

Master 2 : Mention Toxicologie
Parcours Toxicologie Humaine, évaluation des risques, vigilances

Programme d'enseignement :

Semestre 3

UE V1: Toxicologie d'organes (Frédéric Baud, R. Maximilien; 3 ECTS)

Organes, tissus, appareils et fonctions physiologiques chez l'homme,
Mécanismes de toxicité d'organe,
Toxicité d'organe et classes de xénobiotiques,
Modes temporels de toxicité d'organe : aigu, subaigu, chronique.
Modes d'exposition des organes aux xénobiotiques : produit unique versus multi-exposition, toxicité des mélanges
Concept de dysfonction d'organe causée par les xénobiotiques
Méthodes d'étude de la toxicité d'organe : mécanistique, histologique, analytique, omiques, clinique,
Extrapolation des données de toxicité expérimentale d'organe à l'homme
Toxicologie d'organe et terrains particuliers : nouveau-né, pathologies pré-existantes.
Vieillesse et toxicologie d'organe.

UE V2: Toxicologie réglementaire 1: Définitions, Principes, Organisation (Marc Pallardy; 3 ECTS)

L'organisation réglementaire : définition de la toxicologie réglementaire, lignes directrices (ICH, EMEA, FDA, Japon, OMS, OCDE...), organisation du système sanitaire d'évaluation (agences de sécurité sanitaires...)
L'expérimentation animale : principes, organisation, réglementation et normes
Les bonnes pratiques de laboratoires
L'assurance qualité en toxicologie
Organisation d'un laboratoire de toxicologie réglementaire
Physiologie et particularités des espèces animales utilisées dans les études de toxicologie
Principes de l'évaluation de la toxicité chez l'animal
Recherche documentaire en toxicologie
Application des banques de données en toxicologie (QSAR...)
Travail en groupe sur la mise en place d'une étude en toxicologie

- Visite de site (CRO)

UE V3: Toxicologie réglementaire 2: Expérimentation et tests (Marc Pallardy; 3 ECTS)

Test
Etudes de toxicologie par administration répétée
Evaluation du pouvoir mutagène (études in vitro, in vivo, critères de décision)
Evaluation du pouvoir cancérigène
Modèles rongeurs
Modèles animaux transgéniques
Etudes de la toxicité sur les fonctions de reproduction et chez les animaux juvénile
Fertilité et capacité de reproduction
Embryotoxicité et tératogénèse
Péri et post-natalité
Etudes chez l'animal juvénile
Tolérance locale, phototoxicité
Etudes de pharmacologie de sécurité
Etudes de Toxicocinétique et de métabolisme
Modèles in vitro en toxicologie réglementaire
Travail en groupe : analyse d'une étude de toxicologie
Toxicologie spécifique des différents secteurs : chimie (REACH), produits de santé cosmétiques, agrochimie
évaluation de la sécurité et aliments

UE V4: Toxicologie réglementaire 3: Les vigilances (Marc Pallardy; 3 ECTS)

Généralités en pharmacovigilance et institutions
Bases de données
Développement d'un Company Core Safety Information – RCP
Audits & Inspections
Déterminations du rapport bénéfice/risque
Pharmacoépidémiologie et son rôle en pharmacovigilance
Gestion de crise en pharmacovigilance

UE V5: Immuno-toxicologie (Saadia Kerdine-Römer; 3 ECTS)

Immunosuppression et xénobiotiques : conséquences physiopathologiques et mécanismes
Mécanismes généraux des hypersensibilités liées aux molécules sensibilisantes
Activation et maturation des cellules dendritiques par les molécules sensibilisantes
Tolérance immunologique et allergie aux xénobiotiques
Méthodes de détection des molécules sensibilisantes
Maladies auto-immunes d'origine toxique
Toxicités particulières des produits issus des biotechnologies pour la santé

UE V6: Toxicologie analytique (Olivier Laprèvote; 3 ECTS)

Les besoins et les spécificités analytiques en toxicologie hospitalière
Les principales méthodes analytiques, description, utilisations en toxicologie, aspect quantitatifs et qualitatifs (identification)
Toxicologie analytique des toxiques métalliques
Analyse toxicologique en Toxicologie environnementale
Métabolomique : généralités et application aux biomarqueurs de toxicité
Toxicologie Médico-légale

UE V7: Toxicologie cellulaire (Patrice Rat, Lydie Sparfel; 3 ECTS)

Ce module comprendra une approche méthodologique de la toxicologie comprenant l'utilisation des modèles cellulaires, des méthodes modernes de toxicologie cellulaire, et des approches de génomique, de protéomique et de métabonomique.
Modèles cellulaires, leurs possibilités et leurs limites
Problèmes posés par l'élaboration d'un protocole expérimental ; tri des molécules in vitro.
Etude du transcriptome, étude du protéome, métabonomique
Validations des modèles.
Validation de la toxicologie prédictive.

UE V8: Analyse de cas (Philippe Detilleux, J.-C. Gautier; 3 ECTS)

Ce module est un module de synthèse et d'application organisé par des industriels. 5 journées de visite sont organisées dans des centres de toxicologie avec visite le matin et analyse de cas concrets l'après-midi. L'objectif de ce module est d'apprendre aux étudiants les principales étapes de la recherche et du développement des médicaments en introduisant notamment les principes des nouvelles technologies utilisées dans ce domaine (chimie combinatoire, synthèse parallèle, génomique, criblage à haut débit). Un autre objectif est l'apprentissage des bases de l'évaluation toxicologique des médicaments dans un contexte industriel à partir d'études de cas. A partir d'exemples précis, on familiarise les étudiants avec les deux principales étapes du raisonnement toxicologique, à savoir :

(1) quelle est la toxicité potentielle d'une molécule ?

(2) quel est le risque chez l'homme ?

Le dernier objectif est de permettre, à l'aide d'exemples, de faire une synthèse des connaissances apprises dans les autres modules en particulier en toxicologie réglementaire. Les participants à l'enseignement sont des toxicologues travaillant dans l'industrie. La forme de l'enseignement est très interactive en mettant les étudiants « en situation réelle » dans le rôle du toxicologue en charge de développer une nouvelle molécule. Les exemples utilisés sont des problèmes toxicologiques réellement rencontrés dans l'industrie pharmaceutique au cours de la recherche et du développement des médicaments. Il sera conseillé au M2 professionnel option toxicologie.

UE V9: Anatomo-pathologie (Pierre Bruneval, Mohamed Slaoui; 3 ECTS)

Réponses cellulaires à l'agression, dynamiques des lésions élémentaires, adaptation et mort cellulaire
Inflammation, réparation, néoplasie
Bases anatomopathologiques des concepts de bénignité et de malignité
Anatomopathologie des principales lésions infectieuses et parasitaires des animaux de laboratoire
Intégration des résultats anatomopathologiques en toxicologie ; le pathologiste et l'assurance de qualité

UE V10: Toxicologie clinique (Frédéric Baud, Robert Garnier; 3 ECTS)

Le module « Toxicologie Clinique » vient en continuité et en complémentarité des modules de Toxicité d'organe (TC1 et C1) et des autres modules. En effet, si la toxicité altère un organe, elle s'exprime à l'échelle d'un organisme. Ce module offre une vue transversale des différents aspects de la toxicologie médicale par produits (médicaments, chimiques industriels, phyto-sanitaires, environnementaux, récréatifs et addictifs), par mécanismes (effet dose, activation métabolique versus interactions), par mode d'exposition (de l'aigu au chronique), par situations (intoxications médicamenteuses, accidents chimiques environnementaux, armes et terrorisme chimique) et par facteurs de vulnérabilité. Ce module intègre le phénomène dual de toute intoxication associant de façon simultanée des phénomènes toxicocinétiques et toxicodynamiques. Il fait découvrir le concept thérapeutique d'antidote.

UE V11: Métabolisme des xénobiotiques (Xavier Declèves, Marie-Anne Loriot; 3 ECTS)

Les familles d'enzymes du métabolisme et des transporteurs de xénobiotiques, phase I, II, III.
Rôle du métabolisme en toxicologie.
Place du métabolisme et de la pharmacocinétique dans les études de toxicologie

UE mutualisées

UE M1 : Mécanismes d'action des toxiques (Armelle Baeza,- Pr Xavier Coumoul; 3 ECTS)

Cours communs aux 2 spécialités : toxicologie cellulaire, stress oxydant, mécanismes inflammatoires, polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, bases moléculaires de l'immunotoxicité, de l'hépatotoxicité, de la génotoxicité.
Séries de séminaires thématiques selon la spécialité incluant la présentation des méthodes d'études.
Exemples d'études de cas pour TES: fibres minérales, particules atmosphériques, nanoparticules, pesticides, métaux, dioxine, UV.

UE M2: Pathologies non tumorales (Dr Robert Garnier, Dr Pascal Andujar, Pr Frédéric Baud; 3 ECTS)

6 demi-journées organisées en commun seront consacrées à : 1) Foie et Toxique ; 2) Rein et toxiques ; 3) Poumons et toxiques, 4) Développement foetal et toxique; 5) Système nerveux et toxiques ; 6) Sang et toxiques.
- Pour le master Environnement, les thèmes des 4 demi-journées spécifiques seraient : 1) Effets perturbateurs endocriniens; 2) Coeur-vaisseaux et toxiques ; 3) Peau et toxiques ; 4) Fertilité et toxiques ou système immunitaire et toxiques.

UE M3: Cancérogenèse et Pathologies tumorales (Pr Jean-Claude Pairon et Pr Bernard. Salles; 3 ECTS)

Bases de l'oncogenèse : Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur; progression tumorale
Systèmes d'analyse de l'oncogenèse : systèmes in vitro et in vivo. Modèles animaux de cancer
Cancers principalement liés aux expositions par inhalation
Dépôt des particules et migration; réponse inflammatoire. Biopersistance dans le poumon
Particules minérales et inorganiques; effets cancérogènes pour l'appareil respiratoire
Cancer des voies aériennes, du poumon et de la plèvre
Cancers digestifs
Autres cancers résultant d'expositions environnementales (solvants, pesticides, radiations...), mélanomes, hémopathies malignes, système nerveux central
Cancérologie professionnelle. Etude de cas

UE à choix dans le Parcours TES

UE S6: Ecotoxicologie (Pr Valérie. Camel, Françoise. Lucas; 3 ECTS)

- Généralités sur l'écotoxicologie
- Ecotoxicologie des milieux aquatiques : tests de toxicité in vivo et in vitro aquatiques, génotoxicité chez les poissons, biomarqueurs, bioindicateurs et espèces sentinelles, qualité écologique des milieux aquatiques
- Ecotoxicologie des milieux terrestres : tests de toxicité in vivo terrestres
- Biodisponibilité et accumulation des métaux dans les sols/transferts vers les eaux
- Effets indirects des polluants sur le fonctionnement des réseaux trophiques

Conférences (6 h) :

- Ecotoxicologie des perturbateurs endocriniens
- Apports de l'écotoxicologie dans le domaine de la gestion de l'eau et des milieux aquatiques

Travaux Dirigés (3 h) :

- Evaluation de la qualité d'une eau de rivière et des impacts anthropiques : l'acquisition de tolérance d'une communauté induite par une pollution (PICT) – traitement et interprétation de données.

UE S7 : Toxicologie réglementaire des produits chimiques (Pr Frédéric.Bois; 3 ECTS)

La Directive REACH et ses implications en toxicologie réglementaire.

Développement de nouvelles méthodes dans l'évaluation de la toxicité des produits chimiques :

QSAR, Méthodes alternatives à l'expérimentation animale, modélisation et analyse in silico.

Les outils de la toxicologie prédictive.

Visite d'un centre de toxicologie appliquée (INERIS), contacts avec des industriels de la chimie et du contrôle de sécurité (Société Générale de Sécurité, bureau Véritas).

UE M2: Pathologies non tumorales (Dr Robert Garnier, Dr Pascal Andujar, Pr Frédéric Baud; 3 ECTS)

6 demi-journées organisées en commun seront consacrées à : 1) Foie et Toxique ; 2) Rein et toxiques ; 3) Poumons et toxiques, 4) Développement foetal et toxique; 5) Système nerveux et toxiques ; 6) Sang et toxiques.

- Pour le master Environnement, les thèmes des 4 demi-journées spécifiques seraient : 1) Effets perturbateurs endocriniens; 2) Coeur-vaisseaux et toxiques ; 3) Peau et toxiques ; 4) Fertilité et toxiques ou système immunitaire et toxiques.

UE M3: Cancérogénèse et Pathologies tumorales (Pr Jean-Claude Pairon et Pr Bernard. Salles; 3 ECTS)

Bases de l'oncogénèse : Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur; progression tumorale

Systèmes d'analyse de l'oncogénèse : systèmes in vitro et in vivo. Modèles animaux de cancer

Cancers principalement liés aux expositions par inhalation

Dépôt des particules et migration; réponse inflammatoire. Biopersistance dans le poumon

Particules minérales et inorganiques; effets cancérogènes pour l'appareil respiratoire

Cancer des voies aériennes, du poumon et de la plèvre

Cancers digestifs

Autres cancers résultant d'expositions environnementales (solvants, pesticides, radiations...), mélanomes, hémopathies malignes, système nerveux central

Cancérologie professionnelle. Etude de cas

UE S8: Toxicologie de la reproduction (Pr René. Habert; 3 ECTS)

Cibles toxicologiques de la reproduction et du développement.

Perturbateurs endocriniens et reproduction masculine et féminine.

Epidémiologie de la reproduction. Tests de toxicologie. Toxicologie

Réglementaire et besoins de l'industrie. Toxicologie de la grossesse.

Radiosensibilité des cellules germinales.

UE S9: Toxicologie des aliments (Pr Valérie. Camel, Anne-Marie. Davila-Gay; 3 ECTS)

Cours (21 h) :

- Les contaminants possibles dans les aliments : voies possibles de contamination (chimique et biologique) des filières agro-alimentaires ; principaux contaminants alimentaires (xénobiotiques, néoformés, biologiques)

- Les effets des contaminants après ingestion : notions de bioaccessibilité / biodisponibilité ; physiologie et pathologie intestinales ; cytokines et allergies alimentaires ; méthodes d'évaluation de la toxicité des aliments (tests in vitro / in vivo)
 - La gestion du risque dans les filières : démarche HACCP ; moyens de prévention de la contamination ; méthodes de décontamination des aliments
- Conférences (6 h) :
- Un exemple de crise sanitaire récente : la crise sanitaire de l'ESB
 - L'analyse et la gestion du risque mycotoxines
- Travaux Dirigés (3 h) : Analyse critique d'articles scientifiques

UE S10: Bases de la toxicologie : étude des mécanismes et approches méthodologiques (Armelle Baeza,- Karine Andreau; 3 ECTS)

Xénobiotiques et impacts santé. Xénobiotiques et impacts environnement. Devenir des Xénobiotiques (pénétration, distribution, élimination, métabolisation. La cellule, cible des toxiques. Mécanismes de cytotoxicité : apoptose, nécrose. Mécanismes d'adaptation et de protection aux stress. Xénobiotiques et inflammation. Méthodes d'études et modèles in vivo et in vitro. Nouvelles approches en toxicogénomique et protéomique.

UE V12: Soutenance projet de stage (Armelle Baeza; 3 ou 9 ECTS)

Exposé du projet de stage devant un jury : état de la question, objectifs, méthodologies, biais possibles, résultats attendus, originalités.

UE V13: Anglais ; 3 ECTS

Présentation par l'étudiant de 2 articles

UE V14: Mémoire bibliographique/analyse de cas ; 3 ECTS

Présentation par l'étudiant de 2 articles

Semestre 4

UE V15: Stage (30 ECTS)

6 mois de stage en laboratoire encadré avec rédaction d'un rapport de stage de 30 pages et soutenance orale devant le jury