

# Livre blanc de la pharmacologie biologique

**Groupe de travail : Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique**

## Messages clefs :

- Le livre blanc de la pharmacologie biologique définit les pré-requis pour devenir pharmacologue biologiste, la fonction et les compétences professionnelles nécessaires à son exercice.
- Le livre blanc de la pharmacologie biologique définit également le périmètre des tâches attribuées au pharmacologue biologiste par la loi sur la biologie médicale du code de la santé publique.
- Le livre blanc de la pharmacologie biologique propose enfin de nouvelles missions pouvant être attribuées au pharmacologue biologiste et dont l'objet est l'optimisation de la prise en charge thérapeutique des patients. Il en définit les modalités, le déploiement et le financement.

## Préambule

La pharmacologie biologique est l'une des disciplines de la pharmacologie. Elle propose une expertise sur l'optimisation de l'exposition au médicament en lien avec ses effets de part des activités de suivi thérapeutique pharmacologique et de pharmacogénétique. Au sein de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT), la pharmacologie biologique est représentée par le groupe de travail « Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements, STP-PT » qui comprend plus de 120 membres exerçant dans 43 centres en France et à l'étranger (Belgique, Tunisie).

Ces membres participent par ailleurs à l'activité de nombreuses institutions dont l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé et la Haute Autorité de Santé. Au 1<sup>er</sup> avril 2024, 28 villes françaises disposent d'une unité de pharmacologie biologique. La sous-discipline compte 167 pharmacologues biologistes séniors (titulaires (67%) ou non-titulaires en post-internat (33%)) avec 90% de pharmaciens de formation et 10% de médecins. Près d'un tiers occupent des fonctions universitaires (18% de Professeur des Universités – Praticien Hospitalier et 15% de Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier) et 34% un poste de Praticien Hospitalier titulaire. L'objectif de ce document est de faire un état des lieux de la profession, **de décrire les compétences nécessaires** pour exercer le métier de pharmacologue biologiste, **de définir le périmètre de son activité, d'identifier ses forces et ses points d'amélioration**. Il présente des **propositions visant à faire évoluer le métier de pharmacologue biologiste** dans le contexte actuel de santé publique.

### **Etat des lieux :**

En France, un pharmacologue biologiste est nécessairement **un pharmacologue médical, médecin ou pharmacien** dont la formation spécialisée a été assurée dans les services de pharmacologie des centres hospitaliers et universitaires (CHU) français ou des Centres de Lutte Contre le Cancer (CLCC) français. Comme tout pharmacologue médical, le pharmacologue biologiste a pour mission principale de contribuer au développement et à l'optimisation des thérapeutiques médicamenteuses, à travers ses activités de soin, de recherche et d'enseignement (1). Le pharmacologue biologiste est donc un spécialiste du médicament qui contribue au bon usage « médical » des médicaments, au choix du meilleur médicament pour le patient selon les caractéristiques physio-pathologiques du patient, la situation clinique et les propriétés pharmacologiques, notamment pharmacocinétiques, du médicament prescrit. Il contribue également à optimiser les modalités d'utilisation du médicament

(posologie, voie d'administration, co-médications...). Ces interventions pharmacologiques ont pour but d'optimiser la balance bénéfique/risque médicamenteuse tout au long du traitement.

Le pharmacologue biologiste exerce une fonction de **biologiste médical** formé au sein des laboratoires de pharmacologie et toxicologie des CHU français. De fait, il est responsable de l'acte de biologie médicale qui consiste à évaluer l'exposition du patient à un médicament et à émettre des recommandations thérapeutiques. Sa responsabilité, en tant que biologiste médical, s'étend de la phase pré-analytique à la phase post-analytique (incluant l'interprétation du résultat d'analyse biologique). Des prestations de conseils, des propositions de choix thérapeutiques, d'ajustements posologiques ou de suivi biologique, accompagnent nécessairement l'acte de biologie médicale et contribuent dans ce cadre à l'optimisation des traitements médicamenteux bénéficiant d'un suivi thérapeutique pharmacologique (2).

Cette double compétence de pharmacologue et de biologiste est une force puisqu'elle enrichit l'expertise du biologiste médical par les connaissances du pharmacologue et permet, ainsi, un meilleur usage des médicaments pour le patient, et plus largement pour la santé publique. La position du biologiste évoluant au sein d'un service de pharmacologie est renforcée par ses interactions constantes avec les autres composantes de la discipline de pharmacologie telles que les unités de pharmaco- et d'addictovigilance, les unités ou centres d'investigation clinique ou encore les unités de pharmaco-épidémiologie. La collaboration avec les pharmacologues des vigilances est nécessaire et évidente en raison de la relation causale fréquente entre exposition à un médicament (pharmacocinétique, PK) et ses effets indésirables (pharmacodynamie, PD) ainsi que sur des thématiques communes telles que les interactions médicamenteuses. Elle l'est aussi avec les pharmacologues spécialistes des essais thérapeutiques du fait de l'expertise que peuvent proposer les pharmacologues biologistes aux centres d'investigation clinique (exemple : évaluation de l'exposition aux médicaments, étude PK-PD, modélisation pharmacocinétique...) et, réciproquement, de l'expertise que les spécialistes des essais

cliniques peuvent apporter à la mise en œuvre d'études cliniques pharmacocinétiques ou de validation de pratiques innovantes d'individualisation de posologie des médicaments. Enfin, il existe naturellement des liens étroits avec les praticiens toxicologues qui exercent également dans les laboratoires de pharmacologie et toxicologie et les centres antipoison du territoire. La pharmacologie biologique est enfin la seule sous-discipline de la pharmacologie médicale qui dispose d'un diplôme d'étude spécialisé (DES) spécifique et qualifiant (DES de biologie médicale) pour son exercice et ce, depuis 2013.

Pourtant l'éloignement parfois physique et thématique des laboratoires de pharmacologie et toxicologie, centré sur la biologie, peut être à l'origine d'un relatif isolement vis-à-vis des autres sous-disciplines de la pharmacologie médicale. D'autre part, la pharmacologie biologique a été intégrée récemment au sein de la biologie médicale (antérieurement, il s'agissait d'une discipline mixte de pharmacie ou de biologie médicale) et s'intéresse essentiellement au versant thérapeutique quand les autres disciplines biologiques s'intéressent plus volontiers au diagnostic des pathologies. De plus, le recrutement des pharmacologues biologistes se fait encore souvent parmi les titulaires d'un DES de pharmacie alors que ce type de recrutement n'existe quasiment plus dans les autres disciplines biologiques. Par ailleurs, la pharmacologie biologique présente une activité modeste en nombre d'actes comparativement à certaines autres disciplines de biologie, non corrélée à l'activité réelle au vu de l'expertise associée à chaque acte. Cette inadéquation peut avoir des conséquences sur le poids, modeste, des pharmacologues dans le choix stratégique du matériel mutualisé au sein des pôles de biologie.

Le constat est également fait que les tâches et responsabilités qui incombent spécifiquement à la pharmacologie biologique ne sont pas clairement définies (ex : Le STP de certains médicaments comme les biomédicaments, les immunosuppresseurs, les anti-infectieux ou les médicaments d'hématologie est, dans certains hôpitaux, proposé par d'autres services de biologie), et ce constat est vrai aussi quand il s'agit de définir les objectifs de la profession. La pharmacologie biologique doit renforcer son

attachement à sa discipline médicale, la pharmacologie, tout en consolidant son rôle au sein de la biologie médicale.

**Mission actuelle du pharmacologue biologiste :**

La pharmacologie biologique a pour objectif l'optimisation des traitements médicamenteux. Cette optimisation thérapeutique peut être effectuée *a priori* à partir des caractéristiques cliniques du patient (poids, clairance rénale...) et au travers de l'étude de ses caractéristiques génétiques constitutionnelles influençant la pharmacocinétique (métabolisme et transport de médicaments) et également *a posteriori* à partir des données d'exposition individuelles aux médicaments :

- une concentration unique dans un liquide biologique à un moment précis de l'intervalle d'administration
- une combinaison de concentrations sur le même intervalle d'administration
- une aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps entre 2 administrations

Ces indices d'exposition sont mesurés et/ou parfois estimés à l'aide d'outils de modélisation pharmacocinétique. Ils sont assortis d'une interprétation en fonction d'une cible de concentration/d'exposition dite thérapeutique et d'une prestation de conseil telle qu'une proposition d'ajustement de la posologie du médicament ou de plan de suivi thérapeutique ou biologique. L'ensemble de ces actes constituent une analyse biologique de pharmacologie incluant les trois phases du processus métier (pré-analytique, analytique et post-analytique) et dénommée également : **suivi thérapeutique pharmacologique (STP) (3)**.

Le STP est donc un acte de biologie médicale tel que défini dans la loi n°2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale, et engage la responsabilité du professionnel qui exécute cet acte et qui est un pharmacologue biologiste (2).

L'objet final du STP est l'individualisation thérapeutique par l'utilisation des indices d'exposition et de leur transposition en données individuelles du patient (idéalement les paramètres pharmacocinétiques individuels d'absorption, de distribution, de clairance). A partir de ces données individuelles et en fonction de renseignements cliniques, biologiques et de traitement du patient, il est possible de proposer une cible d'exposition propre à un patient donné dans une situation clinique donnée. Cette approche s'inscrit donc dans une stratégie de **médecine de précision**.

### **Forces et faiblesses de la pharmacologie biologique :**

Au plan des éléments de force de la profession :

- La profession bénéficie d'une **expertise professionnelle reconnue dans le domaine de l'optimisation des traitements médicamenteux attestée** par une importante dynamique de publications scientifiques dans des journaux internationaux à comité de lecture (plus de 3600 articles scientifiques ont ainsi été produits par les membres du groupe STP-PT sur la période 2013-2023).
- Il s'agit d'une **profession structurée** au sein de laboratoires de pharmacologie et toxicologie des centres hospitaliers universitaires et généraux, collaborant au sein d'un réseau de plus de 120 professionnels : le groupe de travail de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements (Groupe STP-PT) de la Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique (SFPT), dont plusieurs laboratoires de biologie médicale de référence (LBMR) (4).
- **Les actes de pharmacologie biologique sont des examens biologiques bénéficiant d'une cotation et d'un remboursement par la sécurité sociale assurant le financement et la visibilité de cette activité.** Cette activité permet à la discipline de pharmacologie médicale de disposer d'une activité de biologie médicale clairement identifiée et cotée au sein de trois référentiels :

la nomenclature des actes de biologie médicale, le référentiel des actes complémentaires de biologie et le référentiel des actes innovants hors nomenclature (5–7).

- Il s'agit d'une profession **réglementée par l'obtention de diplômes spécifiques** à la profession garantissant la qualité professionnelle des pharmacologues biologistes et par **l'inscription ordinale**.
- La **qualité des actes de biologie médicale** et la **compétence** des pharmacologues biologistes est garantie par l'accréditation par le Comité Français d'Accréditation (COFRAC) des analyses biologiques des laboratoires selon la norme NF EN ISO15189:2022 (8).

Au plan des éléments de faiblesse de la profession :

- la pharmacologie biologique souffre d'une **visibilité réduite** du fait de son appartenance à la biologie médicale au sein de laquelle elle est minoritaire en termes d'effectifs et de volume d'activité.
- **une grande partie de l'activité d'expertise en pharmacologie biologique n'est pas reliée aux actes biologiques et ne dispose pas de cotation et de remboursement**. C'est le cas des avis d'expert donnés : i) avant la mise sous traitements (choix de la thérapeutique en fonction des caractéristiques pharmacogénétiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un médicament) ; ii) pour limiter les risques d'effet indésirable ou optimiser l'effet thérapeutique (lors d'une situation à risque d'interactions médicamenteuses par exemple), iii) lors des réunions de concertation pluridisciplinaires. Ce travail du pharmacologue biologiste représente un investissement en temps très important mais qui ne donne pas lieu à une activité cotée et remboursée et ce malgré l'impact sur la prise en charge des patients.
- le champ d'expertise du médicament est partagé par plusieurs professions médicales et paramédicales (médecins généralistes et spécialistes, pharmaciens hospitaliers et officinaux,

personnel infirmier) et l'absence de définition claire des tâches dévolues au pharmacologue biologiste au sein de ce champ, fait courir le **risque d'une dispersion de l'activité pharmacologique post-analytique vers une ou plusieurs de ces professions.**

### **Qu'est-ce qu'un pharmacologue biologiste ?**

**Un pharmacologue biologiste est un médecin ou un pharmacien inscrit à l'ordre exerçant dans un service de pharmacologie et dont les qualifications sont les suivantes :**

- Praticien Hospitalier titulaire du Concours National de Praticien Hospitalier dans la discipline ou Praticien Hospitalo-Universitaire ou Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier ou Professeur des Universités-Praticien Hospitalier nommés par la sous-section autonome du Conseil National des Universités (CNU) 48-03 (Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie) ou du CNU 81 (Sciences du médicament et des autres produits de santé) ou Praticien Associé ou Contractuel ou Assistant spécialiste ou Chef de Clinique des Universités-Assistant des hôpitaux (CCA)/ Assistant hospitalo-Universitaire (AHU) ; médecins ou pharmaciens de formation, exerçant dans un service de pharmacologie

ET

- Titulaire du Diplôme d'étude spécialisé (DES) de biologie médicale
- ou d'un autre DES et d'une expérience validée par :
  - un minimum de trois ans d'exercice dans un service de pharmacologie biologique (9)
  - et un doctorat d'Université (PhD) en pharmacologie ou une FST (Formation médicale transversale)/DESC (Diplôme d'Etudes Spécialisées Complémentaire) en pharmacologie;
- à défaut, 10 ans d'exercice en laboratoire de pharmacologie biologique.

Les pharmacologues biologistes peuvent se sur-spécialiser en pharmacogénétique via l'obtention d'un agrément de l'agence de la biomédecine. Enfin, plusieurs formations complémentaires (modélisation, pharmacogénétique, STP, Interactions médicamenteuses...) sont à disposition des pharmacologues en formation et pour certaines d'entre elles portées par des pharmacologues (masters, diplômes universitaires...).

**Le pharmacologue biologiste est responsable de la réalisation de l'acte de biologie médicale de pharmacologie biologique tel que défini dans les articles L6211-1 à 23 du code de la santé publique (CSP) qui consiste en :**

- une phase pré-analytique incluant le prélèvement d'un échantillon biologique sur un être humain, le recueil des éléments cliniques pertinents notamment l'indication thérapeutique et l'indication de l'analyse biologique, la date et l'heure de la dernière prise du médicament, la date et l'heure de prélèvement, la dénomination commune internationale et la posologie reçue par le patient, la date d'initiation du traitement ; la préparation, le transport et la conservation de l'échantillon biologique jusqu'à l'endroit où il est analysé
- une phase analytique incluant le processus technique permettant l'obtention d'un résultat d'analyse biologique
- et une phase post-analytique incluant la validation biologique du résultat avec interprétation contextuelle du résultat ainsi que la communication appropriée du résultat au prescripteur et, dans les conditions fixées à l'article L. 1111-2 du CSP, au patient, dans un délai compatible avec une prise en charge adaptée du patient. Cette phase post-analytique inclut également la prestation de conseil au prescripteur avec proposition d'ajustement posologique si nécessaire, de surveillance biologique et clinique, en particulier les modalités de réalisation du STP éventuellement nécessaire dans le contexte du suivi du traitement.

Par ailleurs, le pharmacologue biologiste est le professionnel de recours pour tout avis spécialisé concernant les critères de choix pharmacocinétiques d'une thérapeutique, le risque d'interactions médicamenteuses, l'adaptation de posologie et le suivi biologique des médicaments bénéficiant d'un STP.

Ces responsabilités impliquent l'acquisition de compétences définies ci-dessous au sein d'un **référentiel de compétences de pharmacologie biologique.**

**Référentiel de compétences : compétences principales (P) / compétences complémentaires (C)**

- Expertise en pharmacocinétique :
  - Le pharmacologue biologiste doit connaître les principales caractéristiques pharmacocinétiques (biodisponibilité, volume de distribution, liaison aux protéines plasmatiques, voies métaboliques et d'excrétion, demi-vie du médicament) moyennes des médicaments bénéficiant d'un STP (P)
  - Il est capable d'identifier les facteurs de variabilité liés aux paramètres pharmacocinétiques d'un médicament et en lien avec les caractéristiques démographiques et cliniques d'un patient (P)
  - Il doit être capable de guider le choix thérapeutique selon les caractéristiques de diffusion des médicaments dans les tissus d'intérêt au plan thérapeutique (P)
  - Il doit ainsi être capable d'utiliser ses connaissances en pharmacocinétique pour proposer au clinicien un conseil sur le choix de la thérapeutique en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament et le guider dans les modalités et la planification du STP (P)

- Il doit être capable de proposer, à partir de la mesure des indices d'exposition, un ajustement de la posologie du médicament, incluant le conseil sur la durée de suspension et les modalités de reprise en cas de surexposition (P)
- Il doit être capable d'utiliser des outils de modélisation pharmacocinétique pour l'ajustement de posologie (C)
- Expertise en pharmacodynamie et dans la relation exposition - effet
  - Le pharmacologue biologiste doit connaître les effets principaux, secondaires et indésirables des médicaments bénéficiant d'un STP (P)
  - Il doit être capable d'identifier les principaux effets des médicaments bénéficiant d'un STP en cas de sous-exposition et de surexposition et de connaître les examens complémentaires pour les rechercher (P)
  - Il doit pouvoir appliquer les principes pharmacocinétiques-pharmacodynamiques (PK-PD) reliés à l'issue clinique lors de l'utilisation de médicaments bénéficiant d'un STP et pouvoir fixer les objectifs d'exposition permettant d'optimiser les probabilités de succès du traitement (P)
  - Il doit connaître la zone d'exposition cible à l'intérieur de laquelle les effets thérapeutiques sont maximisés et les effets indésirables minimisés (P)
- Expertise en pharmacogénétique
  - Le pharmacologue biologiste doit être capable d'orienter la recherche vers un polymorphisme génétique donné et/ou la réalisation d'un test phénotypique et/ou la mesure de métabolites (P)
  - Il doit pouvoir proposer une attitude thérapeutique adaptée selon la présence des principaux variants alléliques impactant le métabolisme de phase I et II des médicaments chez le patient (P)

- Il doit pouvoir proposer une attitude thérapeutique adaptée selon la présence des variants alléliques impactant les transporteurs impliqués dans la diffusion et l'excrétion des médicaments (P)
- Compétences analytiques :
  - Le pharmacologue biologiste doit connaître les principes des méthodes analytiques mises en œuvre dans le cadre du STP (P)
  - Il doit être capable de guider une mise au point de méthode analytique séparative ou non séparative et valider une méthode conformément aux normes de qualité en biologie médicale (P)
  - Il doit être à même de proposer les matrices de référence utiles à l'analyse, les modalités de prélèvement des médicaments bénéficiant d'un STP (P)
  - Il doit être capable de contrôler la validation technique des analyses et d'identifier les éléments devant alerter sur la qualité altérée d'un résultat d'analyse (P)
  - Il doit connaître les principes des techniques appliquées à la génomique, incluant le séquençage de nouvelle génération, visant à la recherche de variants alléliques impactant le métabolisme ou le transport des médicaments et savoir les mettre en œuvre (C)
- Compétences cliniques :
  - Le pharmacologue biologiste doit connaître au-delà de la pharmacocinétique-pharmacodynamie des médicaments bénéficiant d'un STP, les notions de base de leur utilisation thérapeutique (posologie et modalités d'administration) (P)
  - Il doit connaître les principales recommandations d'experts concernant les médicaments bénéficiant d'un STP (P)

- Il doit être capable de discuter le choix de la thérapeutique en fonction des résultats d'essais cliniques, des caractéristiques des médicaments (notamment de diffusion), des médicaments co-prescrits au patient (P)
- Il doit être capable de guider le clinicien concernant les modalités d'utilisation des médicaments dans le cadre d'une situation à risque d'interaction médicamenteuse en proposant un ajustement posologique, un suivi biologique afin de contrôler les effets du traitement, une alternative thérapeutique(P)
- Il doit être capable de proposer les modalités de STP subséquentes à une proposition d'ajustement thérapeutique dans le but de vérifier la validité de la prestation de conseil proposée (P)
- Il doit être capable de proposer les analyses de pharmacogénétique pertinentes dans le cadre de la prise en charge thérapeutique du patient et de conseiller le clinicien en fonction du résultat d'analyse (P)
- Il doit pouvoir participer à des approches de prise en charge du patient, de manière directe avec le clinicien responsable, lors de réunions multidisciplinaires, de recours médical dans le cadre d'un avis expert, de consultations d'information ou d'éducation thérapeutique du patient (P)
- Il doit être capable d'orienter vers les autres professionnels du médicament (praticiens des vigilances et pharmaciens) et collaborer avec eux (P)

### **Perspectives du métier de pharmacologue biologiste :**

La santé est un domaine en constante évolution qui se complexifie au fil des années, avec une hyperspécialisation au sein des disciplines médicales. Dans ce contexte, nous faisons face à une pénurie de professionnels de santé, expliquée en partie par une augmentation de la demande médicale, mais

aussi par une crise des vocations. Les difficultés de recrutement de médecins dans les centres hospitaliers et les difficultés d'accès aux soins pour les patients à l'hôpital comme à la ville conduisent à une réorganisation des professions médicales et paramédicales, avec la création de nouveaux diplômes (comme les infirmiers de pratique avancée autorisés à renouveler certains traitements chroniques) ou l'élargissement des prérogatives par exemple des pharmaciens cliniciens. Le recul des effectifs et du temps médical clinique implique, de façon pragmatique, une participation nouvelle de l'ensemble des professionnels de santé aux tâches initialement dévolues aux seuls médecins cliniciens.

Dans ce paysage modifié, le pharmacologue biologiste doit faire valoir son expertise dans la prise en charge médicamenteuse des patients et notamment :

- **sa responsabilité légale dans certains des actes médicaux**, notamment sa responsabilité dans l'acte biologique qui inclut l'interprétation du résultat d'analyse biologique et la prestation de conseil associée, c'est-à-dire l'ajustement thérapeutique
- **son expertise sur les médicaments**, et en particulier ceux bénéficiant d'un STP, qui lui permet de s'affirmer comme un interlocuteur privilégié du clinicien et du patient sur ces sujets

Le pharmacologue biologiste peut et doit être acteur de ces changements en faisant évoluer son exercice vers une pratique plus clinique tout en maintenant l'ensemble de son champ d'expertise et de compétences.

Ces perspectives impliquent l'investissement des professionnels de la pharmacologie biologique dans leur formation, leur organisation professionnelle et le développement professionnel continu. Elle passe aussi par le maintien d'une activité de recherche dynamique indispensable au développement continu des outils de pharmacologie biologique et à la démonstration de leur intérêt dans la prise en charge des patients. Ces évolutions doivent être accompagnées par l'ensemble de la profession, sous l'égide de la SFPT et de son organe opérationnel pour la pharmacologie-biologie le groupe STP-PT.

La mise en place d'un exercice davantage tourné vers la clinique nécessite **une homogénéité et une excellence de la qualité de l'expertise en pharmacologie biologique sur l'ensemble du territoire.**

Pour ce faire, la profession doit mettre en place :

- ***Un système national de formation spécialisée en pharmacologie biologique à destination des jeunes professionnels*** (internes et assistants). Ce système doit permettre de s'assurer que les jeunes pharmacologues biologistes disposent du plus haut niveau de connaissances et de compétences dans les différents domaines d'intérêt de la pharmacologie biologique. Ces formations et leurs objectifs sont développés, validés et assurés par les pharmacologues biologistes seniors au sein des sous-groupes thématiques du groupe STP-PT (anti-infectieux, immunosuppresseurs, médicaments oncologiques, médicaments neuropsychiatriques, biomédicaments). Ce système a vocation à évoluer vers une qualification formelle et pourrait s'intégrer dans le DES de Biologie Médicale et l'option médecine moléculaire – génétique – pharmacologie.
- ***Le développement d'outils d'ajustement thérapeutique communs à l'ensemble des pharmacologues biologistes*** développés et validés par le sous-groupe thématique « modélisation » à partir des données disponibles au sein des centres du groupe STP-PT, qui garantira également l'excellence et la qualité de l'expertise.
- ***Le développement d'un programme de qualité de la prestation de conseil de pharmacologie biologique***, qui permettra de démontrer la qualité de l'expertise pharmacologique de l'ensemble des centres et professionnels de la pharmacologie biologique par extension des programmes nationaux d'évaluation externes de la qualité à la prestation de conseil de Pharmacologie Biologique.

- **Une évolution des missions du pharmacologue biologiste** pour s'adapter aux évolutions du contexte médical des métiers de la santé ainsi qu'aux attentes des patients (cf infra Nouvelles missions du pharmacologue biologiste).

Outre l'activité biologique, les pharmacologues biologistes réalisent également une activité clinique (avis spécialisés, information et éducation du patient, RCP, télé-expertises...) à forte valeur ajoutée pour l'institution et le patient et dont le développement doit donc être considéré comme prioritaire. Elle nécessite par ailleurs une continuité de service, impliquant une présence continue auprès du service clinique, et doit donc être correctement dimensionnée, avec les ressources nécessaires à sa continuité. Elle doit s'intégrer dans une organisation collaborative avec les cliniciens, les pharmaciens cliniciens et les infirmiers de pratique avancée. Cette activité nouvelle, complémentaire ou substitutive d'une activité médicale antérieurement exercée par un clinicien, doit bénéficier d'un financement propre. En complément, une réflexion sur la réorganisation de l'activité du laboratoire (rationalisation de l'offre des analyses, délégation de certaines activités à du personnel junior (docteurs juniors, internes, externes) ou non médical...) devrait être entamée, dans le but d'initier ces activités à haute valeur ajoutée en terme de santé publique. Le maintien dans le temps de ces activités cliniques de pharmacologie biologique ne peut se concevoir que s'il repose sur une cotation dédiée au sein du PMSI.

### **Nouvelles missions du pharmacologue biologiste**

Les nouvelles missions de la pharmacologie biologique sont en lien avec une mise à disposition et un déploiement de l'expertise des pharmacologues biologistes au plus près des services cliniques voire des patients eux-mêmes. Ces nouvelles missions pourraient être développées en collaboration avec des pharmacologues des unités de pharmacologie clinique ou de pharmaco-surveillance. Elles peuvent

être de natures différentes en fonction des terrains d'expertise locaux. Elles doivent reposer sur un financement dédié permettant de pérenniser ces missions.

Parmi elles, nous proposons :

- 1. L'avis pharmacologique spécialisé incluant la télé-expertise** qui s'appuie sur l'expérience récente du support expert du dispositif d'aide à la prescription du Paxlovid® (nirmatrelvir/ritonavir) de la Direction Générale de la Santé proposé par les pharmacologues en 2022 (10). Dans le cadre de ce dispositif, les pharmacologues biologistes des laboratoires de pharmacologie et toxicologie des CHU ont contribué, dans un exercice coopératif avec le clinicien : (i) à établir l'indication de l'antiviral ; (ii) à évaluer le risque d'interactions médicamenteuses avec le traitement de fond des patients ; (iii) à proposer des ajustements posologiques afin de permettre la continuité thérapeutique des patients tout en limitant le risque d'effets indésirables lié à un potentiel sous- ou surdosage ; (iv) et enfin à programmer un éventuel suivi biologique pour maximiser les effets bénéfiques des traitements et minimiser les effets indésirables. Ce type de mission, élargi à l'ensemble des médicaments bénéficiant d'un STP et des médicaments présentant un risque d'interactions médicamenteuses, permet de mettre à disposition de l'ensemble des professionnels de santé requérants (médecins spécialistes, médecins généralistes, pharmaciens hospitaliers et pharmaciens d'officine), à l'aide de dispositifs de communication distants (dont solutions numériques de télé-expertise ou messageries sécurisées instantanées), une expertise usuellement disponible uniquement en CHU.
- 2. La réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de « prises en charge médicamenteuses complexes »** qui vise à faire interagir différents spécialistes médicaux (cliniciens en charge du patient, pharmacologues biologistes et autres biologistes médicaux, praticiens des vigilances,

pharmaciens cliniciens...) autour d'une question relative à la prise en charge médicamenteuse d'un patient (interaction médicamenteuse, toxicité, inefficacité). Cette réunion, qui peut être organisée de manière virtuelle, sous forme de visioconférence par exemple, a pour objectif de proposer une prise en charge thérapeutique optimisée et concertée avec l'ensemble des acteurs médicaux interagissant sur la prise en charge du patient mais également de rediscuter des décisions antérieures de prise en charge, pour en faire bénéficier des patients dans une situation similaire (retour d'expérience et recommandations de pratiques). Cette RCP, saisie directement par un professionnel en charge du patient, a également vocation à être une porte d'entrée pour l'orientation vers une consultation de maladie médicamenteuse (voir ci-après).

- 3. La prescription ou le renouvellement d'ajustements thérapeutiques et d'un acte de suivi thérapeutique pharmacologique par le pharmacologue biologiste pour les patients bénéficiant d'un STP et ne requérant pas d'examen clinique.** En effet, un certain nombre de patients bénéficiant d'un STP dans le cadre de pathologies chroniques stables ou d'un traitement de longue durée, ne sont pas nécessairement revus par le clinicien de manière systématique et régulière. Dans ce cas, le suivi est le plus souvent basé sur la biologie et fait de manière délocalisée. Il peut s'agir du contexte de patients transplantés d'organe traités par immunosuppresseurs et dont la thérapeutique est guidée à distance par le spécialiste, de patients traités par des médicaments dits « long-acting » en psychiatrie ou en infectiologie qui ne sont administrés que tous les mois ou les deux mois voire plus, de patients traités pour des infections chroniques (VIH par exemple) ou nécessitant un traitement de plusieurs semaines (infections ostéo-articulaires par exemple). Dans tous ces cas, le suivi du patient repose essentiellement sur un suivi biologique, notamment un STP. La délégation de prescription de renouvellement, d'ajustement thérapeutique et de suivi thérapeutique pharmacologique au pharmacologue biologiste permet donc potentiellement d'éviter de faire revenir le patient à

l'hôpital et autorise un suivi de proximité, de maintenir un haut niveau d'expertise sur le suivi de la thérapeutique du patient en le confiant à un expert du domaine. Cette « co-prescription » associant ajustement posologique et suivi biologique pourrait trouver son positionnement dans le cadre d'un contrat clinico-biologique et sous la forme d'un acte médical original créé spécialement.

**4. La consultation d'ajustement thérapeutique et de suivi biologique** dont l'objectif est, chez le patient nécessitant un recours de soins hospitalier (hospitalisation complète, hospitalisation de jour ou consultation externe) d'individualiser la thérapeutique et proposer son suivi chez les patients bénéficiant d'un STP (patients transplantés traités par immunosuppresseurs, patients souffrant d'une infection traitée par antibiotiques, antifongiques ou antiviraux, patients traités par médicaments antiépileptiques, antidépresseurs, antipsychotiques...). Dans le cadre d'un parcours coordonné, les pharmacologues biologistes pourraient, en concertation avec le clinicien en charge du patient prendre en charge :

- Le renouvellement des prescriptions et l'ajustement des schémas posologiques des médicaments suite à la mesure de leurs concentrations
- La prescription du suivi biologique de ces médicaments

Cette nouvelle mission pourrait permettre d'apporter une double réponse : i) aux difficultés d'accès aux soins des patients et ii) au déploiement de la médecine de précision pour tous les patients dans des secteurs d'expertise spécifiques (11).

**5. La consultation de maladie médicamenteuse** a pour objectif d'identifier les raisons des effets indésirables ou de l'inefficacité d'un traitement médicamenteux observés chez un patient mais également de les prévenir. Les patients sont orientés vers cette consultation sur indication du clinicien qui prend en charge le patient dans un contexte thérapeutique complexe ou *via* la RCP

« prises en charge médicamenteuses complexes ». Cette activité peut se faire conjointement entre pharmacologues des vigilances, experts en pharmacodynamie et dans l'identification de la iatrogénie, et pharmacologues biologistes, qui portent une expertise sur la relation exposition-effet, sur l'ajustement thérapeutique du traitement et le suivi biologique à proposer. La conduite de cette consultation par un binôme pharmacologue des vigilances – pharmacologue biologiste apparaît pertinente et doit être fortement recommandée.

Au total, l'élargissement des missions des pharmacologues biologistes, qui pourra se faire également en association avec les autres professionnels médicaux et paramédicaux, permettra :

- De rationaliser les prescriptions, optimiser le parcours de soins et donc la prise en charge par le renforcement du lien pharmacologue-clinicien
- De permettre l'accès au plus grand nombre de pharmacologues et/ou cliniciens à des outils de médecine de précision en pharmacologie
- De créer une organisation de soins unique autour de spécialistes experts, à l'interface entre la biologie et la clinique
- De contribuer à l'optimisation du parcours de soins du patient en participant à l'activité thérapeutique de prescription des médicaments et des examens de biologie, libérant ainsi du temps clinique pour permettre la prise en charge de nouveaux patients
- De recentrer l'activité des cliniciens sur l'activité de diagnostic et de suivi clinique pour les pathologies complexes où la compétence du médecin est irremplaçable
- De rendre attractive la discipline pour les jeunes professionnels en formation
- De développer une recherche clinico-biologique visant à optimiser les approches thérapeutiques proposées aux patients

### **Conclusion :**

La définition claire des activités de pharmacologie biologique, celle de la formation qui peut y mener, des tâches et responsabilités qui y sont associées aident à bien comprendre la position stratégique du pharmacologue biologiste, spécialiste du médicament. Certaines des missions et actes déjà effectuées par les pharmacologues biologistes (avis spécialisés notamment) ne sont actuellement ni reconnus comme des actes à part entière ni même valorisés. La transformation des métiers de la santé est l'occasion d'une évolution du rôle du pharmacologue biologiste, qui doit se positionner comme un professionnel médical d'interface avec une composante biologique bien établie et mais aussi clinique. De nouvelles missions peuvent être confiées aux pharmacologues biologistes, lesquels peuvent apporter un soutien à l'activité des cliniciens et aider à développer une médecine de précision à travers leur expertise dans l'individualisation de la thérapeutique. Il est indispensable de faire évoluer le cadre légal pour permettre le développement de ces nouvelles missions ou de se saisir des approches de protocole de coopération existantes permettant un exercice synergique entre cliniciens, pharmaciens cliniciens et pharmacologues biologistes au bénéfice du patient. Ces nouvelles missions doivent reposer sur des modalités de financement claires et pérennes et peuvent s'appuyer pour leur initiation et leur évaluation sur les dispositifs de financement de l'expérimentation en santé et de la recherche promus par la direction générale de l'offre de soins.

### **Références :**

1. Syndicat National des Pharmacologistes Hospitaliers et Universitaires. Le livre blanc de la Pharmacologie Médicale [Internet]. 2006; [cited 2024 May 7] Available from: [https://sfpt-fr.org/images/livreblanc\\_pharmacologiemedicale.pdf](https://sfpt-fr.org/images/livreblanc_pharmacologiemedicale.pdf)
2. Code de la Santé Publique. LOI n° 2013-442 du 30 mai 2013 portant réforme de la biologie médicale [Internet]. 2013; [cited 2024 May 7] Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000027478077/>

3. International Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology I. Definitions of Therapeutic Drug Monitoring & Clinical Toxicology [Internet]. [cited 2024 May 7] Available from: <https://iatdmct.org/about-us/>
4. Ministère des solidarités et de la santé. Décret n° 2021-293 du 16 mars 2021 modifiant le décret n° 2016-1989 du 30 décembre 2016 fixant les missions et les modalités de désignation des laboratoires de biologie médicale de référence [Internet]. [cited 2024 May 7] Available from: <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000043261471>
5. Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Table Nationale de codage de Biologie [Internet]. 2024; [cited 2024 May 7] Available from: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI)
6. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Liste complémentaire d'actes de Biologie [Internet]. 2023; [cited 2024 May 7] Available from: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/rihn>
7. Ministère du travail, de la santé et des solidarités. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) [Internet]. 2023; [cited 2024 May 7] Available from: <https://sante.gouv.fr/systeme-de-sante/innovation-et-recherche/rihn>
8. Code de la Santé Publique. Article L6221-1 [Internet]. 2020; [cited 2024 May 7] Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000042012463](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000042012463)
9. Code de la Santé Publique. Article L6213-2-1 [Internet]. 2013; [cited 2024 May 7] Available from: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000027479447](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000027479447)
10. Ministère de la Santé et de la Prévention. DGS-URGENT N°2022-86 - Point de situation sur les traitements contre la COVID-19 [Internet]. 2022; [cited 2024 May 7] Available from: [https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent\\_2022-86\\_traitements\\_contre\\_la\\_covid-19\\_.pdf](https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/dgs-urgent_2022-86_traitements_contre_la_covid-19_.pdf)
11. Lemaitre F, Florentin V, Blin O et al. Comment faire entrer la médecine de précision dans la décision thérapeutique de routine au lit du malade ? *Thérapie* 2024; 79: 1.