



## USP (up stream process)



Niveau d'étude  
BAC +3



ECTS  
8 crédits



Structure de  
formation  
Faculté des  
Sciences

### En bref

- **Langue(s) d'enseignement:** Français
- **Plage horaire:** Heures ouvrées
- **Méthodes d'enseignement:** En présence
- **Organisation de l'enseignement:** Formation initiale, Formation en alternance
- **Ouvert aux étudiants en échange:** Non

## Présentation

### Description

Cette unité d'enseignement (UE) fait partie du bloc 2 de compétences visées par la L3 Bio2S soit "*Préparer, concevoir et conduire un procédé de bioproduction*".

Les procédés USP ou Upstream processing sont les procédés dits "amont" dans la chaîne de production d'un biomédicament. Ils correspondent à la production de cellules (thérapie cellulaire) et de produits (Protéines, Vaccins, Anticorps monoclonaux, ...) en bioréacteurs.

Le programme porte sur :

1/ La connaissance des équipements : bioréacteurs de l'échelle laboratoire à l'échelle pilote ou industrielle, systèmes traditionnels comme à usage unique et leur environnement direct (capteurs...)

2/ La gestion des processus de bioproduction.

Les étudiants auront une connaissance théorique et pratique de la **structure et de la fonction d'un bioréacteur et de comment le préparer pour une culture**.



Après la présentation d'un bioréacteur standard (cuve mécaniquement agitée et aérée), les différentes échelles et la notion de scale-up (changement d'échelle) seront abordées ainsi que les autres types de bioréacteurs (Colonne à bulle, Airlift...).

Ensuite toutes les étapes de préparation avant la réalisation de la culture seront décrites et réalisées aussi bien aussi sous la forme de tTD que lors de TP sur la plateforme pédagogique de Bioproduction. Cette partie couvrira ainsi : la préparation des milieux de cultures et l'adaptation de leur composition, montage, vérification, calibration des sondes et du bioréacteur, stérilisation, mise en place d'un système de prélèvement aseptique, réalisation de l'inoculum (les banques de cellules seront vues dans l'UE 1.3- Systèmes d'expression des protéines recombinantes).

Ensuite l'accent sera mis sur **"Comment conduire et mettre en œuvre une culture en bioréacteur"**.

Dans cette partie, seront développés :

- Les indicateurs de suivi de la réaction biologique et le suivi (techniques hors-lignes, proches-lignes, en-ligne) et le pilotage des cultures. Sont intégrés au programme : les boucles de régulation, une introduction à la démarche PAT (Process Analytical Technology) et son couplage avec démarche qualité (ex : mise en place d'indicateur de suivi, cartes de contrôle...)
- La gestion des contraintes industrielles de production (notamment les limitations par les phénomènes de transferts tels que chaleur et gaz ( $O_2$ ))
- Les différents modes opératoires (batch, fed-batch, continu) : après une présentation générale des différents modes, un focus sur chacun d'entre-eux est proposé. L'objectif étant pour les étudiants de s'intégrer dans une démarche d'ingénierie pour le développement de solutions techniques viables pour être capable :
  - o D'analyser des résultats expérimentaux
  - o D'utiliser un outil de planification (simulation) de la production à l'échelle industrielle (ou expérimentation à l'échelle labo-pilote)
  - o De prévoir les différents scénari possibles pour la gestion de l'alimentation pour les cultures de type fed-batch et continues
  - o De réaliser des cultures lors de TP sur la plateforme pédagogique en Bioproduction

Cette UE s'appuie sur 3 projets transversaux aux blocs de compétences 1 (*Mobiliser les théories et les concepts clés pour la bioproduction*), 2 (*Préparer, concevoir et conduire un procédé de bioproduction*) et 3 (*Communiquer sur son travail*) soit :

**Projet A : Production et purification d'un anticorps monoclonal en hybridome (échelle laboratoire –screening).** La mise en culture des cellules (préparation des milieux, comptage et culture des cellules) sera réalisée après les contrôles du clone producteur (UE 1.3).

**Projet B : Production d'une protéine de fusion recombinante fluorescente en hôte procaryote en bioréacteurs en mode batch (échelle laboratoire).** La mise en culture et son suivi seront réalisés après la construction des souches productrices et leur caractérisation à petite échelle (UE 1.2). Au-delà de la réalisation de la culture et de l'analyse des résultats obtenus, ce TP a pour objectif de maîtriser la préparation d'un bioréacteur (montage calibration, stérilisation...). Ce TP est aussi en lien avec l'UE 2.1 pour l'établissement du plan d'expérience et avec l'UE 3.1 pour la réalisation de documents de reporting.



**Projet C : Production et purification d'une protéine de fusion utilisée comme vaccin vétérinaire en hôte procaryote en bioréacteurs en mode fed-batch (échelle pilote).** Préparation du fermenteur et mise en culture en mode fed-batch, à partir d'une banque de cellule, d'une souche d'*E. coli*. Suivi de la culture (paramètres en lignes et hors lignes) et récupération de la biomasse, calcul de rendements. Le DSP complet sera réalisé dans l'UE 2.3. Et les dossiers de lots/rapports de production seront réalisés en lien avec l'UE 2.1 et 3.1

Le plateau pédagogique en bioproduction :

USP :

- Culture cellulaire eucaryote et procaryote (PSM de type II, incubateurs)
- 4 bioréacteurs instrumentés de paillasse (2 à 5 L utiles)
- 1 bioréacteur instrumenté échelle pilote (20 L utiles)

DSP :

- Centrifugeuse
- Homogénéisateur haute pression (Emulsiflex, Avestin)
- AKTAPure + colonne d'affinité préparative GSTPrep
- Lyophilisateur pilote instrumenté

---

## Heures d'enseignement

|    |                   |       |
|----|-------------------|-------|
| CM | Cours Magistral   | 13,5h |
| TD | Travaux Dirigés   | 13,5h |
| TP | Travaux Pratiques | 45,5h |

---

## Syllabus

Voir le descriptif de l'UE

---

## Compétences visées

- Préparer un bioréacteur
- Conduire et mettre en œuvre une culture en bioréacteur

Pour plus de détails, se reporter à la description de l'UE



# Infos pratiques

---

## Contacts

Estelle GROUSSEAU

☎ +33 4 67 14 33 53

✉ [estelle.grousseau@umontpellier.fr](mailto:estelle.grousseau@umontpellier.fr)

Stephane Delbecq

☎ +33 4 11 75 96 89

✉ [stephane.delbecq@umontpellier.fr](mailto:stephane.delbecq@umontpellier.fr)