

# D.E.S DE BIOLOGIE MÉDICALE

Durée : 4 ans

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES DE LA FORMATION DE NIVEAU 2

### OBJECTIFS GÉNÉRAUX

L'interne est un praticien biologiste en formation placé sous la responsabilité d'un biologiste senior au sein d'un service agréé. Sa formation doit être acquise principalement dans le cadre de ses fonctions hospitalières, avec un apport complémentaire adapté de bases théoriques universitaires qui fait appel à un travail personnel. Il devra participer directement à des séances de formation au sein des services (exposés sur les différents thèmes, présentation et commentaires des dossiers clinicobiologiques) et assister à des séances d'enseignements universitaires ou post-universitaires, et/ou à des présentations dans des colloques.

Au cours du niveau 2 qui correspond aux quatre derniers semestres de l'internat, "l'interne s'oriente soit vers la biologie polyvalente, soit vers la biologie orientée vers une spécialisation". Cette orientation s'effectue en fonction du souhait de l'interne qui, à la fin du quatrième semestre, présente à la commission pédagogique interrégionale un projet professionnel. Un tuteur, désigné par la commission pédagogique interrégionale parmi les praticiens hospitaliers ou les enseignants titulaires en activité, est chargé d'aider l'interne à élaborer son projet professionnel et assure le suivi des recommandations émises par la commission pédagogique, quelle que soit l'option choisie. Après un ou deux semestres effectués dans le cadre d'un cursus polyvalent ou dans le cadre d'un cursus spécialisé, l'interne aura la possibilité de demander un changement de cursus, demande qui sera examinée par la commission pédagogique interrégionale.

Quelle que soit l'option choisie :

- Le candidat à la délivrance du DES de biologie médicale doit être en possession d'une attestation du responsable d'un service agréé constatant sa compétence pratique pour la recherche des plasmodium dans les prélèvements sanguins,
- Au cours de l'un des semestres du niveau 2, l'interne doit pouvoir développer un travail personnel de recherche conduisant à la rédaction d'un mémoire de DES tenant lieu de thèse d'exercice pour le diplôme d'État de docteur en médecine ou le diplôme d'État de docteur en pharmacie,
- Le module Organisation, gestion et droit est accessible à tous les internes. Ses objectifs pédagogiques figurent en annexe. Ce module doit être validé par les

internes choisissant le cursus polyvalent, mais il est conseillé que cet enseignement soit suivi par tous les internes du DES de biologie médicale,

- la possibilité d'effectuer un semestre dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale ou dans une structure de recherche labellisée doit pouvoir être offerte aux internes. Devront être précisées les conditions d'agrément, les modalités de validation et les profils de postes.

L'option biologie polyvalente correspond à une formation complémentaire qui permettra à l'interne d'approfondir ses connaissances dans un contexte multidisciplinaire et transversal afin de garantir la globalité de la prise en charge biologique du patient et d'assurer son rôle de professionnel de santé. Pour cette option, les quatre semestres sont libres et peuvent être effectués dans des services agréés pour le niveau 1 (bactériologie-virologie, biochimie, hématologie, immunologie, parasitologie) ou pour le niveau 2 (services de niveau 2 agréés pour l'une des neuf spécialités ou pour la biologie polyvalente), ou dans des services cliniques agréés.

L'option biologie spécialisée a pour objet d'approfondir et de compléter les connaissances théoriques et pratiques dans l'une des spécialités listées dans le B.O. n° 32 du 4 septembre 2003 et rappelées ci-dessous :

- Bactériologie, virologie et hygiène hospitalière,
- Biochimie,
- Biologie de la reproduction,
- Génétique,
- Hématologie,
- Immunologie,
- Parasitologie-mycologie et risques environnementaux,
- Pharmacologie-toxicologie,
- Thérapie cellulaire et thérapie génique.

Cette spécialisation pourra permettre à l'interne d'acquérir la formation requise pour la pratique des actes réservés soumis à agrément, pour les spécialités concernées. Pour l'option biologie spécialisée et selon la spécialité concernée, deux à quatre semestres sont obligatoires. Ces semestres sont effectués dans des services agréés pour la spécialité correspondante ; ils peuvent être consécutifs et effectués dans un même service. Au cours du niveau 2, l'interne ne peut s'orienter que vers une seule spécialité. Il peut également suivre un cursus orienté vers la recherche conformément à son projet professionnel.

Afin d'assurer l'harmonisation de la formation pour l'option biologie spécialisée, une coordination à l'échelon national sera mise en place sous l'autorité du Comité national de biologie médicale.

## **OBJECTIFS SPÉCIFIQUES**

### **I. Option biologie polyvalente**

#### **A. Objectifs**

- Compléter et approfondir les connaissances du niveau 1, notamment dans la spécialité non validée au cours des quatre premiers semestres (immunologie ou parasitologie-mycologie - niveau 1).
- Acquérir de nouveaux objectifs spécifiques au "niveau 2 polyvalent"
- Dossier biologique multidisciplinaire :
  - Validation du dossier biologique multidisciplinaire ;
  - Conduite du dialogue clinico-biologique, fondé sur des connaissances théoriques et pratiques permettant notamment d'évaluer la pertinence de la prescription d'examens biologiques dans le cadre d'une prise en charge globale du patient.
- Participation du biologiste dans les missions transversales des établissements publics et privés :
  - Hygiène et prévention des infections nosocomiales,
  - Sécurité transfusionnelle-hémovigilance,
  - Réactovigilance-biologie délocalisée.
- Connaissance du management :
  - Organisation du laboratoire,
  - Gestion administrative,
  - Sécurité au laboratoire.
- Assurance qualité :
  - Management de la qualité,
  - Gestion des risques.
- Organisation, gestion et droit appliqués à la biologie médicale dont le programme est fixé à l'annexe 4

## B. Cursus

Le cursus est constitué de quatre semestres libres. Toutefois, une formation en biologie polyvalente ne peut être satisfaisante sans l'acquisition des connaissances fondamentales dans les disciplines majeures de la biologie, ni sans une expérience dans un laboratoire polyvalent. Il est donc fortement conseillé d'effectuer :

- 1 semestre en parasitologie-mycologie ou immunologie (en fonction du semestre effectué au cours du niveau 1),
- 1 semestre en biologie polyvalente.

## II. Option biologie spécialisée

Bactériologie-virologie et hygiène hospitalière

### A. Objectifs

Approfondir et compléter les connaissances théoriques et pratiques des bactéries et virus et autres agents transmissibles et émergents d'intérêt médical, dont ceux décrits au niveau 1. Savoir mettre en œuvre les examens biologiques nécessaires à la prévention, au diagnostic, à l'orientation et au suivi du traitement des infections bactériennes et virales d'origine communautaire et nosocomiale, ainsi que celles survenant chez les sujets immunodéficients. Connaître en particulier :

- La réalisation des prélèvements,
- La validation du contrôle de la prescription,
- La maîtrise des techniques et la gestion des erreurs,
- La validation, l'interprétation et le dialogue clinico-biologique,
- L'application des référentiels des sociétés savantes ; - l'assurance qualité ; - l'hygiène et la sécurité au laboratoire,
- La sécurité infectieuse et sanitaire des produits biologiques (dons d'organes, thérapie cellulaire, bioterrorisme, par exemple),
- Les risques professionnels et les aspects médico-légaux,
- Le rôle du laboratoire de bactériologie et de virologie dans la veille sanitaire.

Approfondir les connaissances sur les mécanismes d'action des antibiotiques et des antiviraux, les mécanismes de résistance, la surveillance et l'évolution de la résistance, la mise en œuvre et l'interprétation des techniques phénotypiques et génotypiques.

Perfectionner les connaissances en bactériologie moléculaire et virologie moléculaire : amplification de gènes cibles (identification des microorganismes, gènes de résistance aux antibiotiques, par exemple), séquençage de gènes cibles, épidémiologie moléculaire, bioinformatique.

## **B. Cursus**

Le cursus est constitué de deux semestres obligatoires et deux semestres libres :

- Semestres obligatoires : dans des services (ou UF) de bactériologie-virologie-hygiène hospitalière agréés niveau 2.
- Semestres libres : ils sont fonction du projet professionnel de l'interne et pourraient être effectués dans tout service de biologie médicale dont l'activité est en rapport avec le domaine spécialisé choisi, dans un service clinique agréé pour le niveau 2 (infectiologie, hépatologie, pédiatrie, réanimation, par exemple) ou dans un service de santé publique.

## **III. Biochimie**

### **A. Objectifs**

L'objectif principal est de former des internes compétents dans des domaines spécialisés de biochimie et biologie moléculaire tels que :

- Biochimie métabolique ;
- Biochimie hormonale ;
- Biochimie nutritionnelle ;
- Biochimie de l'inflammation
- Biochimie oncologique
- Pathologies moléculaires et maladies rares
- Biochimie analytique et technologies innovantes.

Au sein de ces domaines l'interne pourra acquérir les compétences nécessaires à l'exercice professionnel et/ou s'orienter vers l'enseignement et la recherche. L'interne pourra compléter sa formation dans des domaines spécialisés complémentaires tels que :

- Génétique moléculaire (voir objectifs de niveau 2 pour la génétique)
- Pharmacologie-toxicologie (voir objectifs de niveau 2 pour cette spécialité).

Pour chacun des domaines choisis, l'interne devra à la fois :

- Maîtriser les différentes techniques spécifiques
- Savoir décrire la stratégie des examens à effectuer pour l'exploration de toutes les pathologies relevant de ces domaines
- Valider et commenter biologiquement toutes les analyses spécialisées mises en œuvre

- Approfondir ses connaissances théoriques, cliniques, épidémiologiques, physiologiques, génétiques et de biologie cellulaire, nécessaires à la compréhension de la physiopathologie, de la prévention et de la surveillance des maladies à explorer.

## B. Cursus

Le cursus est constitué de deux semestres obligatoires et deux semestres libres.

- Semestres obligatoires : dans le domaine spécialisé choisi, dans des services (ou UF) de biochimie agréés niveau 2.
- Semestres libres : ils sont fonction du projet professionnel de l'interne et pourraient être effectués soit dans un autre domaine spécialisé de biochimie de niveau 2, soit dans un service clinique ou dans un service médico-technique dont l'activité est en rapport avec le domaine spécialisé choisi.

## IV. Biologie de la reproduction

### A. Objectifs

À l'issue de sa formation en biologie de la reproduction, le biologiste doit maîtriser les actes biologiques du diagnostic de l'infertilité et d'assistance médicale à la procréation (AMP). Il doit en outre acquérir les éléments permettant d'occuper un poste de responsabilité dans un laboratoire de biologie de la reproduction, qu'il s'agisse des aspects réglementaires et éthiques et d'assurance et de contrôle qualité pour prendre en charge notamment les actes d'AMP de manière complémentaire et coordonnée avec les praticiens assurant les actes cliniques. Les objectifs de cette formation comprennent l'acquisition de connaissances théoriques et de compétences pratiques.

### B. Connaissances théoriques

- Module 1 : Physiopathologie de la fonction génitale masculine. Exploration de l'infertilité masculine : principe de réalisation des examens standards et des examens spécialisés.
- Module 2 : Physiopathologie de la fonction génitale féminine. Fécondation et développement embryonnaire précoce. Principes du traitement des gamètes et des embryons in vitro.
- Module 3 : Principes de cryobiologie. Congélation des gamètes et des embryons. Techniques d'étude et anomalies de la méiose. Cytogénétique moléculaire des gamètes. Biologie moléculaire du chromosome Y.
- Module 4 : Aspects législatifs et réglementaires de l'AMP. Méthode d'évaluation et analyse critique des résultats. Critère de choix des techniques d'AMP. Aspects

éthiques et psychologiques de l'infertilité et de la médicalisation de la procréation. Questions spécifiques de l'AMP par don de gamètes et de l'accueil d'embryons. Organisation d'un laboratoire d'AMP.

## C. Compétences pratiques

À l'issue de sa formation, le biologiste doit être capable de maîtriser totalement et d'organiser la réalisation des actes suivants :

- Actes diagnostiques et de spermiologie :
  - Spermogramme-spermocytogramme ;
  - Test de Hühner, test de pénétration in vitro ;
  - Détection des anticorps anti-spermatozoïdes par test aux immunobilles
  - Test de migration survie.
- Actes d'AMP :
  - préparation de spermatozoïdes en vue d'AMP à partir soit du sperme éjaculé soit du tissu testiculaire soit d'échantillons congelés
  - fécondation in vitro sans micromanipulation et fécondation assistée (ICSI)
  - culture embryonnaire
  - préparation des embryons pour transfert
- Cryobiologie :
  - congélation de spermatozoïdes
  - congélation d'embryons
  - gestion de la cryoconservation des gamètes et des embryons.
- Gestion des actes et organisation du laboratoire :
  - expression des résultats et conclusions des examens
  - synthèse et discussion de dossiers
  - présentation et analyse des résultats
  - organisation d'un contrôle qualité
  - condition de l'assurance qualité, critères de validation des actes et bonnes pratiques.

## D. Cursus

Trois semestres doivent être réalisés dans des services (ou UF) de biologie de la reproduction agréés niveau 2 et autorisés pour les actes d'AMP, dont un dans un laboratoire autorisé pour les activités de FIV avec micromanipulation (ICSI) et un semestre pendant lequel il pourra se former aux actes diagnostiques de spermiologie, ainsi qu'aux actes et à la gestion de la cryoconservation des gamètes et des embryons (par exemple un CECOS).

Un semestre doit être réalisé dans un service (ou UF) autorisé, notamment pour les actes cliniques d'AMP : prélèvement d'ovocytes et transfert d'embryons ou dans un service de génétique clinique ou de génétique moléculaire ou de cytogénétique assurant notamment une activité clinique orientée en médecine de la reproduction.

## V. Génétique

### A. Objectifs

À l'issue de sa formation en génétique, le futur biologiste doit connaître les anomalies chromosomiques et moléculaires impliquées en pathologie humaine. Il doit être apte à apprécier la pertinence des prescriptions et à évaluer la cohérence des résultats obtenus avec les situations explorées. Il doit être capable de proposer des examens complémentaires nécessaires à l'analyse fine des anomalies détectées et à la compréhension de leur mécanisme de survenue.

Deux parcours sont proposés aux internes du DES biologie médicale option génétique :

- Parcours orienté vers la cytogénétique
- Parcours orienté vers la génétique moléculaire.

Les objectifs de cette formation comprennent l'acquisition de connaissances théoriques et de compétences pratiques, ainsi que la connaissance des textes réglementaires et éthiques encadrant la mise en œuvre des analyses de cytogénétique et de génétique moléculaire.

- Parcours cytogénétique

### B. Connaissances théoriques

- Types, fréquence et mécanismes des anomalies chromosomiques.
- Ségrégation méiotique des remaniements de structure.
- Conséquences fonctionnelles des anomalies chromosomiques onco-hématologiques.
- Indications de l'analyse chromosomique en situation constitutionnelle ou acquise (onco hématologique).
- Intérêt diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique de ces examens.
- Principes et utilisation d'un microscope optique en lumière claire et en fluorescence.
- Principes et utilisation d'un analyseur d'images.
- Utilisation des banques de données en génétique accessibles via internet.
- Principes de l'analyse en micro réseaux (génomique et expression).

### C. Compétences pratiques

À l'issue de sa formation, le biologiste doit être capable de faire et de superviser la réalisation d'un caryotype et d'une hybridation in situ. Il doit être capable de juger de la qualité des préparations obtenues.

- Caryotype :
  - Connaître les différents matériels analysables et les conditions de culture
  - Connaître les conditions de mise en culture en fonction des prélèvements et des indications (milieux, supports, temps de culture)
  - Réaliser des préparations chromosomiques compte tenu des indications
  - Maîtriser l'obtention des principaux types de bandes chromosomiques
  - Réaliser des caryotypes en haute résolution (bandes de réPLICATION)
  - Réaliser l'examen au microscope, la capture des images sur analyseur et le classement du caryotype
  - savoir superviser et analyser de façon critique : la qualité des préparations chromosomiques, le niveau de résolution des bandes chromosomiques
  - Connaître les critères de validation de l'analyse chromosomique.
- Cytogénétique moléculaire :
  - Savoir réaliser la technique d'hybridation in situ en fluorescence : sonde centromérique, peinture chromosomique, sonde spécifique de locus, sonde de fusion génique
  - Sur métaphase et en interphase
  - Acquérir les notions nécessaires à la réalisation de l'hybridation génomique comparative métaphasique et sur micro réseaux (puces)
  - apprécier les critères de validation de ces examens.
- Savoir décrire la stratégie d'analyse des anomalies listées ci-dessous et en connaître l'intérêt diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique
  - anomalies de nombre des chromosomes
  - Mosaïque
  - anomalies de structure équilibrées et déséquilibrées
  - microremaniement chromosomique
  - identification d'un chromosome marqueur
  - identification de variants chromosomiques
  - fragilité chromosomique et maladies cassantes
  - analyse des anomalies chromosomiques acquises en relation avec les résultats des techniques de PCR.
- Gestion des actes et organisation du laboratoire
  - connaître la nomenclature officielle pour la formulation des anomalies chromosomiques (ISCN)

- présentation et analyse des résultats
- synthèse et discussion de dossiers ; - connaître les bonnes pratiques en cytogénétique
- organisation du système d'assurance qualité en cytogénétique
- connaître les aspects législatifs et réglementaires encadrant la prescription et la mise en œuvre des examens de cytogénétique et les conditions de communication des résultats.
- Parcours génétique moléculaire

## **D. Connaissances théoriques**

- Calcul de risque appliqué aux maladies héréditaires, notions de génétique des populations.
- Types, fréquence et mécanismes des mutations délétères constitutionnelles et acquises.
- Notions d'hétérogénéité allélique et d'hétérogénéité génétique.
- Méthodes de diagnostic directe et indirecte : contraintes, indications et limites.
- Intérêt diagnostique, pronostique et/ou thérapeutique des analyses de génétique moléculaire.
- Prévention et principes de traitement des maladies héréditaires.
- Notions de prédisposition génétique et de maladies multifactorielles.
- Notions de pharmacogénomique.
- Principes et utilisation des principaux équipements permettant la réalisation des analyses de génétique moléculaire.
- Utilisation des banques de données en génétique accessibles via internet.
- Organisation de la génétique moléculaire en France et en Europe.

## **E. Compétences pratiques**

À l'issue de sa formation, le biologiste doit être capable d'apprécier la pertinence des prescriptions, d'évaluer la cohérence des résultats obtenus, de faire et d'encadrer la réalisation des analyses de génétique moléculaire.

- Actes de génétique moléculaire :
  - réaliser les différentes méthodes d'extraction des acides nucléiques (ADN génomique, ARN, ARN poly A+)
  - réaliser les différentes méthodes d'identification des mutations ponctuelles

- réaliser les différentes méthodes d'identification des réarrangements génomiques
  - réaliser les différentes méthodes d'étude des polymorphismes de l'ADN (SNP, microsatellites)
  - réaliser les différentes méthodes d'étude de l'expression des gènes au niveau de l'ARN
  - acquérir les notions nécessaires à la mise en œuvre et à l'interprétation des techniques de type DNA ou cDNA microarrays
  - connaître les critères de validation des analyses de génétique moléculaire.
- Savoir décrire les principales maladies génétiques et leur stratégie d'analyse
  - maladies transmises sur un mode autosomique récessif
  - maladies transmises sur un mode autosomique dominant
  - maladies transmises sur un mode récessif lié au chromosome X
  - maladies transmises sur un mode dominant lié au chromosome X
  - cas particulier des maladies par instabilité de triplets
  - cas particulier des maladies liées à des anomalies de l'empreinte parentale
  - cas particulier des prédispositions génétiques au cancer
  - cas particulier des déficiences mentales
  - cas particulier des infertilités
  - cas particulier des cytopathies mitochondrielles.
- Gestion des actes et organisation du laboratoire :
  - présentation et analyse des résultats en fonction du contexte clinique
  - synthèse et discussion de dossiers
  - organisation d'un système d'assurance qualité
  - connaître les aspects législatifs et réglementaires encadrant la prescription et la mise en œuvre des examens de génétique moléculaire et les conditions de communication des résultats.

## F. Cursus

- Parcours orienté vers la cytogénétique
  - deux semestres dans des services (ou UF) de cytogénétique agréés niveau 2 dont un autorisé pour les activités de diagnostic prénatal
  - un semestre dans un service (ou UF) agréé niveau 2 de génétique moléculaire
  - un semestre soit dans un service (ou UF) de cytogénétique agréé niveau 2 soit dans un service (ou UF) de génétique clinique.
  - Dans l'optique d'une formation spécifique en cytogénétique onco-hématoïlogique, la maquette est la suivante :

- deux semestres dans des services (ou UF) de cytogénétique agréés niveau 2 dont un dans un laboratoire de cytogénétique onco-hématologique
  - un semestre dans un service (ou UF) de génétique moléculaire agréé niveau 2
  - un semestre soit dans un service (ou UF) de cytogénétique agréé niveau 2 soit dans un service (ou UF) d'hématologie.
- Parcours orienté vers la génétique moléculaire
  - deux semestres dans des services (ou UF) de génétique moléculaire agréés niveau 2 dont un autorisé pour les activités de diagnostic prénatal
  - un semestre dans un service (ou UF) de cytogénétique agréé niveau 2
  - un semestre soit dans un service (ou UF) de génétique moléculaire agréé niveau 2 soit dans un service (ou UF) de génétique clinique.
  - Les laboratoires de stage sont des laboratoires autorisés pour la mise en œuvre des analyses de cytogénétique ou de génétique moléculaire et les praticiens assurant l'encadrement des internes sont des praticiens agréés (loi n° 2004-800 du 6 août 2004 relative à la bioéthique).

## VI. Hématologie

### A. Objectifs

En plus des objectifs de niveau 1 du DES de biologie médicale :

- Savoir interpréter, orienter et réaliser les examens suivants :
  - examen de la moelle osseuse et des ganglions réactionnels ou tumoraux
  - analyse en cytométrie en flux
  - analyse des fonctions plaquettaires (agrégation et cytométrie)
  - dosage du facteur von Willebrand, des inhibiteurs de la coagulation (antithrombine, protéine C, protéine S) et le test de résistance à la protéine C activée, dosage des autres facteurs de la coagulation ; - titrage des anticorps dirigés contre les facteurs de la coagulation
  - surveillance des traitements anti-hémorragiques et anti-thrombotiques, diagnostic biologique d'une thrombopénie induite par l'héparine
  - groupages sanguins et biologie transfusionnelle
  - immunologie plaquettaire
  - les anémies hémolytiques auto-immunes.
- S'initier à l'étude :
  - des cellules leucémiques par l'analyse des anomalies cytogénétiques et moléculaires

- des hémoglobines, des déficits enzymatiques érythrocytaires et des autres méthodes d'approche des pathologies érythrocytaires et des anomalies du métabolisme du fer
- des techniques de biologie moléculaire appliquées à l'hématologie
- de la démarche d'assurance de la qualité
- des techniques d'ingénierie cellulaire et de cryobiologie.

## **B. Cursus**

Le cursus est constitué de deux semestres obligatoires et deux semestres libres.

- Semestres obligatoires : dans des services (ou UF) d'hématologie biologique agréés niveau 2.
- Semestres libres : il est conseillé d'effectuer un semestre dans un service clinique agréé pour le niveau 2 dont les orientations sont compatibles avec la formation en hématologie ou en transfusion ou dans un laboratoire d'anatomie et cytologie pathologique.

## **VII. Immunologie**

### **A. Objectifs**

Après avoir maîtrisé les connaissances correspondant au niveau 1, l'interne devra acquérir les compétences en immunopathologie clinique et les démarches diagnostiques nécessaires à l'interprétation des bilans immunologiques et à la délégation de la signature des explorations et des bilans immunologiques. Il devra conforter les compétences acquises antérieurement et acquérir des connaissances technologiques et méthodologiques (de niveau 2) :

Méthodes immunologiques appliquées à la caractérisation des autoanticorps associés aux maladies autoimmunes non spécifiques d'organes et spécifiques d'organes et des vascularites. Explorations phénotypique et fonctionnelle des cellules et des molécules effectrices et régulatrices de l'immunité innée et adaptative :

- a. analyses en cytométrie multi-couleurs ;
- b. mesures d'activation cellulaire et de la prolifération des lymphocytes en présence de mitogènes ou d'antigènes ;
- c. méthodes d'exploration du répertoire des lymphocytes T et B ;
- d. mesure de la cytotoxicité et de la mort cellulaire (apoptotique ou nécrotique) ;
- e. tests d'exploration des cellules phagocytaires (phagocytose, chimiotactisme, métabolisme oxygéné) ;
- f. test d'activation des basophiles par cytométrie en flux et étude des médiateurs de l'allergie ;

g. méthodes d'exploration des cytokines et de caractérisation des cellules productrices (immunofluorescence, techniques ELISPOT, techniques de RT-PCR);  
h. phénotypage et génotypage HLA. Ces compétences devront être appliquées à l'exploration d'au moins un des contextes pathologiques suivants : déficits immunitaires constitutionnels ou acquis, syndromes immunoprolifératifs, pathologies infectieuses, inflammatoires et autoimmunes, maladies allergiques, suivi des cancers, indications et suivi de greffes d'organe ou de cellules hématopoïétiques. L'interne devra également acquérir les connaissances appliquées : 1) à la surveillance immunologique des traitements immunoactifs et des biothérapies : immunosuppresseurs, anticorps monoclonaux, cytokines et anti-cytokines, thérapies géniques et cellulaires ; 2) à l'analyse du polymorphisme des gènes de la réponse immune et de la réponse inflammatoire.

## B. Cursus

Le cursus est constitué de deux semestres obligatoires et deux semestres libres.

Semestres obligatoires : deux semestres dans des services (ou UF) d'immunologie agréés niveau 2, en plus du semestre de niveau 1 qui peut être effectué après le 4ème semestre.

Semestres libres : ils sont fonction du projet professionnel de l'interne. Ils pourront être effectués dans des services (ou UF) de biologie médicale dont l'activité est en rapport avec le domaine spécialisé choisi. L'interne pourra également réaliser un semestre dans un service clinique agréé et fortement impliqué dans le diagnostic et le traitement de maladies immunologiques.

## VIII. Parasitologie-mycologie et risques environnementaux

### A. Objectifs

Après avoir maîtrisé les connaissances correspondant au niveau 1, l'interne devra acquérir des compétences de haut niveau dans un ou plusieurs domaines identifiés de la discipline, par exemple :

- épidémiologie et santé publique ;
- évaluation de molécules à potentiel thérapeutique ;
- parasitoses et mycoses opportunistes ;
- parasitologie-mycologie environnementale (dont contrôle des infections nosocomiales) ;
- techniques innovantes (dont biologie moléculaire, ...) ;
- dermatomycologie ;
- toxoplasmose (femme enceinte, congénitale, néonatale) ;
- paludisme ;
- helminthiases ;

- entomologie médicale.

Ainsi, selon son orientation vers une carrière de praticien hospitalier, d'hôpitalo-universitaire ou de chercheur, plus rarement vers l'exercice libéral, l'interne mettra l'accent à des degrés divers sur :

- les démarches diagnostiques et thérapeutiques dans les situations cliniques où s'expriment les infections parasitaires et fongiques ;
- les techniques innovantes de diagnostic (en particulier immunologie parasitaire et fongique, biologie moléculaire) et d'évaluation des agents anti-parasitaires et anti-fongiques ;
- les aspects physiopathologiques des parasitoses et des mycoses ;
- l'épidémiologie et les moyens de prévention (infections nosocomiales ; grandes endémies parasitaires).

## B. Cursus

Le cursus est constitué de deux semestres obligatoires et deux semestres libres.

- Semestres obligatoires : deux semestres dans des services (ou UF) de parasitologie-myologie agréés niveau 2, en plus du semestre de niveau 1 qui peut être effectué après le 4ème semestre.
- Semestres libres : il est conseillé d'effectuer un semestre clinique (par exemple dans un service de maladies infectieuses et tropicales, de consultations de médecine des voyages, ou de réanimation ou d'hématologie ou d'obstétrique ou de pédiatrie ou de dermatologie, ... avec implication dans un protocole portant sur une affection parasitaire ou fongique) et un semestre dans une autre discipline de la biologie médicale.

## IX. Pharmacologie-toxicologie

### A. Objectifs

À l'issue de sa formation, l'interne devra être apte :

- à apprécier la cohérence d'une prescription d'analyse pharmaco-toxicologique ;
- à gérer les examens correspondants, de la phase pré-analytique à la phase post-analytique ;
- à commenter et valider les résultats biologiques.
- Connaissances théoriques
- Connaitre les principes, avantages et inconvénients des techniques analytiques, en particulier :
  - immunochimie

- chromatographies et différents modes de détection associés (dont la spectrométrie de masse) ; spectrométries d'absorption moléculaire, d'absorption et d'émission atomiques.
- Connaître les principes du développement et de la validation des méthodes d'identification et de dosage par chromatographie liquide haute performance et chromatographie en phase gazeuse.
- Connaître l'intérêt des techniques de génotypage et de phénotypage.
- Connaître les différentes phases des essais médicamenteux pré-cliniques et cliniques, en particulier l'intégration des études pharmacocinétiques et concentration-effet.

## Compétences pratiques

- Pharmacocinétique et toxicocinétique :
  - connaître les sources de variabilité du devenir des xénobiotiques dans l'organisme (absorption, distribution, métabolisme, excrétion, traitements épurateurs)
  - connaître le principe et savoir réaliser une analyse pharmacocinétique non compartimentale et compartimentale
  - posséder des notions sur l'estimation bayésienne et la pharmacocinétique de population.
- Suivi thérapeutique pharmacologique (STP) par mesure des concentrations de médicaments dans les milieux biologiques
  - connaître les particularités de la phase pré-analytique (conditions de prélèvement et qualité des échantillons) indispensables au STP
  - connaître les critères de justification du STP chez l'ensemble des patients traités, dans certaines populations (ex. nouveau-nés, enfants, femmes enceintes, sujets âgés, insuffisants rénaux ou hépatiques, obèses) et dans certaines situations (ex. effets indésirables, inefficacité, co-prescriptions)
  - connaître le concept de relation concentration-effet et posséder des notions de modélisation des relations pharmacocinétique-pharmaco dynamie
  - savoir interpréter un résultat de STP et proposer une adaptation posologique en fonction d'une stratégie thérapeutique
  - pouvoir présenter des dossiers de patients posant des problèmes de STP
  - connaître au minimum le STP des classes suivantes : médicaments immunosuppresseurs, anti-infectieux (dont les anti-rétroviraux), anti-épileptiques, cardiovasculaires, psychotropes, anticancéreux

- posséder des notions de génotypage et de phénotypage appliquées aux xénobiotiques.
- Toxicologie hospitalière
  - connaître les données épidémiologiques des intoxications
  - connaître les grands syndromes toxiques dont le diagnostic et/ou la thérapeutique dépendent en partie des analyses toxicologiques (identification et/ou dosage de toxiques ou de bio-marqueurs)
  - connaître les principales thérapeutiques des intoxications : traitements symptomatique, épurateur et spécifique
- Pharmacodépendances, conduites addictives et dopage
  - connaître les conduites addictives et les dépendances, ainsi que les traitements pharmacologiques existants
  - connaître les méthodes de dépistage et de confirmation des produits toxicomanogènes et dopants
  - connaître les stratégies de surveillance de l'abstinence aux produits toxicomanogènes et de l'observance des traitements de substitution
- Pharmacologie-toxicologie médico-légale
  - savoir choisir, conduire et interpréter les analyses médico-légales suivantes : éthanolémie, stupéfiants chez des conducteurs de véhicules, mise en évidence d'une soumission chimique ou d'une intoxication
  - connaître le devenir des analytes dans les fluides et les tissus biologiques (conservation, phénomènes de dégradation, de redistribution ou de production post-mortem)
  - avoir des notions sur les principes de rédaction d'un rapport d'expertise et des missions de l'expert.
- Facteurs de risques liés à l'environnement ou à l'exposition dans le cadre professionnel
  - connaître la nature des paramètres de surveillance de l'atmosphère des lieux de travail (valeurs limites d'exposition professionnelle, valeurs limites réglementaires) et des risques alimentaires
  - posséder des connaissances en bio-métrie : biomarqueurs, prélèvements, analyses, interprétation et suivi des résultats
  - avoir des notions sur le risque NRBC et l'organisation du système hospitalier en cas d'afflux de victimes.
- Participation aux essais pré-cliniques et cliniques

- connaître les bases méthodologiques et statistiques nécessaires à la conception, la rédaction et l'analyse d'un protocole de recherche en pharmacologie-toxicologie.

## B. Cursus

Le cursus est constitué de trois semestres obligatoires et un semestre libre.

- Semestres obligatoires : trois semestres dans des services (ou UF) de pharmacologie-toxicologie agréés niveau 2 dont au moins un dans chacune des deux sous-spécialités (pharmacologie, toxicologie)
- Semestre libre : il est conseillé d'effectuer un semestre clinique avec implication dans un protocole portant sur la toxicologie (toxicologie d'urgence, prise en charge des toxicomanes, etc.) ou sur la pharmacologie (pharmacocinétique, pharmacogénétique, suivi thérapeutique pharmacologique, etc.).

## X. Thérapie cellulaire et thérapie génique

### A. Objectifs

Les objectifs de cette formation comprennent l'acquisition de connaissances théoriques et de compétences pratiques.

### B. Connaissances théoriques

- Les cellules souches : cellules souches hématopoïétiques, cellules souches multipotentes, cellules souches embryonnaires.
- Recueil, manipulation et congélation d'un produit de thérapie cellulaire ou génique (PTCG).
- Immunothérapie cellulaire et thérapie génique.
- Contrôle de qualité en thérapie cellulaire et thérapie génique.
- Conséquences de l'administration d'un PTCG.
- Immunité de greffes : HLA, GVH/GVL, cellules dendritiques, immuno-modulation, photochimiothérapie.
- Vectorologie : vecteurs rétroviraux, adéno viraux et non viraux.
- Thérapie cellulaire et génique hématopoïétique : allogreffes et autogreffes.
- Thérapie cellulaire et génique extra hématopoïétique : cardiologie, pneumologie, orthopédie, muscles, système nerveux central, foie, pancréas.
- Aspects législatifs et réglementaires.

### C. Compétences pratiques

- Production de produits de thérapie cellulaire et/ou génique (PTCG) à usage clinique :
- recueil ;
- manipulation ;
- congélation/décongélation ;
- réinjection.
- Contrôles de la qualité fonctionnelle, phénotypique et sécuritaire d'un PTCG :
- immunologie cellulaire (cytométrie de flux, tests fonctionnels) ;
- cultures cellulaires ;
- biologie moléculaire (maladies résiduelles, suivi des transgènes, étude des sites d'intégration, étude du répertoire des lymphocytes T) ; - . biologie moléculaire (maladies résiduelles).
- Production et manipulation des vecteurs viraux et non viraux et techniques de transfection.
- Interface avec les services cliniques utilisateurs d'un PTCG :
- participation au suivi biologique des patients inclus dans un essai de TCG ;
- participation à la conception d'essais cliniques de TCG : aspects réglementaires, élaboration d'une demande d'autorisation pour la préparation d'un PTCG ;
- Transfert de technologies à partir d'essais pré-cliniques. - Gestion de la qualité dans une unité de thérapie cellulaire et/ou génique.

## **D. Cursus**

Le cursus est constitué de deux semestres obligatoires et deux semestres libres.

- Semestres obligatoires : deux semestres dans un centre de thérapie cellulaire et/ou génique autorisé.
- Semestres libres : il est conseillé d'effectuer deux semestres dans des services (ou UF) agréés niveau 2 pour l'une des spécialités suivantes : hématologie, immunologie, génétique, ou dans un laboratoire ayant une activité de biologie moléculaire dans le domaine de la maladie résiduelle, ou dans un laboratoire d'histo-compatibilité, ou dans un laboratoire ayant une activité de biologie cellulaire et/ou moléculaire dans le domaine de la thérapie cellulaire et/ou génique.