biodegradable polymer with numerous applications (plastics manufacturing, 3D printing, textiles, ...). The main goal of the effluent recycling project is to reuse the culture medium recovered after fermentation, which is subsequently supplemented with fresh medium to maintain satisfactory fermentation performance. This approach aims to reduce production costs and the environmental impact of the process by limiting raw material consumption and effluent generation.

My contribution to this project involves carrying out the various recycling steps, including centrifugation, tangential flow filtration, and concentration by evaporation. I also work on modeling the composition of the effluents using external analytical data in order to identify the compounds that need to be supplemented or compensated before their return into the fermentation process, with the goal of assessing the effectiveness of the recycling strategy. My responsibilities also include determining the optimal number of recycling cycles for production, identifying the best supplementation conditions, optimizing the recycling process by evaluating filtration membrane characteristics, and finally verifying that the existing DSP operations remain suitable when using recycled culture medium.

Rajiv
IGNACE

FISE Cbi

PHILEO

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Julie SCHULTESS

Rôle de probiotique in vivo en état stable et lors d'un défi d'entérite nécrotique chez le poulet de chair

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

probiotiques/ infection/ réponse immunitaire aviaire/ entérite nécrotique/ volaille

Xinyi
JAW

FISE

Dans le contexte du retrait des antibiotiques, les probiotiques ont émergé comme une approche prometteuse pour améliorer la productivité, favoriser le développement intestinal et limiter les agents. Cependant, les mécanismes in vivo par lesquels les probiotiques modulent la réponse immunitaire de l'hôte restent mal définis.

Phileo est un business unit de Lesaffre visant à affiner la nutrition animale en exploitant le potentiel naturel des micro-organismes face aux enjeux de l'élevage. Dans ce cadre, Phileo a développé un probiotique à base de *Bacillus*. Cette étude vise d'abord à évaluer le probiotique en conditions in vivo à l'état stable, puis à étudier son rôle sous condition d'infection. L'entérite nécrotique (NE), une maladie intestinale infectée par *Clostridium perfringens*, qui touche environ 40 % des troupeaux de poulets de chair et peut entraîner jusqu'à 50 % de mortalité chez les animaux infectés, a été choisie comme modèle d'étude.

Un essai contrôlé de 42 jours a évalué le probiotique sur quatre groupes : traités et non traités, chacun avec oiseaux non défiés ou soumis à NE. Des oiseaux ont été sacrifiés pour plusieurs prélèvements sanguins et intestinaux afin de suivre les principaux paramètres de performance et de santé, notamment le score de lésions, le poids corporel, le taux de conversion alimentaire et la mortalité liée à la NE.

Chez Phileo, les effets immunomodulateurs de probiotique ont été caractérisés par cytométrie en flux et par RT-qPCR sur des cellules mononucléées sanguines et sur des lymphocytes de la lamina propria. L'analyse conjointe des profils de cytokines, de la dynamique des populations immunitaires et des performances zootechniques permettra d'évaluer l'efficacité de probiotique et d'éclairer son mode d'action contre la NE. Ce projet apportera une valeur commerciale et scientifique à probiotique en renforçant son positionnement sur le marché comme alternative efficace aux antibiotiques.

MARCQ-EN-BAROEUL • FRANCE

23/02/2026 → 21/08/2026

Deciphering the role of probiotic in vivo during steady state and Necrotic Enteritis challenge in broiler

Confidentielle / Privacy

probiotics/ infectious challenge/ avian immune response/ necrotic enteritis/ poultry

In the context of legislative removal of antibiotic growth promoter, probiotics have recently emerged as a promising approach to enhance poultry productivity, improve gut development and inhibit pathogens by altering the gut microbiota. However, the in vivo mechanisms by which probiotics modulate host immune response and confer protection against infection remains unclear. Phileo is a Lesaffre business unit aiming to refine animal nutrition by harnessing the natural potential of microorganism against farming challenges. As part of these efforts, Phileo has developed a *Bacillus*-based probiotic product. This study aims first to evaluate the probiotic under steady-state in vivo conditions and subsequently to investigate its role against infection in broiler. Necrotic enteritis (NE), an acute intestinal disease caused by *Clostridium perfringens* that impact approximately 40% of broiler flocks and cause up to 50% of mortality in infected broiler was selected as the challenge model.

A 42-day controlled trial was conducted to evaluate the probiotic across four groups, treated and untreated, each with unchallenged and NE challenged birds. Birds were sacrificed at multiple time points for blood and intestine to monitor the key performance and parameters, including NE lesion score, body weight, feed conversion rate and NE-related mortality.

At Phileo, the immunomodulatory effects were characterized using flow cytometry immunophenotyping and RT-qPCR of isolated peripheral blood mononuclear cells from blood and lamina propria lymphocytes. Integration of cytokine expression profiles, immune cell population dynamics and production performance will provide a comprehensive assessment of the probiotic's efficacy and clarify its mode of action in supporting broiler health and resistance to NE. This project will add commercial and scientific value by strengthening its market positioning as an effective alternative to antibiotic growth promoters.

CHRISTIAN DIOR PARFUMS

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Judicaelle CAZIN

Optimisation du processus d'Audit Interne sur les sites Parfums Christian Dior

Rapport confidentiel

Diagnostic / Analyse / Qualité / Standard / Procédure Opérationnelle / Management transversal

Dans un premier temps, j'ai réalisé un état des lieux des procédures d'audit interne sur les sites PCD de Saint Jean de Braye, de Chartres et de Pudong (Shanghai - Chine). Puis j'ai ébauché les objectifs que nous devons nous fixer pour être conforme aux normes réglementaires tout en dynamisant le processus d'amélioration continue. J'ai ensuite proposé des solutions pouvant être mises en place afin d'atteindre ces objectifs. J'ai également participé à plusieurs audits sur Chartres et Saint Jean de Braye. Cela m'a grandement aidé pour participer à la rédaction des procédures multisite de l'audit interne chez PCD.

SAINT JEAN DE BRAYE • FRANCE

02/03/2026 → 14/08/2026

Optimization of the Internal Audit Process at Parfums Christian Dior factories

Confidentielle / Privacy

Diagnostics / Analysis / Quality / Standard / Standard Operating Procedure / Cross-functional management

First, I conducted an assessment of the internal audit procedures at the PCD sites in Saint-Jean-de-Braye, Chartres, and Pudong (Shanghai, China). I then outlined the objectives we needed to set to ensure compliance with regulatory standards while driving the continuous improvement process. I subsequently proposed solutions that could be implemented to achieve these objectives. I also participated in several audits at the Chartres and Saint-Jean-de-Braye sites. This experience greatly helped me contribute to the drafting of PCD's multi-site internal audit procedures.

Hugo
JOUBERT

FISE Mobilité S9

IMMUNRISE BIOCONTROL FRANCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Charlotte GÉRAUD BAUVOIS

Extractions végétales de microalgues et optimisation de formulations sèches actives

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Formulation / Biopesticide / Amphidinium carterae / Polycétide / Amphidinol / HPLC / Lyophilisation / Atomisation

À l'échelle mondiale, les agriculteurs perdent chaque année entre 10 et 23 % de leurs récoltes en raison d'infections fongiques, et ce malgré l'usage généralisé d'antifongiques (Stukenbrock, 2023). Par ailleurs, les pesticides de synthèse actuellement employés suscitent un nombre croissant d'interrogations quant à leurs effets potentiels sur la santé humaine (sante.gouv, 2019).

Dans ce contexte, Immunrise Biocontrol France (IBF) se positionne comme une entreprise innovante dédiée à la recherche et au développement de biopesticides issus de microalgues marines, notamment Amphidinium carterae. Cette microalgue, appartenant au groupe des dinoflagellés, produit des amphidinols (AMs), des polycétides bioactifs dont certains présentent des propriétés antifongiques démontrées contre de nombreux pathogènes (Orefice.OI, 2023 ; Abry.C, 2025). Leur mode d'action repose principalement sur une interaction avec les stérols membranaires, provoquant la formation de pores dans la membrane plasmique des cellules ciblées, ce qui entraîne leur mort (Satake.M, 2017).

Au sein d'IBF, j'ai eu l'occasion de participer à différentes missions couvrant plusieurs étapes du développement de ces biopesticides. Celles-ci incluaient notamment l'extraction de molécules actives à partir de biomasse algale lyophilisée, l'évaluation de procédés d'extraction de pigments/ caroténoïdes à partir de gâteaux algaux épuisés en AMS, ainsi que la mise en place d'un criblage de formulations en poudres contenant soit l'ensemble des amphidinols ("pool tous AMs"), soit une solution purifiée regroupant les trois amphidinols d'intérêt biologique ("3 AMs"). J'ai également contribué au suivi de la stabilité des formulations testées. Ces travaux m'ont permis de mettre en oeuvre diverses technologies avancées, telles que le dosage par HPLC, la purification par Puriflash, la lyophilisation, l'atomisation ou encore la distillation par évaporation rotative.

Enfin, après l'optimisation de formulations stables et prometteuses, des essais d'efficacité ont été réalisés in-vitro et in-vivo. Les poudres développées ont vocation à être appliquées sur différentes matrices, notamment les cultures agricoles, les semences, ainsi que certaines boissons, où elles pourraient être utilisées comme stabilisateur microbien (auxiliaire technologique et/ ou additif alimentaire) par exemple : substitution des sulfites dans le vin.

CESTAS • FRANCE

16/02/2026 → 15/08/2026

Microalgae Plant Extracts and Optimization of Active Dry Formulations

Confidentielle / Privacy

Formulation/ Biopesticide/ Amphidinium carterae/ Polyketide/ Amphidinol/ HPLC/ Freeze-drying/ Spray Drying

Globally, farmers lose between 10% and 23% of their crops each year due to fungal infections, despite the widespread use of antifungal agents (Stukenbrock, 2023). In addition, the synthetic pesticides currently employed are increasingly raising concerns regarding their potential impacts on human health (sante.gouv, 2019).

In this context, Immunrise Biocontrol France (IBF) is an innovative company dedicated to the research and development of biopesticides derived from marine microalgae, particularly *Amphidinium carterae*. This dinoflagellate microalga produces amphidinols (AMs), a family of bioactive polyketides, some of which have demonstrated antifungal activity against a wide range of plant pathogens (Orefice et al., 2023; Abry et al., 2025). Their mode of action is mainly based on interactions with membrane sterols, leading to pore formation in the plasma membrane of target cells and ultimately causing cell death (Satake et al., 2017).

During my internship at IBF, I had the opportunity to contribute to several projects covering different stages of the development of these biopesticides. My work included the extraction of active compounds from freeze-dried algal biomass, the evaluation of pigment and carotenoid extraction processes from algal cakes depleted in amphidinols, and the implementation of a screening strategy for powdered formulations containing either the complete amphidinol fraction ("all AMs pool") or a purified solution containing the three amphidinols of greatest biological interest ("3 AMs"). I also participated in the monitoring and assessment of formulation stability. These activities enabled me to gain hands-on experience with a variety of advanced technologies and analytical techniques, including HPLC quantification, Puriflash purification, freeze-drying, spray-drying, and rotary evaporation.

Following the optimization of stable and promising formulations, efficacy trials were conducted both in vitro and in vivo. The developed powders are intended for application to various matrices, including agricultural crops, seeds, and certain beverages, where they could serve as microbial stabilizers (processing aids and/or food additives). One potential application is the replacement of sulfites in wine.

Paul
KUBACKI

FISE Mobilité S9

CHANEL PARFUMS BEAUTE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Fanny BENHADDA

Sochothèque propriétaire pour la recherche ; développement d'actifs cosmétiques

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Microorganismes / Collection / Actifs cosmétiques / Développement méthodologique

Les produits de Chanel Parfums Beauté intègrent des actifs obtenus par extraction de plantes iconiques de la maison. Ces plantes cultivées au sein de filières maîtrisées constituent un réservoir de molécules actives permettant de développer des formules à haute valeur ajoutée. Le département Innovation ; Développement Matières est chargé de la recherche et du développement de ces actifs végétaux. Divers procédés d'extraction contribuent à fournir un portefeuille riche d'actifs, aux cibles et bénéfices variés. Aujourd'hui, les ingrédients issus des biotechnologies, notamment des microorganismes sont un levier d'innovation pour le développement d'actifs cosmétiques. En effet, les microorganismes produisent des métabolites d'intérêt, agissant en complément des actifs végétaux. Dans cette optique, une collection de souches de microorganismes propriétaire est mise en place. L'objectif est de cribler ces souches en les cultivant en bioréacteur et d'en extraire les métabolites ciblés. Les extraits développés seront ensuite évalués pour démontrer leurs activités biologiques, garantir leur innocuité et leur conformité avec la réglementation cosmétique. Dans le cadre de mon projet, l'objectif est de constituer une base de données bibliographique sur les microorganismes ciblés et de mettre en place les méthodologies de prélèvement, isolement et identification. Une sélection de ces microorganismes isolés est réalisée afin de les intégrer en collection.

PANTIN • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

Proprietary Strain collection for cosmetic active ingredient research ; development

Détruit après soutenance par le rapporteur

Microorganisms / Collection / Cosmetic actives / Methodological development

Chanel Parfums Beauté products incorporate active ingredients obtained through the extraction of the brand's iconic plants. These plants, cultivated within controlled supply chains, form a reservoir of active molecules that enable the development of high value-added formulations. The Innovation ; Materials Development department is responsible for the research and development of these plant-based actives. Various extraction processes help create a rich portfolio of actives with diverse targets and benefits. Today, biotechnology-derived ingredients, particularly those from microorganisms, represent a key driver of innovation for developing cosmetic actives. Indeed, microorganisms produce metabolites of interest that complement plant-based actives. A proprietary collection of microbial strains is being established. The objective is to screen these strains by cultivating them in bioreactors and extracting targeted metabolites. The resulting extracts will then be evaluated to demonstrate their biological activities, ensure their safety, and confirm compliance with cosmetic regulations. As part of my project, the goal is to build a bibliographic database on the targeted microorganisms and to establish methodologies for sampling, isolation, and identification. A selection of these isolated microorganisms is then made to integrate them into the collection.

Thibaut
LAFARIE

CP

CATALENT

LIMOGES • FRANCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Elodie CANIN GAUVIN

01/10/2025 → 25/09/2026

Missions d'optimisation continue en production

Continuous improvement missions in production

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Détruit après soutenance par le rapporteur

Gestion de projet/Optimisation continue/Analyse de données/Automatisation/Habilitation/GMP (Bonnes Pratiques de Fabrication)/Technologies à usage unique/Inspection visuelle de propreté

Project management/Continuous improvement/Data analysis/Automation/Training / qualification/GMP (Good Manufacturing Practices)/Single-use technologies/Visual cleanliness inspection

Mon PFE portera sur trois missions principales liées à l'optimisation continue réalisées durant mon contrat de professionnalisation. Tout d'abord, la mise en place de nouveaux projets. J'ai en effet été responsable de plusieurs projets d'optimisation tels que la mise en place d'une habilitation à l'inspection visuelle de l'état de propreté, la mise en place de poche single use de media fill pour les SPA ou de gabarits pour aide à l'inspection visuelle. Cette mise en place a systématiquement commencé par une veille réglementaire, une estimation budgétaire avec choix de fournisseur adapté puis la réalisation d'un change control, une rédaction de procédures et de formations. Ensuite, j'ai travaillé sur l'analyse de données, notamment pour réévaluer la pertinence de certaines limites utilisées en production tel que les limites particulières au sein de l'isolateur, les temps de temporisation des SAS personnels. J'ai ainsi pu utiliser Excel et RStudio et ainsi proposer de nouvelles valeurs à mettre en place grâce à un change control encadrant la modification. Enfin, j'ai automatisé certaines tâches de routine, comme la revue de BOM, également en utilisant Excel et RStudio, dans le but de simplifier et améliorer les processus.

My final project will focus on three main continuous improvement missions carried out during my work-study program. First, the implementation of new projects. I was responsible for several optimization projects, such as setting up a qualification process for visual cleanliness inspection, introducing single-use media fill bags for SPAs, and implementing templates to support visual inspection. These projects systematically started with regulatory benchmarking, followed by budget estimation and supplier selection. They then involved the implementation phase, including change control management, as well as the drafting of procedures and training materials. Next, I worked on data analysis, particularly to reassess the relevance of certain limits used in production, such as particulate limits within isolators and personnel airlock recovery times. I used Excel and RStudio to analyze the data and propose new values, which were then implemented through a controlled change process. Finally, I automated certain routine tasks, such as BOM review, also using Excel and RStudio, with the aim of simplifying and improving processes.

Tess
LANSON

CP

PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE - 31100

TOULOUSE • FRANCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Patrick BOGDANOWICZ

16/02/2026 → 28/08/2026

Développement d'un modèle de screening appliqué au vieillissement cutané

Development of a Screening Model for Skin Aging

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Confidentielle / Privacy

vieillissement cutané/ épiderme/ métabolisme lipidique/ oxydation peroxysomale/ mitochondrie

skin aging/ epidermis/ lipid metabolism/ peroxisomal oxidation/ mitochondria

Marie
LASSERRE

FISE

Le vieillissement cutané est caractérisé par une altération progressive de la fonction barrière de la peau, associée à des modifications structurales et métaboliques. Ce processus résulte de la combinaison de facteurs intrinsèques (vieillissement programmé) et extrinsèques tels que les rayonnements ultraviolets, le mode de vie ou la pollution. Dans les épidermes âgés, une diminution de la quantité de lipides associée à une modification qualitative est observée. Cette altération perturbe l'organisation en " briques et mortier " de la couche cornée et compromet la fonction barrière de la peau. L'analyse d'une base de données lipidomiques et protéomiques issues de biopsies cutanées de volontaires âgés de 20 à plus de 80 ans (cohorte INSPIRE-T) a permis d'identifier des cibles moléculaires pouvant être impliquées dans ce déséquilibre lipidique. Parmi elles, une enzyme de la α -oxydation peroxysomale apparaît comme une cible prometteuse pour ré-équilibrer le métabolisme lipidique des peaux âgées. L'objectif de ce stage est de développer une méthode de criblage permettant d'identifier des actifs capables de stimuler l'expression de cette enzyme. Dans ce cadre, des agonistes synthétiques du récepteur nucléaire PPAR α (récepteur activé par les proliférateurs de peroxysomes), impliqué dans la régulation de l'expression des enzymes de la α -oxydation peroxysomale, ont été utilisés. Des essais cellulaires en culture 2D ont été réalisés sur des kératinocytes humains primaires afin d'évaluer leur réponse métabolique. En parallèle, des analyses d'expression génique et protéique ont été menées afin d'identifier les paramètres les plus pertinents. Cette approche permettra la mise en place d'un criblage adapté pour évaluer des actifs d'origine végétale capables de restaurer l'activité de l'enzyme cible pour des solutions dermo-cosmétiques anti-âge.

Skin aging is characterized by a gradual deterioration of the skin's barrier function, accompanied by structural and metabolic changes. This process results from a combination of intrinsic factors (programmed aging) and extrinsic factors such as ultraviolet radiation, lifestyle, and pollution. In aged epidermis, a decrease in lipid content, along with a qualitative change, is observed. This alteration disrupts the "bricks-and-mortar" organization of the stratum corneum and compromises the skin's barrier function. Analysis of a lipidomic and proteomic database derived from skin biopsies of volunteers aged 20 to over 80 (the INSPIRE-T cohort) has identified molecular targets that may be involved in this lipid imbalance. Among these, a peroxisomal α -oxidation enzyme appears to be a promising target for rebalancing lipid metabolism in aged skin.

The objective of this internship is to develop a screening method to identify active compounds capable of stimulating the expression of this enzyme. In this context, synthetic agonists of the PPAR α nuclear receptor (peroxisome proliferator-activated receptor), which is involved in regulating the expression of peroxisomal α -oxidation enzymes, were used. Cell assays in 2D culture were performed on primary human keratinocytes to evaluate their metabolic response. Concurrently, gene and protein expression analyses were conducted to identify the most relevant parameters. This approach will enable the development of a tailored screening protocol to evaluate plant-derived active ingredients capable of restoring the activity of the target enzyme for anti-aging dermo-cosmetic solutions.

APESA

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Guillaume CAZAUDEHORE

Développement et application d'une méthodologie de quantification des micro et macro plastiques à l'aide d'une coloration Nile Red dans les digestats de méthanisation.

Rapport non confidentiel
Soutenance non confidentielle

Méthanisation / Microplastiques / Macroplastiques / Coloration au Nile Red / Développement de méthode

La méthanisation constitue une voie de valorisation des déchets organiques permettant la production de biogaz et de digestat. Cependant, la présence de plastiques dans les intrants peut conduire à leur accumulation dans les digestats, lesquels sont fréquemment épandus sur les sols agricoles. Dans ce contexte, la détection et la quantification fiables des particules plastiques représentent un enjeu majeur pour l'évaluation de leur devenir environnemental et de leur impact potentiel sur les écosystèmes.

Ce stage, réalisé au sein de l'APESA en collaboration avec l'IFTS, s'inscrit dans un projet visant à développer une méthode de détection et de quantification des plastiques présents dans les digestats de méthanisation. Les travaux sont répartis de la manière suivante : l'APESA se concentre sur les macroplastiques (> 2 mm), tandis que l'IFTS prend en charge l'analyse des microplastiques. L'objectif est de mettre au point une méthodologie basée sur l'utilisation du Nile Red, un colorant fluorescent lipophile capable de se fixer préférentiellement sur les surfaces plastiques et dont les propriétés solvatochromiques permettent de différencier certains polymères selon leurs caractéristiques physicochimiques.

Les travaux portent sur l'optimisation des conditions expérimentales de la méthode à partir de huit polymères de référence (PEBD, PEHD, PP, PS, PVC, PET, PLA et EVA). Différents paramètres sont étudiés, notamment l'influence du solvant de coloration ainsi que l'impact de prétraitements d'oxydation destinés à éliminer la matière organique résiduelle susceptible d'interférer avec l'analyse.

Parallèlement, des essais sont réalisés sur des pilotes de méthanisation alimentés avec différents polymères afin d'étudier leur devenir au cours du procédé et leur récupération dans les digestats. Des prélèvements sont également effectués sur plusieurs sites industriels de méthanisation afin d'évaluer la présence de plastiques dans des conditions réelles et de tester la méthodologie développée sur des échantillons représentatifs du terrain.

Ces travaux visent à développer une méthode robuste et reproductible pour le suivi des plastiques dans les filières de méthanisation et à mieux comprendre leur comportement au sein de ces procédés de traitement des déchets organiques.

MONTARDON • FRANCE

02/03/2026 → 02/09/2026

Development and application of a Nile Red-based staining methodology for the quantification of microplastics and macroplastics in anaerobic digestion digestates.

Remis à NT. Conservé pendant 3 ans

Anaerobic digestion / Microplastics / Macroplastiques / Nile Red staining / Method development

Anaerobic digestion is a waste valorization process that converts organic waste into biogas and digestate. However, the presence of plastics in the feedstock may lead to their accumulation in digestates, which are commonly applied to agricultural soils. In this context, the reliable detection and quantification of plastic particles are essential for assessing their environmental fate and potential impact on ecosystems.

This internship, carried out at APESA in collaboration with IFTS, is part of a project aimed at developing a method for the detection and quantification of plastics in anaerobic digestion digestates. The work is divided according to particle size: APESA focuses on macroplastics (> 2 mm), while IFTS is responsible for microplastic analysis. The objective is to develop a methodology based on Nile Red, a lipophilic fluorescent dye that preferentially binds to plastic surfaces and whose solvatochromic properties allow the differentiation of certain polymers according to their physicochemical characteristics.

The work focuses on optimizing the experimental conditions of the method using eight reference polymers (LDPE, HDPE, PP, PS, PVC, PET, PLA and EVA). Several parameters are investigated, including the influence of the staining solvent and the effect of oxidation pre-treatments designed to remove residual organic matter that may interfere with the analysis.

In parallel, experiments are conducted on anaerobic digestion pilot reactors fed with different polymers in order to study their fate throughout the process and their recovery in the resulting digestates. Samples are also collected from several full-scale anaerobic digestion facilities to assess the presence of plastics under real operating conditions and to evaluate the applicability of the developed methodology to representative field samples.

The overall objective is to develop a robust and reproducible method for monitoring plastics in anaerobic digestion systems and to improve our understanding of their behavior during organic waste treatment processes.

Adeline
LAUREDE

FISE Mobilité S9

SANOPI PASTEUR NEUVILLE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Céline DEBILLE

Mise en place de la 3ème phase de validation d'un procédé vrac de vaccin antirabique : la vérification continue du procédé

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

vaccin / rage / vérification continue du procédé / paramètres procédé / caractéristiques produit / cartes de contrôle / variabilité assignable

La rage est l'une des zoonoses les plus anciennes et les plus meurtrières au monde. Sur le marché mondial des vaccins antirabiques, plusieurs acteurs pharmaceutiques se positionnent, dont Sanofi, qui commercialise deux vaccins : VEROBAB® et IMOVAX®. Actuellement, Sanofi valide un nouveau vaccin antirabique, dont le vrac est fabriqué sur le site de NeuvilluSaône. Ce vaccin se distingue des deux précédents notamment par l'absence totale d'antibiotiques et de composants d'origine animale dans son procédé de fabrication. La validation d'un procédé pharmaceutique se décompose en trois grandes phases : la définition du procédé, la validation initiale, puis la vérification continue du procédé. Cette dernière phase, initiée lors du démarrage des lots commerciaux, a pour objectif de garantir que le procédé reste sous contrôle tout au long de la production. Elle repose sur la surveillance de paramètres procédé (variables de procédé dont la maîtrise est essentielle pour assurer la qualité du produit et la performance du procédé) et de caractéristiques produit (tests effectués en cours de fabrication pour garantir la qualité du produit et la performance du procédé) sélectionnés dans le protocole encadrant cette 3ème phase de validation. Ce suivi est réalisé à l'aide de cartes de contrôle, des représentations graphiques permettant de visualiser l'évolution chronologique de données quantitatives continues. Des limites de contrôle établies sur la base de données historiques et des règles statistiques sont mises en place sur ces cartes afin de détecter les dérives et distinguer la variabilité intrinsèque du procédé de la variabilité assignable. C'est dans ce contexte que s'inscrit mon projet de fin d'études, dont les missions principales consistent en la rédaction du protocole de la vérification initiale du procédé, la sélection des paramètres procédé et des caractéristiques produit à surveiller, la création des cartes de contrôle avec la détermination de leurs limites de contrôle associées, le suivi et l'analyse de ces dernières.

NEUVILLE SUR SAONE • FRANCE

09/09/2024 → 31/08/2026

Implementation of the third stage of validation for a rabies vaccine bulk manufacturing process: continued process verification

Détruit après soutenance par le rapporteur

Vaccine / rabies / continued process verification / process parameters / product characteristics / control charts / assignable variation.

Rabies is one of the oldest and deadliest zoonotic diseases worldwide. Several pharmaceutical companies operate in the global rabies vaccine market, including Sanofi, which currently markets two vaccines: VERORAB® and IMOVAX®. Sanofi is currently validating a new rabies vaccine, the bulk product of which is manufactured at the NeuvilluSaône site. This vaccine differs from the previous two notably by the complete absence of antibiotics and animal-derived components in its manufacturing process. Pharmaceutical process validation is divided into three main stages: process design, process qualification, and continued process verification. The latter stage, initiated when commercial batch production begins, aims to ensure that the manufacturing process remains in a state of control throughout routine production. It relies on the monitoring of process parameters (process variables whose control is essential to ensure product quality and process performance) and product characteristics (process tests performed to ensure product quality and process performance) selected within the protocol governing this third validation stage. This monitoring is performed using control charts, graphical tools that allow the chronological visualization of continuous quantitative data. Control limits, established using historical data and statistical rules, are implemented on these charts to detect process drifts and distinguish inherent process variability from assignable variation. Within this context, my final year project focuses on the implementation of continued process verification. My main responsibilities include writing the protocol for the initial verification phase of the process, selecting the process parameters and product characteristics to be monitored, creating control charts and determining their associated control limits, as well as monitoring and analyzing the resulting data.

Simon
LAYEN

FISA

DIONYMER

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Simon PELLETIER

Développement et optimisation d'un procédé de culture d'une souche productrice de polyhydroxyalcanoate

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Bioproduction / biopolymères?/ bioplastiques?/ polyhydroxyalcanoates?/ R&D.

L'expansion de l'usage du plastique au cours du vingtième siècle a profondément impacté l'industrie par la manière de produire et de consommer. Cependant, son effet néfaste sur la santé et l'environnement est aujourd'hui largement reconnu. Dionymer se positionne comme une alternative durable en produisant des polymères biosourcés et biodégradables en condition de compostage domestique. Ces polymères, appelés polyhydroxyalcanoates (PHA), sont produits par fermentation microbienne à partir d'un substrat issu de biomasses. Ces dernières sont prétraitées, afin de ne conserver qu'un sirop de sucres fermentescibles utilisé comme substrat pour la production de PHA. Cette vision s'inscrit dans une démarche d'économie circulaire respectueuse pour l'environnement et la santé humaine, ne générant pas de microplastiques. Intégré au sein de l'équipe recherche et développement, ce stage vise à optimiser la production de PHA par fermentation microbienne. Ainsi, des expérimentations sont mis en place suivant plusieurs axes: la simplification du milieu de culture afin de réduire les dépenses opérationnelles, l'optimisation des paramètres du procédé ainsi que l'évaluation de la montée en échelle.

PESSAC • FRANCE

16/02/2026 → 16/08/2026

Development and optimization of a culture process for a polyhydroxyalkanoate-producing strain

Confidentielle / Privacy

Bioproduction / biopolymers / bioplastics / polyhydroxyalkanoates / R&D.

The widespread use of plastic during the twentieth century had a profound impact on industry, transforming the way products are manufactured and consumed. However, its harmful effects on both human health and the environment are now widely recognized. Dionymer positions itself as a sustainable alternative by producing bio-based polymers that are biodegradable under household composting conditions. These polymers, known as polyhydroxyalkanoates (PHA), are produced by microbial fermentation using a substrate derived from biomass. These are pretreated to obtain a syrup of fermentable sugars, which is then used as a substrate for PHA production. This approach is part of a circular economy model that respects the environment and human health and does not generate microplastics. As part of the research and development team, this internship aims to optimize PHA production through microbial fermentation. As a result, experiments are being conducted along several lines: simplifying the culture medium to reduce operating costs, optimizing process parameters, and evaluating the feasibility of scaling up.

Cilia
LECOUTRE

FISE

GENETHON

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Jessica CARTIGNY

Développement et optimisation de procédés de purification pour la production de vecteurs AAV

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Vecteurs AAV / Filtration tangentielle (TFF) / Fibres creuses / Chromatographie / Optimisation de procédé / Pression transmembranaire (TMP) / Développement des procédés

Dans le cadre de mon poste d'ingénieur d'études au sein de l'équipe Développement des Procédés (DSP), je contribue au développement et à l'optimisation de procédés de production de vecteurs viraux de type adeno-associated virus (AAV). Mes travaux portent principalement sur l'amélioration des étapes de purification, avec, d'une part, le développement d'une étape de filtration tangentielle (TFF) sur fibres creuses en amont de la chromatographie d'affinité, et, d'autre part, l'optimisation de procédés chromatographiques afin d'en améliorer les performances et la robustesse globale. Le premier axe du projet consiste à mettre en place et optimiser une étape de TFF sur fibres creuses entre la clarification et la chromatographie d'affinité. Cette étude vise à identifier les conditions opératoires les plus performantes en termes de rendement et de vitesse de filtration, tout en évaluant la rentabilité de cette étape en comparaison avec le procédé existant. Les paramètres étudiés incluent notamment la pression transmembranaire (TMP), le taux de cisaillement (shear rate) et les conditions de diafiltration (tampon). Le second axe porte sur l'optimisation de l'étape de chromatographie, à travers la modification de paramètres existants et l'exploration de nouvelles conditions issues de la littérature scientifique. Les variables investiguées comprennent notamment le temps de résidence ainsi que la composition des tampons de lavage et d'élution. Dans l'ensemble, ce travail vise à améliorer l'efficacité, la productivité et la robustesse du procédé, contribuant ainsi au développement de procédés de fabrication évolutifs et économiquement viables pour les thérapies géniques basées sur les vecteurs AAV.

EVRY-COURCOURONNES • FRANCE

01/10/2025 → 30/09/2026

Development and Optimization of Purification Processes for AAV Vector Production

Détruit après soutenance par le rapporteur

AAV vectors / Tangential Flow Filtration (TFF) / Hollow fiber membranes / Chromatography / Process optimization / Transmembrane pressure (TMP) / Process development

As part of my role as a process development engineer within the Downstream Processing (DSP) team, I contribute to the development and optimization of production processes for adeno-associated viral (AAV) vectors. My work primarily focuses on improving purification steps through two complementary approaches. The first aspect involves the implementation and optimization of a tangential flow filtration (TFF) step using hollow fiber membranes, positioned between clarification and affinity chromatography. The objective of this study is to identify optimal operating conditions that maximize filtration performance in terms of yield and throughput, while assessing the cost-effectiveness of this additional step compared to the existing process. Key parameters investigated include transmembrane pressure (TMP), shear rate, and diafiltration buffer conditions. The second aspect focuses on the optimization of chromatographic purification steps to enhance overall process performance and robustness. This includes both the adjustment of existing operating parameters and the exploration of new conditions derived from the scientific literature. Specifically, the parameters studied include residence time, as well as the composition of washing and elution buffers. Overall, this work aims to improve process efficiency, productivity, and robustness, thereby contributing to the development of scalable and economically viable manufacturing processes for AAV-based gene therapies.

Baptiste
LEGRAS

CP

ORIA BIOSCIENCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Bastien MASSON

Développement et optimisation d'un procédé innovant dédié à la production et la conservation de lysosome isolés

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Lysosome / Canaux ioniques / Drudiscovery / HTS / Enzyme

Les lysosomes sont des organites essentiels au maintien de l'homéostasie cellulaire grâce à leur rôle dans la dégradation et le recyclage des macromolécules. Adela de leur fonction catabolique, ils participent à de nombreux processus cellulaires tels que la signalisation, le métabolisme énergétique et la régulation du trafic membranaire. En raison de leur implication dans de nombreuses pathologies, notamment les maladies de stockage lysosomale (LSDs), les troubles neurodégénératifs ou encore certains cancers, les protéines lysosomales constituent aujourd'hui des cibles thérapeutiques d'intérêt. Dans ce contexte, Oria Bioscience a développé un procédé innovant permettant la commercialisation de lysosomes isolés et élargis, spécifiquement adaptés à des applications de criblage haut débit. Le criblage haut débit permet d'évaluer rapidement un grand nombre de composés afin d'identifier ceux qui présentent une activité d'intérêt. Les techniques d'électrophysiologie telles que l'Automated Patch Clamp (APC) et le système SURFE²R permettent de mesurer respectivement les courants ioniques et les variations de potentiel membranaire induites par l'activation de ces canaux. Afin de rendre les lysosomes compatibles avec ces approches, les LYSprep sont actuellement obtenus à partir de cellules traitées à la vacuoline, une molécule capable d'induire l'élargissement des compartiments endolysosomaux. Toutefois, cette stratégie présente certaines limites liées à la perturbation du fonctionnement cellulaire. Ainsi, le développement d'une nouvelle génération de lysosomes gonflés, obtenus sans traitement à la vacuoline, constitue un enjeu majeur. Ce projet vise donc à optimiser les conditions de production de ces Lysosomes à partir de lignées HEK293T surexprimant des protéines d'intérêt thérapeutique, tout en garantissant leur intégrité, leur fonctionnalité et leur compatibilité avec les plateformes de criblage à haut débit. Le développement d'un produit biologique nécessite plusieurs étapes avant sa mise sur le marché et débute par l'optimisation des conditions de culture cellulaire. Les organelles d'intérêt sont ensuite isolées et purifiées à l'aide de méthodes combinant microfluidique et techniques de biologie cellulaire. Une fois purifiés, ils sont stockés dans des conditions adaptées afin de préserver leur stabilité et leur fonctionnalité jusqu'à leur commercialisation. En parallèle, des contrôles qualité sont réalisés afin de garantir la reproductibilité et la conformité des lots. En parallèle, des contrôles qualité, incluant des tests enzymatiques de l'activité lysosomale, sont réalisés afin de garantir la reproductibilité et la conformité des lots.

PARIS • FRANCE

09/09/2024 → 31/08/2026

Development and optimization of an innovative method for the production and preservation of isolated lysosomes

Détruit après soutenance par le rapporteur

Lysosome / Ion Channels / Drug discovery / HighThroughput Screening (HTS) / Enzyme

Lysosomes play a central role in cellular homeostasis by ensuring the degradation and recycling of macromolecules while participating in essential processes such as cell signaling, energy metabolism, and membrane trafficking. Owing to their involvement in numerous diseases, lysosomal proteins represent promising therapeutic targets. In this context, Oria Bioscience develops enlarged isolated lysosomes (LYSprep) for use in highthroughput screening (HTS) platforms, particularly Automated Patch Clamp (APC) and SURFE²R technologies, to investigate the activity of lysosomal ion channels. Currently, lysosome enlargement relies on vacuolin treatment, which may alter lysosomal function. This project aims to develop a new generation of enlarged lysosomes produced without vacuolin from HEK293T cells overexpressing therapeutically relevant proteins. The objective is to optimize the production, isolation, purification, and preservation of these organelles while ensuring their structural integrity, functional performance, and compatibility with highthroughput screening technologies.

Lorraine
LEONELLI

FISA

SANOFI AVENTIS RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Guillaume MOTTET

Optimisation d'hydrogel pour la culture 3D

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

culture cellulaire 3D/ microfluidique en gouttes/ hydrogel/ structure core-shell/ sphéroïdes/ encapsulation cellulaire

Le développement préclinique des médicaments repose classiquement sur des cultures cellulaires in vitro et des modèles animaux. Les systèmes 2D, bien que robustes et faciles à mettre en oeuvre, peinent à reproduire la complexité structurale et fonctionnelle des tissus vivants. À l'inverse, les modèles 3D offrent une meilleure pertinence physiologique et un pouvoir prédictif accru, mais leur déploiement reste limité par des enjeux de reproductibilité, de standardisation et de passage à grande échelle.

Dans ce contexte, l'équipe de microfluidique de Sanofi a développé une technologie de microfluidique en gouttes permettant l'encapsulation de cellules dans des billes d'hydrogel produites à haut débit. Cette approche favorise la formation de sphéroïdes, des agrégats cellulaires tridimensionnels plus représentatifs du comportement tumoral que les cultures en monocouche.

Certains hydrogels peuvent être conçus comme des matrices dégradables, dont les propriétés sont ajustées dès la conception. Leur dégradation peut être déclenchée par hydrolyse ou par des mécanismes enzymatiques ciblés, assurant à la fois une stabilité transitoire et une déconstruction maîtrisée. Cette caractéristique est centrale dans les systèmes de type "core-shell", combinant deux hydrogels aux propriétés distinctes : un coeur dégradable sélectivement et une coque stable assurant l'intégrité structurale.

Mon projet s'inscrit dans cette dynamique et vise à exploiter la technologie de microfluidique en gouttes pour générer des structures core-shell contenant des cellules. La dégradation du coeur permet de libérer un volume interne confiné où les cellules restent piégées dans la coque. Ce microenvironnement aqueux favorise simultanément la proximité cellulaire et une mobilité adaptée, soutenant la formation efficace de sphéroïdes. La coque agit également comme une barrière protectrice, limitant les contraintes mécaniques et chimiques extérieures.

VITRY SUR SEINE • FRANCE

16/03/2026 → 11/09/2026

Hydrogel optimization for 3D cell culture

Confidentielle / Privacy

3D cell culture/ droplet microfluidics/ hydrogel/ core-shell structure/ spheroids/ cell encapsulation

Preclinical drug development traditionally relies on in vitro cell cultures and animal models. While 2D culture systems are robust and easy to implement, they fail to capture the structural and functional complexity of living tissues. In contrast, 3D models provide improved physiological relevance and enhanced predictive value, but their broader adoption is hindered by challenges related to reproducibility, standardization, and scalability.

In this context, the microfluidics team at Sanofi has developed an innovative droplet-based microfluidic technology enabling the high-throughput encapsulation of cells within hydrogel beads. This approach promotes the formation of spheroids-three-dimensional cellular aggregates that more accurately mimic tumor behavior than conventional monolayer cultures.

Some hydrogels can be engineered as degradable matrices, with properties finely tuned during material design. Their degradation may be triggered through hydrolytic processes or specific enzymatic mechanisms, ensuring both temporary structural stability and controlled disassembly. This feature is central to core-shell systems, which combine two hydrogels with distinct properties: a selectively degradable core and a stable shell that maintains overall structural integrity.

My project builds on this framework and aims to leverage this technology to generate cell-laden core-shell structures. Selective degradation of the core creates a confined internal space where cells remain trapped within the shell. This aqueous microenvironment simultaneously ensures cellular proximity and appropriate mobility, supporting efficient spheroid formation. Additionally, the shell acts as a protective barrier, shielding cells from external mechanical and chemical stresses.

Caroline
LLASER

FISE Mobilité S9

BIOMERIEUX SA

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Priscillia GADEYNE

Mise au point d'un pipeline pour la génération automatique de spectres de masses "synthétiques" pour la base de donnée R&D de spectrométrie de masse

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Data science/ Spéctrométrie de Masse/ Machine Learning/ Statistiques/ Python/ Microbiologie/ Spectres

La génération actuelle de spectres de masses "synthétiques" par espèce, pour la base de donnée R&D, repose sur un processus manuel fondé sur des règles empiriques établies lors du développement de la base de connaissance historique.

Cette approche introduit une part de subjectivité susceptible d'affecter la qualité globale des spectres synthétiques obtenus. L'objectif de ce stage est de développer une méthodologie pour automatiser la génération de ces spectres synthétique, fondée sur des procédures objectives et reproductibles. L'approche proposée vise à éliminer les biais empiriques tout en améliorant le pouvoir discriminant de ces spectres synthétique générés pour in fine améliorer la performance de l'algorithme d'identification.

LA BALME LES GROTTES • FRANCE

16/02/2026 → 14/08/2026

Development of a pipeline for the automatic generation of "synthetic" mass spectra for the R&D mass spectrometry database

Confidentielle / Privacy

Data science/ Mass Spectrometry/ Machine Learning/ Statistics/ Python/ Microbiology/ Spectra

The current generation of "synthetic" mass spectra per species for the R&D database relies on a manual process based on empirical rules established during the development of the historical knowledge base.

This approach introduces a degree of subjectivity that may affect the overall quality of the resulting synthetic spectra. The objective of this internship is to develop a methodology to automate the generation of these synthetic spectra, based on objective and reproducible procedures.

The proposed approach aims to eliminate empirical biases while improving the discriminative power of the generated synthetic spectra, ultimately enhancing the performance of the identification algorithm.

Laure
LUNET

FISE

ENGIE CRIGEN

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Quentin AEMIG

Evaluation de l'effet d'additifs pour lever les inhibitions à l'azote ammoniacal en méthanisation

Rapport confidentiel
Soutenance non confidentielle

Méthanisation/ azote ammoniacal/ inhibition/ biogaz/ zéolithe/ adsorption

La méthanisation est un procédé clé pour la production de biogaz et la valorisation des déchets organiques, mais son efficacité peut être limitée par des phénomènes d'inhibition, notamment liés à l'azote ammoniacal. Des concentrations élevées en ammoniac perturbent l'activité des microorganismes méthanogènes et dégradent les performances du procédé.

Ce projet de fin d'études, réalisé au sein du Lab Biogaz, Biomasse & Déchets d'ENGIE Lab CRIGEN, s'inscrit dans le projet de recherche "AD Azote", visant à mieux comprendre les mécanismes d'inhibition à l'azote ammoniacal et à proposer des solutions opérationnelles. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité d'additifs, en particulier des zéolithes, pour limiter l'inhibition à l'azote ammoniacal en méthanisation.

Une première phase expérimentale en conditions batch a permis de définir un niveau d'inhibition contrôlée par augmentation de l'azote ammoniacal dans le milieu de digestion. Un screening d'additifs commerciaux sera ensuite réalisé afin d'identifier les solutions les plus performantes. Les additifs retenus seront ensuite testés en conditions fed-batch, plus représentatives d'un fonctionnement industriel.

Les performances du procédé sont suivies via la production de biogaz et sa composition ainsi que des paramètres physico-chimiques clés (pH, FOS/TAC*, azote ammoniacal, matières sèches et volatiles).

Ces travaux contribuent à améliorer la compréhension des mécanismes d'inhibition liés à l'azote ammoniacal et à identifier des solutions permettant d'optimiser la stabilité et la performance des procédés de méthanisation, avec des perspectives d'application à l'échelle industrielle.

*Le rapport FOS/TAC (Fraction Organique Soluble / Titre Alcalimétrique Complet) est un indicateur de stabilité du digesteur reflétant l'équilibre entre acides gras volatils et alcalinité.

STAINS • FRANCE

02/03/2026 → 31/08/2026

Evaluation of the effect of additives to mitigate ammoniacal nitrogen inhibition in anaerobic digestion

Détruit après la soutenance par le rapporteur

Anaerobic digestion/ ammoniacal nitrogen/ inhibition/ biogas/ zeolite/ adsorption

Anaerobic digestion is a key process for biogas production and organic waste valorization. However, it can be limited by inhibitory phenomena, particularly those related to ammoniacal nitrogen. High ammonia concentrations disrupt methanogenic microorganisms and reduce process performance.

This final year project, carried out within the Biogas, Biomass & Waste Lab at ENGIE Lab CRIGEN, is part of the "AD Azote" research project, which aims to better understand the ammoniacal nitrogen inhibition mechanisms and develop operational solutions. The main objective is to evaluate the effectiveness of additives, especially zeolites, to mitigate ammonia inhibition in anaerobic digestion.

A first experimental phase under batch conditions enabled the definition of a controlled inhibition level by increasing ammoniacal nitrogen concentration in the digestion medium. A screening of commercial additives will then be conducted to identify the most effective solutions. The best additives will subsequently be tested under fed-batch conditions, which are more representative of industrial operation.

Process performance is assessed through biogas production and composition, as well as key physicochemical parameters (pH, FOS/TAC* ratio, ammoniacal nitrogen, total and volatile solids). This work contributes to improving the understanding of nitrogen-related inhibition mechanisms and to identifying solutions to enhance the stability and performance of anaerobic digestion processes, with potential industrial applications.

*The FOS/TAC ratio (Soluble Organic Fraction / Total Alkalinity Capacity) is an indicator of digester stability, reflecting the balance between volatile fatty acids and alkalinity.

Marjorie
MANO

FISE Mobilité S9

INSERM - DELEGATION REGIONALE PARIS-IDF SUD - 75013

PARIS • FRANCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Anne GALY

02/09/2024 → 31/08/2026

Développement d'un procédé de production et contrôle pour la thérapie génique de la drépanocytose par édition de base

Development of a production process and quality control for gene therapy of Sickle Cell Disease using base editing

Rapport confidentiel
Soutenance non confidentielle

Détruit après soutenance par le rapporteur

Edition de base / Drépanocytose / électroporation / Optimisation / Contrôle de l'efficacité

BaseEditing / Sickle Cell Disease / electroporation / optimization / Efficiency evaluation

Justine
MARTY

FISA

La drépanocytose est une hémoglobinopathie due à une mutation génétique du gène de la globine HBB entraînant la production de l'hémoglobine adulte "Sickle" (HbS). La polymérisation de l'HbS cause la falciformation des érythrocytes induisant les symptômes de la maladie. Certains très rares individus drépanocytaires présentent des symptômes atténués en raison de la persistance héréditaire de l'hémoglobine fœtale (HPFH) à l'âge adulte. Ce variant génétique a permis de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques de la drépanocytose. Mon projet s'inscrit dans le développement préclinique de la première thérapie génique de la drépanocytose par édition de base en Europe. La stratégie vise à induire le phénotype HPFH de manière durable par édition du génome ex vivo, dans les cellules souches hématopoïétiques (CSH) autologues, pour obtenir une correction de la falciformation dans les hématies des patients. Le concept moléculaire repose sur la création d'un site de liaison pour l'activateur de la transcription KLF1 dans les promoteurs des gènes HBG1 et HBG2, rétablissant ainsi la production de globine, essentielle pour la formation d'HbF. Un Adénine Base Editor (ABE8.13m) est apporté dans les CSH par électroporation grâce au GTx de MaxCyte®, un équipement de grade clinique. Le projet doit répondre à plusieurs enjeux techniques et réglementaires cruciaux comme l'optimisation des paramètres de production, la réussite du changement d'échelle tout en répondant aux critères d'acceptabilité, ainsi que l'évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de la qualité du produit de thérapie génique. Ma contribution consiste à développer le protocole initial de production et à implémenter le test libératoire pour l'évaluation de l'efficacité d'édition de base, avec des objectifs d'acceptabilité de 40% d'édition minimum. Mes résultats ont montré qu'il était possible d'obtenir une viabilité cellulaire postélectroporation moyenne de 89% et un taux d'édition de base moyen de 65%.

Sickle cell disease is a hemoglobinopathy caused by a genetic mutation in the globin gene (HBB), which causes the production of adult "sickle" hemoglobin (HbS). The polymerization of HbS results in the sickling of red blood cells, which are responsible for the disease's symptoms. Some very rare individuals with sickle cell disease show less severe symptoms due to the hereditary persistence of fetal hemoglobin (HPFH) as adults. This observation has led to the development of new therapeutic strategies for sickle cell disease. My project is part of the preclinical development of the first European gene therapy for sickle cell disease using base editing. The strategy is to induce the HPFH phenotype in a long-term way by editing the genome ex vivo in autologous hematopoietic stem cells (HSCs) to correct sickling in patients' red blood cells. The molecular concept is based on the creation of a binding site for the transcription activator KLF1 in the promoters of the HBG1 and HBG2 genes, which restores the production of globin, essential for the formation of HbF. An Adenine Base Editor (ABE8.13m) is introduced into the HSCs via electroporation using MaxCyte® GTx, a clinical-grade device. The project must meet several critical technical and regulatory challenges, such as optimizing production parameters, successfully scaling up while satisfying acceptability criteria, and evaluating the efficacy, safety, and quality of the gene therapy product. My contribution consists of developing the initial production protocol and implementing the release test to evaluate base editing efficiency, with an acceptability target of at least 40% base editing. My results showed that it was possible to achieve an average post-electroporation cell viability of 89% and an average base editing rate of 65%.

STALLERGENES SAS

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Tommy COUCHE

Industrialisation de procédé: implémentation de module d'ultrafiltration

Rapport non confidentiel
Soutenance non confidentielle

Génie des procédés/ industrialisation/ ultrafiltration/ troubleshooting/ change control

Le projet de mise en place de modules d'ultrafiltration a consisté à concevoir, qualifier et préparer l'intégration d'un équipement destiné au procédé. Cette démarche visait à répondre aux exigences du procédé, tout en assurant la conformité qualité, la robustesse de l'installation et la maîtrise des risques liés à l'implémentation. Elle a été conduite en plusieurs étapes : tout d'abord, l'identification des besoins avec les départements qualité, production, qualification et métrologie. Ensuite, le design de la machine avec l'entreprise partenaire, incluant la sélection des composants, la définition des paramètres critiques et l'intégration des contraintes process. Des échanges techniques approfondis ont été menés afin d'assurer la conformité aux exigences ainsi que la résolution de problématiques liées aux performances, à l'intégration dans les pratiques actuelles et à la robustesse du système. Ensuite, la phase de qualification a débuté par la réalisation de la FAT (Factory Acceptance Test), durant laquelle des activités de troubleshooting ont été menées pour corriger les écarts identifiés. La SAT (Site Acceptance Test) a ensuite permis de valider l'installation et le bon fonctionnement de l'équipement en conditions réelles. En parallèle, les évaluations d'impact procédé et nettoyage ont été établies afin d'assurer la maîtrise des risques et la conformité aux exigences qualité. Une stratégie d'implémentation a été définie, suivie de la réalisation de lots permettant de vérifier la robustesse du procédé avant son passage en routine opérationnelle.

ANTONY • FRANCE

02/09/2024 → 31/08/2026

Process industrialization: implementation of a tangential flow filtration skid

Remis à NT. Conservé pendant 3 ans

Process engineering/ industrialization/ tangential flow filtration/ troubleshooting/ change control

The aim of this project is to install tangential flow filtration skid which involved designing, qualifying, and preparing for the integration of process equipment. The initiative aimed to meet process requirements while ensuring quality compliance, system robustness, and the management of risks associated with implementation. It was carried out in several stages: first, identifying needs in collaboration with the quality, production, qualification, and metrology departments. Next came the machine design phase with the partner company, covering component selection, the definition of critical parameters, and the incorporation of process constraints. In-depth technical discussions were held to ensure requirement compliance and to resolve issues regarding performance, integration into existing workflows, and system robustness. The qualification phase then began with the Factory Acceptance Test (FAT), during which troubleshooting activities were conducted to rectify identified deviations. The Site Acceptance Test (SAT) subsequently validated the installation and proper functioning of the equipment under real-world conditions. Finally, process and cleaning impact assessments were established to ensure risk control and compliance with quality requirements. An implementation strategy was defined, followed by the production of batches to qualify the process prior to its transition to routine operations.

Chloé
MAYNE

FISA

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE - 30390

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Aude CABRERA

Gestion de projet en biotechnologie.

Rapport confidentiel
Soutenance non confidentielle

Production/ transfert technologique/ enzyme/ amélioration/ traçabilité

Un procédé de production biotechnologique initialement développé sur le site Sanofi de Francfort a été transféré vers le site d'Aramon. Ce transfert porte sur la production de trois enzymes, matières premières critiques du procédé d'obtention du principe actif Cerezyme®, un traitement de la maladie de Gaucher. L'objectif d'un transfert technologique est d'assurer une transition planifiée, contrôlée, documentée et conforme aux Bonnes Pratiques de Fabrication entre le site donneur et le site receveur, afin de garantir la robustesse, la fiabilité et la conformité réglementaire du produit transféré. Ce processus s'articule autour de six phases : organisation, planification, préparation, réalisation de lots techniques, validation et clôture. La réalisation de lots techniques est une étape clé permettant de tester à l'échelle de production un nouveau procédé afin de définir les recettes informatiques, le chronogramme et les paramètres de conduite. L'objectif est de résoudre les problèmes et d'affiner ces paramètres pour garantir une conduite fiable et reproductible sur des lots GMP. Un document retraçant les écarts et améliorations assure la traçabilité de l'implémentation. Ce stage se concentre sur la production des lots techniques de la r-Sialidase, incluant notamment la mise en oeuvre d'un nouveau mode de régulation en culture. Ce transfert étant réalisé dans un atelier multiproduits, la maîtrise de la contamination croisée est un point essentiel. L'efficacité des méthodes de nettoyage doit être contrôlée, ce qui implique de démontrer au préalable l'adéquation des méthodes de récupération et de la méthode analytique via une étude de recouvrement à l'échelle laboratoire.

ARAMON • FRANCE

16/02/2026 → 14/08/2026

Project Management in Biotechnology.

Détruit après soutenance par le rapporteur

Production/ technology transfer/ enzyme/ improvement/ traceability

A biotechnological production process initially developed at the Sanofi Frankfurt site has been transferred to the Aramon site. This transfer involves the production of three enzymes, critical raw materials for the process of obtaining the active ingredient Cerezyme®, a treatment for Gaucher disease.

The objective of a technology transfer is to ensure a planned, controlled, documented transition that complies with Good Manufacturing Practices between the donor site and the receiving site, to guarantee robustness, reliability, and regulatory compliance of the transferred product. This process is structured around six phases: organization, planning, preparation, technical batch production, validation, and closure.

Technical batch production is a key step that allows testing a new process at production scale to define process recipes, production schedule, and operating parameters. The objective is to solve problems and improve these parameters to ensure reliable and reproducible operation on GMP batches. A document tracing issues and improvements ensures traceability of the implementation. This internship focuses on the production of technical batches of r-Sialidase, including notably the implementation of a new culture regulation mode.

Since this transfer is carried out in a multi-product workshop, mastering cross-contamination is an essential point. The effectiveness of cleaning methods must be controlled, which involves demonstrating beforehand the adequacy between recovery methods and the analytical methods.

Laly
MEALLY

FISE

ENVISION, BIODIV

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Xavier MESTDAGH

Mise en place de méthodes de suivi intégré de la biodiversité en milieu aquatique : deep learning et analyse d'ADN environnemental

Rapport non confidentiel
Soutenance non confidentielle

Piège-photo/ Amphibiens/ réseaux de neurones/ estimation de paramètres/ processus stochastiques/ software/ eDNA/ metabarcoding

La NewtCam, un nouveau piège photo destiné au suivi des organismes d'eau douce a été déployée dans plusieurs pays d'Europe, ainsi qu'au Canada et Afrique du Sud. Cette dernière est composée d'un tunnel équipé d'une caméra qui filme chaque passage d'un animal. Comme son nom l'indique, cette dernière a été développée principalement pour le suivi des amphibiens, et plus particulièrement du triton crêté (*Triturus cristatus*) en proposant une nouvelle méthode de capture-recapture non invasive. De par leur abondance et la diversité des espèces qu'elles collectent, l'analyse des données récoltées a besoin d'être automatisée. Le but final est de développer un software minimaliste combinant plusieurs fonctions. Dans un premier temps, utiliser un modèle de deep learning pour détecter et classer des espèces passant dans le tunnel. Dans un second temps, comme le Triton crêté possède un marquage ventral discriminant, les photos ventrales détectées et classifiées sont utilisées pour entraîner une IA de metric learning. Cette dernière, couplée à un clustering non supervisé, permet par la suite une reconnaissance individuelle des Tritons et constitue un outil automatique pour des expériences de capture-recapture. Contrairement aux données de CMR traditionnelles, la NewtCam produit des données temporelles continues et laisse donc place à des modélisations par processus stochastiques pour estimer des paramètres écologiques. Dans le cadre du suivi des Amphibiens, l'ADN environnemental est également récolté dans les mares, puis amplifié et comparé à des bases de données pour détecter la présence de différentes espèces et effectuer des analyses d'occupation. Les deux méthodes (automatique et moléculaire) seront par la suite comparées.

BELVAUX • LUXEMBOURG

16/02/2026 → 14/08/2026

Implementation of integrated biodiversity monitoring methods in aquatic environments : deep learning and environmental DNA analysis

Remis à NT. Conservé pendant 3 ans

Camera trap/ Amphibians/ neural networks/ parameters estimation/ stochastic processes/ software/ eDNA/ metabarcoding

NewtCam, a new underwater camera trap used to monitor freshwater biodiversity has been deployed all over Europe, Canada and South Africa. It is composed of a tunnel equipped with a camera recording whenever an organism passes by. As its name reveals, it has been developed most importantly to monitor amphibians, especially the Great Crested Newt (*Triturus cristatus*) by proposing a new, non-invasive method of capture-recapture. The diversity and abundance of collected data reveals a need to automatize the analysis. The final goal is to develop a minimalist software combining multiple functions. First, using a deep learning model to detect and classify species caught in the NewtCam. Then, as the Great Crested Newt has discriminative individual belly patterns, detected and classified ventral pictures of this species are used to train a metric learning AI. This model, coupled with an unsupervised clustering algorithm allows us to recognize individuals and gives a promising automatic tool for capture-recapture experiments. Unlike traditional CMR data, NewtCam produces continuous time data and leaves place for stochastic process modeling of individual captures to estimate ecological parameters. In the Amphibian monitoring project, Environmental DNA is also collected in ponds water, amplified and then compared to open access databases (metabarcoding) in order to detect amphibian species presence and assess site occupancy analysis. Both methods (automatized and molecular) will be then compared.

Kélian
MICHEL

FISE Mobilité S9

TREEFROG

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Elise WARTER

Alternance ingénieur Liver - Développement de microtissus hépatiques fonctionnels à partir d'iPSCs avec la technologie C-Stem™

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

R&D / iPSCs / thérapie cellulaire / organoïdes / encapsulation

Les maladies hépatiques aiguës, en particulier l'insuffisance hépatique aiguë, demeurent associées à une mortalité élevée malgré les progrès réalisés dans leur principale prise en charge curative à long terme : la transplantation d'organe. La pénurie persistante de donneurs limite son accessibilité et de nombreux patients sur liste d'attente décèdent avant d'avoir reçu leur greffe. La thérapie cellulaire hépatique représente une alternative prometteuse à cette problématique. Dans ce contexte, TreeFrog Therapeutics développe, grâce à sa plateforme propriétaire C-Stem?, une technologie de culture 3D biomimétique permettant une production robuste, reproductible et transposable à grande échelle de produits de thérapie cellulaire.

Dans cette étude, nous avons adapté avec succès un protocole de différenciation hépatique existant à une nouvelle lignée d'iPSC d'intérêt, en optimisant un procédé d'encapsulation microfluidique et de différenciation permettant la production d'organoïdes hépatiques dérivés d'iPSC. Les microtissus hépatiques obtenus présentaient un niveau de maturation et une reproductibilité comparables à ceux du produit de référence. Des investigations complémentaires ont également permis d'identifier le mécanisme cellulaire sous-jacent à une étape clé de la différenciation.

Ces résultats démontrent que notre procédé peut être ajusté afin de s'adapter à différentes lignées d'iPSC, tout en étant compatible avec une montée en échelle pour la production d'une gamme diversifiée de produits de thérapie cellulaire.

PESSAC • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

Liver Engineering Apprenticeship - Development of functional liver microtissues from iPSCs using C-Stem™ Technology

Détruit après soutenance par le rapporteur

R1D / iPSCs / cell therapy / organoids / encapsulation

Acute liver diseases, particularly acute liver failure, remain associated with high mortality despite advances in their primary long-term curative treatment: organ transplantation. The persistent shortage of donor organs limits access to transplantation and many patients on the waiting list die before receiving a graft. Liver cell therapy represents a promising alternative to address this challenge. In this context, TreeFrog Therapeutics has developed its proprietary C-Stem? platform, a biomimetic 3D culture technology enabling the robust, reproducible and scalable manufacturing of cell therapy products.

In this study, we successfully adapted an existing liver differentiation protocol to a new iPSC line of interest by optimizing a microfluidic encapsulation and differentiation process for the production of iPSC-derived hepatic organoids. The resulting hepatic microtissues exhibited a level of maturation and reproducibility comparable to that of the reference product. Further investigations also identified the cellular mechanism behind a key step of the differentiation process.

This shows that our process can be slightly adjusted to accommodate several iPSCs lines and up-scaled for a panel of different cell therapy products.

Jules
MONTELEONE

CP

GLAXOSMITHKLINE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Benjamin PHILIPPE

Stage d'amélioration continue : projet 5S

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

5S/ gestion de projet/ certification/ lean management/ amélioration continue

Je réalise actuellement mon stage au sein du bâtiment Quality Control (QC) de GSK à Wavre, en Belgique. Mon projet principal consiste à mettre en oeuvre et développer la méthodologie 5S dans deux laboratoires du département QC, avec pour objectif final d'obtenir leur certification. Cette démarche s'inscrit dans une logique d'amélioration continue visant à optimiser l'organisation des espaces de travail, renforcer l'efficacité opérationnelle et garantir un environnement conforme aux standards de qualité.

Durant les deux premiers mois, j'ai été accompagné étroitement par ma tutrice, qui m'a formé aux outils, aux exigences internes ainsi qu'à la gestion de projet. Cette phase m'a permis d'acquérir les bases nécessaires pour mener à bien mes missions et comprendre les enjeux spécifiques du QC dans un environnement pharmaceutique.

Depuis, je gère mon projet de manière largement autonome. Je suis responsable de l'organisation et de l'animation des réunions, de la préparation et de la conduite des workshops 5S avec les équipes, ainsi que du suivi des actions mises en place. Je pilote également la gestion des imprévus et des éventuels obstacles rencontrés sur le terrain, en assurant une adaptation continue de mon plan d'action.

Ma tutrice reste disponible pour m'apporter du support et des conseils stratégiques lorsque cela est nécessaire, mais je suis aujourd'hui en charge des décisions opérationnelles quotidiennes. Cette expérience me permet de développer mes compétences en gestion de projet, en communication et en leadership, tout en contribuant concrètement à l'amélioration des pratiques au sein des laboratoires QC.

J'ai également participé à la création d'une PowerApp dédiée au suivi des Orange Belts au sein d'un bâtiment pilote. Cet outil permet de simplifier le tracking des projets et d'améliorer la visibilité sur la résolution des déviations via la méthodologie DMAIC, facilitant ainsi le pilotage des actions d'amélioration continue.

WAVRE • BELGIQUE

16/02/2026 → 14/08/2026

Continuous Improvement Internship: 5S Project

Confidentielle / Privacy

5S/ project management/ certification/ lean management/ continuous improvement

I am currently completing my internship in the Quality Control (QC) building at GSK in Wavre, Belgium. My main project consists of implementing and developing the 5S methodology in two laboratories within the QC department, with the final objective of achieving certification by July. This initiative is part of a continuous improvement approach aimed at optimizing workspace organization, enhancing operational efficiency, and ensuring an environment that complies with quality standards.

During the first two months, I was closely supervised by my tutor, who trained me on tools, internal requirements, and project management. This phase allowed me to acquire the necessary foundations to successfully carry out my missions and to understand the specific challenges of QC in a pharmaceutical environment.

Since then, I have been managing my project largely autonomously. I am responsible for organizing and leading meetings, preparing and facilitating 5S workshops with the teams, and monitoring the actions implemented. I also handle unforeseen issues and potential obstacles encountered in the field, ensuring continuous adaptation of my action plan.

My tutor remains available to provide support and strategic advice when needed, but I am now in charge of day-to-day operational decisions. This experience allows me to develop my skills in project management, communication, and leadership, while actively contributing to the improvement of practices within QC laboratories.

I also contributed to the creation of a PowerApp dedicated to tracking Orange Belts within a production building currently being piloted for potential deployment across the entire GSK Wavre site. This tool simplifies the tracking of deviations and improves visibility on their resolution using the DMAIC methodology, thereby facilitating the management of continuous improvement actions.

Yan
MONTREER

FISE

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Thomas BOBILLIER CHAUMON

Gestion des déviations dans un environnement de production pharmaceutique innovant : Étude du processus qualité au sein du bâtiment "Modulus" de Sanofi

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Qualité/ production pharmaceutique/ contexte GMP/ déviation/ conformité réglementaire/ analyse des causes racines

Face aux défis actuels de santé publique exigeant une réponse rapide, Sanofi a construit le bâtiment "Modulus" à Neuville-sur-Saône, alliant agilité et flexibilité. Cette infrastructure innovante équivaut à 34 mini-usines standardisées avec équipements interconnectés et modulables, permettant la production simultanée de 4 vaccins dans des zones distinctes. Cependant, cette flexibilité ne peut s'affranchir d'une exigence fondamentale : l'industrie pharmaceutique est soumise à des réglementations strictes garantissant la sécurité du produit, du patient et l'efficacité thérapeutique. Pour respecter les normes de qualité et assurer une formation adéquate, de nombreuses procédures détaillent précisément les actions à effectuer. En contexte GMP, tout écart procédural ou événement inattendu doit être tracé via une déviation. Cette documentation permet d'expliquer l'événement et d'évaluer l'impact potentiel sur le produit, la sécurité du patient, la fiabilité des données et la conformité réglementaire. Le processus de déviation suit un workflow rigoureux basé sur une approche de gestion des risques. Il comprend six étapes clés : initiation et collecte des faits, approbation et classification (Non-Significative ou Significative), investigation approfondie pour les déviations Significatives, analyse des causes racines avec actions correctives et préventives (CAPA), et enfin approbation et clôture. Ce processus implique plusieurs interlocuteurs clés : l'observateur, le propriétaire de la déviation, l'équipe d'évaluation, la qualité, le leader d'investigation et les experts métier. Cette collaboration systématique assure la maîtrise des risques, le maintien de la qualité pharmaceutique et la conformité réglementaire dans un environnement de production moderne et flexible.

NEUVILLE-SUR-SAONE • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

Deviation Management in an Innovative Pharmaceutical Production Environment: A Study of the Quality Process within Sanofi's 'Modulus' Facility

Détruit après soutenance par le rapporteur

Quality/ pharmaceutical production/ GMP context/ deviation/ regulatory compliance/ root cause analysis

Faced with today's public health challenges that require a quick response, Sanofi built the 'Modulus' building in Neuville-sur-Saône, combining agility and flexibility. This innovative facility is equivalent to 34 standardized mini-factories with interconnected and modular equipment, allowing the simultaneous production of 4 vaccines in distinct zones. However, this flexibility comes with a non-negotiable requirement: the pharmaceutical industry is subject to strict regulations that ensure product safety, patient safety, and therapeutic effectiveness. To meet quality standards and provide proper training, many procedures detail precisely what needs to be done. In a GMP context, any procedural deviation or unexpected event must be tracked through a deviation. This documentation helps explain the event and assess the potential impact on the product, patient safety, data reliability, and regulatory compliance. The deviation process follows a rigorous workflow based on a risk management approach. It includes six key steps: initiation and fact collection, approval and classification (Non-Significant or Significant), thorough investigation for Significant deviations, root cause analysis with corrective and preventive actions (CAPA), and finally approval and closure. This process involves several key stakeholders: the observer, the deviation owner, the evaluation team, quality, the investigation leader, and subject matter experts. This systematic collaboration ensures risk control, maintaining pharmaceutical quality, and regulatory compliance in a modern and flexible production environment.

Anaïs
MOUY

CP

ETABLISSEMENT FRANCAIS DU SANG BRETAGNE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Yannic DANGER

Développement d'un procédé de purification d'anticorps de plasma

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Anticorps/ plasma/ purification/ isolement/ globule rouge/ chromatographie

Ce projet de fin d'études, réalisé dans le cadre d'une alternance de deux ans dans l'unité EFS Réactifs de Rennes de l'Établissement Français du Sang (EFS), a pour objectif de développer un procédé de purification d'anticorps d'intérêt contenue dans le plasma de donneur. La finalité de ce procédé est d'obtenir un anticorps en quantité et pureté suffisant afin d'obtenir l'information de sa séquence peptidique par une technologie de séquençage. Pour le mettre au point et faire la preuve de principe, le développement est axé sur l'usage d'anticorps antérythrocytaire. La méthode repose sur l'utilisation de globule rouge porteur de l'antigène d'intérêt et des étapes de chromatographie. L'obtention de la séquence peptidique permettra théoriquement de remonter à l'information génétique et ainsi créer une lignée cellulaire productrice de l'anticorps d'intérêt.

Alex
MUNIER

FISA

RENNES • FRANCE

02/09/2024 → 31/08/2026

Development of a process for antibody purification from blood plasma

Détruit après soutenance par le rapporteur

Antibody/ plasma/ purification/ isolation/ red blood cell/ chromatography

This finyear study project, carried out during a twyear apprenticeship at the Rennes Reagents Department of the French Blood Establishment (EFS), aimed to develop a purification process for antibodies of interest from donor plasma. The finality of this process is to obtain the antibody of interest in a quantity and purity sufficient to enable the acquisition of the peptide sequence using sequencing technology. To develop the technique and conduct a proooprinciple study, the development is based on an anterythrocytic antibody. The technique uses red blood cells that process the antigen of interest, and chromatography steps. Knowledge of the peptide sequence will enable identification of the antibody's gene sequence and the creation of a cell line capable of producing the antibody of interest.

NOVO NORDISK PRODUCTION

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Emmeline GLATRE

Gestion des défauts qualité en cours de production: Optimisation de la conformité et des délais de réalisation des délimitations

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

DMAIC / Lean / Optimisation / Procédé / Qualité / CAPA / BPF

Amir
OJIAN

FISA

Dans l'industrie, il existe toujours un risque qualité d'apparition de défauts. D'après les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF Chapitre 1 sections 1.12 1.13 basées sur la ligne directrice ICH Q9), ce risque qualité est étroitement liée à la protection du patient et doit donc être maîtrisé. Il est donc du rôle des ingénieurs de réduire ce risque ou d'améliorer les protocoles de gestion lorsqu'il se manifeste. Cela est particulièrement vrai dans la production pharmaceutique d'insuline, un médicament indispensable au traitement du diabète. Dans ce contexte, l'impact est critique pour les patients, tant en termes de qualité que de délai de mise à disposition. À l'assemblage FlexPen® Chartres, afin de maîtriser ce risque et d'atteindre le meilleur compromis entre qualité et efficacité, des contrôles en cours de production (IPC) sont réalisés tout au long de chaque lot. Lorsqu'un défaut est détecté lors d'un IPC ou ailleurs sur la ligne, la production est arrêtée et un tri est réalisé. Sa taille est déterminée en fonction de la gravité du défaut et de son impact potentiel sur le patient, avec une méthodologie statistique basée sur les normes ISO 2859. Afin d'optimiser la gestion de ces tris, un projet DMAIC a été lancé. Un vaste jeu de données a été analysé afin d'identifier la problématique, d'estimer les gains potentiels et de définir les paramètres nécessitant une étude approfondie. Des analyses statistiques (corrélation de Spearman, test de Poisson, Pareto, etc.) ont été menées afin d'investiguer le sujet. Les causes potentielles ont été organisées sous forme d'un diagramme Ishikawa puis étudiées en profondeur. Une matrice gain-efforts a permis de prioriser les actions avant la définition et la mise en œuvre du plan final. Tout au long du projet, des outils de gestion tels que le diagramme de Gantt, la planification par jalons et la charte projet ont été utilisés. Des contributions ont également été recueillies auprès de différents départements du site de Chartres ainsi qu'auprès d'autres sites Novo Nordisk. La cause racine principale étant liée aux procédures opérationnelles, un catalogue des défauts a été développé afin d'aider les opérateurs à classer les défauts et à sélectionner les plans de tris appropriés. Ce catalogue comprend une liste enrichie de défauts et des photos. D'autres actions ont été mises en place : mises à jour documentaires, guides utilisateurs et renforcement de la formation des opérateurs. Une phase de contrôle a enfin été menée en Q3 2026 afin de vérifier les premiers impacts des actions déployées.

CHARTRES • FRANCE

02/09/2024 → 31/08/2026

Production quality defect handling: Optimizing compliance and delimitation lead times

Détruit après soutenance par le rapporteur

DMAIC / Lean / Optimization / Process / Quality / CAPA / GMP

In industry, there is always a quality risk associated with the occurrence of defects. According to Good Manufacturing Practices (GMP Chapter 1, sections 1.12 1.13, based on the ICH Q9 guideline), this quality risk is closely linked to patient protection and must therefore be adequately controlled. It is consequently the responsibility of engineers to reduce this risk or improve management protocols when it materializes. This is particularly important in the manufacturing of insulin-based pharmaceutical products, which are essential for the treatment of diabetes. In this context, the impact on patients is critical, both in terms of product quality and timely availability. At FlexPen® Assembly Chartres, to contain this risk and achieve the best compromise between quality and efficiency, IProcess Controls (IPC) are performed throughout each batch. When a defect is found during an IPC (or elsewhere on the line), production is halted and a sampling is performed, whose size is determined according to severity and patient impact, with a statistical methodology based on ISO 2859 norms. To optimize the handling of these samplings, a DMAIC project was initiated. A large dataset was analyzed to identify the problem, highlight potential gains, and define the parameters requiring further study. Statistical analyses and tests (Spearman correlation, Poisson test, Pareto analysis etc.) were applied to investigate the issue. Potential causes were organized in an Ishikawa diagram and studied in depth. An impact effort matrix was designed to prioritize resource allocation, and following feasibility studies, the final action plan was defined and implemented. Throughout the project, management tools such as Gantt charts, milestone planning, and a project charter were used to monitor progress. Inputs were gathered from departments within the Chartres site and from other Novo Nordisk sites worldwide. As the main root cause was linked to operating procedures, a defect catalog was developed to help operators classify defects and select sampling plans. The catalog also included a more exhaustive defect list and photographs. Additional actions included document updates, user guides, and improved operator training. Towards the end of the academic year (Q3 2026), a control phase was conducted to verify the early impact of the implemented actions.

GIVAUDAN

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Morgane DE TOLLENAERE

Développement de modèles d'épidermes humains reconstruits : modélisation de la dermatite atopique et d'un épiderme mélanisé

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Épiderme humain reconstruit (RHE) / Biologie cellulaire / Histologie / Cosmétique / Évaluation biologique / Modèles cutanés

Le stage a été réalisé au sein du pôle Évaluation Biologique de Givaudan Active Beauty, entreprise spécialisée dans le développement et la caractérisation d'ingrédients actifs destinés aux applications cosmétiques. Le projet s'inscrit dans le contexte du développement de modèles cutanés alternatifs permettant d'évaluer l'efficacité biologique d'actifs cosmétiques dans des conditions proches de la physiologie humaine.

Les travaux ont porté sur la mise au point et la caractérisation de modèles d'épiderme humain reconstruit (RHE), obtenus à partir de cultures de kératinocytes humains. L'objectif était de développer des modèles reproduisant certaines caractéristiques physiologiques (RHE mélanisé) ou pathologiques (dermatite atopique) de la peau afin d'enrichir les outils d'évaluation biologique disponibles pour le criblage et la valorisation d'ingrédients cosmétiques.

Le projet a mobilisé différentes approches de biologie cellulaire et de culture tissulaire, ainsi que plusieurs techniques de caractérisation histologique et biochimique. Les modèles développés ont été évalués à l'aide d'analyses morphologiques, d'immunomarquages et de dosages de biomarqueurs.

POMACLE • FRANCE

16/02/2026 → 14/08/2026

Development of Reconstructed Human Epidermis Models: Atopic Dermatitis and Pigmented Epidermis Modeling

Confidentielle / Privacy

Reconstructed Human Epidermis (RHE) / Cell Biology / Histology / Cosmetics / Biological Evaluation / Skin Models

The internship was carried out within the Biological Evaluation Department of Givaudan Active Beauty, a company specialized in the development and characterization of active ingredients intended for cosmetic applications. The project is part of the development of alternative skin models enabling the evaluation of the biological efficacy of cosmetic active ingredients under conditions close to human physiology.

The work focused on the development and characterization of reconstructed human epidermis (RHE) models obtained from human keratinocyte cultures. The objective was to develop models reproducing certain physiological characteristics (pigmented RHE) or pathological characteristics (atopic dermatitis) of the skin in order to enrich the biological evaluation tools available for the screening and valorization of cosmetic ingredients.

The project involved various cell biology and tissue culture approaches, as well as several histological and biochemical characterization techniques. The developed models were evaluated using morphological analyses, immunostaining techniques, and biomarker assays.

Pauline
PIQUEMAL-BARON

FISE Mobilité S9

PIERRE FABRE SA

CASTRES • FRANCE

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Apolline PERROIS

16/02/2026 → 30/08/2026

Cheffe de projet digital scientifique junior

Junior Scientific Digital Project Manager

Rapport non confidentiel
Soutenance non confidentielle

Communication omnicanale B2B/ professionnels de santé (HCP)/ valorisation de contenus/ pilotage d'agences/ conformité réglementaire

B2B omnichannel communication/ healthcare professionals (HCPs)/ content optimization/ agency management/ regulatory compliance

Emma
RENAUD

FISE

Ce stage a été réalisé au sein de l'équipe Digital Scientifique PrimaryCare de la Direction Médicale et Relation Patient/Consommateur (DMPC) du Groupe Pierre Fabre, au niveau global. Il correspond à une fonction de cheffe de projet digital scientifique junior dédiée au pilotage de la communication scientifique omnicanale B2B à destination des professionnels de santé (HCP) pour le portefeuille PrimaryCare.

Les missions s'articulent autour de quatre axes principaux. Le premier concerne la coordination d'événements scientifiques internationaux, tels que des webinaires et symposiums, avec la mise en place de plans de communication. Le deuxième porte sur la création de contenus scientifiques digitaux : articles médicaux, cas cliniques interactifs et modules e-learning intégrant des outils d'intelligence artificielle. Le troisième vise le développement de plateformes digitales pour les HCP, incluant la création de pages produits et le déploiement d'applications à l'international. Enfin, le quatrième axe concerne l'optimisation de l'engagement des utilisateurs sur des plateformes scientifiques.

Ce rôle implique également le pilotage d'agences, la prise en compte des contraintes réglementaires (PromoMats) et le suivi des performances des actions mises en place (GA4). Cette expérience m'a permis de développer des compétences en gestion de projet, communication scientifique et transformation digitale dans un environnement pharmaceutique.

This internship took place within the PrimaryCare Scientific Digital team of the Pierre Fabre Group's Medical and Patient/Consumer Relations Division (DMPC) at the global level. It involved the role of junior scientific digital project manager, focused on managing omnichannel B2B scientific communications aimed at healthcare professionals (HCPs) for the PrimaryCare portfolio.

Responsibilities revolve around four main areas. The first involves coordinating international scientific events, such as webinars and symposia, and implementing communication plans. The second focuses on creating digital scientific content: medical articles, interactive clinical cases, and e-learning modules incorporating artificial intelligence tools. The third area focuses on developing digital platforms for HCPs, including the creation of product pages and the international rollout of applications. Finally, the fourth area involves optimizing user engagement on scientific platforms. This role also involves managing agencies, addressing regulatory constraints (PromoMats), and tracking the performance of implemented initiatives (GA4). This experience has allowed me to develop skills in project management, scientific communication, and digital transformation within the pharmaceutical industry.

SANOFI R&D VACCIN SA - MARCY L'ETOILE (69280)

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Romain PIZZATO

Evaluation de méthodes analytiques qualitatives et quantitatives appliquées aux complexes anticorps-antigène

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Vaccin/ interaction anticorps-antigène/ caractérisation/ immunologie et biochimie analytique/ développement/ résonance plasmonique de surface/ photométrie de masse

L'efficacité des antigènes de lots vaccinaux est évaluée grâce à des tests d'antigénicité in vitro impliquant des anticorps monoclonaux dirigés contre un antigène donné. La compréhension de l'interaction anticorps-antigène constitue un défi technologique pour l'industrie pharmaceutique.

Le stage au sein de Sanofi Vaccins R&D porte sur le développement de méthodes analytiques de caractérisation à la fois qualitative et quantitative des réactifs critiques d'un test d'antigénicité. Pour ce faire, un cas d'étude a été défini, traitant d'un antigène et deux de ses anticorps spécifiques, ciblant deux épitopes distincts, bien caractérisés et utilisés en routine dans d'autres immunoessais tels que des ELISA, sous trois formats différents : immunoglobuline, fragment Fab et fragment Fab-Fc.

La pureté des solutions d'anticorps a été évaluée par électrophorèse capillaire. La concentration active de l'antigène d'étude a été déterminée par résonance plasmonique de surface en exploitant l'interaction spécifique anticorps-antigène par la technique de dosage sans calibration (CFCA), et la cinétique de l'interaction analyte-ligand des complexes simples a été déterminée par modélisation en mode cinétique à cycle multiple (MCK). L'utilisation conjointe de la photométrie de masse et de la chromatographie d'exclusion stérique (SEC) analytique avec détection MALS a révélé les diverses populations de complexes résultant de mélanges anticorps-antigène amenés à l'équilibre thermodynamique. Enfin, l'observation des complexes immuns, formés par l'antigène et les deux fragments Fab, purifiés par SEC et analysés par cryo-microscopie électronique à transmission (cryo-TEM), a apporté une caractérisation structurale directe des interactions modélisées par les précédentes méthodes. Cette approche multi-technique offre ainsi une caractérisation complète des interactions anticorps-antigène, et forme un socle analytique fiable pour l'évaluation, l'optimisation et la production d'antigènes vaccinaux.

MARCY L'ETOILE • FRANCE

23/02/2026 → 21/08/2026

Evaluation of qualitative and quantitative analytical methods for antibody-antigen complexes

Confidentielle / Privacy

Vaccine/ antibody-antigen interaction/ characterization/ analytical immunology and biochemistry/ development/ surface plasmon resonance/ mass photometry

The efficacy of vaccine batch antigens is assessed through in vitro antigenicity assays involving monoclonal antibodies directed against a given antigen. Understanding antibody-antigen interactions represents a technological challenge for the pharmaceutical industry.

The internship at Sanofi Vaccines R&D focuses on developing analytical methods for both qualitative and quantitative characterization of critical reagents used in antigenicity assays. To this end, a case study was defined, examining one antigen and two of its specific antibodies targeting two distinct, well-characterized epitopes routinely used in other immunoassays such as ELISAs, in three different formats: immunoglobulin, Fab fragment, and Fab-Fc fragment.

The purity of antibody solutions was assessed by capillary electrophoresis. The active concentration of the study antigen was determined by surface plasmon resonance, exploiting the specific antibody-antigen interaction through the calibration-free concentration analysis (CFCA) technique, and the analyte-ligand interaction kinetics of simple complexes were determined by modeling in multiple-cycle kinetics (MCK) mode. The combined use of mass photometry and analytical size-exclusion chromatography (SEC) with MALS detection revealed the various complex populations resulting from antibody-antigen mixtures brought to thermodynamic equilibrium. Finally, observation of immune complexes formed by the antigen and the two Fab fragments, purified by SEC and analyzed by cryo-transmission electron microscopy (cryo-TEM), provided direct structural characterization of the interactions modeled by the previous methods.

This multi-technique approach thus offers comprehensive characterization of antibody-antigen interactions and establishes a robust analytical foundation for the evaluation, optimization, and production of vaccine antigens.

Mathilde
RIBES

FISE

SENSORION

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Marina DOS SANTOS

Optimisation de l'étape de lyse cellulaire et de digestion de l'ADN résiduel lors du procédé de production de vecteurs viraux de type AAVr

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

AAV Lyse cellulaire Thérapie génique Optimisation de procédés Purification ADN résiduel

Les vecteurs viraux adénassociés recombinants (AAVr) sont largement utilisés en thérapie génique en raison de leur efficacité de transduction et de leur profil de sécurité favorable. Leur production comporte des étapes critiques, dont la lyse cellulaire, qui permet la libération des particules virales produites par les cellules hôtes. Cette étape doit concilier rendement de récupération et limitation des impuretés, notamment l'ADN résiduel, d'origine plasmidique et de la cellule hôte, impactant les étapes de purification en aval et la qualité du produit final. L'objectif de ce projet de fin d'études est d'optimiser l'étape de lyse cellulaire et de digestion de l'ADN résiduel dans un procédé de production d'AAVr afin d'augmenter le titre en particules virales libérées et d'améliorer le ratio capsides pleines/vides tout en réduisant la concentration en ADN résiduel. Différentes conditions sont évaluées à l'échelle laboratoire en étudiant la nature des détergents et nucléases, le moment d'ajout du détergent au cours de la lyse, la concentration en nucléase, ainsi que l'effet de l'ajout de chlorure de sodium en association avec une nucléase tolérante aux fortes concentrations salines. Des études cinétiques permettent de suivre la dynamique de lyse cellulaire et de dégradation de l'ADN résiduel. Les performances sont évaluées via l'observation microscopique des cellules, la turbidité des lysats, le titre viral, la charge en ADN résiduel et le ratio capsides pleines/vides. L'ensemble des critères permet d'identifier des conditions présentant un compromis optimal entre titre viral, réduction de l'ADN résiduel et maintien du ratio capsides pleines/vides. Certaines conditions testées ont montré des performances supérieures à la condition contrôle, définie comme la référence du procédé de production des AAVr, notamment en termes de titre viral et de réduction de l'ADN résiduel. Une condition de lyse sélectionnée sur la base de l'ensemble des critères fera l'objet d'une étude de montée en échelle afin d'évaluer sa robustesse et son transfert vers le procédé de purification des AAV.

Camelia
ROBERT

FISA

MONTPELLIER • FRANCE

09/09/2024 → 31/08/2026

Optimization of the cell lysis and residual DNA digestion steps in the production process for AAVtype viral vectors

Détruit après soutenance par le rapporteur

AAV Cell lysis Gene therapy Process optimisation Purification Residual DNA

Recombinant adenassociated viral vectors (AAVr) are widely used in gene therapy due to their transduction efficiency and favorable safety profile. Their production involves critical steps, including cell lysis, which allows the release of viral particles produced by host cells. This step must balance recovery yield with the minimization of impurities, particularly residual DNA of plasmid and host cell origin, which impact downstream purification steps and the quality of the final product. The objective of this Master's thesis project is to optimize the cell lysis and residual DNA digestion steps in a rAAV production process in order to increase the titer of released viral particles and improve the full/empty capsid ratio while reducing the concentration of residual DNA. Various conditions are evaluated on a laboratory scale by studying the type of detergents and nucleases used, the timing of detergent addition during lysis, the nuclease concentration, and the effect of adding sodium chloride in combination with a nuclease tolerant to high salt concentrations. Kinetic studies are used to track the dynamics of cell lysis and the degradation of residual DNA. Performance is evaluated through microscopic observation of the cells, lysate turbidity, viral titer, residual DNA concentration, and full/empty capsid ratio. Taken together, these criteria enable the identification of conditions that offer an optimal balance between viral titer, reduction of residual DNA, and maintenance of the full empty capsid ratio. Some of the tested conditions outperformed the control condition, defined as the benchmark for the rAAV production process, particularly in terms of viral titer and reduction of residual DNA. A lysis condition selected based on all of these criteria will undergo a scalup study to evaluate its robustness and its integration into the AAV purification process.

AC IMMUNE SA

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Davide BASCO

Développement d'un modèle de triculture de neurones corticaux primaires et de cellules gliales chez le rongeur pour la caractérisation électrophysiologique

Rapport non confidentiel
Soutenance non confidentielle

in vitro/ culture cellulaire/ triculture neuronale/ électrophysiologie/ neurones/ développement de médicament

Les maladies neurodégénératives touchent aujourd'hui plus de 40% de la population mondiale ce qui en fait un enjeu majeur dans le domaine médical. Afin de développer de nouvelles thérapies, il est nécessaire que des modèles représentant la complexité cellulaire et le réseau dynamique du système nerveux central soit mis en place. Toutefois les modèles traditionnellement utilisés de nos jours présentent d'importantes limites. D'une part, les études in vivo ne peuvent être effectuées que sur de petits groupes d'animaux qui ne miment pas totalement la réalité du modèle humain. D'autre part la monoculture neuronale ne permet pas la représentation des dynamiques intercellulaire pouvant causer la neurodégénérescence. En effet, les microglies et les astrocytes sont essentiels pour la survie des neurones car ils permettent un soutien métabolique et préviennent les infections. Au cours de mon stage chez AC Immune, mon objectif était de contribuer à l'implémentation et à l'optimisation d'une nouvelle technologie visant à mieux comprendre les interactions électrophysiologiques entre les neurones présent au sein d'une triculture de cellules primaires de rats (neurones, astrocytes, microglies). Pour cela nous avons tout d'abord établi des conditions de culture permettant d'identifier un bon ratio neurones : glies permettant une maturation cellulaire pendant quatre semaines. L'implémentation de l'analyse électrophysiologique a ensuite été effectuée grâce au réseau d'électrode haute densité MaxTwo. L'enregistrement de multiple paramètres (fréquence de décharge, amplitudes des potentiels d'actions et fréquences des salves), nous a permis de profiler l'activité neuronale et la connectivité du réseau de manière non invasive. Ce travail a pour objectif de fournir un nouvel outil pour la recherche en neuroscience et le développement de nouveau traitement, permettant de mieux comprendre l'activité neuronale en cas de pathologie et de tester l'effet de nouveau médicament neuroprotecteur actuellement en développement.

LAUSANNE • SUISSE

16/02/2026 → 15/08/2026

Development of Rodent Primary Cortical Neuron-Glia Triculture Model for Electrophysiological Characterization

in vitro/ cell culture/ neuronal triculture/ électrophysiologie/ neurones/ drug development

Neurological disorders represent a major unmet medical need, affecting more than 40% of the world population. To develop effective treatments, models that recapitulate cellular complexity and network dynamics of the central nervous system (CNS) are urgently required. Traditional experimental models have important limitations, as in vivo studies are low throughput and sometimes have limited translational value due to shortcomings of animal models, and neuronal monocultures fail to capture the multicellular dynamics of neurodegeneration. In particular, interactions with astrocytes and microglia are essential for metabolic support and immune surveillance, and their absence alters neuronal activity and vulnerability. During my internship at AC Immune, I contributed to the optimization and implementation of a new technology aimed at investigating neuronal electrophysiological activity in primary triculture systems from newborn rats (neurons, astrocytes and microglia). We first established cell culture conditions to identify an optimal neuron: glia ratio that promotes cell maturation over four weeks. Electrophysiological characterization was then implemented with the MaxTwo high-density microelectrode array (HD-MEA) platform. By leveraging multiparameter recordings (firing rate, spike amplitudes and burst frequency), this non-invasive technology profiles spontaneous neuronal activity, excitability and neuronal network connectivity with high resolution. This work holds a promise to provide new tools for neuroscience research and drug development by assessing neuronal activity in presence of relevant neuropathological insults (e.g. amyloid beta aggregates), and ultimately, to evaluate the effect of novel neuroprotective therapeutic candidates.

Laura
SIROT

FISE Mobilité S9

SANOFI AVENTIS RECHERCHE & DEVELOPPEMENT

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Christophe MARCIREAU

Construction de modèles tumoraux

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Cancer / Oncologie moléculaire / Ingénierie moléculaire / Culture cellulaire / Analyse de protéine

Bien que les effectifs en recherche oncologie ont largement diminué au cours de cette dernière année après le dernier plan social, certaine équipe du département poursuivent leurs travaux de recherche. C'est le cas de l'équipe "biologie tumorale" supervisée par Christophe Henry. Son équipe se concentre sur l'identification de nouveaux thérapeutiques chimiques appelés "petite molécules". Le cancer tue et tuera presque 2x plus dans 30 ans, l'industrie se doit de rester innovante. De nouvelles cibles de chimiothérapie doivent donc être découverte, c'est la thématique de mon stage. Les mutations de la voie MAPK sont bien connues pour être pro-oncogène, une protéine A favorise directement l'expression des protéines de cette voie. Des inhibiteurs de A sont également bien décrit dans la littérature, en revanche - à notre connaissance - aucune étude n'a confirmé que A était la seule cible de ces inhibiteurs. Le projet consiste à construire des lignées cellulaires modèles contenant un promoteur inducible en amont du cadre de lecture de A et étudier les effets cellulaires des inhibiteurs en sa présence ou son absence. La cassette a été intégré après double coupure et recombinaison homologue. Pour ce faire, le plasmide donneur a été construit par GoldenGate dans E. coli, les deux plasmides codant pour les complexes CRISPR - cas9 ont été acheté, ces trois plasmides ont été transfecté dans les lignées A375 et HCT116 avec de la lipofectamine. Les lignées mutées ont été incubés en présence ou en absence des petites molécules, en présence ou en absence de doxycycline, des analyses protéomiques et transcriptomiques ont ensuite été réalisé pour étudier les effets cellulaires du traitement. En parallèle, les concentrations optimales ont été identifiées en étudiant l'effet d'une gammes de concentration sur les lignées cellulaire, ces effets ont été mesurés avec la détection de protéines témoins par WesternBlot capillaire dans le lysat protéique. Au 05 juin 2026, le plasmide donneur a été construit, les concentrations optimales identifiées et la lignées A375 modifiée. Si les inhibiteurs agissent seulement sur A, alors ce peut être une piste pour le développement d'un nouveau thérapeutique.

VITRY SUR SEINE • FRANCE

06/10/2025 → 02/10/2026

Tumor model development

Détruit après soutenance par le rapporteur

Cancer / Molecular oncology / Molecular Engineering / Cell culture / Protein analysis

Despite the fact that the workforce in oncology research has greatly decreased over the past year after the latest social plan, some teams in the department are continuing their research work. This is the case for the "tumor biology" team supervised by Christophe Henry. His team focuses on the identification of new chemical therapeutics called "small molecules". Cancer kills and will kill almost twice as much in 30 years, the industry must remain innovative. New chemotherapy targets must therefore be discovered, this is the theme of my internship. Mutations in the MAPK pathway are well known to be pro-oncogenic, a protein A directly promotes the expression of the proteins of this pathway. Inhibitors of A are also well described in the literature, however - to our knowledge - no study has confirmed that A is the only target of these inhibitors. The project consists in constructing model cell lines containing an inducible promoter upstream of the A reading frame and studying the cellular effects of the inhibitors in its presence or absence. The cassette was integrated after double cutting and homologous recombination. To do this, the donor plasmid was constructed by GoldenGate in E. coli, the two plasmids encoding the CRISPR-Cas9 complexes were purchased, and these three plasmids were transfected into the A375 and HCT116 cell lines with Lipofectamine. The mutated lines were incubated in the presence or absence of the small molecules, in the presence or absence of doxycycline, and proteomic and transcriptomic analyses were then carried out to study the cellular effects of the treatment. In parallel, the optimal concentrations were identified by studying the effect of a range of concentrations on the cell lines, these effects were measured by detecting marker proteins by capillary Western Blot in the protein lysate. As of June 5th, 2026, the donor plasmid has been constructed, the optimal concentrations identified, and the A375 line modified. If the inhibitors act only on A, then this may be a lead for the development of a new therapeutic.

Gabin
STABLO

CP Cbi

MERCK BIODEVELOPMENT

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Jessica LABARRE LAINE

Digitalisation des processus support et performance opérationnelle, la fiabilité documentaire en bioproduction industrielle.

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Bioproduction / Digitalisation / Gestion documentaire / Performance opérationnelle / Data driven solution

Mon projet de fin d'études vient s'inscrire dans un ensemble de mission associées à l'équipe support production du site biotechnologique à Martillac, dans un contexte de transition entre Merck et AbbVie. Il portera sur la manière dont la digitalisation des processus support peut améliorer la performance opérationnelle, la fiabilité documentaire et la capacité d'anticipation en bioproduction industrielle. Le projet choisi reposera sur la présentation de trois projets principaux. Le premier concerne la digitalisation de la gestion documentaire. Le projet correspond au passage des batch records papier vers des batch records électroniques, afin de réduire les erreurs, les retours documentaires et les délais de revue. Le deuxième projet porte sur la mise en place d'un plan de gestion des charges documentaires pour centraliser les informations, mieux répartir la charge de travail des techniciennes documentaires et anticiper les périodes de surcharge. Le troisième projet présente la création d'un outil pour une réorganisation de la gestion des montages en laverie, avec pour objectif de réduire les temps de préparation, de fiabiliser les opérations et d'améliorer la visibilité sur les besoins. L'ensemble du rapport montre que la digitalisation ne consiste pas seulement à remplacer le papier par des outils informatiques. Elle permet surtout de structurer les données, de fluidifier les flux, de réduire les tâches sans valeur ajoutée et de renforcer le pilotage des activités dans un environnement industriel réglementé. Les domaines principaux sont la gestion de projet, l'analyse et gestion des données, cartographie des flux dans un contexte GMP.

MARTILLAC • FRANCE

09/09/2024 → 31/08/2026

Détruit après soutenance par le rapporteur

Bioproduction / Digitalization / Document Management / Operational Performance / DataDriven Solution

My finyear project is part of a set of assignments related to the Production Support team at the Martillac biotechnological site, in a context of transition between Merck and AbbVie. It will focus on how the digitalization of support processes can improve operational performance, document reliability, and anticipation capacity in industrial bioproduction. The selected project will be based on the presentation of three main initiatives. The first concerns the digitalization of document management. This project involves the transition from paper batch records to electronic batch records in order to reduce errors, document review feedback, and review times. The second project focuses on the implementation of a document workload management plan to centralize information, better distribute the workload of documentation technicians, and anticipate periods of overload. The third project presents the creation of a tool to reorganize the management of assembly preparation in the washing area, with the objective of reducing preparation times, improving operational reliability, and increasing visibility of needs. The overall report shows that digitalization does not simply consist of replacing paper with digital tools. Above all, it helps structure data, streamline workflows, reduce non-value-added tasks, and strengthen activity management in a regulated industrial environment. The main areas involved are project management, data analysis and management, and process flow mapping in a GMP environment.

Alix
TOMLIJANOVIC

FISA

BIOLAFFORT

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Marion FAVIER

Caractérisation phénotypique de souches de *Lactiplantibacillus plantarum* en conditions oenologiques en vue de la sélection d'un nouveau levain

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Lactiplantibacillus plantarum/ fermentation malolactique/ cytométrie en flux/ micro-vinification/ sélection de souches

Ce stage de fin d'études se déroule au sein du service R&D de BIOLAFFORT, qui a pour principale mission le développement de produits oenologiques pour le groupe LAFFORT. Il s'inscrit dans un projet plus large visant à sélectionner une nouvelle souche bactérienne de *Lactiplantibacillus plantarum* pour la mise au point d'un levain malolactique destiné à une application sur moût en co-inoculation avec des levures. Parmi 43 souches dont 2 de références, 23 ont été retenues lors d'une phase préliminaire pour leur capacité à se développer à pH 3,5 en présence de 6 % d'éthanol. Mon travail consiste à les caractériser phénotypiquement dans des conditions proches de celles rencontrées en vinification.

Le premier axe était consacré à la mise au point de la cytométrie en flux couplée à un passeur automatique. Un protocole adapté a été établi en testant notamment la stabilité du marquage fluorescent dans le temps, en vérifiant la concordance des résultats avec le dénombrement classique en unités formant colonies, et en identifiant les paramètres critiques pouvant influencer la qualité des analyses, comme la dégradation des réactifs ou la morphologie particulière de certaines souches. Ce travail m'a permis de valider cet outil comme méthode de référence pour le dénombrement des levains bactériens tout au long du projet.

La seconde partie porte sur le développement d'un protocole de micro-vinification en fermenteurs de 40 mL. Le but étant de discriminer les performances malolactiques des souches bactériennes appliquées à partir de levain liquide en co-inoculation avec *Saccharomyces cerevisiae*. Les premiers essais ont montré que les souches peinent à réaliser la fermentation malolactique en présence de levures dans les conditions actuelles. Plusieurs hypothèses ont été identifiées, notamment la concentration d'inoculation et l'état physiologique du levain au moment de l'ensemencement, et des ajustements du protocole sont en cours pour y remédier.

FLOIRAC • FRANCE

09/03/2026 → 21/08/2026

Phenotypic characterization of *Lactiplantibacillus plantarum* strains under oenological conditions for the selection of a new malolactic starter culture

Confidentielle / Privacy

Lactiplantibacillus plantarum/ malolactic fermentation/ flow cytometry/ micro-vinification/ strain selection

This end-of-studies internship takes place within the R&D department of BIOLAFFORT, whose main mission is the development of oenological products for the LAFFORT group. It is part of a broader project aimed at selecting a new bacterial strain of *Lactiplantibacillus plantarum* for the development of a malolactic starter intended for application on must in co-inoculation with yeasts. Out of 43 strains, including 2 reference strains, 23 were selected during a preliminary phase for their ability to grow at pH 3.5 in the presence of 6% ethanol. My work consists in phenotypically characterising them under conditions close to those encountered in winemaking.

The first focus area was devoted to developing flow cytometry coupled with an automatic sampler. A suitable protocol was established by testing, in particular, the stability of fluorescent labelling over time, verifying the consistency of results with the conventional colony-forming unit count, and identifying critical parameters that may affect the quality of analyses, such as reagent degradation or the particular morphology of certain strains. This work allowed me to validate this tool as a reference method for counting bacterial starters throughout the project.

The second part focuses on developing a micro-vinification protocol using 40 mL fermenters. The aim is to discriminate the malolactic performance of bacterial strains applied as liquid starters in co-inoculation with *Saccharomyces cerevisiae*. Initial trials showed that the strains struggle to carry out malolactic fermentation in the presence of yeasts under the current conditions. Several hypotheses have been identified, including the inoculation concentration and the physiological state of the starter at the time of seeding, and protocol adjustments are currently underway to address these issues.

VEOLIA RECHERCHE ET INNOVATION

Tuteur(s) / Supervisor(s) : Séverine MEHIER

Alternance, Ingénieure Génie des Procédés : Evaluation de l'efficacité des UV-LED pour la désinfection de l'eau

Rapport confidentiel
Soutenance confidentielle

Désinfection UV / Protocole Standardisé / Banc d'essais / Inactivation Microbienne / Collimated-beam / Actinométrie / Biodosimétrie

Contexte : Les UV-LED émergent comme alternative aux lampes UV-Mercure 254 nm pour la désinfection de l'eau, offrant des avantages (durabilité, efficacité énergétique, flexibilité spectrale). Cependant, l'absence de protocole standardisé de validation spécifique à cette technologie limite son déploiement et sa reconnaissance réglementaire. Objectif : Développer et valider une méthodologie de caractérisation adaptée aux UV-LED, capable d'intégrer les spécificités de cette technologie (spectre large, géométries variées, hétérogénéité d'irradiation) tout en s'appuyant sur les principes établis des protocoles UV-Mercure. Méthodologie : L'approche combine deux méthodes complémentaires : Validation bio dosimétrique : calibration par essais en faisceau collimaté (courbes dose-réponse sur micro-organismes indicateurs), puis application sur réacteur pilote pour en déduire la dose équivalente délivrée. Actinométrie chimique : mesure indépendante de la dose UV réellement délivrée, par une méthode adaptée au spectre UV-LED. Solution testée : Réacteur UV-LED pilote à l'échelle semi-industrielle, testé sur une eau de qualité variable représentative d'une application industrielle de traitement avancé. Matrice d'eau : Simulation du REUSE, Réutilisation des Eaux Usées traitées pour l'Environnement et la Sécurité. Résultats clés : Etablissement des courbes dose-réponse à 254 et 280 nm / Validation des doses UV perçues par les micro-organismes cibles sur une plage de turbidité variable (60-99% UVT) / Comparaison de la puissance UV délivrée aux données fournisseur / Démonstration de la faisabilité technique du réacteur UV-LED. Travaux réalisés : Conception du banc d'essais. Rédaction des protocoles et capitalisation des connaissances internes. Dimensionnement des essais. Planification des approches complémentaires. Réalisation des essais. Livrables : Protocole de validation UV-LED / Banc d'essais opérationnel / Dimensionnement expérimental / Analyse et REX des essais / Cartographie des brevets / Capitalisation documentaire (dont bibliographie)

AUBERVILLIERS • FRANCE

01/10/2025 → 25/09/2026

Work-study, Process Engineering: Evaluation of the effectiveness of UV-LEDs for water disinfection

Détruit après soutenance par le rapporteur

UV Disinfection / Standardized Protocol / Test Bench / Microbial Inactivation / Collimated Beam / Actinometry / Biodosimetry

Context: UV-LEDs are emerging as an alternative to 254 nm UV-Mercury lamps for water disinfection, offering advantages such as durability, energy efficiency, and spectral flexibility. However, the absence of a standardized validation protocol specific to this technology limits its deployment and regulatory recognition. Objective: To develop and validate a characterization methodology tailored to UV-LEDs, capable of integrating the specific features of this technology (broad spectrum, varied geometries, irradiation heterogeneity) while relying on the established principles of UV-Mercury protocols. Methodology: The approach combines two complementary methods: Bio-dosimetric validation: calibration through collimated beam tests (dose-response curves on indicator microorganisms), then application on a pilot reactor to determine the equivalent delivered dose. Chemical actinometry: independent measurement of the actual UV dose delivered, using a method adapted to the UV-LED spectrum. Tested solution: Pilot-scale semi-industrial UV-LED reactor, tested on water of variable quality representative of an industrial advanced treatment application. Water matrix: Simulation of REUSE, Reuse of Treated Wastewater for Environmental and Safety Applications. Key results: Establishment of dose-response curves at 254 and 280 nm / Validation of UV doses perceived by target microorganisms across a range of turbidities (60-99% UVT) / Comparison of delivered UV power with supplier data / Demonstration of the technical feasibility of the UV-LED reactor. Work performed: Design of the test bench / Drafting of protocols and capitalization of internal knowledge

Carla
ZENOU

CP