

République Algérienne Démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université Sétif 1 Ferhat Abbas
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



Mémoire de fin d'études
Présentée pour l'obtention du grade de
Docteur en Pharmacie
Thème

**Contribution du pharmacien dans l'optimisation des schémas
thérapeutiques chez les greffés rénaux : évaluation des
interactions médicamenteuses**

Présenté par

Chougui Isra

Mammeri Roumaissa

Manallah Chaima Nour El Houda

Soutenu publiquement le : **22/06/2025**

Compositino du jury

Pr.	Smail Talbi	MCA en Néphrologie ; Dialyse et Transplantation	à l'UFAS	Président
Dr.	Lamia Benkhelifa	MA en Pharmaoclogie	à l'UFAS	Encadrant
Dr.	Lynda Allel	MA en Chimie Thérapeutique	à l'UFAS	Examineur
Dr.	Ilyes Benharket	MA en Néphrologie ; Dialyse et Transplantation	à l'UFAS	Examineur

Résumé

Contribution du pharmacien dans l'optimisation des schémas thérapeutiques chez les greffés rénaux : évaluation des interactions médicamenteuses.

Introduction : La transplantation rénale constitue le traitement de choix de l'**IRCT**, offrant une amélioration de la qualité de vie. Toutefois, la polythérapie chez les patients transplantés à haut risque d'**IM** peut influencer l'efficacité thérapeutique et accroître la toxicité.

Objectif : Ce travail vise à recenser les **IM** les plus fréquentes chez les greffés rénaux, à en évaluer les conséquences pharmacocinétiques et cliniques, et à optimiser les schémas thérapeutiques.

Méthodes : C'est une **étude bibliographique** basée sur le recensement des sources scientifiques (articles, cas cliniques, recommandations) publiées entre **1980** et **2025**.

Résultats : Dans notre travail, plusieurs interactions médicamenteuses majeures ont été relevées. Le kétoconazole induit une augmentation marquée de l'exposition à la ciclosporine, avec une élévation de l'**AUC** pouvant atteindre **15 fois**, ce qui impose une réduction de la dose d'au moins **50 %**. La clarithromycine provoque également une augmentation importante de l'**AUC** de l'évérolimus, pouvant aller jusqu'à **11,4 fois**, alors que l'azithromycine est considérée comme une alternative plus sûre en raison de son faible impact sur le métabolisme. Par ailleurs, le lopinavir/ritonavir nécessite une réduction de **5 à 20 %** de la posologie de la ciclosporine en raison d'une majoration de son exposition. Le diltiazem augmente quant à lui de plus de **4 fois** les concentrations sanguines de tacrolimus, imposant une adaptation rigoureuse de la dose. À l'inverse, la phénytoïne réduit d'environ **50 %** l'**AUC** de la ciclosporine, justifiant le recours à une alternative thérapeutique non métabolisée par le **CYP3A** chaque fois que possible. Enfin, la rifampicine réduit de plus de **80%** l'exposition au sirolimus, nécessitant une multiplication de la dose par un facteur de **5,5 à 6** chez les patients transplantés traités pour tuberculose. Ces interactions soulignent la nécessité d'une surveillance étroite et d'une adaptation individualisée des schémas thérapeutiques chez les patients greffés.

Conclusion : Les résultats de cette étude confirment que certaines classes médicamenteuses peuvent altérer l'efficacité et la sécurité des immunosuppresseurs, avec des conséquences cliniques allant du rejet aigu à la toxicité sévère. Face à ces enjeux, la contribution du pharmacien par sa connaissance pharmacocinétique et pharmacodynamique s'avère essentielle.

Mots Clée : Greffe rénale, immunosuppresseurs, interactions médicamenteuses, pharmacocinétique, inducteurs enzymatiques, inhibiteurs enzymatiques.

Abstract

Contribution of the pharmacist in the optimization of therapeutic regimens in kidney transplant recipients: evaluation of drug interactions.

Introduction : Kidney transplantation is the treatment of choice for end-stage chronic kidney disease (ESCKD), offering significant improvements in quality of life. However, polypharmacy in transplant patients, who are at high risk of drug interactions (DIs), can compromise therapeutic efficacy and increase toxicity.

Objective : This study aims to identify the most common drug interactions in kidney transplant recipients, evaluate their pharmacokinetic and clinical consequences, and optimize therapeutic regimens accordingly.

Materials and Methods : This is a bibliographic study based on a review of scientific sources (articles, clinical cases, and guidelines) published between 1980 and 2025.

Results : Several major drug interactions were identified in our study. Ketoconazole significantly increases cyclosporine exposure, with AUC elevations up to 15-fold, requiring at least a 50% dose reduction. Clarithromycin raises everolimus AUC by up to 11.4 times, while azithromycin is considered a safer alternative due to its minimal metabolic impact. Lopinavir/ritonavir requires a 5–20% cyclosporine dose reduction due to increased drug exposure. Diltiazem raises tacrolimus blood concentrations by over fourfold, necessitating strict dose adjustment. In contrast, phenytoin reduces cyclosporine AUC by approximately 50%, suggesting the need for alternative treatments not metabolized by CYP3A when possible. Rifampicin decreases sirolimus exposure by more than 80%, necessitating a 5.5 to 6-fold increase in dose in transplant patients treated for tuberculosis. These interactions highlight the need for close monitoring and personalized adjustment of treatment regimens in transplant patients.

Conclusion : This study confirms that certain drug classes can significantly alter the efficacy and safety of immunosuppressants, leading to clinical consequences ranging from acute rejection to severe toxicity. In this context, the pharmacist's role—through their expertise in pharmacokinetics and pharmacodynamics—is essential in ensuring therapeutic success.

Keywords : Kidney transplantation, immunosuppressants, drug interactions, pharmacokinetics, enzyme inducers, enzyme inhibitors.

ملخص

مساهمة الصيدلي في تحسين الأنظمة العلاجية لدى مرضى زراعة الكلى: تقييم التفاعلات الدوائية

مقدمة: تشكل زراعة الكلى العلاج المفضل لفشل الكلى في المرحلة النهائية، حيث توفر تحسيناً في جودة الحياة. ومع ذلك، فإن العلاج المتعدد الأدوية لدى المرضى الذين خضعوا لزراعة الأعضاء والذين هم في خطر مرتفع للإصابة بالنوبة القلبية يمكن أن يؤثر على الفعالية العلاجية ويزيد من السمية.

الهدف: يهدف هذا العمل إلى حصر التفاعلات الدوائية الأكثر شيوعاً لدى مرضى زراعة الكلى، وتقييم العواقب الدوائية والسرييرية لها، وتحسين الأنظمة العلاجية. المواد والطرق: إنها دراسة ببيوغرافية تعتمد على حصر المصادر العلمية (المقالات، الحالات السريرية، التوصيات) المنشورة بين عامي ٢٠٨٩١ و ٢٠٢٠٥.

النتائج والمناقشة: في عملنا، تم رصد عدة تفاعلات دوائية رئيسية. يؤدي الكيتوكونازول إلى زيادة ملحوظة في التعرض للسيكلوسبورين، مع ارتفاع في اور يمكن أن يصل إلى ٥١ مرة، مما يستدعي تقليل الجرعة بنسبة لا تقل عن ٠.٥٪. تسبب الكلاريثروميسين أيضاً زيادة كبيرة في اور للإيفيروليموس، قد تصل إلى ٤.١١ مرة، بينما تعتبر الأزيثروميسين بديلاً أكثر أماناً نظراً لتأثيرها المنخفض على الأيض. علاوة على ذلك، يتطلب اللوبينافير\الريتونافير تقليصاً بنسبة ٥ إلى ٢٠٪ من جرعة السيكلوسبورين بسبب زيادة تعرضه. يزيد الديلتيازيم من تركيزات التاكروليموس في الدم بأكثر من ٤ مرات، مما يستلزم تعديلاً صارماً للجرعة. على العكس، تقلل الفينيتوين من مساحة تحت المنحنى (اور) للسيكلوسبورين بحوالي ٠.٥٪، مما يبرر اللجوء إلى بديل علاجي غير مستقلب بواسطة رى ص ١٣ كلما كان ذلك ممكناً. أخيراً، تقلل الرفامبيسين من التعرض للسيكلوسبورين بنسبة تزيد عن ٠.٨، مما يتطلب زيادة الجرعة بمقدار ٥.٥ إلى ٦ مرات لدى المرضى المزروعين الذين يتلقون علاجاً للسل. تُبرز هذه التفاعلات ضرورة المراقبة الدقيقة والتكيف الفردي للخطط العلاجية لدى المرضى المزروعين.

الخاتمة: تؤكد نتائج هذه الدراسة أن بعض الفئات الدوائية يمكن أن تؤثر على فعالية وأمان مثبتات المناعة، مع عواقب سرييرية تتراوح من الرفض الحاد إلى السمية الشديدة. في مواجهة هذه التحديات، تبرز مساهمة الصيدلي بمعرفته في علم الحركيات الدوائية وعلم الديناميكا الدوائية كأمر أساسي.

الكلمات المفتاحية: زراعة الكلى، مثبتات المناعة، التفاعلات الدوائية، الحركية الدوائية، المحفزات الإنزيمية، المثبطات الإنزيمية.