

République Algérienne Démocratique et Populaire

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA

RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université de Constantine 3 - Salah Boubnider

Faculté de Médecine

Département de pharmacie



Mémoire de fin d'études en vue de l'obtention du diplôme de
Docteur en Pharmacie

Thème:

**Suivi thérapeutique et pharmacologique du tacrolimus
chez les greffés rénaux**

Réalisé par:

- ✓ LABIOD Nariméne
- ✓ FOUJIL Bouchra
- ✓ KHENCHOUL Hounaida
- ✓ DJELLABI Ghada

Encadré par :

Dr. CHERCHAR Imene
Maitre assistante en Toxicologie

Membres du jury :

Dr TEHAMI Soumia Maitre de conférences B en toxicologie
Dr MECHERI Imane Maitre assistante en toxicologie

Année universitaire : 2023/2024

Table des matières

<i>Liste des figures</i>	xii
<i>Liste des tableaux</i>	xiii
<i>Liste des abréviations</i>	xiv
<i>Résumé</i>	xviii
<i>Introduction</i>	iii
<i>Etude</i>	v
<i>Bibliographique</i>	v
<i>Chapitre I: la greffe rénale</i>	5
I. Généralités sur la greffe d'organe :	5
1. Les types de greffe :.....	5
2. La diversité de greffon :.....	5
a. Les tissus et organes provenant d'un donneur vivant :.....	5
b. Les tissus et organes provenant d'un donneur décède :.....	5
3. Les critères de sélection des donneurs :	6
II. La greffe rénale :.....	7
1. Définition :	7
2. Indications de la transplantation rénale :	8
➤ Insuffisance rénale :.....	8
a. L'insuffisance rénale aiguë (IRA) :	8
b. L'insuffisance rénale chronique (IRC) :	8
III. Contre-indication de la transplantation rénale :	9
IV. Les complications de la transplantation rénale :	10
4.1. Complications médicales de la transplantation rénale :.....	10
a. Les infections :.....	10
b. Cancer :.....	10
c. Les complications cardiovasculaires :	10
d. Les complications hépatiques :	10
e. Les complications métaboliques.....	10
f. Le rejet :.....	11
✓ Le rejet hyper aigu :.....	12
✓ Le rejet aigu :.....	12
✓ Le rejet chronique :.....	12

4.2	Les complications chirurgicales :	12
<i>Chapitre II : Stratégie thérapeutique</i>		14
I.	Traitements immunosuppresseurs en transplantation rénale :	15
II.	Stratégies thérapeutiques :	19
1.	Traitement préventif :	19
1.1.	Un traitement d'attaque (traitement d'induction) :	19
1.2.	Traitement adjuvant :	20
1.3.	Un traitement d'entretien (traitement de maintenance) :	20
2.	Traitement curatif :	21
<i>Chapitre III: Tacrolimus</i>		23
I.	Structure et propriétés physico-chimiques :	24
II.	Formes galéniques et posologiques du Tacrolimus :	25
III.	Pharmacocinétique :	26
1.	Absorption :	26
2.	Distribution :	26
3.	Métabolisme :	27
4.	Excrétion :	27
IV.	Mécanisme d'action :	29
V.	Toxicité :	31
1.	Néphrotoxicité :	31
a.	La néphrotoxicité aiguë :	31
b.	La néphrotoxicité chronique :	31
2.	Neurotoxicité :	32
3.	Diabète post-transplantation(PTDM) :	32
4.	Hypertension artérielle :	33
VI.	Les effets indésirables du Tacrolimus :	33
VII.	Les interactions médicamenteuses :	33
1	Niveau de gravité : contre – indication	34
2	Niveau de gravité : Association déconseillée	35
3	Niveau de gravité : Précaution d'emploi	36
4	Niveau de gravité : A prendre en compte :	39
<i>Chapitre IV: Le suivi thérapeutique du tacrolimus</i>		40
I.	Définition du suivi thérapeutique pharmacologique :	41
II.	L'intérêt du STP :	41
a.	Médicaments soumis au STP :	42

b.	Paramètres pharmacocinétiques utilisés pour le STP :	42
III.	Suivi thérapeutique et pharmacologique du tacrolimus :	43
IV.	Protocole du STP :	44
1.	Phase pré-analytique :	44
1.1.	Recueil des informations.....	44
1.2.	Prélèvement :	45
1.3.	Conservation :	45
2.	Phase analytique :	45
2.1.	Phase de prétraitement :	45
2.2.	Techniques d'analyse :	45
➤	Les techniques immunologiques :	45
1.	MEIA :	46
2.	CEDIA :	46
➤	Les techniques chromatographiques :	46
1.	LC/ESI/MS :	47
2.	TFC/MS/MS :	47
3.	HPLC-UV :	47
4.	LC/MS :	47
5.	LC/MS–MS :	48
V.	Adaptation posologique :	48
<i>La partie Pratique</i>		42
<i>Objectifs</i>		50
<i>Chapitre I : Matériel et méthodes</i>		51
I.	Etude menée sur les dosages de tacrolimus faits au niveau du service de toxicologie CHUC :	52
1.	Matériels :	52
1.1.	Réactifs et équipements :	52
a.	Appareillage.....	52
b.	Consommables :	52
c.	Petits équipements :	52
d.	Réactifs : Sont divisés en deux groupes :	53
1.	Les réactifs utilisés pour la calibration, le contrôle et le prétraitement :	53
2.	Les réactifs utilisés pour l'analyse :	54
2.	Méthode :	55
2.1.	Type d'étude et population étudiée :	55

2.2.	Les critères d'inclusion :	55
2.4.	Recueil des informations :	55
2.5.	Modalités de prélèvement :	56
2.6.	Principe :	56
2.7.	Protocole opératoire :	57
a.	Procédure de prétraitement :	57
b.	Phase analytique :	60
II.	Etude menée au niveau de l'hôpital militaire régional universitaire de Constantine (HMRUC) :	62
1.	Matériels.....	62
1.1.	Réactifs et équipements :	62
a.	Appareillage :	62
b.	Consommables :	62
c.	Petit équipements :	63
d.	Réactifs :	63
1.	Les réactifs utilisés pour la calibration, le contrôle et le prétraitement : sont les suivants :	63
2.	Le réactif d'analyse :	63
2.	Méthode :	63
2.1.	Type d'étude et population étudiée :	63
2.2.	Les critères d'inclusion :	63
2.3.	Les critères de non inclusion :	64
2.4.	Les critères d'exclusion :	64
2.5.	Recueil des informations :	64
2.6.	Modalités de prélèvement :	64
2.7.	Le système d'immunoanalyse par chimiluminescence (CLIA) pour le dosage du tacrolimus :	64
2.8.	Protocole opératoire :	65
a.	phase de prétraitement :	65
b.	phase analytique :	65
3.	Estimation bayésienne de l'AUC et adaptation posologique.....	66
	<i>Chapitre II : Résultats</i>	67
I.	Etude menée sur les dosages de tacrolimus faits au niveau du service de toxicologie CHUC :	68
1.	Le pourcentage du dosage de tacrolimus par rapport aux autres immunosuppresseurs utilisés chez des greffés rénaux :	68
2.	Caractéristiques générales de la population :	68

3. Etude du suivi thérapeutique du tacrolimus :	71
<i>Chapitre III :Discussion</i>	76
I. Etude menée sur les dosages de tacrolimus faits au niveau du service de toxicologie CHUC :	85
II. Etude menée sur les dosages de tacrolimus effectués au niveau du laboratoire centrale de l’HMRUC :	88
<i>Conclusion</i>	92
<i>Bibliographie</i>	93
<i>Annexes</i>	98
Annexe A : Fiche du suivi thérapeutique du L’HMRUC	101
Annexe B : Fiche du suivi thérapeutique du service de toxicologie CHUC	102
Annexe C : Tableau des résultats de CHUC	103
Annexe D : Tableau des résultats de HMRUC	108

Résumé

Le suivi thérapeutique du tacrolimus joue un rôle crucial dans le traitement des patients ayant subi une transplantation rénale afin d'en garantir l'efficacité et la sécurité.

Le but de cette étude est de mettre en évidence l'importance du suivi thérapeutique du tacrolimus pour ajuster la posologie dans diverses situations cliniques en transplantation rénale tout en appuyant sur l'intérêt de l'utilisation de l' $AUC_{(0-12)}$ pour une meilleure prise en charge des patients.

On a examiné 32 patients transplantés rénaux suivis au niveau du CHU Ben badis de Constantine, ainsi que 10 patients suivis au niveau de l'HMRUC, à travers une étude descriptive rétrospective menée pendant 5 mois. L'étude s'est basée initialement sur le dosage du taux résiduel du tacrolimus (CHU : 50 prélèvements , HMRUC : 17 prélèvements) par une technique immunologique, secondairement sur l'analyse des résultats de l' $AUC_{(0-12)}$ estimés par méthode Bayésienne.

Les résultats de ce suivi ont montré que le STP du tacrolimus permet d'individualiser l'adaptation de sa posologie et d'atteindre plus précocement les concentrations cibles. Ils ont montré aussi une concordance imparfaite entre la C_0 et l' AUC_{0-12} et que ce dernier est le meilleur reflet de l'exposition réelle au tacrolimus que la C_0 .

Mots clés : Transplantation rénale, Tacrolimus, Suivi thérapeutique, Concentration résiduelle, AUC, Adaptation posologique.

Abstract

Therapeutic monitoring of tacrolimus plays a crucial role in the treatment of patients who have undergone kidney transplantation to ensure its efficacy and safety. The aim of this study is to highlight the importance of therapeutic monitoring of tacrolimus for dose adjustment in various clinical situations in kidney transplantation, while emphasizing the interest of using AUC(0-12) for better patient management.

We examined 32 kidney transplant patients followed at CHU Ben Badis in Constantine, as well as 10 patients followed at HMRUC, through a descriptive retrospective study conducted over 5 months. The study initially relied on the measurement of tacrolimus trough levels (CHU: 50 samples, HMRUC: 17 samples) by an immunological technique, and subsequently on the analysis of AUC(0-12) results estimated by the Bayesian method.

The results of this monitoring showed that therapeutic monitoring of tacrolimus allows for individualized dose adjustment and achieving target concentrations more quickly. They also showed an imperfect concordance between C₀ and AUC(0-12), with the latter being a better reflection of the actual exposure to tacrolimus than C₀.

Keywords: Kidney transplantation, Tacrolimus, Therapeutic monitoring, Trough concentration, AUC, Dose adjustment.