

Service hospitalo-universitaire de pharmacologie, pharmacogénétique et toxicologie

Présentation générale

Le service de pharmacologie-Pharmacogénétique-Toxicologie accompagne les cliniciens dans la prise en charge médicamenteuse des patients, pour une prescription ciblée (le bon traitement au bon patient) et rationnelle (posologie adaptée, décision de poursuite ou d'arrêt du traitement) des traitements médicamenteux chroniques innovants et/ou coûteux, ainsi que pour la définition d'un diagnostic d'étiologie toxicologique.

La pharmacogénétique et le suivi thérapeutique pharmacologique permettent l'identification *a priori* ou *a posteriori* des patients répondeurs/non répondeurs, la stratification pronostique des patients, l'évaluation du rapport bénéfice/risque des prises en charge et le suivi thérapeutique longitudinal afin de limiter la iatrogénie et les échecs thérapeutiques des médicaments immunosuppresseurs, anti-infectieux (antibiotiques et antifongiques), psychotropes (anti déprimeurs, anti épileptiques, anti psychotiques), anticancéreux, anti-inflammatoires et des biothérapies.

La toxicologie biologique permet l'identification de la présence de médicaments/xénobiotiques et leurs métabolites, de stupéfiants ou nouveaux produits de synthèse dans différentes matrices biologiques ou autres, et apporte donc une aide précieuse au diagnostic d'une étiologie toxique. D'autre part, elle permet la réalisation d'études épidémiologiques sur les mésusages de médicaments et de drogues, et les tendances d'évolution des consommations au cours des années. Enfin, la toxicologie médico-légale a pour mission d'objectiver la présence de médicaments et toxiques dans différentes matrices biologiques dans le cadre de la prévention routière, de situations de soumission chimiques ou de recherches des causes de la mort.

La combinaison d'approches pharmacologiques, pharmacogénétiques, métaboliques, ou toxicologiques confrontées aux données cliniques favorise l'émergence de nouveaux biomarqueurs pertinents à visée diagnostique ou pronostique, mais également le suivi de l'évolution de maladies chroniques ou de cancers ou la surveillance de consommation de toxiques dans des populations à risque.

Ressources humaines

L'équipe médicale est composée de

- Françoise Stanke-Labesque, PU-PH en pharmacologie,
- Mireille Bartoli, PH,
- Xavier Fonrose, PH,
- Julia Tonini, PH,
- Hélène Eysseric, MCU-PH en médecine légale,

- Elodie Gautier-Veyret, MCU-PH en pharmacologie,
- Theo Willeman, PH en Pharmacologie/Médecine légale (50/50).
- Capucine Arrivé, assistante hospitalo-universitaire



Dr Mireille BARTOLI



Dr Julia Tonini



Dr Xavier Fonrose



Dr Capucine ARRIVE



Pr Françoise STANKE-LABESQUE



Dr Hélène EYSSERIC



Mr Jean-François JOURDIL



Dr Willeman



Dr Elodie Gautier

L'équipe technique est composée de 8 techniciens et d'un ingénieur hospitalier (Jean-François Jourdil) et d'un cadre médico-technique (Rachel Chapot).

I. Missions médicales-Projets

Les objectifs médicaux du laboratoire de Pharmacologie, Pharmacogénétique et Toxicologie sont

- d'assurer une activité de soins continus 24 heures sur 24, 7 jours sur 7 et/ou de recours en pharmacologie, pharmacogénétique et toxicologie biologiques,
- de contribuer à la formation des futurs médecins et pharmaciens,

-de participer, grâce à une activité hospitalo-universitaire translationnelle de haut niveau, au développement de la médecine personnalisée selon 6 axes :

1. Assurer un suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

La détermination et l'interprétation des concentrations en médicaments dans les matrices biologiques permet de réaliser des adaptations posologiques personnalisées, afin d'obtenir une meilleure efficacité et une meilleure sécurité des traitements médicamenteux, et donc de rationaliser leur utilisation.

2. Assurer des examens de pharmacogénétique

L'étude des variants génétiques à l'origine de la variabilité interindividuelle des propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des médicaments permet d'orienter un choix thérapeutique et/ou d'adapter *a priori* la posologie de certains traitements médicamenteux de manière à réduire de façon très significative les risques de toxicité ou d'inefficacité (exemple médicaments immunosuppresseurs ou anticancéreux) dès l'instauration du traitement.

3. Développer la pharmacocinétique de population

En complément du STP et de la pharmacogénétique, le développement des modèles mathématiques issus des études populationnelles permettent également de personnaliser d'emblée les traitements médicamenteux, en intégrant les données combinées de pharmacocinétique et de pharmacogénétique, et les caractéristiques physiopathologiques intrinsèques d'un patient donné.

4. Assurer une activité de toxicologie biologique de référence

Le développement de nouveaux criblages toxicologiques permettant l'identification et la quantification de médicaments et de toxiques en un délai de rendu court (rendu dans la demi-journée en jour ouvrable et dans les 24 h le WE). Cette activité constitue une aide précieuse au diagnostic toxicologique d'urgence nécessaire à l'orientation étiologique et donc à la prise en charge des patients ou au suivi biologique des conduites toxicophiles. Face à la dégradation mentale de la population, la caractérisation rapide de l'usage de nouveaux produits de synthèse, ou l'analyse de matrices alternatives (phanères, salive) est une stratégie qui est développée car utile pour documenter des expositions médicamenteuses ou toxiques chroniques (phanères) ou exigée dans le cadre de notre activité d'expertise et de recours pour le dépistage des stupéfiants dans le cadre de la loi n° 99-505 du 18 juin 1999 (article 9) relative à la sécurité routière (salive).

5. Identifier de nouvelles sources de variabilité aux traitements

Nombre de médicaments sont utilisés de façon chronique, parfois à vie. Néanmoins, leur efficacité thérapeutique peut faire l'objet de variabilités interindividuelles ou intra-individuelles très importantes. Dans ce cadre, il est important de bien comprendre les sources de variations longitudinales des concentrations plasmatiques ou sanguines des médicaments (épisodes inflammatoires, dysfonction d'organe, interactions médicamenteuses, polymorphisme génétique ect...). Nous menons une recherche translationnelle de haut niveau de réputation internationale sur l'étude intégrée de sources de variations des expositions aux médicaments.

[\(Stanke-Labesque F - Search Results - PubMed \(nih.gov\)\).](#)

Cette activité de recherche se fait au sein du laboratoire HP2 inserm U1300

[\(HP2 LABORATOIRE | LinkedIn\)](#)

6. Maintenir le management de la qualité en conformité avec les exigences de la norme ISO15189

La grande majorité des activités sus citées sont accréditées COFRAC et le laboratoire est très impliqué dans la démarche qualité du laboratoire de biologie médicale du CHU Grenoble Alpes, avec pour objectif à court terme l'accréditation de l'ensemble des examens de pharmacologie, pharmacogénétique et de toxicologie.

II. Expertise au service du territoire

- Le service assure une activité de recours au niveau de l'arc alpin ou au niveau national/international dans le domaine de la pharmacogénétique, du suivi thérapeutique des immunosuppresseurs, anticancéreux, psychotropes, anti-infectieux, de la toxicologie hospitalière et médico-légale
- Quatre biologistes de l'UF sont experts toxicologues auprès des tribunaux.
- Les biologistes sont membres actifs de groupes de travail ou de sociétés savantes : groupes de travail clinico-biologiques régionaux sur la prise en charge des patients vivant avec le VIH, d'infections fongiques, BIO RENAU, réseau national de pharmacogénétique, Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique, Société française de Biologie clinique, Société Française de Toxicologie Analytique, Commission nationale des biologistes analystes experts, International association of therapeutic drug monitoring and clinical toxicology, International association of forensic toxicologists, Society of hair testing, Toxicologue de l'étude nationale de

III. Activités de formation

Le laboratoire a l'agrément de l'ARS pour l'accueil et la formation d'internes inscrits dans :

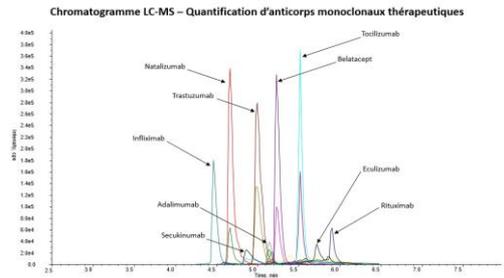
- le DES de Biologie Médicale, option pharmacologie-toxicologie
- le DES Innovation pharmaceutique et recherche
- le DES de pharmacie hospitalière et des collectivités
- le DESC de médecine légale

Nous accueillons régulièrement des stagiaires étudiants de médecine ou pharmacie, étudiants de M1 et M2, étudiants de BTS, IUT...

Enfin, nous enseignons la pharmacologie dans le cursus des études médicales et pharmaceutiques (en PACES (responsabilité de l'UE6, Initiation à la Connaissance du Médicament), en PCEM2 (responsabilité de l'UE1) et DCEM1, en UE de Pharmacologie Générale, pharmacologie pré-clinique, en 2ème cycle des études pharmaceutiques, en M2R Chimie, Innovation et Pharmacologie (Grenoble), dans le DES de biologie médicale, en enseignement post-universitaire, dans les formations spécifiques transversales de pharmacologie médicale ou d'addictologie).

IV. Expertises techniques du service :

Expertise en spectrométrie de masse : le laboratoire dispose d'une expertise technique en spectrométrie de masse associée à des couplages en chromatographie liquide permettant des analyses multiplexées comme pour les dosages de biothérapies par exemple.



Nous disposons d'un parc analytique de 5 couplages LCMS, un couplage GC-MS, 1 couplage HPLC – barrettes de diodes.



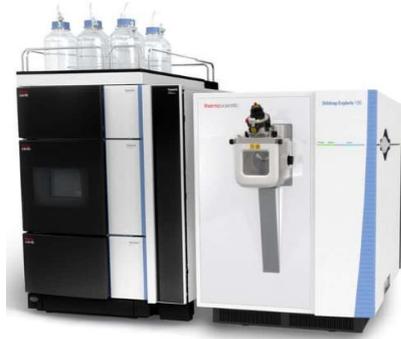
Api 5500QTRAP



Api 5500+



XevoTQXS



Orbitrap Exploris 120

Expertise en biologie moléculaire

Exemple de séquence du gène DPD

