

Master M4R

“Médecine 4R : Réparer, Remplacer, Régénérer, Reprogrammer”



Table des matières

INTRODUCTION	2
COORDINATEUR/TRICES DU PROGRAMME DE MASTER.....	3
LIEU D'ENSEIGNEMENT	3
COMPÉTENCES ACQUISES ET DEBOUCHES PROFESSIONNELS	3
REJOIGNEZ LE PROGRAMME DE MASTER M4R	4
PROGRAMME DE MASTER 1 M4R	5
Unités d'enseignements spécifiques au parcours M4R Master 1 (18 ECTS).....	5
Unités d'enseignements transversaux Master 1 (24 ECTS)	7
Unités d'enseignement profil Recherche Expérimentale (RE) Master 1 (9 ECTS).....	13
Unités d'enseignement profil Recherche Clinique (RC) Master 1 (9 ECTS)	17
Unités d'enseignement profil Recherche et Analyse de données omiques (RA) Master 1 (9 ECTS).....	18
Stage (9 ECTS).....	21
PROGRAMME DE MASTER 2 M4R	22
Unité d'enseignement spécifiques au parcours M4R Master 2 (12 ECTS)	22
Unités d'enseignement transversaux Master 2 (6 ECTS)	26
Unités d'enseignement profil Recherche Expérimentale (RE) Master 2 (12 ECTS).....	27
Unités d'enseignement du profil Recherche Clinique (RC) Master 2 (12 ECTS).....	30
Unités d'enseignement du profil Recherche et Analyse de données omiques (RA) Master 2 (12 ECTS).....	31
Stage (30 ECTS).....	33

INTRODUCTION

Le Master M4R (Réparer, Remplacer, Régénérer, Reprogrammer) est un programme international de formation dédié aux **nouvelles stratégies thérapeutiques et au développement de produits de santé innovants en médecine 4R. Il est adossé à deux laboratoires de recherche d'excellence : RMeS¹ et TarGET².**

Ces approches visent le remplacement, la réparation, la régénération et la reprogrammation afin de restaurer les fonctions des cellules, tissus ou organes. Elles comprennent la **médecine régénératrice** (médicaments d'ingénierie tissulaire, de thérapie cellulaire et de thérapie génique), **les biotechnologies** (biomédicaments) ainsi que les **dispositifs médicaux (DM)**.

Par essence **interdisciplinaire et transdisciplinaire**, le master M4R associe biologie cellulaire, biologie moléculaire, thérapie génétique, science des biomatériaux, chimie, physique et galénique. Sur les deux années, les étudiants personnalisent leur parcours en l'orientant vers la recherche clinique, la recherche expérimentale ou la recherche et analyse de données omiques.

L'expertise du master:

- **Maîtrisez** le développement, la réglementation et les outils d'étude et d'investigation des produits de santé innovants en médecine 4R
- **Développez** des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) ouvrant des perspectives en médecine régénératrice : thérapie cellulaire, ingénierie tissulaire (biomatériaux, stratégies de bioimpression), thérapie génique
- **Concevez et évaluez** des biomédicaments : protéines recombinantes, anticorps monoclonaux
- **Participez** au développement de Dispositifs Médicaux (DM)

Appréhendez l'ensemble de la chaîne, de la conception à l'évaluation des thérapies innovantes

Sur les deux années, les étudiant.e.s personnalisent leur parcours en l'orientant vers la recherche clinique, la recherche expérimentale ou la recherche et analyse de données omiques:

La recherche expérimentale : Destinée aux étudiants souhaitant s'orienter vers la recherche académique ou la recherche biomédicale en industrie

- Il développe des compétences clés en démarche scientifique, méthodologies expérimentales et analyse critique des données en biologie-santé.
- Il met l'accent sur la conception d'expériences, la maîtrise des outils de laboratoire et l'interprétation rigoureuse des résultats scientifiques.

La recherche clinique : Destinée aux étudiants souhaitant transformer la connaissance d'aujourd'hui en traitements de demain

- Il développe les compétences nécessaires à la conception et à la conduite d'études cliniques, ainsi qu'à l'évaluation de nouveaux traitements ou dispositifs médicaux.

¹ <https://rmes.univ-nantes.fr/home/latest-news>

² <https://umr1089.univ-nantes.fr/fr>

- Il met l'accent sur la méthodologie des essais cliniques, l'analyse des données cliniques et la réglementation en santé.

La recherche et l'analyse de données omiques : Destinée aux étudiants souhaitant s'orienter vers la bioinformatique et l'analyse de données omiques

- Il développe les compétences en exploration des relations complexes entre gènes, protéines, métabolites et autres biomolécules.
- Il met l'accent sur les approches multidimensionnelles, les outils computationnels de pointe et l'interprétation intégrative des données omiques.

Pourquoi choisir ce master?

- Une **formation polyvalente et pluridisciplinaire** dédiée aux produits de santé innovants
- **Immersion en recherche dès le M1** : intégrez un laboratoire dès la première année, et développez des compétences pratiques et théoriques solides.
- **Intégrez parcours d'excellence labellisé Coursus Master-Doctorat**, adossé à des laboratoires de recherche reconnus internationalement.
- Un environnement scientifique de haut niveau
- Une formation à la démarche de recherche et aux technologies de pointe
- Un accompagnement vers la poursuite en doctorat

COORDINATEUR/TRICES DU PROGRAMME DE MASTER

- Angélique Galvani
- Claire Vinatier
- Johann Clouet
- gpm4r@univ-nantes.fr

LIEU D'ENSEIGNEMENT

Les enseignements ont lieu à **Nantes Université**, au sein :

- De la Faculté des Sciences et des Technologies,
- Et des Facultés de Médecine et de Pharmacie.

COMPÉTENCES ACQUISES ET DEBOUCHES PROFESSIONNELS

Au terme du Master M4R, les étudiant·e·s maîtriseront les compétences suivantes :

- **Conduire une démarche de recherche** et d'analyse de ressources bibliographiques et technologiques en M4R
- **Concevoir un projet** de recherche en M4R
- Développer une expérimentation en M4R
- **Analyser des données scientifiques** complexes
- **Valoriser ses résultats** et sa production scientifiques (Communiquer en sciences à l'écrit et à l'oral et apprendre à rédiger un article en anglais)
- Appréhender les modalités d'investigations cliniques des produits de thérapie innovante

À l'issue du Master M4R, les diplômé·e·s peuvent accéder à des postes très divers en fonction du profil choisi :

En recherche expérimentale : Ingénieur-e biologiste, chargé-e d'affaires, responsable de projet, ingénieur-e R&D.

En recherche clinique : Attaché-e de recherche clinique, coordinateur-riche d'études cliniques, technicien.ne d'étude clinique

En recherche et analyse de données omiques : Ingénieur-e biologiste, responsable de projet, ingénieur-e en traitement de données multi-omiques, ingénieur-e bioanalyste, ingénieur-e R&D.

Secteurs d'activités : Laboratoires académiques, entreprises de la R&D, start-up, structures hospitalières,

Les étudiant.e.s pourront poursuivre leur carrière en **recherche** dans le cadre d'un doctorat.

Il est possible de préparer une **thèse de doctorat** en France ou à l'international, avec divers dispositifs de financement possibles, notamment :

- Les conventions **CIFRE** en partenariat avec une entreprise,
- Les financements issus d'appels à projets de l'[EUR Sciences et technologies de la santé](#) et de son réseau,

REJOIGNEZ LE PROGRAMME DE MASTER M4R

Bourse

Une **bourse de bienvenue de 1 500 €** est attribuée aux étudiants internationaux inscrits dans notre programme.

Ils peuvent également candidater à :

- La bourse d'excellence Eiffel,
- D'autres bourses proposées par leurs ambassades ou organismes nationaux.

Les étudiant.e.s du programme **M4R** effectuant un **stage à l'étranger** peuvent bénéficier d'une aide à la mobilité, sous la forme d'une allocation mensuelle de **500 à 750 €**, sous réserve d'éligibilité.

Comment postuler ?

Les conditions préalables d'admission ainsi que les modalités de candidature sont détaillées dans la **fiche d'information du parcours**, disponible sur le **site web de Nantes Université**³.

³ <https://medecine.univ-nantes.fr/formation-initiale/master-1-biologie-sante/cursus-master-et-doctorat-medecine-4r-reparer-remplacer-regenerer-reprogrammer-niveau-master>

PROGRAMME DE MASTER 1 M4R

Unités d'enseignements spécifiques au parcours M4R Master 1 (18 ECTS)

■ UE : Biomatériaux et fabrication additive M4R

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français/anglais

Objectifs

- Connaître les grandes classes de matériaux, leur chimie générale et leurs propriétés générales.
- Connaître les domaines d'application des biomatériaux pour la médecine régénératrice
- Identifier les différents biomatériaux utilisables en M4R

Choisir un biomatériau pour la M4R en fonction de ses propriétés

Contenu

Cette UE répond aux besoins de comprendre les problématiques et les enjeux de santé en général et de médecine 4R en particulier en ce qui concerne l'utilisation de biomatériaux et d'additive manufacturing. Il s'agit de comprendre le cahier des charges et la formulation de biomatériaux en fonction de besoins spécifiques, d'être capable de comprendre et d'appliquer la définition de biocompatibilité et les domaines d'applications qui s'y rapportent, de comprendre les enjeux de la biofabrication et enfin d'envisager les applications en ingénierie tissulaire et ceci en transversalité avec les autres UE du M4R. L'association de cours magistraux et d'enseignements dirigés permettra à l'apprenant de se confronter aux problématiques et enjeux des biomatériaux et d'additive manufacturing dans le domaine de la Médecine 4R.

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et TD

■ UE : Thérapie Cellulaire en Médecine Régénératrice M4R

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français/mixte

Objectifs

- Identifier la question posée
- Mobiliser des ressources externes pour compléter ses connaissances sur le sujet étudié
- Identifier les modèles d'études les plus adaptés
- Apprécier les avantages et les limites des approches utilisées
- Construire un protocole expérimental pour répondre à une hypothèse/question simple
- Présenter à l'oral son protocole expérimental.

Contenu

- Les thérapies cellulaires : grands concepts et application en médecine régénératrice (10h40) : présentation, concepts, enjeux. Exemples concrets d'applications de thérapie cellulaire dans la médecine régénératrice autour de séminaires abordant des types cellulaires et applications différentes.
- Les thérapies à base de vésicules extracellulaires (VEs) : grands concepts et application en médecine régénératrice. (2h40). Le concept de thérapie acellulaire, impliquant l'utilisation de vésicules extracellulaires, sera abordé au travers d'exemples. Les points forts et faibles seront discutés à l'éclairage des stratégies de thérapie cellulaires existantes développées.
- Etude et analyse de cas de stratégies de thérapie cellulaire et acellulaire. (4x2h40) Le travail se déroulera en groupe au cours de 4 séances de TD, pendant lesquels les étudiants apprendront au travers d'analyse d'article à appréhender les différents aspects d'une approche expérimentale en thérapie cellulaire et acellulaire (question posée, choix du modèle, limites ...). La restitution se fera sous forme de document à rendre, et d'une présentation orale.

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux, TD

■ UE : Ingénierie Tissulaire et biotechnologies M4R

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Mettre en oeuvre un protocole expérimental en utilisant la documentation fournie
- Effectuer en autonomie les calculs inhérents à la mise en place de protocoles
- Organiser son espace de travail en respectant les BPL
- Décrire les méthodes expérimentales liées

Contenu

- **Ingénierie tissulaire :** (12h) L'enseignement d'ingénierie tissulaire présentera les bases fondamentales nécessaires à acquérir pour comprendre les enjeux de cette discipline. Une partie sera également dédiée à l'illustration des concepts ou stratégies expérimentales développées en fonction du tissu ciblé ou de l'outil d'ingénierie tissulaire choisi. Une partie sera réalisée sous forme de travaux dirigés permettant aux étudiants d'aborder certaines problématiques de l'ingénierie tissulaire plus en profondeur sous forme de simulation et résolution de problèmes.
- **Biotechnologie :** (12h) L'enseignement de Biotechnologie présentera les principales catégories de biothérapies moléculaires, les grandes étapes de conception et de production à petite échelle de ces biomédicaments ainsi que l'évolution et la place de l'industrie des biotechnologies en santé. Ces notions seront apportées au cours des CM et approfondies lors des ED au cours desquels les étudiants présenteront, à l'oral en binôme ou en trinôme, plus finement les points clés des cours magistraux :
 - Médicaments chimiques vs médicaments biologiques
 - Choix de la cellule hôte
 - Stratégie de production des anticorps monoclonaux
 - Stratégie de production des protéines recombinantes
 - Stratégie de production des hormones peptidiques
 - Diagnostic compagnon et biomédicaments
 - Biosimilaires

Méthodes d'enseignement

Cours Magistraux-Travaux Dirigés (construction d'un Protocole expérimental et restitution orale).

■ UE : Thérapie Génique M4R

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectif

Concevoir un support de présentation structuré et didactique : présentation d'un résumé oral et graphique d'un article de thérapie génique

Contenu

Fournir aux étudiants de master M4R les connaissances de base sur les stratégies de thérapie génique dans le cadre des pathologies rares humaines

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et travaux dirigés

Unités d'enseignements transversaux Master 1 (24 ECTS)

■ Animation scientifique 1

Nombre d'heures : 0h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français/anglais

Objectifs

- Acquérir une vision globale d'un champ disciplinaire.
- Acquérir une vision critique à l'issue d'une présentation scientifique.
- Être en capacité d'interagir avec un.e spécialiste d'un domaine donné.
- Concevoir un support de présentation structuré et didactique.
- Être en capacité de répondre à des questions scientifiques de manière argumenté et en faisant appel à la littérature.
- Se construire un réseau professionnel.

Contenu

Le Master InnoCAR propose plusieurs évènements d'animation scientifique au cours desquels les étudiant.e.s assisteront à des conférences de spécialistes, présenteront leurs résultats sous formes de communications orales et participeront à divers ateliers scientifiques. Ces évènements seront l'occasion d'interagir avec des professionnels (académiques, cliniques et industriels), avec les étudiant.e.s M4R des autres niveaux (M2, Doctorant.e.s), et les diplômé.e.s. Certains de ces évènements pourront avoir lieux en distanciel.

■ UE : Big Data 1-1 — Introduction à la bioanalyse

Nombre d'heures : 24 h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français/anglais

Objectifs

À l'issue de ce module, les étudiant·e·s seront capables de :

- **Identifier** les étapes clés de la modélisation d'un système biologique.
- **Utiliser** différentes structures de données et algorithmes pour analyser des données biologiques.
- **Manipuler** un environnement numérique dédié à la bioanalyse.

Contenu

Cours magistraux

- Histoire et principes de la modélisation du vivant
- Introduction aux langages de script
- Algorithmes et structures de données
- Manipulation de fichiers biologiques (FASTA, CSV)
- Manipulation de séquences (ADN, ARN, protéines)
- Gestion du hasard en programmation

Travaux pratiques

- Extraction d'informations biologiques à partir de séquences FASTA
- Alignements automatisés pour produire un graphe de similarité

Méthodes d'enseignement

Cours, TD et TP en présentiel, avec exercices appliqués.

■ UE : Big Data 1-2 — Introduction à la bioanalyse

Nombre d'heures : 24 h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français/anglais

Objectifs

- Pratiquer l'algorithmique et la programmation
- Analyser des séquences génomiques
- Implémenter des outils informatiques de représentation et d'analyse des données biologiques

Contenu

Utilisation de concepts informatiques et mathématiques pour l'analyse et la visualisation de données biologiques (analyse de séquences et statistiques descriptives et inférentielles) conjointement avec la prise en main d'un environnement informatique.

Cours magistraux :

- Présentation de l'environnement informatique
- Présentation des tests statistiques univariés
- Présentation des différents types de visualisation d'information

Travaux pratiques :

- Analyse des séquences génomiques
- Élaboration de scripts pour analyser des données biologiques
- Représentation et visualisation de données biologiques

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et TP en présentiel permettent d'acquérir les connaissances théoriques, de les mettre en pratique et de les implémenter sur machine.

■ UE : Omics 1 : Introduction aux technologies omiques

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français/anglais

Objectifs

- Enoncer les principales étapes historiques des technologies « omics » et identifier les enjeux majeurs et les défis des prochaines décennies en termes d'environnement de biologie des populations et de santé humaine.
- Identifier et décrire les technologies à haut et très haut débit permettant d'obtenir des données analysables par les outils bio informatiques : Next-Generation QPCR, Next-Generation Sequencing (1^{ère} à 4^{ème} génération, DNaseq, RNAseq), les différents Micro-Arrays et Chip-Chip, techniques de protéomique.
- S'initier aux stratégies de base de l'analyse de données omics et saura répertorier les différentes approches expérimentales ou prédictives pour donner du sens à ces données : méthodes de classement, Gene Ontology, recherche/identification de promoteur, recherche de mécanismes régulateurs.
- Comprendre les principes de base de génétique humaine (modes de transmission, différents types de variations du génome humain), méthodes d'identification de facteurs génétiques associés aux maladies rares et communes.
- Consulter les banques et bases de données qu'un biologiste utilise quotidiennement.

Contenu

- Introduction /historique des connaissances sur les génomes, les enjeux et perspectives des projets « omics » actuels et des prochaines décennies.
- Technologies omiques à moyen et haut débit : Microarrays, Next-génération QPCR, Next-Generation Sequencing (1^{ère} à 4^{ème} génération, CHIP-seq, RNAseq, single cell, spatial).
- Stratégies d'analyse de données omiques (méthodes de clustering, GO, identifications de régions promotrices/facteurs de transcription)
- Approches protéomiques à haut débit (électrophorèse bidimensionnelle, spectrométrie de masse, puces à protéine, single-protein) et introduction à la métabolomique
- Variation du génome et notions de génétique humaine.

Méthodes d'enseignement

En présentiel et activités d'entraînement

■ UE : Ateliers d'écriture scientifique

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français

Objectifs

Les étudiant-e-s apprendront à :

- **Analyser** des données biologiques brutes.
- **Représenter** des résultats sous forme graphique et statistique.
- **Assembler** des figures complètes pour une publication.

- **Rédiger** les différentes sections d'un article scientifique.

Contenu

Le module suit toutes les étapes de la production d'une publication scientifique :

1. Introduction aux principes de la publication
2. Traitement et analyse de données brutes
3. Analyses statistiques et représentations graphiques
4. Organisation des figures
5. Rédaction des sections :
 - Résultats
 - Introduction
 - Discussion
 - Résumé + résumé graphique
6. Finalisation de l'article
7. Entretiens individuels de retour pédagogique

Méthodes d'enseignement

- Apprentissage basé sur les compétences
- Travail en petits groupes et encadrement personnalisé

■ UE : Outils de manipulation du génome

Nombre d'heures : 24 h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français/anglais

Objectifs

Ce module présente les outils du génie génétique pour manipuler et modifier les génomes et l'expression des gènes.

Les étudiant-e-s devront :

- **Sélectionner** les vecteurs d'expression appropriés.
- **Concevoir** une stratégie de vectorisation virale
- **Concevoir** une stratégie de KD/KO/KI
- **Ecrire** les systèmes de production de protéines recombinantes (procaryotes et eucaryotes).

Contenu

- Enzymes et vecteurs de clonage
- Méthodes de clonage modernes
- Production de protéines recombinantes (procaryotes & eucaryotes)
- Vecteurs viraux pour transfert génique
- Knockdown / Knockout / Knock-in
- CRISPR-Cas9

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et participation active.

■ UE : Outils de manipulation du génome — Ateliers

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français/anglais

Objectifs

Présentation des outils du génie génétique pour manipuler et modifier les génomes et l'expression des gènes.

Être capable de :

- **Choisir** les vecteurs adaptés à une stratégie d'expression génique.
- **Concevoir** une stratégie de vectorisation virale.
- **Concevoir** une stratégie de knock-down, knock-out ou knock-in.
- **Elaborer** des stratégies de conception d'oligonucléotides pour : pour : cloner l'ADN dans un vecteur d'expression, modifier l'ADN par mutagénèse dirigée ou ajout de tags.

Contenu

- Clonage d'une séquence codant une protéine ou un petit ARN (plasmides/vecteurs viraux, expression constitutive/inductible, expression stable/transitoire...)
- Choix des stratégies : Enzymes de restriction et modification/PCR/Gibson/Golden Gate/Gateway cloning...
- Expression de protéines natives, fusionnées ou marquées
- Knockdown (siRNA, shRNA)
- Édition génomique via CRISPR-Cas9

Méthodes d'enseignement

- Mise en place d'une boîte à outils
- Travail en petits groupes
- Utilisation d'outils web spécialisés
- Remise de rapports évalués en continu

■ UE : Outils de recherche bibliographique

Nombre d'heures : 0 h (module d'initiation)

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français

Objectifs

- **Rechercher** efficacement des articles scientifiques.
- **Utiliser** les bases de données (PubMed, etc.).
- **Gérer** les références avec un logiciel dédié (Zotero).

Contenu

Présentation d'outils de recherche et de gestion de la bibliographie (PubMed, Zotéro...). Aide à mise en forme et à l'organisation des données bibliographiques dans le cadre d'un projet

Méthodes d'enseignement

Supports de formation + exercices sur Madoc

Ateliers en bibliothèque selon les besoins des étudiant.e.s

■ UE : Fondement des organisations et du management I

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 1

Langue : français

Objectifs

- **Décrire** une organisation.
- **Identifier** un problème organisationnel.
- **Analyser** les enjeux managériaux.
- **Organiser** un projet.
- **Mettre en œuvre** des pratiques de gestion adaptées.

Contenu

Deux parties :

1. Bases théoriques et pratiques pour comprendre la variété des organisations, et enjeux managériaux (16 h)
 - Culture, pouvoir, stratégie, décisions, outils de gestion
2. Introduction au management de projet
 - Objectifs, planification, communication interne/externe

Méthodes

Cours magistraux et études de cas.

■ UE : Fondements des organisations et du management II

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français

Objectifs

- **Travailler** au sein d'un groupe hautement interdisciplinaire
- **Comprendre** et utiliser les outils de leadership d'équipe et d'intelligence collective
- **Maîtriser** les défis théoriques de la conception in situ

Contenu

- Acquérir des compétences en gestion de projet et en entrepreneuriat grâce à un projet interdisciplinaire intensif de deux jours. Chaque année, les étudiant.e.s abordent un thème lié à une transition majeure (ou un défi technologique), pour lequel ils devront apporter une réponse sous une forme définie par l'équipe enseignante (ex: projet d'entreprise, projet d'initiative, scénarios prospectifs, création d'une œuvre d'art, etc.)
- En plus de l'activité de projet, les étudiant.e.s suivront différents modules de cours pendant les deux jours afin d'acquérir de nouvelles connaissances
- Introduction à l'utilisation et aux enjeux des outils de type « canva » (modèle économique, modèle circulaire, modèles d'impact, etc.). Cours de conception innovante pour développer des réflexes et la capacité à produire des prototypes et/ou des solutions artefactuelles à un problème donné.

Méthodes d'enseignement

Présentiel

■ UE : Communication scientifique et anglais

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : anglais

Objectifs

- Faire un exposé en anglais sur un sujet de son choix,

- Lire un article en anglais, en sortir les points essentiels et les présenter en anglais.
- Écouter des documents audio ou vidéo traitant des enjeux de la biologie et de la santé et en faire une synthèse écrite ou orale.
- Acquérir et manipuler le vocabulaire technique de la biologie et de la santé.

Méthodes

En présentiel et à distance

Unités d'enseignement profil Recherche Expérimentale (RE) Master 1 (9 ECTS)

■ UE : Gestion des données biologiques : web sémantique

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Accéder aux données biomédicales disponibles sur le web
- Formaliser des requêtes pour explorer ces données
- Modéliser les connaissances médicales à l'aide de langages formels compréhensibles par les machines
- Reasonner symboliquement à partir de données médicales

Contenu

Les leçons de ce cours se concentrent sur les graphes de connaissances biomédicales:

- Modélisation des graphes de connaissances
- Concepts des données liées
- Interrogation des graphes de connaissances
- Concepts d'ontologie en biomédecine
- Dédution de nouvelles connaissances
- Applications de l'ontologie en biomédecine

Méthodes d'enseignements

L'enseignement prendra la forme de cours magistraux basés sur des publications scientifiques. Il comprendra également le partage de connaissances, de savoir-faire et de scénarios pratiques.

■ UE : Introduction à la recherche clinique

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Connaître les principaux types de recherche clinique
- Comprendre les bases méthodologiques des études cliniques
- Appréhender l'enchaînement des étapes dans un projet de recherche clinique
- Connaître les différents métiers de la recherche clinique et leurs rôles respectifs dans un projet.

Contenu

- Principes et types de RC (académique, indus, translationnel)
- Spécificités de la recherche clinique par rapport aux autres expérimentations en sciences de la vie (RI/RNI, patients et recherche, éthique)
- Bases méthodologiques de la recherche clinique
- Introduction à la pharmacologie clinique (phases de développement) Déroulement d'une étude clinique de A à Z.

Méthodes d'enseignements

Cours magistraux et TD en présentiel permettent d'acquérir les connaissances théoriques et de les mettre en pratique

■ UE : Exploration du métabolisme dans les pathologies

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français

Objectifs

- Avoir une compréhension générale du métabolisme intégré et cellulaire
- Être capable de distinguer le métabolisme homéostatique du métabolisme pathologique
- Être familiarisé avec les approches actuelles de l'étude du métabolisme
- Proposer l'utilisation d'une approche en fonction de la question posée
- Présenter ce message dans le cadre d'une brève présentation orale

Contenu

Concept général du métabolisme énergétique (2 heures 40 minutes) Xavier Prieur : Principes fondamentaux du métabolisme cellulaire, substrat énergétique et phénotype cellulaire (exemples de maladies métaboliques, d'oncologie et d'immunité), approvisionnement et échange énergétiques et dialogue inter-organes ; concept de flexibilité métabolique

Évaluation du métabolisme cellulaire (2 heures 40 minutes) (Claire Pecqueur) : Différentes techniques d'exploration de l'activité mitochondriale et de la consommation d'oxygène. Exploration des approches fluxomiques pour déchiffrer la voie métabolique active. Analyse de la dépendance et des préférences d'une cellule en matière de substrats dans différentes situations (à jeun ou après un repas, normale ou tumorigène, activée ou au repos, etc.

Une vision intégrée du métabolisme in vivo (4 heures):

Études cinétiques de molécules marquées - Fluxomique in vivo (Khadija Ouerram) TEP et imagerie métabolique (suivi du glucose 18-F) (voir Françoise Kraeber Bodéré)

Phénotypage métabolique in vivo (Xavier)

Biologie systémique des données métaboliques (4 heures) (Mikael Croyal, Yann Guitton, Damien Eveillard): Analyse métabolomique, lipidomique et à haut débit des métabolites : principes de chimie analytique (spectrométrie de masse, RMN, etc.), analyse des réseaux métaboliques à l'aide du big data.

Stress métabolique et remodelage cellulaire (4 heures) : Stress cellulaire et métabolisme (Xavier Prieur), Résistance à l'hypoxie et commutation métabolique (Claire Pecqueur), aperçu de l'immunométabolisme (Aurélié Moreau)

TD: 6h40

Une vision intégrée : Un article type Cell metabolism ou Nature metabolism étudiant un phénomène clé. Il y aura des articles au choix en fonction du GP de l'étudiant (orientation cardiométabolique, orientation alimentation/santé, orientation immunométabolisme, orientation onco-métabolisme)

TD1 : 1h20 après lecture, résumer la question scientifique dans un graphical abstract 1h20 TD 2 : mettre en avant une

méthode

Session de présentation : 4h00, flash poster

Examen : une question scientifique posée -> proposition d'un plan expérimental pour répondre à la question.

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux – Travaux dirigés : analyse d'articles et présentations de posters flash

■ UE : Outils de manipulation du génome : travaux pratiques

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

Ce module vise à illustrer et à permettre la mise en œuvre d'outils permettant de manipuler et de modifier les génomes.

- Concevoir une stratégie KO
- Mettre en œuvre une stratégie CRISPR/Cas9 (prix Nobel 2020) pour réaliser un knockout génétique.
- Analyser et présenter leurs résultats expérimentaux
- Intégrer leurs résultats expérimentaux dans un panel plus large

Contenu

L'édition génétique à l'aide de la technique CRISPR/Cas9 a changé les pratiques de recherche dans de nombreux laboratoires. Son utilisation permet actuellement de désactiver ou de manipuler des gènes. Cette technologie est mise en œuvre dans ces exercices pratiques pour éteindre un gène chez *E. coli*.

Les étapes sont les suivantes :

- Analyse de la séquence GFP
- Définition des séquences crRNA permettant l'extinction de la GFP.
- Construction d'un plasmide d'expression permettant l'expression dans les bactéries d'un sgRNA ciblant la GFP et Cas9.
- Co-transformation de bactéries *E. coli* avec des plasmides codant pour la GFP, un ARNsg ciblant la GFP et Cas9.
- Induction de l'expression de la GFP +/- sgRNA et Cas9 dans les bactéries
- Observation et analyse des différences d'expression de la GFP.
- Réalisation d'une analyse par test d'endonucléase T7 de l'extinction du gène eucaryote P53

Méthodes d'enseignement

Travaux pratiques en binôme dans une salle entièrement équipée permettant de réaliser des manipulations dans des conditions professionnelles

■ UE : Cellules souches et organoïdes

Nombre d'heures : 24 h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Identifier l'hypothèse et l'approche expérimentale dans un article
- Rechercher des ressources bibliographiques

- Analyser et interpréter des résultats scientifiques

Contenu

Partie cours magistral

- Cellules souches humaines (Concepts généraux : biologie du développement et destin cellulaire – Pluripotence – cellules souches fœtales et adultes)
- Systèmes multicellulaires dérivés de cellules souches (introduction aux organoïdes, impact des changements environnementaux sur les organoïdes, organoïdes complexes dérivés de cellules souches pluripotentes, modèles de culture 3D)

Section travaux dirigés :

- Application des processus de culture de cellules souches
- Identification de hypothèses et de l'approche expérimentale dans un article sélectionné
- Analyse des résultats d'une étude scientifique, sélection d'articles après une revue de la littérature

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et travaux dirigés en présentiel et à distance

■ UE : Stratégies innovantes en thérapie

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français

Objectifs

- identifier les étapes clés des études de preuve de concept dans le développement clinique d'une biothérapie
- avoir une opinion raisonnée sur une gamme de thérapies, notamment les thérapies géniques, les thérapies cellulaires, les thérapies médicamenteuses et les immunothérapies
- évaluer la nécessité de connaissances multidisciplinaires pour développer une thérapie de santé
- résumer un sujet de recherche et en discuter avec les étudiant.e.s et les enseignants-chercheurs dans le cadre d'une présentation graphique résumée basée sur l'analyse de deux articles scientifiques.

Contenu

Partie cours magistral

Après un cours magistral introductif, deux exemples de stratégies thérapeutiques actuellement utilisées seront présentés dans chacun des thèmes associés:

Thérapies cellulaires après une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques

Thérapie génique pour le SCID-X

Génération d'anticorps monoclonaux à usage thérapeutique

Transfert de lymphocytes génétiquement modifiés

De la physiopathologie squelettique à la reconstruction

Dystrophie musculaire de Duchenne

Transplantation fécale

Thérapie phagique

Cellules souches cardiovasculaires

Pharmacothérapie cardiovasculaire

Partie TD: Deux articles liés à un sujet donné seront distribués à un groupe de 2 à 3 étudiants qui devront les présenter sous forme de résumés graphiques.

Méthodes d'enseignement

Tous les cours seront dispensés en présentiel.

Des enquêtes en direct ou en ligne seront menées au début du semestre pour évaluer les prérequis en immunologie et/ou physiologie, puis régulièrement pendant les cours pour s'assurer que les étudiant.e.s comprennent les concepts importants. Des vidéos et des photos (boîte à outils) seront mises à disposition sur Madoc pour illustrer les cours et les techniques.

Des tests d'auto-évaluation et des exemples de questions d'examen seront fournis, et un forum en ligne sera ouvert pour permettre un échange de questions-réponses entre le personnel enseignant et les étudiant.e.s. Les étudiant.e.s travailleront de manière indépendante et prépareront des résumés de deux articles sous forme écrite et graphique.

Unités d'enseignement profil Recherche Clinique (RC) Master 1 (9 ECTS)

■ UE : Approche pratique de la recherche clinique

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Comprendre le contexte de la recherche impliquant la personne humaine
- Appréhender les spécificités des différentes spécialités thérapeutiques
- Connaître les différentes modalités d'études cliniques
- Comprendre l'organisation et la structuration des équipes académique et industrielle pratiquant la recherche clinique
- Rédiger un document scientifique dans le domaine de la recherche Clinique

Contenu

Introduction au contexte de soin, de raisonnement clinique, d'expérimentation humaine, d'evidence-based medicine

Recherche clinique industrielle

Projets de recherche clinique dans différents contextes

Les métiers de la recherche clinique

Organisation et activités d'un équipe de recherche clinique

Rédaction scientifique en recherche clinique

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et TD en présentiel

■ UE: Introduction à la Biostatistique

Nombre d'heures: 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Comprendre le concept d'échantillonnage
- Maîtriser les tests statistiques paramétriques usuels

- Introduire les limites de ces tests
- Commencer à pouvoir critiquer les méthodes utilisées dans la littérature

Contenu

- Bases en mathématique et Notions de probabilité
- Introduction à la statistique (notions de fluctuations d'échantillonnage, notions de variables aléatoires), Statistiques descriptives et intervalles de confiance
- Introduction aux tests paramétriques d'inférence (test de Student, test de Chi², corrélation de Pearson, etc.)

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et TD en présentiel

■ UE: Introduction à la recherche clinique

Nombre d'heures: 24h (CM: 14h, TD: 10h)

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Connaître les principaux types de recherche clinique
- Comprendre les bases méthodologiques des études cliniques
- Appréhender l'enchaînement des étapes dans un projet de recherche clinique
- Connaître les différents métiers de la recherche clinique et leurs rôles respectifs dans un projet

Contenu

- Principes et types de RC (académique, indus, translationnel)
- Spécificités de la recherche clinique par rapport aux autres expérimentations en sciences de la vie (RI/RNI, patients et recherche, éthique)
- Bases méthodologiques de la recherche clinique
- Introduction à la pharmacologie clinique (phases de développement)
- Déroulement d'une étude clinique de A à Z.

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et TD en présentiel

Unités d'enseignement profil Recherche et Analyse de données omiques (RA) Master 1 (9 ECTS)

■ Omics 2-1: Analyse de données en génomique

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Utiliser un serveur de calcul, par l'apprentissage de commandes simples en langage Bash
- Utiliser des outils permettant l'analyse des données brutes issues du séquençage haut-débit d'ADN

- Réaliser un alignement de séquences (reads) sur un génome de référence en utilisant les outils appropriés
- Identifier et interpréter les variations génétiques en utilisant des méthodes de détection

Contenu

Partie 1 : Génétique épidémiologique

· Etudes d'association génome entier - GWAS

Partie 2 : Analyse de données génomiques à haut-débit ("NGS")

· Introduction à l'analyse bioinformatique de données NGS

· Formats des fichiers NGS et commandes importantes en langage Bash

· Des fichiers fastq aux fichiers VCF : Alignement, visualisation des reads et détection des variants génétiques

· Interprétation des variants génétiques

· Introduction aux études d'association des variants rares et aux tests d'enrichissement (burden tests)

Etude d'association des variants rares

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et Travaux pratiques en présentiel en salle informatique

UE : Omics 2-2 : Analyse en génomique fonctionnelle

Nombre d'heures : 24h (CM : 5h, TD : 3h, TP : 16h)

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Comprendre et utiliser des designs expérimentaux de protocole d'exploration du transcriptome, du protéome et métabolome.
- Effectuer et évaluer les analyses primaires c.a.d. conversion de données brutes, annotations, évaluation de qualité des échantillons, détermination des outils, tester pour effet batch, spécifique à la transcriptomique, protéomique et métabolomique.
- Générer et évaluer des analyses de découverte sur les données (PCA, clustering, corrélations). Juger et effectuer les analyses différentielles ainsi que les résultats obtenus.
- Formuler des hypothèses sur les facteurs différentiels en utilisant des méthodes d'enrichissement (Gene Oncology, Gene Set enrichment analysis, MetaboAnalyst...) et association avec des covariables (cellulaires, cliniques ...)
- Par la réalisation d'exposés en groupe et en anglais, s'éveiller à la démarche scientifique, développera un esprit de synthèse, partagera et échangera des informations avec ses collègues, synthétisera et retransmettra les objectifs et résultats principaux extraits d'articles scientifiques.
- Appliquer les connaissances acquises sur les méthodes approfondies d'analyses omiques via la réalisation d'un projet pédagogique en sous-groupe sur la base de ces apprentissages.

Contenu

Cours magistraux

1) Introduction à l'analyse des données "omiques" :

- Introduction/rappels sur les méthodes de base d'une analyse de génomique fonctionnelle;
- Avoir une vue d'ensemble d'un protocole d'analyse et initiation à l'exploitation des résultats attendus;
- Établissement d'un design expérimental d'un protocole type d'exploration « omique ».

2) Analyse transcriptomique dite "bulk" :

- Présentation de la méthode de « Bulk RNA sequencing » et format des datas générées ;
- Appréhender les spécificités d'analyse pour ce type de protocole et résultats attendus.

3) Analyse transcriptomique dite "single cell" :

- Présentation de la méthode de « single cell sequencing » et format des datas générées ;
- Appréhender les spécificités d'analyse pour ce type de protocole et résultats attendus.

4) Analyses protéomique et métabolomique :

- Les différents modes d'analyses ;
- Exploitation des résultats issus des méthodes de protéomique et de métabolomique ;
- Initiation au traitement de ces types de données.

Travaux dirigés

Présentation d'article (données multi-omiques) en fin de semestre.

Travaux pratiques

- Analyses primaires et designs expérimentaux
- Analyses exploratoires et formulations d'hypothèses fonctionnelles
- Analyses différentielles et interprétations
- Réalisation d'un projet en sous-groupe avec restitution.

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et Travaux pratiques en présentiel en salle informatique

UE: Gestion des données biologiques - Web sémantique

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : français/anglais

Objectifs

- Aborder les données biomédicales disponibles sur le web
- Formaliser des requêtes pour explorer ces données
- Modéliser des connaissances médicales à l'aide de langages formels compréhensibles par la machine
- Reasonner de manière symbolique sur les données médicales

Contenu

Les enseignements relatifs à cette UE portent sur les graphes de connaissances biomédicales disponibles sur le web :

- Modélisation des graphes de connaissances
- Notions de données liées
- Interrogation des graphes de connaissances
- Notions d'ontologie en biomédical
- Déduction de nouvelles connaissances Applications d'ontologie en biomédical

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et Travaux pratiques en présentiel.

Stage (9 ECTS)

■ UE : Travaux d'étude et de recherche de stage, et soutenance

Nombre d'heures : 0 h

Année/Semestre : Master 1 / Semestre 2

Langue : anglais

Objectifs

Les étudiant.e.s doivent trouver leur propre stage, ce qui les oblige à mettre en pratique leurs techniques de communication (CV, lettre de motivation, entretien). Cependant, un certain nombre de stages en laboratoire (principalement des laboratoires universitaires à Nantes) et dans des services hospitaliers (principalement l'hôpital universitaire de Nantes) seront proposés. L'objectif du stage est de renforcer le profil professionnel de l'étudiant.e.

À la fin de ce cours, les étudiant.e.s seront capables de:

- **mener** des recherches et produire un résumé bibliographique sur un sujet donné (analyse d'articles tirés de revues scientifiques en anglais)
- **réaliser** des protocoles expérimentaux, après avoir compris toutes les étapes impliquées
- **maîtriseront** de manière autonome les techniques apprises pendant leur stage
- **tenir** un cahier de laboratoire conformément aux règles de bonnes pratiques de laboratoire
- **Analyser de manière critique** les résultats de leurs expériences
- **présenter** son travail de manière claire, précise et rigoureuse sous la forme d'une présentation orale
- **répondre** aux questions du jury.

Ce module « Stage » est conçu comme une initiation au monde professionnel, sous la supervision d'un.e maître de stage, chercheur.e ou enseignant.e-chercheur.e dans le milieu universitaire ou industriel, en France ou à l'étranger. Il se déroule à la fin du deuxième semestre, sur une période de 8 semaines intégrée au programme d'études.

Ce module de formation professionnelle prend plusieurs formes, en fonction de l'orientation professionnelle de l'étudiant :

- soit un stage dans un laboratoire de recherche ou dans une entreprise dont le domaine d'activité est en rapport avec les sciences biologiques et le profil de carrière choisi par l'étudiant (recherche expérimentale, bioanalyse)
- soit un stage dans un service hospitalier pour le profil de carrière Recherche clinique.
- soit une étude bibliographique sur un sujet de recherche en biologie

Méthodes d'enseignement

Les étudiant.e.s sont encadré.e.es par un maître de stage au sein de l'organisme d'accueil et suivi.e.s par un tuteur membre de l'équipe pédagogique qui veille au bon déroulement du stage.

Afin d'aider les étudiant.e.s à rédiger leur rapport de stage, un guide de rédaction de thèse est disponible sur la plateforme d'enseignement Moodle de l'université.

PROGRAMME DE MASTER 2 M4R

L'année comprend :

- des unités d'enseignement spécialisées,
- la conception d'un projet scientifique,
- un stage long de 6 mois
- et des mises en situation professionnelles.

Unité d'enseignement spécifiques au parcours M4R Master 2 (12 ECTS)

■ Clés de la réussite pour les étudiant.e.s santé

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français

Objectif : remise à niveau dans les disciplines clés pour la validation de leurs master 2

Contenu

L'objectif de cet UE est d'apporter aux étudiant.e.s (santé) entrant dans la formation les rappels et bases nécessaires à leurs réussites.

Des notions de manipulation des données leurs seront fournis en mode hybride. Des enseignements spécifiques de remise à niveau (biologie cellulaire, biochimie, biologie moléculaire, immunologie, modèles animaux) seront proposés.

Méthodes d'enseignement

Hybride, présentiel, table ronde

■ UE : Thérapies cellulaire et génique

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

Développer une expérimentation en biologie santé.

A l'issue de l'apprentissage l'étudiant saura élaborer un protocole expérimental simple en autonomie dans le domaine de la thérapie génique, thérapie cellulaire ou ingénierie tissulaire dans le cadre de la médecine régénérative.

Contenu

Thérapie Génique : 6h CM et 4H ED

- CRONIN Thérèse (PhD, TARGET) : Thérapie génique de la rétine
- SZERMAN Nathan (PhD, TARGET) : Production de vecteur : Elaboration de protocole a vise pre clinique ou clinique
- HUCHET Corinne (PU, Nantes Université, TARGET), Update Thérapies DMD
- TRICHET Valérie (PU, Nantes Université, RMeS), Thérapie cellulaire et génique de l'osteogenese imparfaite. Ex Drépanocytose

Thérapie Cellulaire : 6h CM et 4H ED

- CAMUS Anne (CR CNRS, RMeS) : IPS application disque intervertébral
- DUPONT Jean-Baptiste (CR INSERM, TARGET) : IPS Muscle et organoïdes
- GALVANI Angélique (MCU, Nantes Université, RMeS) : Vésicules extracellulaires
- VINATIER Claire (MCU, Nantes Université, RMeS)
- GUIHO Romain (PhD, RMeS) : Modèle murin cartilage et disque intervertébral

Mise en application 4h

Cours mutualisé avec les 2 autres UE spécifiques du M2 M4R (UE Réglementation des produits de santé de médecine 4R niveau II / Thérapie cellulaire et thérapie génique)

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et travaux dirigés.

- Présentation power point
- Oral de 15 minutes par groupes + 10 minutes de questions
- Tirage au sort de l'intervenant au sein du groupe
- Évaluation des compétences 3 et 5 : 3 notes attribuées

Sujet de travail

Le projet proposé aux étudiants est issu de la mise en situation suivante :

« C'est votre premier jour de stage de M2/de thèse dans votre laboratoire de recherche. Ce dernier développe une stratégie thérapeutique innovante dans la prise en charge d'une maladie. Afin de bien comprendre le positionnement de cette nouvelle approche thérapeutique par rapport aux traitements existants, votre maître de stage/directeur de thèse vous demande de/d' :

Partie 1 - décrire la maladie en intégrant quelques données épidémiologiques ;

- présenter succinctement les approches thérapeutiques conventionnelles pour la prise en charge de cette maladie ;
- présenter les stratégies thérapeutiques issues des produits de santé de médecine 4R (MTI, biomédicaments, DM) potentiellement indiqués dans cette maladie ;
- exposer votre réflexion relative aux aspects réglementaires nécessaires à l'autorisation de mise sur le marché/marquage CE de ces produits de santé de médecine 4R (MTI, biomédicaments, DM) ;

Partie 2 - identifier le cahier des charges des biomatériaux potentiellement utilisés dans ces stratégies et développer une démarche expérimentale ;

Partie 3 - d'identifier et de décrire spécifiquement une stratégie de thérapie cellulaire ou de thérapie génique avec ses avantages et inconvénients. »

■ UE : From biomaterials to advanced medical therapies in M4R context

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

Développer une expérimentation en biologie santé.

Contenu

Biocompatibilité niveau II (5x1h20 CM = 6h40)

- Caractérisation physico-chimique Niveau II (1h20 CM) ;
- Caractérisation mécanique (1h20 CM) ;

- Interfaces matériaux cellules (1h20 CM) ;
- Intérêts et risques relatifs à l'utilisation de biomatériaux/DM/IT – dégradation des polymères (phtalates) (1h20 CM)
- Formation de particules d'usures (cobalt, nickel), corrosion des métaux (1h20 CM)

Biofabrication Niv 2 (3x 1h20 CM + 4x1h20 TD)

- Visite labo (1h20 TD visite RMeS et 1h20 TD visite CR2TI) ;

- Application

Sujet Tissu mou (1h20CM + 1h20 TD)

Sujet Tissu dur (1h20CM + 1h20 TD)

Etude influence des procédés de stérilisation (1h20CM)

Mise en application (7x1h20 TD)

EC mutualisé avec les 2 autres UE spécifiques du M2 M4R (UE Réglementation des produits de santé de médecine 4R niveau II / Thérapie cellulaire et thérapie génique)

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et travaux pratiques

- Présentation power point
- Oral de 15 minutes par groupes + 10 minutes de questions
- Tirage au sort de l'intervenant au sein du groupe
- Évaluation des compétences : 2 notes attribuées

■ UE : Réglementation des produits de santé de médecine

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Valoriser des résultats et la production scientifique.
- Familles de situation/Niveaux de développement (niveau M2) : Restituer une démarche scientifique
- Résultats d'apprentissage terminaux (niveau M2) : Contextualiser une problématique de recherche à partir des données scientifiques existantes + Formuler une démarche scientifique en incluant la question de recherche et l'approche expérimentale multidisciplinaire + Critiquer les résultats obtenus au regard de la littérature + Proposer des éléments de perspective de poursuite de projet et/ou de valorisation des résultats

Contenu

Réglementation des Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) : médicaments de thérapie cellulaire, médicaments de thérapie génique, ingénierie tissulaire Dr Mina Benjelloun

Cet EC portera sur la réglementation (règlement européen 1394/2007) relative aux Médicaments de Thérapie Innovante (MTI) et leur mise sur le marché (AMM). Ces MTI regroupent les médicaments : de thérapie cellulaire, d'ingénierie tissulaire, thérapie génique et combinés à des dispositifs médicaux. Les réglementations européennes et non-européennes seront abordées.

- Cours Magistraux : 3h
 - Présentation générale des attendus dans une procédure de dépôt de dossiers de médicaments expérimentaux (spécifiques aux MTI) et rappel des définitions
 - Présentation des guidelines scientifiques (ICH, EMA/FDA guidelines) nécessaires au développement pharmaceutique (pré-clinique,...)

- Présentation générale des concepts de :
 - ICH Q8 : pharmaceutical development,
 - ICH Q9 : quality risk mangement
 - ICH Q10 : pharmaceutical quality system
 - ICH Q14: analytical procedure development
- Enseignements dirigés : 2h (2 sessions 1 h travaux de groupe + 1h de restitution). Etudes de risque sur une analyse laboratoire, Méthodologie investigation par rapport à une déviation, Mise en place d'un SMQ en laboratoire, ...

Réglementation des Médicaments issus des biotechnologies : anticorps monoclonaux, protéines recombinantes (*vaccins non traités, hors champ de la M4R) Dr Sophie Fougeray.

Cet EC portera sur la réglementation relative aux Médicaments issus des biotechnologies (Biomédicaments), tels que les anticorps monoclonaux et protéines recombinantes.

Les réglementations européennes et non-européennes seront abordées.

- Dérogations possibles à la procédure
- Dossier du médicament expérimental (DME)
- Présentation plus détaillée qu'en M1 et analyse des guidelines (rédigées par l'EMA, la FDA et d'autres autorités réglementaires), ICH, BPF, Pharmacopée suivies par les industriels dans les différentes phases : développement, production, caractérisation, contrôle, demande d'autorisation d'essais cliniques, enregistrement .

Réglementation des Dispositifs Médicaux (marquage CE) Pr Johann Clouet, Dr Fabien Nativel

Cet EC portera sur la réglementation (règlement 2017/745) relative aux Dispositifs Médicaux (DM). Les réglementations non-européennes seront également abordées notamment celles appliquées aux Etats-Unis via la Food and Drug Administration (FDA).

- cours Marquage CE

La filière industrielle des DM - Ecoute des podcasts "Le marquage CE" et "Pourquoi le RDM?" – Des directives au MDR 2017/745 : un peu d'histoire ! + Ecoute des podcasts "Le marquage CE" et "Pourquoi le RDM?" + Des directives au MDR 2017/745 : un peu d'histoire ! + MDR 2017/745 : nombreuses questions

- La matériovigilance + SCAC
- Gestion des risques (versant industriel) avec classification
- Focus modes de preuve / évaluation conformité -> RDM 2017/745 article 52
- Normalisation

Enseignement généraliste et focus in fine sur les normes 10993 et 13485.

- Réglementation à l'international : USA et Asie

Projet tuteuré transversal des UE spécifiques M2 M4R

EC mutualisé avec les 2 autres UE spécifiques du M2 M4R (UE Thérapie cellulaire et thérapie génique / UE From biomaterials to advanced medical therapies in M4R context)

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et TD

Présentation power point

Oral de 15 minutes par groupes + 10 minutes de questions

Tirage au sort de l'intervenant au sein du groupe

Évaluation des compétences : 2 notes attribuées

Unités d'enseignement transversaux Master 2 (6 ECTS)

■ UE : Journal Club

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Réaliser une revue bibliographique en recherche biomédicale ;
- Concevoir un projet de recherche dans ce domaine ;
- Déterminer les stratégies les plus appropriées pour sa mise en œuvre ;
- présenter oralement ce projet et une publication scientifique pertinente s'y rapportant ;
- Défendre et argumenter en faveur du projet présenté et de la publication scientifique choisie.

Contenu

L'étudiant.e présentera oralement le projet de recherche qu'il développera durant son stage en l'incluant (1) dans le contexte international avec à l'appui une publication scientifique pertinente (non issue de son laboratoire d'accueil), et (2) dans le contexte de son équipe d'accueil.

Méthodes d'enseignement

Présentiel

■ UE : Projet interdisciplinaire – Management I

Nombre d'heures : 21h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Acquisition d'outils spécifiques pour la gestion de projets dans des situations incertaines
- Répondre à un appel à projets
- Savoir planifier et organiser dans le temps
- Gérer une équipe dans une situation d'incertitude
- Connaissance et compréhension des enjeux technologiques, humains et sociétaux liés aux transitions
- Vision critique et analytique des technologies
- Connaissance de base des systèmes d'innovation locaux, nationaux et internationaux.

Contenu

Dans le cadre de cette unité d'enseignement, les étudiant.e.s vont approfondir leurs connaissances et leurs outils en matière de gestion de projet et aborder les grands enjeux contemporains de la gestion de l'innovation et de la technologie ainsi que des transitions.

Deux thèmes seront abordés :

- Pratiques contemporaines de gestion de projet (tutoriels/travaux pratiques) : vous vous appuyerez sur les connaissances acquises au cours des semestres 1 et 2 : compréhension approfondie de l'organisation de la recherche à travers les appels à projets et les difficultés inhérentes, découverte et application des outils contemporains de gestion de projet, découverte des méthodes agiles pour agir dans des conditions d'incertitude, etc.
- Gestion de l'innovation dans les transitions (cours magistral) : vous aborderez les notions clés à travers des éléments de culture Générale, et développerez également un regard critique et pertinent sur des sujets à la

fois théoriques et plus actuels (la place de la technologie dans les transitions, la compréhension des processus d'innovation, les défis de la diffusion et de l'acceptation des innovations et des technologies dans la société, la prise en compte des contraintes écologiques dans les modèles d'innovation, etc). Vous aborderez en particulier 3 thèmes dans ce cours : la question de la définition et de la possibilité de gérer l'innovation ; la question de l'ancrage spatial dans les écosystèmes d'innovation et la question des changements de paradigme (croissance, écologie, sobriété, ...) à travers l'innovation.

Méthodes d'enseignement

Présentiel

■ UE : Clés de la réussite (pour les scientifiques)

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : M2 / S3

Langue : français /anglais

Objectifs

Les acquis d'apprentissage passent par 2 étapes :

- entretien avec un professionnel en situation (cabinet de recrutement) mise en situation réel : préparation d'un CV en fonction d'une fiche de poste
- débriefing de l'étape 1 avec les responsables de cet UE via un RDV individuel

Contenu

Module d'aide à l'insertion professionnelle – préparation et conduite d'entretiens avec des professionnels.

Méthodes d'enseignement

Jeux de rôle et entretiens individuels

Unités d'enseignement profil Recherche Expérimentale (RE) Master 2 (12 ECTS)

■ UE : Big data 2 – Analyse multivariée

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Apprendre les techniques d'analyse multi-variées
- Apprendre les techniques de discrimination des données
- Apprendre les techniques de regression entre données
- Apprendre les techniques de classification des données

Contenu

Implémenter en python les techniques d'analyse de données

Utiliser les résultats d'implémentation pour identifier les résultats biologiques pertinents

■ UE : Stratégies thérapeutiques innovantes II

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Identifier les étapes clés des études de preuve de concept dans le développement clinique d'une biothérapie
- Avoir une opinion raisonnée sur une gamme de thérapies, notamment les thérapies géniques, les thérapies cellulaires, les thérapies médicamenteuses et les immunothérapies
- Apprécier la nécessité de disposer de connaissances multidisciplinaires pour développer une thérapie médicale

Contenu

- Cours magistraux : présentation des nouvelles stratégies actuellement développées pour traiter une maladie dans des domaines liés aux différents programmes d'études supérieures.

Les intervenant.e.s seront invité.e.s à commencer par retracer l'histoire du développement des traitements et des outils.

- Des tutoriels et des travaux pratiques permettront aux étudiant.e.s de travailler en groupes de 2 à 3 pour produire une affiche illustrant une stratégie innovante associée à un thème (éventuellement abordé dans les cours magistraux en M1) et 2 à 4 articles connexes traitant du développement et des progrès (thérapie cellulaire/génique, modèles animaux, etc.) jusqu'au stade clinique pour le traitement d'une maladie. Le thème et les articles seront validés à la fin de la session de présentation des travaux.

Méthodes d'enseignement

Présentiel. Du matériel vidéo et photographique (boîte à outils) sera mis à disposition sur Madoc pour illustrer les cours et les techniques. Des tests d'auto-évaluation et des exemples de questions d'examen seront fournis, et un forum en ligne sera mis en place pour permettre un échange de questions-réponses entre le personnel enseignant et les étudiant.e.s. Les étudiant.e.s travailleront de manière indépendante et prépareront une affiche.

■ UE : Industrie et technologie

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Sélectionner les informations nécessaires pour développer une approche expérimentale appropriée en fonction de leurs connaissances et de la littérature
- Identifier les techniques de recherche complémentaires les plus appropriées pour développer un projet de recherche
- Appliquer ces techniques à un projet de recherche
- Déterminer leurs limites dans la mise en œuvre d'un projet de recherche.

Les étudiant.e.s acquerront également des connaissances sur les métiers de l'industrie, et l'applicabilité des compétences acquises au cours du programme de master.

Contenu

Présentation des technologies innovantes en recherche biomédicale dans le cadre de projets de recherche menés par différents laboratoires à Nantes.

- un volet technologique : les nouvelles approches technologiques en recherche biomédicale, telles que la transgénèse par l'approche CRISPR/Cas9, le séquençage à haut débit et ses applications, l'analyse multiparamétrique par imagerie cellulaire ou cytométrie en flux, et les IP, à travers différents projets de recherche ;
- un volet industriel : divers intervenants seront invités (anciens étudiants du master de Nantes, start-ups, entreprises de biotechnologie, etc.) pour présenter leurs métiers et leurs parcours professionnels.

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux et tables rondes

■ UE : Modèles animaux et physiologie intégrée

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Fournir aux étudiant.e.s une base solide en biologie intégrative et les connaissances essentielles pour une approche éthique et scientifique de l'utilisation des animaux dans la recherche biomédicale (dans les domaines de l'anatomie, du comportement, de l'écologie, de l'empreinte environnementale, de l'évolution, de la génétique, de la génomique et de la physiopathologie).
- Promouvoir l'analyse intégrative des animaux, en particulier dans le contexte de l'ère post-génomique, à l'interface des approches organoïdes, in vitro et in silico.
- Comprendre les avancées fondamentales et méthodologiques ainsi que les principes conceptuels les plus récents pour l'étude des gènes et de leurs produits, ainsi que leurs régulations intégrées et leurs implications physiopathologiques et leur utilisation comme cibles thérapeutiques et thérapies innovantes.

Contenu

Introduction

Du génome à la biologie intégrative/L'utilisation rationnelle des animaux/Législation et éthique dans la recherche expérimentale sur les animaux/Du génome à la biologie intégrative

Génomique intégrée

- Rongeurs transgéniques, Knock-Out et Knock-In et immunophénomique.
- Modèle génétique spontané pour les approches étiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques des maladies génétiques humaines
- Étude à haut débit de la fonction des gènes (poisson zèbre, Xenopus)
- Modélisation génétique et évolution (phylogénie animale et humaine, choix du modèle animal) Modèles de régulation environnementale et post-transcriptionnelle
- Mécanismes épigénétiques de contrôle et de programmation de l'expression génique
- MicroARN, rôles physiologiques et pathologiques
- Rôles des vésicules extracellulaires dans les communications intercellulaires.
- Empreinte nutritionnelle
- Médecine nucléaire et imagerie phénotypique
- Modèles cognitifs de physiopathologie et approches thérapeutiques
- Interface entre le système nerveux autonome et le système immunitaire
- Facteurs environnementaux
- Modèles animaux de grande taille (médecine translationnelle et de précision, réparation ostéo-articulaire, transplantation
- Approches in vivo en imagerie animale

Méthodes d'enseignement

Conférences/Cours

Unités d'enseignement du profil Recherche Clinique (RC) Master 2 (12 ECTS)

■ UE : Design, implémentation et réalisation d'un essai clinique

Nombre d'heures : 48h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Connaître les évolutions majeures (en cours ou attendues) dans différents domaines de la santé et de recherche en santé
- Maîtriser les bases de connaissance indispensables à la compréhension et réalisation d'un protocole de recherche clinique utilisant des concepts innovants dans les domaines du soin, de la recherche biomédicale, de la pratique de la recherche clinique
- Intégrer de manière adaptée et pertinente des approches innovantes de recherche clinique dans un protocole en cours de conception
- Maîtriser le circuit de démarche scientifique pour la construction d'un essai clinique
- Intégrer le respect réglementation dans la construction d'un essai clinique
- Connaître et maîtriser les bonnes pratiques cliniques pour la réalisation d'un essai clinique

Contenu

Introduction (Intérêts et bénéfices de la recherche clinique)

Outils indispensables de la recherche clinique

Approche technico-réglementaire

Construction d'une bibliographie

Bonnes pratiques cliniques: parcours intégral FORMEDEA (à réaliser et valider en autonomie)

Elaboration d'un protocole de recherche clinique (en réponse à un appel d'offre)

Sources de financement d'un essai clinique

Lettre d'intention (LOI) et protocole de recherche clinique

Construction du protocole (formulation de la question posée, choix du plan expérimental, des critères d'évaluation, des analyses statistiques appropriées en fonction de l'objectif, des critères d'inclusion, de non inclusion, rédaction du flow chart)

Savoir élaborer un budget d'étude

Mise en oeuvre et réalisation d'un essai clinique:

Evaluation et préparation

Réalisation d'un essai clinique : Promotion et Investigation

Projet personnel : rédaction d'une lettre d'intention

Innovations du soin

Innovations scientifiques : Génétique, épigénétique, Génomique, transcriptomique, Microbiote

Innovations organisationnelles : Médecine 4P, Industrie pharmaceutique, modèles de développement du médicament,

Aspects éthiques et juridiques

Innovations de la pratique de la RC : Patient-centered outcome, télémédecine, Design d'études innovant, Pharmaco-épidémiologie, Imagerie, CRF électronique et gestion des données, Big data, Monitoring des études à distance, Evaluation de la tolérance et de la toxicité

Méthodes d'enseignement

Cours, séminaires, ateliers en groupes restreints, e-learning... Présentiel, séminaires animés par les étudiant.e.s
Distanciel : Préparation de cours/synthèse et rôle d'animateur pour mini-séminaires (mise en pratique de compétences d'organisation, synthèse de sujet scientifique, coordination, communication, réflexion)

■ UE : Méthodologie pour la recherche clinique

Nombre d'heures : 48h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Savoir interpréter des résultats d'analyse statistique descriptive
- Savoir interpréter des résultats de modélisation statistique
- Savoir cibler les résultats importants dans un rapport d'analyse statistique
- Savoir créer l'iconographie d'un article (tableaux, figures) et rédiger la partie résultats
- Savoir énoncer les avantages et les limites des méthodologies statistiques utilisées en recherche Clinique

Contenu

Recueillir l'information : Base de données, Data management, Review, Reconciliation

Préparer les données – Planification

Création d'une base de données, Gestion des données manquantes, design d'études, Population(s) d'analyse, Estimands, Supériorité, Non infériorité et équivalence.

Analyser les données, Interpréter les résultats

Analyses intermédiaires et multiplicité des tests

L'analyse descriptive des résultats, Concordance, corrélation, causalité, association, la sélection des variables, Les modèles de régression courants (interprétation : ajustement et interaction, scores de propension), biais

La valorisation des résultats

Points de vue médicaux, scientifiques, hospitaliers, administratifs, patients..., Ecrire et publier un article, Les communications en congrès, La propriété intellectuelle (brevets, valorisation commerciale), Retombées scientifiques et économiques.

Méthodes d'enseignement

Cours, séminaires, ateliers en groupes restreints, e-learning

Unités d'enseignement du profil Recherche et Analyse de données omiques (RA) Master 2 (12 ECTS)

■ UE : Omics 3 : Epigenomics

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- identifier et intégrera un nouveau niveau de modulation de l'expression des gènes, l'épigénétique, sous la forme de cours théoriques et de conférences scientifiques.
- Définir et décrire les processus de méthylation de l'ADN, les modifications post traductionnelles des histones, les rôles des ARNs non-codants, et saura évaluer les conséquences de ces mécanismes sur l'expression des gènes et leurs implications en physiopathologie.

- Identifier et décrire les méthodes d'analyse des modifications épigénétiques.
- Utiliser des outils permettant l'analyse des données brutes issues de différentes applications du séquençage NGS (Next Generation Sequencing) : CHIP-Seq et/ou ATAC-seq, par la réalisation de travaux pratiques.

Contenu

- CM épigénétique / ARN non codants
- Introduction et Mécanismes épigénétiques (2h40)
- Méthodes d'analyse des modifications épigénétiques (1h20)
 - Les non coding RNAs (3h)
 - Les miRNA (2h40)
- Cours/conférences (4 x 1h20) : exemples de thématiques abordées lors des conférences
 - Post-GWAS, randomisation mendélienne et approches épigénétiques
 - Nutrition et épigénétique
 - Mécanismes épigénétiques dans le cancer
 - Intégration multi-omiques
- TP Analyses de données (3 x 3h)
 - TP analyses de données ChiP-Seq
 - TP analyses de données ATAC-Seq
 - TP analyses de données Post-GWAS (Polygenic Risk score /Randomisation mendélienne)

Méthodes d'enseignement

Cours magistraux, conférences, mises en situation pratique

■ UE : Biologie des systèmes 1

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Apprendre à modéliser un réseau métabolique
- Apprendre à utiliser les approches d'optimisation pour analyser les réseaux métaboliques
- Apprendre à modéliser un phénomène biologique simple par des équations différentielles ordinaires
- Apprendre à modéliser un réseau biologique par un graphe
- Apprendre à analyser un réseau biologique d'un point de vue structure de graphe
- Apprendre à manipuler un graphe avec le langage Python

Contenu

Introduction des graphes et caractérisation de la structure des graphes (propriétés globales et centralités)

Introduction des réseaux métaboliques

Introduction aux méthodes de modélisation dont celles issues des modèles physiques comme les modèles ODE, manipulation et résolution de ces modèles en Python.

■ UE : Biologie des systèmes 2

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Apprendre à utiliser les approches à base de contraintes pour l'ingénierie métabolique.
- Modéliser un problème de régulation de gènes en utilisant des modèles Booléens logiques et probabilistes
- Mettre en pratique les modèles booléens pour inférer des modèles à partir de données.
- Définir un motif biologique et étudier sa significativité statistique dans les réseaux biologiques
- Comprendre des algorithmes de clustering de graphes appliqués aux réseaux biologiques

Contenu

Modèles logiques pour étudier les réseaux de régulation de gènes et les réseaux de signalisation (réseaux de Petri, Réseaux Booléens)

Modèles probabilistes pour étudier les réseaux de régulation de gènes et les réseaux de signalisation (Réseaux Booléens Probabilistes, Réseaux Bayésiens)

Analyse de motifs dans les réseaux biologiques et algorithmes de clustering sur les réseaux

■ UE : Big Data 2 : Analyse Multivariées

Nombre d'heures : 24h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 3

Langue : français /anglais

Objectifs

- Apprendre les techniques d'analyse multi-variées
- Apprendre les techniques de discrimination des données
- Apprendre les techniques de regression entre données
- Apprendre les techniques de classification des données

Contenu

Implémenter en python les techniques d'analyse de données

Utiliser les résultats d'implémentation pour identifier les résultats biologiques pertinents

Introduction aux analyses de données multi-variées

Introduction aux bibliothèques de programmation python pour la mise en application des analyses multivariées

Stage (30 ECTS)

■ UE : Stage oral Master 2

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 4

Langue : français /anglais

Objectifs

- Effectuer une revue de littérature pertinente ;
- Appliquer ces connaissances théoriques acquises pour le développement d'un projet de recherche;
- Concevoir des protocoles scientifiques ;
- Sélectionner les méthodologies les plus pertinentes pour la mise en œuvre d'un projet de recherche ;
- Analyser de manière critique les résultats scientifiques ;
- Rédiger et présenter un rapport de stage informatif ;
- Défendre des hypothèses et des résultats de manière pertinente lors d'une discussion avec un jury.

Contenu

Soutenance orale

Méthodes d'enseignement

Immersion

■ UE : Rapport de stage Master 2

Nombre d'heures : 8h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 4

Langue : français /anglais

Objectifs

- Effectuer une revue de littérature pertinente ;
- Appliquer ces connaissances théoriques acquises pour le développement d'un projet de recherche;
- Concevoir des protocoles scientifiques ;
- Sélectionner les méthodologies les plus pertinentes pour la mise en œuvre d'un projet de recherche;
- Analyser de manière critique les résultats scientifiques ;
- Rédiger et présenter un rapport de stage informatif ;
- Défendre des hypothèses et des résultats de manière pertinente lors d'une discussion avec un jury

Contenu

L'étudiant.e effectuera un stage de 6 mois dans un laboratoire universitaire ou privé.

■ UE : Evaluation de stage

Nombre d'heures : 16h

Année/Semestre : Master 2 / Semestre 4

Langue : français /anglais

Objectifs

Évaluation de la part du professionnel superviseur pendant le stage, et commentaires détaillés sur le travail fourni par l'étudiant.e.

Contenu

L'objectif de ce formulaire d'évaluation de stage sera présenté aux étudiant.e.s et aux superviseur.e.s. Ce formulaire servira à évaluer le travail effectué par l'étudiant pendant son stage. Cette évaluation sera prise en compte dans la note finale du stage.