الجـــمـــهوريـــــة الجزائريـــة الديمقـــــراطيـــة الشـــعـــبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR 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

Étude de la variabilité pharmacocinétique du Tacrolimus chez les transplantés rénaux.

Encadrante : Dr Benkhelifa Lamia : MA en pharmacologie

Présenté par :
Felloussia Lina
Kramcha Ghozlene

Soutenu publiquement le : **15/ 06 /2026 à 13 h**

Composition du jury

Pr. Chinar Athmane	Professeur en médecine interne au service de néphrologie ; dialyse et transplantation	CHU Batna	Président
Pr. Bouhedadja Zahia	MCA en pharmacologie	UFAS	Examinatrice
Dr. Belabbas Amina	MA en pharmacie galénique	UFAS	Examinatrice
Dr. Abdelmalek Ikram	MA en chimie thérapeutique	UFAS	Examinatrice

Année Universitaire 2025/2026

Résumé

Introduction

La transplantation rénale représente le traitement de référence de l'insuffisance rénale chronique terminale. Sa réussite à long terme repose sur une immunosuppression optimale par le tacrolimus, dont la variabilité pharmacocinétique inter- et intra-individuelle majeure expose les patients à un double risque de rejet par sous-exposition ou de toxicité rénale et neurologique par sur-exposition.

Objectif

Analyser les déterminants génétiques, cliniques, démographiques et ethniques de la variabilité pharmacocinétique du tacrolimus, et évaluer les stratégies d'individualisation posologique fondées sur le génotypage, le ratio C_0/D, la variabilité intra-patient (IPV) et les modèles pharmacocinétiques de population.

Méthodes

Revue de littérature qualitative à partir des bases de données PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library et SpringerLink, intégrant données pharmacogénétiques (CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, POR*28), recommandations internationales et modèles pharmacocinétiques populationnels.

Résultats

Le polymorphisme CYP3A5*3 constitue le principal déterminant génétique : les exprimeurs présentent une clairance accrue de 160–305 %, nécessitant des doses 1,5 à 2 fois supérieures, tandis que les non-exprimeurs requièrent une réduction de 30–50 %. Le variant CYP3A4*22, particulièrement fréquent dans les populations nord-africaines, réduit indépendamment la clairance. Parmi les facteurs non génétiques, l'hématocrite, l'albumine et les co-médications modulent significativement l'exposition, notamment l'oméprazole (+20 %) et l'amlodipine. Le suivi exclusif par la concentration résiduelle C_0 révèle des limites majeures : discordance avec l'AUC et faible valeur prédictive des événements cliniques. Le ratio $C_0/D < 1,05$ s'affirme comme marqueur métabolique robuste, prédictif de néphrotoxicité et de perte du greffon (HR = 2,03 ; étude TOMATO). Une IPV élevée double le risque de perte du greffon et majore de 40 % le risque de rejet aigu en association avec un ratio C_0/D bas.

Conclusion

L'intégration du génotypage CYP3A5/CYP3A4, du ratio C_0/D, de l'IPV et des modèles pharmacocinétiques bayésiens constitue une approche multimodale indispensable pour optimiser l'exposition au tacrolimus et améliorer le pronostic du greffon rénal.

Mots-clés *Transplantation rénale – Tacrolimus – Variabilité pharmacocinétique – CYP3A5 – Ratio C_0/D*

Abstract

Introduction

Kidney transplantation is the reference treatment for end-stage renal disease, offering a significant improvement in patient survival and quality of life. However, long-term graft success depends on optimal immunosuppression with tacrolimus, whose major inter- and intra-individual pharmacokinetic variability exposes patients to a dual risk: under-exposure leading to graft rejection, or over-exposure causing renal and neurological toxicity.

Objective

To analyse the genetic, clinical, demographic and ethnic determinants of tacrolimus pharmacokinetic variability, and to evaluate dose-individualisation strategies based on genotyping, the C_0/D ratio, intra-patient variability (IPV) and population pharmacokinetic models.

Methods

Qualitative literature review based on PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Cochrane Library and SpringerLink databases, integrating pharmacogenetic data (CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, POR*28), international guidelines and population pharmacokinetic models.

Results

The CYP3A5*3 polymorphism is the main genetic determinant: expressers exhibit a 160–305% increase in clearance, requiring 1.5 to 2 times higher doses, while non-expressers require a 30–50% dose reduction. The CYP3A4*22 variant, particularly prevalent in North African populations, independently reduces clearance. Among non-genetic factors, haematocrit, albumin and co-medications significantly modulate exposure, notably omeprazole (+20%) and amlodipine. Monitoring based solely on trough concentration C_0 shows major limitations: discordance with AUC and poor predictive value for clinical events. A C_0/D ratio < 1.05 emerges as a robust metabolic marker, predictive of nephrotoxicity and graft loss (HR = 2.03; TOMATO study). High IPV doubles the risk of graft loss and increases the risk of acute rejection by 40% when combined with a low C_0/D ratio.

Conclusion

Integrating CYP3A5/CYP3A4 genotyping, the C_0/D ratio, IPV and Bayesian pharmacokinetic models represents an indispensable multimodal approach to optimise tacrolimus exposure and improve long-term renal graft outcomes.

Keywords *Kidney transplantation – Tacrolimus – Pharmacokinetic variability – CYP3A5 – C_0/D ratio*

ملخص:

مقدمة

يُعدّ زرع الكلى العلاجَ المرجعي لمرحلة الفشل الكلوي المزمن الانتهائي، إذ يوفر تحسيناً ملحوظاً في بقاء المرضى على قيد الحياة وجودتها. غير أن نجاح الطعم على المدى البعيد يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالتحكم الأمثل في التثبيط المناعي القائم على التاكروليموس، الذي تُعقّد متابعتَه العلاجيةَ تقلباتٌ دوائيةٌ حركيةٌ بين الأفراد وداخلهم. وتُعرّض هذه التقلبات المرضى لخطر مزدوج: نقص التعرض المفضي إلى رفض الطعم، أو فرط التعرض المسبّب لسُمية كلوية وعصبية محتملة الخطورة.

الهدف

تحليل المحددات الجينية والسريرية والديموغرافية والعرقية للتقلبات الدوائية الحركية للتاكروليموس، وتقييم استراتيجيات تفريد الجرعة المبنية على التنميط الجيني، ونسبة C_0/D، والتقلب داخل المريض (IPV)، ونماذج الحرائك الدوائية السكانية.

المنهجية

مراجعة أدبية نوعية من قواعد البيانات PubMed/MEDLINE وScienceDirect وCochrane Library وSpringerLink، تضمّنت بيانات جينية دوائية (CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, POR*28) والتوصيات الدولية ونماذج الحرائك الدوائية السكانية.

النتائج

يُمثّل تعدد الأشكال CYP3A5*3 المحدِّدَ الجيني الرئيسي؛ إذ يُظهر الأفراد المُعبِّرون (CYP3A5*1) ارتفاعاً في التصفية بنسبة 160–305%، مما يستلزم جرعات أعلى بمقدار 1.5 إلى 2 مرة، بينما يحتاج غير المعبّرين (CYP3A5*3/*3) إلى تخفيض الجرعة بنسبة 30–50%. أما متغير CYP3A4*22، الشائع بصفة خاصة في المجتمعات شمال أفريقية، فيُقلّل التصفية باستقلالية. ومن بين العوامل غير الجينية، يُعدّل الهيماتوكريت والألبومين والأدوية المصاحبة التعرضَ للدواء بشكل ملحوظ، ولا سيما الأوميبرازول (+20%) والأمليبين. ويُبدي الاعتماد الحصري على التركيز المتبقي C_0 قصوراً واضحاً في التنبؤ بالأحداث السريرية. في المقابل، تبرز نسبة $C_0/D < 1.05$ كمؤشر استقلابي موثوق للتنبؤ بسُمية الكلى وفقدان الطعم (HR = 2.03؛ دراسة TOMATO). كما يُضاعف التقلب المرتفع داخل المريض خطر فقدان الطعم، ويرفع خطر الرفض الحاد بنسبة 40% حين يقترن بنسبة C_0/D منخفضة.

الخلاصة

يُمثّل دمج التنميط الجيني CYP3A5/CYP3A4 ونسبة C_0/D والتقلب داخل المريض ونماذج الحرائك الدوائية البايزية نهجاً متعدد الأوجه لا غنى عنه لتحسين التعرض للتاكروليموس والارتقاء بمآل الطعم الكلوي على المدى البعيد.

الكلمات المفتاحية

زراعة الكلى – تاكروليموس – التباين الدوائي – CYP3A5 – نسبة C_0/D

Table des matières

Introduction générale 1
Chapitre 1. Transplantation rénale : spécificités et suivi 5
1.1. L'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) 5
1.1.1. Évolution historique de la prise en charge 5
1.2. Transplantation rénale 6
1.2.1. Définition 6
1.2.2. Épidémiologie 7
1.2.2.1. Algérie 7
1.2.2.2. France 8
1.2.3. Indications de la transplantation rénale 9
1.2.4. Les contre-indications de la transplantation rénale 11
1.3. Types de greffe Rénale 11
1.3.1. Donneur vivant 12
1.3.2. Donneur décédé 12
1.4. Rejet de greffe 12
1.4.1.Types de rejet 12
1.4.1.1. Rejet hyperaigu 12
1.4.1.2. Rejet cellulaire Aigu 13
1.4.1.3. Rejet aigu humoral 13
1.4.1.4. Rejet chronique 13
1.4.2. Mécanisme de rejet 14
1.5. La Période de pré-transplantation 15
1.5.1. Bilan Pré-opératoire 16
1.6. Immunosuppresseurs en transplantation rénale : Mécanismes d'action et suivi biologique 16
1.6.1. Généralités 16
1.7. Les différentes classes d'Immunosuppresseurs 19
1.7.1. Traitement d'Induction 19
1.7.1.1. Anticorps déplétants 19
1.7.1.2. Anticorps non déplétants (anti-récepteurs de l'IL-2) 20
1.7.2. Traitement d'entretien 20
1.7.2.1. Les anticalcineurines (inhibiteurs de la calcineurine – CNI) 20
1.7.2.2. Les corticoïdes 21
1.7.2.3. Les bloqueurs de la co-stimulation 21
1.7.2.4. Les inhibiteurs de la mTOR 21
1.7.2.5. Les Anti-métabolites 22
1.8. Suivi du patient transplanté rénal 22

1.8.1. Généralités 22
1.8.2. Fréquence des consultations 22
1.8.3. Éléments à surveiller à chaque consultation 23
1.8.4. Suivi immunologique 23
1.8.5. Suivi pharmacologique des immunosuppresseurs 23
1.8.5.1. Suivi du tacrolimus 24
1.8.5.2. Suivi de la ciclosporine 25
1.8.5.3. Suivi des inhibiteurs de la mTOR (Sirolimus et Évérolimus) 25
1.8.5.4. Suivi du mycophénolate mofétil (MMF) / Acide Mycophénolique (MPA) 26
1.8.5.5. Biomarqueurs pharmacodynamiques complémentaires 26
1.8.6. Évaluation de l'observance thérapeutique 27
Chapitre 2. Tacrolimus : propriétés thérapeutiques et importance clinique en transplantation 29
2.1. Introduction 29
2.1.1. Importance clinique et utilisation en transplantation rénale 29
2.1.2. Structure chimique et origine 29
2.1.3. Fenêtre thérapeutique et variabilité pharmacocinétique 30
2.2. Propriétés pharmacologiques 31
2.2.1. Propriétés pharmacodynamiques 31
2.2.1.1. Mécanisme d'action immunologique 31
2.2.2. Propriétés pharmacocinétiques 33
2.2.2.1. Absorption 33
2.2.2.2. Distribution 34
2.2.2.3. Métabolisme 35
2.2.2.4. Élimination 36
2.3. Déterminants de la pharmacocinétique du tacrolimus 37
2.3.1. Facteurs génétiques 37
2.3.1.1. CYP3A5 (1*/3*) 37
2.3.1.2. CYP3A4 (22* / 20*) 38
2.3.1.3. ABCB1 (MDR1 / P-glycoprotéine) 39
2.3.1.4. POR*28 (P450 Oxydoréductase) 39
2.3.1.5. PPARA 40
2.3.1.6. NR1I2 (Récepteur Pregnane X — PXR) 40
2.3.2. Facteurs non génétiques 41
2.3.2.1. Hématocrite 41
2.3.2.2. Albumine sérique 41
2.3.2.3. Fonction hépatique 41
2.3.2.4. Âge 42

2.3.2.5. Diarrhée 42
2.3.2.6. Alimentation 42
2.3.2.7. Interactions médicamenteuses et phytothérapeutiques 42
2.3.2.8. Temps post-transplantation 43
2.3.2.9. Sexe 43
2.3.2.10. Origine ethnique 43
2.4. Propriétés thérapeutiques du tacrolimus 46
2.4.1. Indications en transplantation rénale 46
2.4.2. Posologie 46
2.4.3. Effets indésirables principaux 46
2.4.4. Contre-indications du tacrolimus 48
2.4.5 Interactions pharmacocinétiques du tacrolimus 48
2.4.6. Formes galéniques et formulations 50
2.6. Paramètres de suivi thérapeutique du tacrolimus 51
2.6.1. Concentration résiduelle C_0) 51
2.6.2. Concentration maximale (Cmax et Tmax) 51
2.6.3. Aire sous la courbe ($AUC_{0-12}h$) 52
2.6.4. Temps dans la fenêtre thérapeutique (TTR) 52
2.6.5. Variabilité intra-individuelle (IPV) 52
Chapitre 3. Matériel et méthodes 54
3.1. Introduction 54
3.2. Objectifs 55
3.2.1.Objectif principal 55
3.2.2. Objectifs secondaires 55
3.3.Matériel 55
3.3.1.Type d'étude 55
3.3.2. Sources de données 56
3.3.3.Mots-clés utilisés 56
3.3.4.Critères de sélection 57
3.3.4.1.Critères d’inclusion 57
3.3.4.2.Critères d'exclusion 57
3.4.Méthodes 57
3.4.1.Étapes de la méthodologie 57
Chapitre 4.Résultats et discussion 60
4.1. Variabilité pharmacocinétique interindividuelle du tacrolimus 60
4.1.1. Caractéristiques pharmacocinétiques générales 60
4.1.1.1. Biodisponibilité, métabolisme et variabilité 60
4.1.1.2. Influence des facteurs génétiques sur la cible C_0 61

4.1.1.3. Évolution pharmacocinétique 63
4.1.2. Facteurs génétiques de la variabilité 64
4.1.2.1. Le polymorphisme CYP3A5*3 64
4.1.2.2. Le polymorphisme CYP3A4*22 : déterminant pharmacogénétique du tacrolimus 74
4.1.2.3. Le polymorphisme CYP3A4*1.001 80
4.1.2.4. Le phénotypage endogène du CYP3A4 81
4.1.2.5. Le transporteur ABCB1 (anciennement MDR1) 83
4.1.2.6. Le récepteur PXR 84
4.1.2.7. Le variant POR*28 85
4.1.3. Facteurs non génétiques de la variabilité 86
4.1.3.1. Paramètres biologiques 86
4.1.3.2. Paramètres démographiques 88
4.1.3.3. Médicaments co-administrés et interactions 89
4.1.3.4. Comorbidités 92
4.1.3.5. Variabilité précoce post-greffe 93
4.2. Concentration résiduelle C_0 du tacrolimus : limites et alternatives dans le suivi thérapeutique pharmacologique 94
4.2.1. Concentration résiduelle (C_0) 94
4.2.2. Limites de la concentration résiduelle C_0 comme indicateur de l'exposition systémique au tacrolimus 95
4.2.2.1. Influence du polymorphisme CYP3A5 sur la relation entre C_0 et l'AUC 97
4.2.2.2. Influence du génotype CYP3A5 sur les formulations 98
4.2.2.3. Conséquences cliniques des limites du suivi par C_0 101
4.2.2.4. Discordance entre concentrations sanguines et exposition réelle (au niveau cellulaire et tissulaire) 102
4.2.3. Paramètres alternatifs à la concentration résiduelle C_0 103
4.2.3.2. Intérêt du ratio C_0/Dose (C_0/D) 105
4.3. Le ratio C_0/D comme marqueur du phénotype métabolique 108
4.3.1. Corrélation du ratio C_0/D et la période post-transplantation. 108
4.3.2. Influence des formulations pharmaceutiques sur l'exposition au tacrolimus 110
4.3.2.1. Influence de la formulation sur le ratio C_0/D 111
4.3.3. Ratio C_0/D et néphrotoxicité aux inhibiteurs de la calcineurine 112
4.3.3.1. Concentrations de pic chez les métaboliseurs rapides 112
4.3.3.2. Néphrotoxicité aux ICN et CYP3A5 113
4.3.4. Ratio C_0/D et survie du greffon rénal : 114
4.3.5. Ratio C_0/D et risques infectieux 115
4.3.5.1. Infection à BK virus 115
4.3.6. Facteurs confondants du ratio C_0/D 117

4.3.6.1. Non-observance et interactions médicamenteuses 117
4.3.6.2. Influence des facteurs pharmacologiques et démographiques sur le ratio C0/D 117
4.4. Variabilité intra-patient (ipv) et ses conséquences clinique 118
4.4.1. Définition et calcul de l'Ipv 118
4.1.1. Définition d'une IPV élevée 119
4.2. Variabilité intra-patient du ratio C_0/D 120
4.3. Variabilité intra-patient et génotype CYP3A5 121
4.4. Variabilité intra-patient et devenir du greffon rénal 121
4.5. Interaction entre IPV et ratio C_0/D 122
Conclusion générale 125
Bibliographie 128