



AVIS DE SOUTENANCE DE THESE

Le Doyen de la Faculté des Sciences Dhar El Mahraz –Fès – annonce que

Mme (elle) : **RTEL BENNANI Meriame**

Soutiendra : le **09/04/2021** à **15h**

Lieu : **Centre de Visioconférence**

Une thèse intitulée :

*Suivi thérapeutique pharmacologique des anticalcineurines et pharmacocinétique de population
Chez les transplantés rénaux.*

En vue d'obtenir le Doctorat

FD : Molécules Bioactives, Santé et Biotechnologie (MBSB)

Spécialité: Biochimie et Biotechnologie

Devant le jury composé comme suit :

	NOM ET PRENOM	GRADE	ETABLISSEMENT
Président	Pr. AZAMI IDRISSI Mohammed	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Fès
Directeur de thèse	Pr. EL HASSOUNI Mohammed	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
Co-directeur de thèse	Pr. KHABBA L Youssef	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Agadir
Rapporteurs	Pr. BOUSTA Dalila	PES	Faculté des Sciences Dhar El Mahraz - Fès
	Pr. ARRAYHANI Mohamed	PES	Directeur de CHU- Agadir
	Pr. BENTATA Yassamine	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Oujda
Membres	Pr. ACHOUR Sanae	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Fès
	Pr. SQALLI HOUSSAINI Tarik	PES	Faculté de Médecine et de Pharmacie - Fès
	Pr. TERNANT David	MC	Faculté de Pharmacie Tours - France

Résumé :

Le suivi thérapeutique pharmacologique des anti calcineurines (CNI) est l'un des outils majeurs pour la survie du greffon. Il prend toute son importance pour cette classe de médicaments connue pour sa grande variabilité pharmacocinétique inter et intra individuelle et son fort potentiel d'interactions médicamenteuses et avec la nourriture. En effet il permet une adaptation de la posologie du traitement immunosuppresseur toutefois il est limité car il se base sur une seule concentration et des zones cibles définies chez une population et non pas de manière individuelle. Afin de pallier à ces insuffisances, la pharmacocinétique de population permet une individualisation posologique en tenant compte des co-variables susceptibles d'influencer la pharmacocinétique chez chaque individu. Dans ce cadre-là, nous avons réalisé deux études, une étude rétrospective longitudinale bi centrique portant sur le suivi thérapeutique visant l'optimisation de la thérapie immunosuppressive chez le transplanté rénal et une deuxième basée sur la pharmacocinétique de population pour quantifier l'effet de la nourriture et du gras (huile d'olive) spécialement sur la pharmacocinétique de la ciclosporine.

Pour la période de l'étude longitudinale (10 ans), nous avons obtenu 1455 dosages de la concentration résiduelle C0. Nous avons utilisé un modèle linéaire (lm) maniant le logiciel R et déduit l'analyse de variance (ANOVA) avec un niveau significatif de 5%. Il n'existe pas de relation linéaire entre la concentration des CNI et la dose ($r^2 = 0.23$) ce qui justifie le recours au STP dont l'usage à long terme a prouvé une grande variabilité inter et intra individuelle chez notre population (n=50). L'âge moyen de nos patients était 39, 34 ±14,88 ans [14-67 ans], sexe ratio (M/F=2,1). Les concentrations de ciclosporine et tacrolimus étaient situées dans la zone thérapeutique dans seulement 30% et 25 % respectivement surtout durant la première période post greffe. L'analyse de variance par modèle linéaire a montré que l'interaction médicament-gendre était très significative pour la ciclosporine (r=0,604) et le tacrolimus (r=1,655) avec $p < 0,05$. Les effets secondaires de type esthétiques étaient les plus dominants chez notre population. Conscient de l'interaction de la nourriture avec la ciclosporine, nous avons pu prouver et quantifier cet effet chez nos patients (n=12) en réalisant des dosages à deux occasions « jeun » et « repas ». L'huile d'olive consommée a donné une meilleure explication de la variabilité pharmacocinétique inter-occasion que le repas pris. Cela suggère que le gras pris pourrait être le facteur principal de l'altération PK due au repas pris. Le coefficient mesurant l'effet de l'huile d'olive consommée sur V1 était $\beta_{\text{intake}} = 1.15$; V1 a été augmenté de 215% avec la consommation d'huile d'olive. Ni le repas ni l'huile d'olive n'a été associé avec d'autres paramètres pk primaires. Entre les occasions 'jeun' et 'repas', le taux constant d'élimination (k_{10}) et le ratio AUC12hr/D avaient significativement diminué de 53.5% (P = 0.0005) et 14.6% (P = 0.0024) quand le repas a été administré, respectivement.

Le suivi thérapeutique réalisé en routine permet une optimisation des concentrations sanguines des CNI. L'usage de la pharmacocinétique de population permet de compléter cette approche par une individualisation de la posologie prenant en compte les caractéristiques propres à chaque patient.

Mots clés: anti calcineurines, suivi thérapeutique pharmacologique (STP), transplanté rénal, pharmacocinétique de population (PPK).

THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF CALCINEURIN INHIBITORS AND PHARMACOKINETIC POPULATION IN KIDNEY TRANSPLANTS

Abstract:

The therapeutic drug monitoring is one of the main tools for the graft's survival. It is so important to this category of medication, known for its wide inter and intra individual pharmacokinetic variability, and its strong potential of drug-drug interactions and food interactions. In fact, it allows the adjustment of the immunosuppressive treatment dosage. However, it is limited because it is based on only one concentration and on target margin defined in a population, and not on the individual. In order to alleviate these insufficiencies, population pharmacokinetic allows an individualized dosage taking into account co-variables liable to influence pharmacokinetic in each individual. In this context, we have carried out two studies, a retrospective longitudinal bi-centric study dealing with therapeutic monitoring aiming at optimizing immunosuppressive therapy in renal grafts, and a second study based on population pharmacokinetic so as to quantify the effect of food and fat (olive oil) especially on pharmacokinetics of cyclosporine.

As far as the longitudinal period (10 years) is concerned, we have obtained 1455 dosages of residual concentration CO. We have used a linear model (lm) handling R software and we have deduced the analysis of the variance (ANOVA) with a significant level of 5%. There is no linear relation between the concentration of CNI and the dosage ($r=0.23$), which justifies recourse to TDM whose usage on a long term proved a big inter and intra individual variability in our population ($n=50$). The average age of our patients was 39, 34 ± 14 , 88 years (14-67 years), ratio gender (M/F=2.1)

The concentrations of cyclosporine and tacrolimus were within the therapeutic margin in only 30% and 25% respectively, especially during the first post-transplant period. The variance analysis by the linear model showed that gender –medication interaction was very significant for ciclosporine ($r=0,624$) and tacrolimus ($r= 1,655$) with $p \leq 0, 05$. Cosmetic side effects were the most dominant in our population. Being conscious of the interaction of food with ciclosporine, we have been able to prove and quantify this effect in our patients ($n= 12$) by performing dosages in two occasions: “meals” and “fasting”. The consumed olive oil provided a better explanation of the pharmacokinetic inter-occasion variability than the meal taken. This suggests that the fat taken could be the main factor of the PK alteration due to the meal taken. The coefficient measuring the effect of consumed olive oil on V1 was $\beta_{intake}=1.15$; V1 was increased to 215% with the consumption of olive oil. Neither the meal, nor olive oil was associated with other pharmacokinetic primary parameters. Between the two occasions “meals” and “fasting”, the constant rate of elimination (k_{10}) and the ratio AUC_{12hr}/D had decreased significantly from 53.5% ($P= 0.0005$) and 14.6% ($P= 0.0024$) when the meals were administered, respectively.

Therapeutic drug monitoring usually permits an optimization of blood concentration of CNI. The usage of population pharmacokinetic allows the completion of this approach by individualizing dosages taking into consideration each patient's proper characteristics.

Key words: calcineurin inhibitor, therapeutic monitoring, population pharmacokinetic(PPK).