

Développement d'une méthode de dialyse à l'équilibre pour la détermination de la fraction libre des tétracyclines

Durée : 6 mois, dès janvier 2027

Structure d'accueil : UMR INHERES – École nationale vétérinaire de Toulouse , 23 chemin des Capelles 31076 Toulouse Cedex 3

Responsables : Marlène Lacroix (marlene.lacroix@envt.fr)
Felipe Ramon-Portugal (felipe.ramon-prtugal@envt.fr)

Présentation de la structure d'accueil

L'UMR InTheRes (*Innovations Thérapeutiques et Résistances*) est une unité mixte de recherche sous la tutelle de l'École nationale vétérinaire de Toulouse (ENVT), d'INRAE et de l'Université de Toulouse. Ses recherches visent à développer des stratégies thérapeutiques innovantes, à optimiser l'utilisation des antibiotiques et des antiparasitaires et à mieux comprendre les mécanismes de résistance. L'unité mobilise des compétences pluridisciplinaires en biologie, parasitologie, entomologie, pharmacologie et chimie analytique, dans une approche intégrée « One Health », à l'interface entre santé humaine, animale et environnementale. Ses travaux sur la résistance aux insecticides et aux antiparasitaires externes s'inscrivent directement dans les objectifs du projet Pul-SAR.

Projet Optetra Contexte

Les tétracyclines, notamment l'oxytétracycline (OTC) et la doxycycline (DOX), sont des antibiotiques largement utilisés en médecine vétérinaire chez de nombreuses espèces animales. Le projet OPTETRA vise à actualiser leurs schémas posologiques chez les espèces de production majeures et mineures, en s'appuyant sur une approche intégrée de pharmacocinétique/pharmacodynamie (PK/PD). L'objectif est d'optimiser l'efficacité des traitements tout en contribuant à limiter l'émergence de résistances aux antibiotiques.

La modélisation PK/PD nécessite de disposer de données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques fiables. Or, seule la fraction libre d'un antibiotique, non liée aux protéines plasmatiques, est généralement considérée comme directement disponible pour diffuser vers les sites d'action et exercer son activité antibactérienne.

Dans ce contexte, le développement d'une méthode de dialyse à l'équilibre permettra de déterminer la fraction libre de l'OTC et de la DOX dans le plasma et, selon les besoins du projet, dans les milieux de culture utilisés pour les expérimentations pharmacodynamiques.

Missions principales

L'objectif principal du stage sera de développer et de valider une méthode de dialyse à l'équilibre adaptée à la détermination de la fraction libre des tétracyclines, en vue de son utilisation dans le projet OPTETRA.

Le ou la stagiaire sera chargé(e) de :

- Comparer différents systèmes de dialyse à l'équilibre et optimiser les conditions expérimentales (température, pH, durée d'incubation et volumes) pour déterminer la fraction libre des tétracyclines.
- Évaluer les performances du protocole retenu, notamment l'atteinte de l'équilibre, la récupération des molécules, leur stabilité et les phénomènes d'adsorption.
- Déterminer les fractions libres d'oxytétracycline (OTC) et de doxycycline (DOX) dans différentes matrices, en s'appuyant sur les méthodes de dosage UHPLC-UV ou UHPLC-MS/MS déjà disponibles au laboratoire.

Profil recherché

Étudiant(e) en Master 2 ou en dernière année d'école d'ingénieurs, avec une formation en pharmacologie, pharmacocinétique, chimie analytique. Des connaissances en chromatographie liquide et en analyse quantitative seraient appréciées. Rigueur expérimentale, autonomie, esprit critique et intérêt pour les approches interdisciplinaires sont attendus.

Environnement scientifique et compétences acquises

Le stage se déroulera au sein de l'UMR INTHERES de l'ENVT, dans le cadre d'un projet associant pharmacocinétique, pharmacodynamie et modélisation. Il permettra d'acquérir des compétences en développement méthodologique, en dialyse à l'équilibre, en dosage chromatographique et en interprétation de données pharmacologiques. Les résultats contribueront à améliorer la caractérisation de l'exposition aux tétracyclines et à renforcer les données nécessaires à la modélisation PK/PD du projet OPTETRA.