

UNIVERSITÉ FERHAT ABBAS SÉTIF 1
FACULTÉ DE MÉDECINE



DÉPARTEMENT DE PHARMACIE

Mémoire De Fin D'étude En Vue De L'obtention
Du Diplôme De Docteur En Pharmacie

Thème

SUIVI THERAPEUTIQUE DU TACROLIMUS CHEZ LES
TRANSPLANTÉS RÉNAUX

Soutenue publiquement le : 16/JUIN/2026

Présentée et soutenu par :

Encadrant : Dr. REDOUANE Hibat-Errahmane

YAIICI Nassima

OUGHILICI Ness

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr ABDENNOUR Sara MCA en Toxicologie

Examineurs : Dr YAMOUN Assia MCB en Toxicologie

Examineurs : Dr KRIBECHE Lydia spécialiste en néphrologie

Année Universitaire 2025/2026

Table des matières

Liste des figures	XV
Liste des tableaux	XVI
Liste des abréviations.....	XVII
Introduction.....	1
Revue bibliographique.....	3
 Chapitre I : Généralités sur le tacrolimus.....	 5
I.1 Historique.....	6
I.2 Structure et propriétés physicochimiques.....	6
I.3 Propriétés pharmacocinétiques.....	7
I.3.1 Absorption.....	7
I.3.1.1 Par voie orale.....	7
I.3.1.2 Par voie topique.....	8
I.3.1.3 Par voie intraveineuse.....	8
I.3.2 Distribution.....	8
I.3.3 Métabolisme.....	8
I.3.4 Elimination.....	10
I.3.5 Facteurs influençant la pharmacocinétique du Tacrolimus.....	10
I.4 Propriétés pharmacodynamiques.....	11
I.5 Présentation galénique, voies d'administration et posologie.....	13
I.6 Indications et contre-indications.....	14
I.7 Interactions médicamenteuses.....	15
I.8 Cas particuliers	17
I.8.1 Grossesse.....	17
I.8.2 Allaitement.....	18
I.9 Effets indésirables.....	18
I.9.1 Systémiques.....	19
I.9.2 Topiques.....	19
I.10 Toxicité.....	20
I.10.1 Neurotoxicité.....	20
I.10.2 Néphrotoxicité.....	20
I.10.2.1 Mécanismes physiopathologiques.....	21
I.10.2.2 Types.....	21
I.10.2.3 Facteurs de risque.....	23
Chapitre II : Généralités sur le suivi thérapeutique pharmacologique.....	25
II.1 Définition du STP.....	26
II.2 Types de STP.....	26
II.2.1 Suivi thérapeutique rétrospectif.....	26
II.2.2 Suivi thérapeutique prospectif.....	26
II.3 Médicaments nécessitant un STP.....	27
II.4 Médicaments ne faisant pas objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique.....	29
II.5 Patients concernés par le STP.....	30
II.6 Objectifs du suivi thérapeutique pharmacologique.....	31
II.7 Indications du STP	32
II.8 Paramètres pharmacocinétiques impliqués dans le STP.....	33
II.8.1 Concentration résiduelle.....	33
II.8.2 Aire sous la courbe.....	33

II.8.3 Pic plasmatique ou concentration maximale.....	34
II.8.4 Temps de demi-vie	34
II.9 Etapes du STP.....	35
II.9.1 Phase pré analytique.....	35
II.9.1.1 Recueil des informations.....	35
II.9.1.2 Prélèvement.....	35
II.9.1.3 Transport et conservation.....	36
II.9.2 Phase analytique.....	36
II.9.2.1 Méthodes immunochimiques.....	36
II.9.2.2 Méthodes chromatographiques.....	36
II.9.3 Phase post analytique.....	37
II.9.3.1 Interprétation des résultats	37
II.9.3.2 Adaptation de la posologie.....	38
II.10 Pièges à éviter pour la réalisation du STP.....	39
Chapitre III : STP du Tacrolimus.....	40
III.1 Critères de soumission du tacrolimus au suivi thérapeutique.....	41
III.2 Indicateurs pharmacocinétiques de l'exposition au tacrolimus.....	41
III.2.1 Concentration résiduelle.....	41
III.3 Indicateurs pharmacodynamiques pour la surveillance du tacrolimus.....	42
III.3.1 Biomarqueurs spécifiques.....	42
III.3.1.1 Activité de la Calcineurine Phosphatase.....	42
III.3.1.2 Facteur nucléaire des cellules T activées et régulées (Expression génétique)....	43
III.3.2 Biomarqueurs non spécifiques.....	43
III.3.2.1 Cytokines intracellulaires	43
III.3.2.2 Anticorps anti-HLA spécifiques du donneur	43
III.3.2.3 ADN sans cellules dérivé du donneur	43
III.4 STP du Tacrolimus.....	43
III.4.1 Phase pré analytique.....	43
III.4.2 Phase analytique.....	44
III.4.2.1 Méthodes immunologiques	44
III.4.2.2 Méthodes chromatographiques.....	44
III.4.3 Phase post analytique.....	45
III.4.3.1 Interprétation des concentrations résiduelles de tacrolimus	45
III.4.3.2 Adaptation posologique et individualisation du traitement	46
III.4.3.3 Communication des résultats et suivi clinique.....	46
Chapitre I : Matériels et méthodes	48
I.1 Type d'étude.....	50
I.2 Population étudiée	50
I.2.1 Critères d'inclusion	50
I.2.2 Critères de non inclusion	50
I.2.3 Critères d'exclusion	50
I.3 Recueil des informations	51
I.3.1.1 Informations liées au patient	51
I.3.2 Informations liées au médicament	51
I.3.3 Informations liées au prélèvement	51
I.3.4 Informations relatives à la maladie	51
I.3.5 Associations médicamenteuses.....	51
I.4 Définition des variables opérationnelles et critères de jugement	52
I.4.1 Variables opérationnelles.....	52
I.4.1.1 Informations liées à la population étudiée	52

I.4.1.2 Informations liées à la transplantation	52
I.4.1.3 Informations liées au traitement par tacrolimus.....	52
I.4.2 Critères de jugement.....	52
I.4.2.1 Indice de masse corporelle (IMC)	52
I.4.2.2 Ancienneté de la greffe rénale	53
I.4.2.3 Interprétation des concentrations résiduelles du tacrolimus.....	53
I.4.2.4 Interactions médicamenteuses.....	54
I.5 Analyse statistique	54
I.5.1 Analyse descriptive	54
I.5.2 Analyse inférentielle	54
I.6 Outils de rédaction et de gestion bibliographique.....	55
Chapitre II : Résultats	56
II.1 Répartition selon les caractéristiques démographiques de la population	57
II.1.1 Répartition selon le sexe.....	57
II.1.2 Répartition selon la tranche d'Age	57
II.2 Répartition selon les paramètres anthropométriques de la population	57
II.3 Répartition de la population selon l'intervalle de l'IMC	58
II.4 Caractéristiques de la population liés à la greffe.....	58
II.4.1 Répartition selon la date de greffe de la population	58
II.4.2 Répartition selon le donneur de la greffe	59
II.5 Caractéristiques liées au traitement par le tacrolimus	60
II.5.1 Répartition selon les associations thérapeutiques avec le tacrolimus	60
II.5.2 Répartition selon la posologie du tacrolimus	60
II.5.3 Répartition de la population selon la dernière modification de la posologie	60
II.6 Caractéristiques liées au STP Du tacrolimus	61
II.6.1 Résultat du dosage	61
II.6.2 Interprétation des résultats de C0	61
II.7 Facteurs associés aux concentrations résiduelles de tacrolimus.....	62
II.7.1 Sexe.....	62
II.7.1.1 Association entre le sexe et la concentration résiduelle de tacrolimus	62
II.7.1.2 Association entre le sexe et les catégories thérapeutiques de C0	62
II.7.2 Âge	63
II.7.2.1 Association entre l'âge et la concentration résiduelle de tacrolimus	63
II.7.2.2 Association entre l'âge et les catégories thérapeutiques de C0	63
II.7.3 Indice de masse corporelle	64
II.7.3.1 Association entre l'IMC et la concentration résiduelle de tacrolimus	64
II.7.3.2 Association entre l'IMC et les catégories thérapeutiques de C0	65
II.7.4 Mycophénolatemofétil.....	66
II.7.4.1 Association entre le MMF et la concentration résiduelle de tacrolimus	66
II.7.4.2 Association entre le MMF et les catégories thérapeutiques de C0.....	66
II.7.5 Corticothérapie	67
II.7.5.1 Association entre la corticothérapie et la concentration résiduelle de tacrolimus.....	67
II.7.5.2 Association entre la corticothérapie et les catégories thérapeutiques de C0.....	68
Chapitre III : Discussion	69
III.1 Caractéristiques de la population générale.....	70
III.1.1 Sexe	70
III.1.2 Age	70
III.1.3 IMC	71
III.2 Caractéristiques liées à la greffe	72
III.2.1 Ancienneté de la greffe.....	72

III.2.2 Donneur	72
III.3 Caractéristiques liées au traitement par le tacrolimus	73
III.3.1 Associations thérapeutiques.....	73
III.3.2 Posologie	73
III.3.3 Résultat de dosage.....	73
III.3.4 Interprétation de la C0.....	74
III.4 Relation entre la concentration résiduelle C0 et les différentes variables	74
III.4.1 Sexe.....	74
III.4.2 Age.....	75
III.4.3 IMC.....	75
III.4.4 Association entre le tacrolimus et le MMF.....	76
III.4.5 Association entre le tacrolimus et la corticothérapie	77
Conclusion.....	79
Bibliographie.....	XXII

Résumé

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) constitue un outil essentiel en transplantation rénale pour optimiser l'exposition aux immunosuppresseurs, prévenir le rejet du greffon et limiter les effets indésirables liés au traitement. Le tacrolimus, largement utilisé dans cette indication, présente une marge thérapeutique étroite ainsi qu'une importante variabilité pharmacocinétique, rendant indispensable une surveillance régulière de ses concentrations sanguines.

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence l'importance du STP du tacrolimus chez les transplantés rénaux et d'évaluer l'influence de certains facteurs cliniques et thérapeutiques sur ses concentrations sanguines. Une étude rétrospective descriptive a été réalisée du 1er janvier au 9 décembre 2025 au laboratoire de toxicologie du CHU de Sétif. Parmi 179 patients transplantés rénaux traités par tacrolimus, 155 ont été inclus dans l'analyse. Au total, 410 prélèvements sanguins destinés au dosage du tacrolimus ont été réalisés chez ces patients et exploités dans le cadre de l'étude.

La population était majoritairement masculine (61,7 %), avec une prédominance des patients âgés de 40 à 50 ans. L'ancienneté moyenne de la greffe était de 72 mois et l'IMC moyen de 23,9 kg/m². La concentration résiduelle moyenne de tacrolimus (C₀) était de 7,26 ng/mL. Les concentrations étaient dans l'intervalle thérapeutique chez 60,7 % des patients, tandis que 26,6 % étaient sous-exposés et 12,7 % surexposés. L'analyse des facteurs susceptibles d'influencer les concentrations de tacrolimus a montré une association significative avec l'âge ($p = 0,037$) et l'IMC ($p = 0,002$), alors qu'aucune influence significative du sexe n'a été mise en évidence. Par ailleurs, contrairement à l'association au mycophénolate mofétil qui n'avait pas d'impact significatif sur les concentrations de tacrolimus, la corticothérapie était associée à des concentrations moyennes significativement plus élevées ($p < 0,001$).

Ces résultats confirment l'intérêt du STP du tacrolimus en transplantation rénale et soulignent la nécessité d'une prise en charge individualisée afin d'optimiser l'efficacité de l'immunosuppression et de préserver la fonction du greffon.

Mots-clés : transplantation rénale, suivi thérapeutique pharmacologique, tacrolimus, immunosuppression, concentration résiduelle.

Abstract

Therapeutic drug monitoring (TDM) is an essential tool in kidney transplantation for optimizing exposure to immunosuppressive drugs, preventing graft rejection, and minimizing treatment-related adverse effects. Tacrolimus, widely used in this setting, is characterized by a narrow therapeutic index and considerable pharmacokinetic variability, making regular monitoring of its blood concentrations indispensable.

The aim of this study was to highlight the importance of tacrolimus TDM in renal transplant recipients and to assess the influence of selected clinical and therapeutic factors on its blood concentrations. A retrospective descriptive study was conducted from January 1 to December 9, 2025, in the Toxicology Laboratory of the University Hospital of Sétif. Among 179 renal transplant recipients receiving tacrolimus, 155 patients were included in the analysis. A total of 410 blood samples for tacrolimus measurement were collected and analyzed.

The study population was predominantly male (61.7%), with a higher representation of patients aged 40 to 50 years. The mean time since transplantation was 72 months, and the mean body mass index (BMI) was 23.9 kg/m². The mean tacrolimus trough concentration (C₀) was 7.26 ng/mL. Tacrolimus concentrations were within the therapeutic range in 60.7% of patients, whereas 26.6% were underexposed and 12.7% were overexposed. Analysis of factors potentially influencing tacrolimus concentrations revealed significant associations with age ($p = 0.037$) and BMI ($p = 0.002$), while no significant effect of sex was observed. Furthermore, unlike co-administration with mycophenolate mofetil, which showed no significant impact on tacrolimus concentrations, corticosteroid therapy was associated with significantly higher mean tacrolimus concentrations ($p < 0.001$).

These findings confirm the value of tacrolimus TDM in kidney transplantation and emphasize the need for an individualized approach to optimize immunosuppressive therapy and preserve graft function.

Keywords: kidney transplantation, therapeutic drug monitoring, tacrolimus, immunosuppression, trough concentration.

الملخص

يُعدّ الرصد العلاجي الدوائي (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) أداةً أساسيةً في زراعة الكلى، إذ يهدف إلى تحسين التعرض لمثبطات المناعة، والوقاية من رفض الطعم، والحدّ من الآثار الجانبية المرتبطة بالعلاج. ويتميّز التاكروليموس، وهو أحد أكثر مثبطات المناعة استخدامًا في هذا المجال، بمجال علاجي ضيق وتباين كبير في الحرائك الدوائية، مما يجعل المراقبة المنتظمة لتراكيزه الدموية أمرًا لا غنى عنه.

هدفت هذه الدراسة إلى إبراز أهمية الرصد العلاجي الدوائي للتاكروليموس لدى مرضى زراعة الكلى، وتقييم تأثير بعض العوامل السريرية والعلاجية المختارة في تراكيزه الدموية. وقد أُجريت دراسة وصفية استعادية خلال الفترة الممتدة من 1 يناير إلى 9 ديسمبر 2025 بمخبر علم السموم بالمركز الاستشفائي الجامعي بسطيف. ومن بين 179 مريضًا خضعوا لزراعة الكلى ويتلقون علاج التاكروليموس، أُدرج 155 مريضًا في التحليل. وتم جمع وتحليل 410 عينة دم لقياس تراكيز التاكروليموس.

تكوّنت عينة الدراسة في معظمها من الذكور (61.7%)، مع تمثيل أكبر للمرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و50 سنة. وبلغ متوسط مدة ما بعد الزراعة 72 شهرًا، بينما بلغ متوسط مؤشر كتلة الجسم (BMI) 23.9 كغ/م². كما بلغ متوسط التركيز المتبقي للتاكروليموس 7.26 (Co) نانوغرام/مل. وكانت تراكيز التاكروليموس ضمن المجال العلاجي لدى 60.7% من المرضى، في حين أظهر 26.6% تعرضًا دوائيًا غير كافٍ، و12.7% تعرضًا دوائيًا مفرطًا. وأظهر تحليل العوامل المحتمل تأثيرها في تراكيز التاكروليموس وجود ارتباط ذي دلالة إحصائية مع كلّ من العمر ($p = 0.037$) ومؤشر كتلة الجسم ($p = 0.002$)، في حين لم يُلاحظ أي تأثير معنوي للجنس. إضافةً إلى ذلك، وعلى خلاف المشاركة العلاجية مع الميكوفينولات موفيتيل التي لم تُظهر تأثيرًا معنويًا في تراكيز التاكروليموس، ارتبط العلاج بالكورتيكوستيرويدات بارتفاع معنوي في متوسط تراكيز التاكروليموس ($p < 0.001$).

تؤكد هذه النتائج الأهمية الكبيرة للرصد العلاجي الدوائي للتاكروليموس في زراعة الكلى، وتبرز ضرورة اعتماد نهج علاجي فردي لتحسين العلاج المثبط للمناعة والحفاظ على وظيفة الطعم.

الكلمات المفتاحية: زراعة الكلى، الرصد العلاجي الدوائي، التاكروليموس، تثبيط المناعة، التركيز المتبقي (Co).