

*Université Sétif 1 Ferhat Abbas
Faculté de Médecine*



Département de Pharmacie

Docteur en Pharmacie

Thème

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

Présenté par :
Felloussia Lina
Kramcha Ghazlene

**Encadrante : Dr Benkhelifa Lamia :
MA en pharmacologie**

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 * A -B* -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 A mites majeures : discordance avec l'AUC et faible valeur , A -B : /* 3 %

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 A -B ,

Conclusion

% A 1? 3-A 1? 2* A -B* % 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-^{*} A-B ^{*} 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.

A 8 iscordance with AUC
, ? A-B : /, 3
marker, predictive of nephrotoxicity and graft loss (HR = 2.03; TOMATO study). High IPV doubles the risk of graft loss and increases the ri 2. A-B
ratio.

Conclusion

A 1? 3-A 1? 2 * A-B *
models represents an indispensable multimodal approach to optimise tacrolimus exposure and improve long-term renal graft outcomes.

Keywords *Kidney transplantation – Tacrolimus – Pharmacokinetic variability – CYP3A5 – C₀/D ratio*

ملخص: مقدمة

يُعدّ زرع الكلى العلاج المرجعي لمرحلة الفشل الكلوي المزمن الانتهائي، إذ يوفر تحسناً ملحوظاً في بقاء المرضى على قيد الحياة وجودتها. غير أن نجاح الطعم على المدى البعيد يرتبط ارتباطاً وثيقاً بالتحكم الأمثل في التنشيط المناعي القائم على التاكروليموس، الذي تُعقّد متابعته العلاجية تقلبات دوائية حركية بين الأفراد وداخلهم. وتُعرض هذه التقلبات المرضى لخطر مزدوج: نقص التعرض المفضي إلى رفض الطعم، أو فرط التعرض المسبب لسُمية كلوية وعصبية محتملة خطيرة.

الهدف

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

المنهجية

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

النتائج

يُمثل تعدد الأشكال CYP3A5*3 المحدد الجيني الرئيسي؛ إذ يُظهر الأفراد المُعَبَّرُونَ (CYP3A5*1) ارتفاعاً في التصفية بنسبة 160-305%، مما يستلزم جرعات أعلى بمقدار 1.5 إلى 2 مرة، بينما يحتاج غير المعبرين (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 التعرض للدواء بشكل ملحوظ، ولا سيما الأوميبرازول (+20%) والأملوديبين. ويُبدي الاعتماد الحصري على التركيز المتبقي C قصوراً واضحاً في التنبؤ بالأحداث السريرية. في المقابل، تبرز نسبة $C-D < 1.05$ كمؤشر استقلابي موثوق للتنبؤ بسُمية الكلى وفقدان الطعم ($HR = 2.03$)؛ دراسة (TOMATO). كما يُضاعف القلب المرتفع داخل المريض خطر فقدان الطعم، ويرفع خطر الرفض الحاد بنسبة 40% حين يقترن بنسبة C-D منخفضة.

الخلاصة

يُمثل دمج التنميط الجيني CYP3A5/CYP3A4 ونسبة C-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-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
0,4,/, A A '	51
2.6.2. Concentration maximale (C _{max} et T _{max}).....	51
0,4,1, ? & A '	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.Cr	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
2,/,/,0, A	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
2,0, A A 8	
pharmacologique.....	94
2,0,/, A &A '	94
2,0,0, A %	
au tacrolimus.....	95
4.2.2.1. Influence d A 1? 3 A % A.....	97
4.2.2.2. Influence du génotype CYP3A5 sur les formulations	98
2,0,0,1, A A	101
4.2.2.4. Discordance entre concentrations sanguines et exposition réelle (au niveau cellulaire et tissulaire).....	102
2,0,1, A	103
2,0,1,0, A -B &A -B'	105
2,1, A -B	108
2,1,/, A A -B la période post-transplantation.....	108
4.3.2. Influence des formulations pharmaceutiques sur l'exposition au tacrolimus.....	110
2,1,0,/, A -B	111
2,1,1, A -B	112
4.3.3.1. Concentrations de pic chez les métaboliseurs rapides	112
4.3.3.2. Néphrotoxicité aux ICN et CYP3A5	113
2,1,2, A -B 8.....	114
4.1,3, A -B	115
4.3.5.1. Infection à BK virus.....	115
2,1,4, A -B	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- A -B	120
4.3. Variabilité intra-patient et génotype CYP3A5	121
4.4. Variabilité intra-patient et devenir du greffon rénal	121
2,3, A -B	122
Conclusion générale	125
Bibliographie.....	128