



**OBJET : Conception d'un photobioréacteur compact pour le  
laboratoire GEPEA de Nantes Université**

***Cahier des Clauses Techniques Particulières***

***CCTP***

**Procédure N° 25030PAN**

## **Article 1 - Objet et contexte du marché public**

Le présent marché public a pour objet l'acquisition d'un photobioréacteur compact.

Les porteurs du projet sont :

Hélène Marec, Emmanuel Dechandol et Aude Carlier.

### **Contexte :**

Dans le cadre du projet de démonstrateur académique HealthPhase ayant cours de janvier 2022 à décembre 2025, le Laboratoire GEPEA (site CRTT de Saint Nazaire) souhaite procéder à l'acquisition d'un photobioréacteur compact répondant aux prérequis de conception d'un usage rigoureusement contrôlé d'un point de vue microbiologique, idéalement répondant aux conditions d'usage cGMP (pour « current Good Manufacturing Practices »).

Le démonstrateur HealthPhase vise à devenir l'une des premières chaînes de bioproduction de principes actifs issus de microalgues destinés à un usage thérapeutique en santé humaine. Avant tout un outil de recherche, il doit permettre de passer de la preuve de concept, démonstration de faisabilité initiale d'un projet de recherche, à la validation des procédés dans une logique de montée en échelle.

Le but est de prouver et maîtriser le traitement en volume, dans un objectif quantitatif afin d'obtenir suffisamment de matière pour réaliser une caractérisation exhaustive d'un principe actif, ainsi que dans un objectif qualitatif de validation des procédés. Cet outil vise à définir les maillons de ce qui deviendra une potentielle future chaîne de production commerciale, dont l'ensemble doit satisfaire une maîtrise industrielle stricte et propre à un usage en santé humaine.

## **Article 2 - Objet du marché public**

### **2.1 Définition et contexte d'utilisation de l'équipement**

Le photobioréacteur compact permet la culture de microalgues photosynthétiques en conditions axéniques : il s'agira d'un système de production de biomasse microalgale permettant d'atteindre les besoins en biomasse de la chaîne de production mise en place, à savoir un minimum de 20g par jour de biomasse sèche (pour une espèce de référence de type Chlorelle). Le photobioréacteur devra être compact et permettra la production en continu. Il devra apporter des conditions de culture a minima axéniques, idéalement répondant aux conditions d'usage de production pharmaceutique BPF (« Bonnes Pratiques de Fabrication) et cGMP («current Good Manufacturing Practices ») avec l'harmonisation de l'ICH (exemple : ISO 9001).

### **2.2 Caractéristiques techniques de l'équipement**

La technologie proposée devra respecter les caractéristiques suivantes :

### 2.2.1 Dimensions

- Cuve présentant des surfaces optiques planes et permettant d'atteindre entre 15L et 20L de culture de microalgues photosynthétiques.
- Le système devra avoir un encombrement au sol d'1 m<sup>2</sup> maximum (positionnement sur paillasse possible) pour une hauteur maximale d'1m10). Ces dimensions prennent en compte l'éclairage, qui sera interne pour une meilleure compacité.
- L'encombrement au sol d'1 m<sup>2</sup> maximum ne prend pas en compte les unités de contrôle et périphériques (pompes, etc).

### 2.2.2 Matériaux

- Le matériau des faces exposées à la lumière pour la culture photosynthétique doit être transparent (>70% de transmission dans le visible), a minima compatible avec l'usage d'une solution de stérilisation garantissant la culture monospécifique de la microalgue visée.
- Idéalement, il s'agira de stérilisation par vapeur ou à défaut, de solutions chimiques de type acide peracétique ou peroxyde d'hydrogène. L'agent stérilisant sera à mettre en contact avec l'ensemble de la partie dédiée à la culture - y compris entrées et sorties de fluides.
  - o Pour information, le générateur de vapeur est déjà disponible au laboratoire et n'est donc pas demandé.
- Les matériaux retenus devront éviter tout relargage et seront idéalement qualifiés en termes de relargables et d'extractibles, idéalement avec une compatibilité d'usage cGMP (exemple de matériau : verre borosilicate neutre type I, verre sodocalcique types II).
- Les autres matériaux constitutifs du photobioréacteur entrant en contact avec la culture devront respecter les recommandations de l'ICH Q3D – Guideline for Elemental Impurities sur la teneur admissible en impuretés. Par exemple, les nuances austénitiques d'acier inoxydable tel que le 316L seront à privilégier.
- Les matériaux retenus devront résister à une amplitude de pH allant de 2 à 11 pour une salinité d'eau pouvant atteindre 35g/L.

### 2.2.3 Système de culture

- Le système de culture devra permettre de disposer
  - o D'un évent
  - o D'un condenseur (qui devra être fourni par l'entreprise)
  - o D'un filtre (exemple 0,2µm),
  - o Au minimum 3 emplacements dédiés à l'installation de sondes (pH/T°C, O<sub>2</sub>, Concentration cellulaire) ainsi que de 3 canules d'injection et d'un septum.
- Les canules devront être fournies par l'entreprise
- Différents perçages devront permettre la culture en continu, semi-continu ou fed-batch (écoulement non contraint de la suspension algale vers un réceptacle de récolte).
- Les pas de vis seront de type PG13,5 ou M18/150 pour les sondes et les canules
- L'homogénéisation de la suspension algale devra se faire par bullage de gaz préalablement avec contrôle des débits par débitmètres massiques.

- L'injection de CO<sub>2</sub> (par le débitmètre) sera asservie à la régulation du pH et pourra être soit séparée soit en mélange de l'air.

#### **2.2.4 Périphériques**

- Le système devra être équipé d'une régulation du pH/T.
  - o La sonde pH/Température devra mesurer un pH compris entre 5 et 11 et une température entre 5 et 50°C.
- Le contrôle du pH sera fait par l'application d'une consigne de débit de CO<sub>2</sub> via un débitmètre massique CO<sub>2</sub> (décrit ci-dessous).
- L'asservissement de la température sera réalisée via le cryostat soit en tout rien, soit via une régulation PID.
- Afin de réguler les entrées de gaz, devront être fournis :
  - o Un débitmètre massique pour le gaz Air pilotable par Labview
  - o Un débitmètre massique gaz CO<sub>2</sub> pilotable par Labview
- Un contrôle de l'oxygène dissous dans la culture est souhaité avec la lecture d'une sonde oxygène avec une plage de mesures de 0 à la saturation. Ce capteur doit être pilotable en 4/20mA, 0/10V ou modbus.
  - o Cette sonde sera équipée d'un dispositif anti-bulles.
  - o Ce contrôle sera opéré en tout ou rien ou PID via le contrôle du débitmètre massique air.

#### **2.2.5 Source lumineuse**

- La source lumineuse de type LED est à prévoir.
- Idéalement, l'éclairage devra être interne au volume de culture pour une meilleure compacité.
- L'éclairage sera réglable en intensité, et idéalement en spectre (rouge et bleu à minima).
- Il devra permettre un éclairage homogène sur la culture (>70%).
- L'intensité lumineuse devra pouvoir être contrôlée et régulée au travers de l'interface logicielle de contrôle suivant les besoins (entre 0 et 300  $\mu\text{molhv/m}^2/\text{s}$  au minimum, par pas de 20  $\mu\text{molhv/m}^2/\text{s}$  minimum). Ce dispositif devra être pilotable par Labview.

#### **2.2.6 Pompe péristaltique**

- L'équipement devra se composer d'une pompe péristaltique, pilotable par logiciel avec multi-canaux indépendants, par leur débit et sens de rotation.
- La pompe devra permettre l'inoculation de la biomasse, ainsi que l'alimentation à débit constant et contrôlé de milieu nutritif (débit permettant d'assurer entre 10% et 75% de renouvellement quotidien).
- L'ensemble des raccords nécessaires au fonctionnement des pompes sera fourni.

#### **2.2.7 Préservation du matériel biologique**

- L'équipement devra permettre une thermorégulation du milieu de culture (cryothermostat ou autre système à fournir).
- Le système de régulation thermique devra être pilotable par Labview, driver usb.
- Le milieu de culture sera dans une plage de températures comprise entre 12°C minimum et 38°C maximum, avec une température consigne respectée à +/- 1°C.

#### **2.2.8 Monitoring**

- Le laboratoire réalisera la programmation du photobioréacteur en interne. Le logiciel développé pilotera l'ensemble des paramètres de culture tels que
  - o L'intensité lumineuse.
  - o La consigne pH.
  - o La température.
  - o Les débits d'aération et d'alimentation en CO<sub>2</sub>,
  - o Le réglage des débits des canaux de la pompe.
- Dans cette optique, les capteurs et actionneurs devront être en 4/20ma ou 0/10V dans l'optique de pouvoir intégrer tous capteurs autre que ceux initialement fournis.
- La modification de la gamme de mesure et de contrôle devra être possible.

#### **2.3 Montage/Démontage**

- Le photobioréacteur devra être entièrement démontable aisément pour assurer maintenances, nettoyages mécaniques et manuels en complément des procédures de nettoyage et de stérilisation en place.
- L'ensemble composé du photobioréacteur équipé et des réseaux de gaz devra donc être démontable, nettoyable et stérilisable par voie chimique (le laboratoire effectue un passage d'acide péracétique à 5% dans le réacteur.) et/ou thermique (vapeur fluente, autoclavage).
- Le système doit permettre d'assurer une étanchéité totale à l'air et à l'eau.

#### **2.4 Sécurité**

- La sécurité d'emploi de l'ensemble sera prévue et documentée.

#### **2.5 Nettoyage/Stérilisation**

- L'ensemble du système de culture doit permettre d'appliquer une procédure de nettoyage et de stérilisation en place qualifiable. Si besoin, des tests complémentaires de validation du maintien de l'axénie pourront être demandés.
- Un protocole de stérilisation sera à fournir. Ce protocole devra garantir que l'ensemble des parties internes du réacteur sera mise en contact avec l'agent stérilisant pendant la durée nécessaire à la stérilisation complète.
- L'efficacité des procédés de nettoyage doit être montrée scientifiquement et de manière documentée à l'aide de méthodes analytiques validées.

- Un rapport de validation des procédés de nettoyage sera établi, reprenant l'ensemble des résultats obtenus et leur évaluation.

### **2.3.1 Prestations Supplémentaires Eventuelles obligatoires (PSE)**

La consultation contient deux (2) prestations supplémentaires éventuelles à l'initiative de l'acheteur à caractère obligatoires, décrites ci-dessous.

Les soumissionnaires ont l'obligation de faire une proposition chiffrée pour ces PSE en faisant apparaître un chiffrage détaillé, et clairement identifié comme portant sur la PSE, dans l'annexe financière. Chaque élément propre à une PSE doit également être détaillé dans leur offre technique.

Variante	Description
Variante PSE n°1	Extension de garantie de 5 ans
Variante PSE n°2	Un contrat de maintenance annuelle pour une durée de 5 ans à l'issue de la période de garantie

## **Article 3 - Prestations connexes**

### **3.1 Formation**

Une formation de base de 2 jours, sur site, sera assurée par le titulaire, pour 3 à 6 personnes, dédiée à la prise en main de l'équipement (Montage/Démontage, lancement et conduite de cultures).

Le candidat indiquera les modalités de la formation dans son offre.

### **3.2 Documentation**

Le titulaire fournira, en deux exemplaires rédigés en français ou en anglais et sans supplément de prix, un manuel pratique d'utilisation et un manuel de maintenance de l'ensemble de l'équipement, qui resteront la propriété de Nantes Université.

Ces manuels doivent expliquer clairement les manœuvres de mise en route, d'utilisation, d'arrêt ainsi que les interdictions, les mesures de sécurité, les opérations de contrôle qui peuvent être faites par le personnel du site et la liste des pièces consommables associées à l'utilisation de l'équipement.

La documentation prévue doit être remise au plus tard au moment de la livraison.

### **3.3 Livraison**

L'équipement devra être livré à cette adresse :

**Salle 102 – Rez de chaussée**  
**Démonstrateur Healthphase**  
**CRTT**  
**37 Boulevard de l'Université**  
**44602 Saint-Nazaire Cedex**

Le fournisseur devra prévoir le matériel nécessaire à l'acheminement et l'installation de l'équipement sur le lieu de livraison.

### **3.4 Installation**

- A compter de la date de livraison définie par le fournisseur, le matériel devra être installé dans un délai de 2 semaines.
- L'équipement devra être installé et le fournisseur devra attester de son bon fonctionnement et être en capacité de fournir les résultats attendus, dans la limite et tolérances établies.
- Des tests de performance seront effectués sur site après installation par le fournisseur, attestant des caractéristiques techniques annoncées, et leurs résultats conditionnent la validation du procès-verbal de mise en route suite à la vérification d'aptitude.
- Cette vérification a pour but de constater que le matériel livré présente les caractéristiques techniques qui les rendent aptes à remplir les fonctions précisées par le marché.

### **3.5 Garantie**

Le matériel est garanti pièces, main d'œuvre et déplacement dans les conditions prévues ci-dessous contre tout vice de construction, fabrication, fonctionnement ou défaut de matières premières à compter de la date d'admission définitive de l'équipement pendant un minimum de deux ans.

### **3.2 Maintenance**

La maintenance devra être assurée par le titulaire pendant la période de garantie initiale.