

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

MODELISATION PHARMACOCINETIQUE DE LA CICLOSPORINE
PAR APPROCHE EN POPULATION CHEZ LES TRANSPLANTES
RENAUX

Soutenue publiquement le : 30/juin/2025

Présentée et soutenu par :

Encadrant : Dr REDOUANE Hibat errahmane

MEDJEBAR Fatima

HABBACHE Sarra

FETHA Rania

Jury d'évaluation :

Président du jury : Pr ABDENNOUR Sara MCA en Toxicologie

Examineurs : Dr YAMOUN Assia MCB en Toxicologie

Examineurs : Dr TALHI Asma Spécialiste en Pharmacologie

2024/2025

Année Universitaire 2017/2018

الصيدلي

أقسم بالله العظيم

أمام أساتذة الكلية، مستشاري نظام الصيدلة، وأمام زملائي.
أن أشرف الذين أطروني في هذا الميدان، وأن أشهد - مع اعترافاتي - أن أبقي
وفيا لمن علّموني.

أن أمارس مهنتي خدمة للصحة العمومية، و ألا أحترم فقط التشريع الساري
المفعول بل حتى مبادئ الشرف و النزاهة و الإستقامة.

أن لا أنسى مسؤولياتي و واجبي اتجاه المريض و كرامته الإنسانية.
أن لا أسمح في كل حال من الأحوال استغلال عملي و معارفي و مكانتي
للاخلال بالأخلاق الفاضلة.

فليمنحني الناس ثقتهم و تقديرهم - إن كنت وفيا بعهودي- وليتجاوزوا عن
خطئي إن أخللت بشيء منها.

" والله على ما أقول شهيد "

SERMENT DE GALIEN

**JE JURE, EN PRÉSENCE DES MAÎTRES DE LA FACULTÉ, DES CONSEILLERS DE
L'ORDRE DES PHARMACIENS ET DE MES CONDISEIPLES.**

**D'HONORER CEUX QUI M'ONT INSTRUIT DANS LES PRÉCEPTES DE MON
ART ET DE LEUR TÉMOIGNER MA RECONNAISSANCE EN RESTANT
FIDÈLE À LEUR ENSEIGNEMENT.**

**D'EXERCER, DANS L'INTÉRÊT DE LA SANTÉ PUBLIQUE, MA
PROFESSION AVEC CONSCIENCE ET DE RESPECTER NON SEULEMENT LA
LÉGISLATION EN VIGUEUR MAIS AUSSI LES RÈGLES DE L'HONNEUR DE
LA PROBITÉ ET DU DÉSINTÉRESSEMENT.**

**DE NE JAMAIS OUBLIER MA RESPONSABILITÉ ET MES DEVOIRS ENVERS
LE MALADE ET SA DIGNITÉ HUMAINE, DE RESPECTER LE
SECRET PROFESSIONNEL.**

**EN AUCUN CAS, JE NE CONSENTIRAI À UTILISER MES CONNAISSANCES ET
MON ÉTAT POUR CORROMPRE LES MŒURS ET FAVORISER DES ACTES
CRIMINELS.**

**QUE LES HOMMES M'ACCORDENT LEUR ESTIME SI JE SUIS FIDÈLE À MES
PROMESSES.**

**QUE JE SOIS COUVERT D'OPPROBRE ET MÉPRISE DE MES CONFRÈRES SI J'Y
MANQUE.**

Résumé

Objectif

Développer un modèle PK (PK) de population pour les patients Algériens issu de greffe rénale sous traitement par CsA (CsA) qui pourrait être appliqué au suivi thérapeutique pharmacologique.

Patients et Méthodes

Un recrutement prospectif de 55 patients de transplantés rénaux sous CsA par voie orale avec une posologie moyenne de 175 mg répartie sur deux fois par jour. L'estimation des paramètres PK a été réalisée par le logiciel Monolix® 2024R1 avec SAEM (Stochastic Approximation Expectation-Maximization) comme algorithme d'estimation des paramètres.

Resultats

Un modèle mono-compartmental avec une absorption d'ordre 1 et une élimination linéaire a été utilisée comme modèle PK. La constante d'absorption (k_a) a été fixée à 1 h^{-1} . Le volume de distribution moyen était de 82.61 L avec une erreur standard relative (RSE) 8.49% et la clairance apparente (CL) était de 16.08L/h (RSE 5.86 %). Les estimations de la variabilité interindividuelle des paramètres PK étaient de 0,37, 0,11 et 0.17 pour la K_a , le V et la CL respectivement. L'analyse des covariables avait identifié les triglycérides (TG) comme un facteur individuel influençant la CL de la CsA. La capacité prédictive du modèle de population s'est avérée efficace. Une formule pour adaptation posologique a été proposée tout en prenant en considération la covariable identifiée.

Conclusion

Un modèle PK de population a été développé pour estimer raisonnablement le V_d et la CL de la CsA chez les patients. Par conséquent il peut être utilisé pour individualiser les doses de CsA afin d'atteindre rapidement et adéquatement les concentrations sanguines cibles

Abstract

Aim

Development of a population pharmacokinetic (PK) model for Algerian kidney transplant recipients treated with ciclosporin A (CsA), with the aim of applying it to pharmacological therapeutic drug monitoring.

Patients and Methods

A prospective study was conducted involving 55 renal transplant patients receiving oral CsA, with an average daily dose of 175 mg divided into two doses. PK parameter estimation was performed using Monolix® 2024R1 software with the SAEM (Stochastic Approximation Expectation-Maximization) algorithm.

Results

A one-compartment model with first-order absorption and linear elimination was used as the PK model. The absorption constant (K_a) was fixed at 1 h^{-1} . The estimated mean volume of distribution (V_d) was 82.61 L (RSE 8.49%), and the apparent clearance (CL) was 16.08 L/h (RSE 5.86%). Inter-individual variability for K_a , V_d , and CL was estimated at 0.37, 0.11, and 0.17, respectively. Covariate analysis identified triglycerides (TG) as an individual factor significantly influencing CsA clearance. The predictive performance of the population model was found to be satisfactory. A dose adjustment formula was proposed, taking into account the identified covariate.

Conclusion

A population pharmacokinetic model was successfully developed to reasonably estimate V_d and CL of CsA in renal transplant patients. This model can be used to individualize CsA dosing in order to rapidly and effectively achieve target blood concentrations, improving both the safety and efficacy of therapy.