



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1
FACULTE DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE LYON-SUD
CHARLES-MERIEUX**

Année 2019

N°82

**Exposition au tacrolimus après transplantation
pour maladie du foie liée à l'alcool : impact sur les
complications à long terme**

*Tacrolimus exposure after liver transplantation for alcohol-related liver disease:
impact on complications*

THESE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1

Et soutenue publiquement le 23 Avril 2019

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

Franck-Nicolas BARDOU

Né le 29 Janvier 1991

A Evry (91)

Sous la direction du Professeur DUMORTIER Jérôme

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

2018-2019

Président de l'Université

Frédéric FLEURY

Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales

Pierre COCHAT

Directeur Général des Services

Damien VERHAEGUE

SECTEUR SANTE

UFR DE MEDECINE LYON EST

Doyen : Gilles RODE

UFR DE MEDECINE ET DE MAIEUTIQUE

LYON SUD - CHARLES MERIEUX

Doyen : Carole BURILLON

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ET BIOLOGIQUES (ISPB)

Directeur : Christine INCIGUERRA

UFR D'ODONTOLOGIE

Doyen : Dominique SEUX

INSTITUT DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE

READAPTATION (ISTR)

Directeur : Xavier PERROT

DEPARTEMENT DE FORMATION ET CENTRE

DE RECHERCHE EN BIOLOGIE HUMAINE

Directeur : Anne-Marie SCHOTT

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

UFR DE SCIENCES ET TECHNOLOGIES

Directeur : Fabien DE MARCHI

UFR DE SCIENCES ET TECHNIQUES DES
ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES (STAPS)

Directeur : Yannick VANPOULLE

POLYTECH LYON

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T. LYON 1

Directeur : Christophe VITON

INSTITUT DES SCIENCES FINANCIERES
ET ASSURANCES (ISFA)

Directeur : Nicolas LEBOISNE

OBSERVATOIRE DE LYON

Directeur : Isabelle DANIEL

ECOLE SUPERIEUR DU PROFESSORAT
ET DE L'EDUCATION (ESPE)

Directeur Alain MOUGNIOTTE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle)

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive
BONNEFOY Marc	Médecine Interne, option Gériatrie
BERGERET Alain	Médecine et Santé du Travail
BROUSSOLLE Emmanuel	Neurologie
BURILLON-LEYNAUD Carole	Ophtalmologie
CHIDIAC Christian	Maladies infectieuses ; Tropicales
FLOURIE Bernard	Gastroentérologie ; Hépatologie
FOUQUE Denis	Néphrologie
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie
GILLY François-Noël	Chirurgie générale
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale
GUEUGNIAUD Pierre-Yves	Anesthésiologie et Réanimation urgence
LAVILLE Martine	Nutrition - Endocrinologie
LAVILLE Maurice	Thérapeutique - Néphrologie
LINA Gérard	Bactériologie
MALICIER Daniel	Médecine Légale et Droit de la santé
MION François	Physiologie
MORNEX Françoise	Cancérologie ; Radiothérapie
MOURIQUAND Pierre	Chirurgie infantile
NICOLAS Jean-François	Immunologie
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale

RODRIGUEZ-LAFRASSE Claire	Biochimie et Biologie moléculaire
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion
SIMON Chantal	Nutrition
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies métaboliques
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie
TRILLET-LENOIR Véronique	Cancérologie ; Radiothérapie
VALETTE Pierre Jean	Radiologie et imagerie médicale
VIGHETTO Alain	Neurologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence
ANDRE Patrice	Bactériologie – Virologie
BERARD Frédéric	Immunologie
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CERUSE Philippe	O.R.L
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FARHAT Fadi	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
GIAMMARILE Francesco	Biophysique et Médecine nucléaire
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie

KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique
LANTELME Pierre	Cardiologie
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale
LONG Anne	Médecine vasculaire
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation
PAPAREL Philippe	Urologie
PEYRON François	Parasitologie et Mycologie
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie
POUTEIL-NOBLE Claire	Néphrologie
PRACROS J. Pierre	Radiologie et Imagerie médicale
RIOUFFOL Gilles	Cardiologie
RUFFION Alain	Urologie
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
SANLAVILLE Damien	Génétique
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique
THOBOIS Stéphane	Neurologie
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie
BELOT Alexandre	Pédiatrie
BOHE Julien	Réanimation urgence
BREVET-QUINZIN Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
CHO Tae-hee	Neurologie
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile
COTTE Eddy	Chirurgie générale
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie
COURAUD Sébastien	Pneumologie
DALLE Stéphane	Dermatologie
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
FRANCO Patricia	Physiologie - Pédiatrie
GHESQUIERES Hervé	Hématologie
GILLET Pierre-Germain	Biologie Cell.
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique.,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale
PIALAT Jean-Baptiste	Radiologie et Imagerie médicale

REIX Philippe	Pédiatrie -
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence
THAI-VAN Hung	Physiologies - ORL
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologie pathologiques
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire
WALLON Martine	Parasitologie mycologie
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie
YOU Benoît	Cancérologie

PROFESSEUR ASSOCIE sur Contingent National

PIERRE Bernard	Cardiologie
----------------	-------------

PROFESSEURS - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy
ERPELDINGER Sylvie

PROFESSEUR ASSOCIE - MEDECINE GENERALE

DUPRAZ Christian
PERDRIX Corinne

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

ARDAIL Dominique	Biochimie et Biologie moléculaire
CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques
LORNAGE-SANTAMARIA Jacqueline	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
MASSIGNON Denis	Hématologie – Transfusion
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène .hospitalière.
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie
DECAUSSIN-PETRUCCI Myriam	Anatomie et cytologie pathologiques
DESESTRET Virginie	Cytologie – Histologie
FRIGGERI Arnaud	Anesthésiologie
DUMITRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie
GISCARD D'ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire
PERROT Xavier	Physiologie - Neurologie
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire
RASIGADE Jean-Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière

NOSBAUM ép ROSSIGNOL Audrey	Immunologie
SUJOBERT Pierre	Hématologie - Transfusion
VALOUR Florent	Mal infect.
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique
DEMILY Caroline	Psy-Adultes
HALFON DOMENECH Carine	Pédiatrie
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne - Gériatrie
KOPPE Laetitia	Néphrologie
PETER DEREK	Physiologie - Neurologie
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique
RAMIERE Christophe	Bactériologie-virologie
SKANJETI Andréa	Biophysique. Médecine nucléaire.
SUBTIL Fabien	Bio statistiques
VISTE Anthony	Anatomie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

SUPPER Irène

PROFESSEURS EMERITES

Les Professeurs émérites peuvent participer à des jurys de thèse ou d'habilitation. Ils ne peuvent pas être président du jury.

ANNAT Guy	Physiologie
BERLAND Michel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale
CAILLOT Jean Louis	Chirurgie générale
CARRET Jean-Paul	Chirurgie Orthopédique
ECOCHARD René	Bio-statistiques
FLANDROIS Jean-Pierre	Bactériologie – Virologie; Hygiène hospitalière
DUBOIS Jean-Pierre	Médecine générale
LLORCA Guy	Thérapeutique
MATILLON Yves	Epidémiologie, Economie Santé et Prévention
PACHECO Yves	Pneumologie
PEIX Jean-Louis	Chirurgie Générale
SAMARUT Jacques	Biochimie et Biologie moléculaire
TEBIB Jacques	Rhumatologie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

REMERCIEMENTS :

A mon jury de thèse :

Au Professeur Jérôme DUMORTIER :

Un grand merci pour avoir accepté de présider ma thèse et de m'avoir guidé dans ce long et fastidieux travail. Votre disponibilité, et votre réactivité à répondre à mes nombreuses sollicitations ont été un énorme atout, m'ayant permis d'avancer au mieux dans mon travail, et je vous en remercie. Vos connaissances et vos conseils resteront un élément marquant et vous avez su transmettre votre amour de l'hépatologie ! Je vous témoigne ma profonde gratitude ainsi que mon plus profond respect.

Au Professeur Olivier BOILLLOT :

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et de juger ce travail, je vous en suis reconnaissant. Votre expertise et votre expérience dans le domaine de la transplantation hépatique me rendent admiratif. Je vous témoigne ma gratitude ainsi que mon plus profond respect.

Au Professeur Stéphane NANCEY :

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury et de juger ce travail. Mon passage dans votre service en second semestre reste un événement très marquant et je vous remercie pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmis. Je vous témoigne ma gratitude ainsi que mon plus profond respect.

Au Professeur Thomas WALTER :

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail en acceptant de participer à ce jury. Veuillez accepter le témoignage de mon respect pour vos connaissances et votre soutien envers les internes qui est remarquable. Je vous témoigne ma gratitude ainsi que mon plus profond respect.

Au Docteur Thierry FONTANGES :

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury. Ma formation dans votre service a été une expérience enrichissante à la fois sur le plan professionnel mais aussi humain. J'ai beaucoup apprécié travailler en votre compagnie dans la bonne humeur. Je vous remercie pour le partage de vos connaissances en hépatologie et en endoscopie. Je vous témoigne ma gratitude ainsi que mon plus profond respect.

Aux équipes médicales avec lesquelles j'ai travaillé :

Au **Dr Olivier GUILLAUD** pour sa grande contribution à la réalisation de la partie statistique de ce travail, merci.

A l'équipe de Lyon Sud :

Merci pour votre accueil dans le service, vos enseignements et partages de connaissances, surtout dans le domaine des MICI. Mon passage dans ce service a surtout été l'acquisition d'une autonomie et une rencontre avec une équipe paramédicale très sympathique et dynamique que je salue ! Je tiens à remercier les **Pr NANCEY, Dr CHAUVENET, Dr BOYER** et le **Dr BOSCHETTI** pour leur bonne humeur et leurs enseignements qui me servent encore aujourd'hui.

A l'équipe de HEH :

Un grand merci aux **Pr PONCHON, Pr SAURIN et Pr DUMORTIER** pour votre enseignement. Deux semestres passés dans votre service qui ont été la véritable découverte de l'endoscopie et son vaste domaine. Un enseignement à l'image de la compétence de ce service. Un grand merci surtout à Jérôme, Isabelle et Mathieu pour vos enseignements en endoscopie. Un grand merci aussi à Aurélien pour sa gentillesse et le partage de ses compétences en proctologie. A l'équipe de L1 et E4, un grand merci pour toutes ces pauses café passées en votre compagnie, à cette équipe en or qui me motivait le matin à aller travailler, à ces belles personnalités qui la composent.

Mathieu Pioche : Chapeau, être brillant et pédagogue à la fois, qualités qui font de toi l'une des personnes les plus marquantes de mon internat ! Merci pour tous ces enseignements et le partage de l'amour de l'endoscopie ! Je garde en mémoire nombreux de tes conseils !

A l'équipe du CHAL :

Un grand merci de m'avoir accueilli dans ce service qui m'a ouvert les yeux sur quel médecin je voulais devenir ! Une très belle équipe avec laquelle j'ai pris énormément de plaisir de travailler ! Vous m'avez prouvé qu'on pouvait allier travail à l'hôpital, qualité de vie et vie de famille ! Merci pour m'avoir appris autant en endoscopie ! Merci à cette équipe médicale mais aussi paramédicale en or qui me donne envie de revenir travailler avec vous, même si c'est loin !

Au **Dr LOCATELLI** : Mon Senseï ! Merci, encore merci pour ton enseignement en endoscopie et de m'avoir fait découvrir les joies du KT biliaire ! Tes fonds d'écrans déjantés et ton amour de la Savoie (ah non pardon, « La Haute Savoie ») resteront des souvenirs indélébiles. La SAVOIE FORTE !

A l'équipe de Bourgoin Jallieu :

Que de belles personnalités dans ce service ! Un enseignement et des compétences au top. Ce semestre a été très précieux pour moi et reste l'un des meilleurs souvenirs de mon internat. Votre entente et votre bonne humeur ont fait de ce service un lieu très convivial ! Encore merci à Claire, Stéphane et Camille pour le temps passé avec vous, surtout au bloc, et tout ce que vous m'avez appris en endoscopie ! Petite dédicace de Mickael au **Dr BRULET** pour vous remercier de votre joie de vivre légendaire et pour vos goûts musicaux ! Les salades aux ravioles du Gusto me manquent !

Et une mention spéciale pour ceux et celles des équipes paramédicales avec qui j'ai eu la chance de travailler : **Marion, Magalie, Chaïma, Sabrina, Hasna, Marine, Charlène, Samantha, Floriane, Cécile, Laurine, Alexandra, Jody** etc ... !

A mes chers et tendres co-internes :

Pour cette promo de fou avec qui j'ai partagé ces 4 années, merci pour cette bonne entente entre nous, si précieuse, et nos moments partagés tous ensemble !

Caroline : La seule avec qui je n'ai malheureusement pas partagé de stage mais une personne nous rapproche tous les 2 😊

Yasmina : Energique, pétillante, la petite pépite de notre promo !

Michel : Un phénomène, un grimpeur, le roi du back flip, merci de m'avoir fait découvrir le Trampo-parc, c'était magique !

Gaspard : L'image typique du lyonnais à qui tout réussit ! Celui qu'on doit prévenir un an à l'avance pour booker une soirée en sa compagnie ! Mon futur co-chef pour 1 an et demi à HEH.

Chloé : Ça a débuté comme chien et chat avec toi mais ton humour décapant aura su convaincre mon cœur mais pas celui de mon radiateur qui en garde encore la trace aujourd'hui !

Sanaa : Ah cette joie de vivre inébranlable ! Merci pour tes sourires et transmettre ta bonne humeur autour de toi ! Rentre vite de Martinique !

A mes amis :

Aux copains du CHAL :

Pour ce merveilleux semestre haut savoyard passé avec vous, pour ces soirées phénoménales, ces sessions escalade, ski, randonnée, les pauses ping-pong et jeux de société, aux bonnes bouffes ... : Un grand merci et à vous, je vous aime !

Aux copains de Valence :

A toutes ces nouvelles rencontres durant ce dernier semestre qui n'aura pas été facile pour moi, merci de m'avoir bien fait rire et danser ! Et Thomas, merci pour ton humour vaseux qui trouvera toujours un bon public auprès de moi !

Vincent & Ségo : Merci pour votre grande gentillesse qui font de vous de précieux amis ! Hâte de pouvoir partager plus de moment avec vous, et mieux connaître Antoine. Et si possible échanger à nouveau quelques volants avec Vincent !

A Louis, pour la découverte de la vie nocturne lyonnaise.

A Kathy et Stéphane, à tous ces moments partagés pendant l'externat, ces soirées révisions devant la bonne bouffe que tu préparais Stéphane, et tous les restaurants asiatiques découverts ensemble ! Chinatown n'a plus de secret pour moi maintenant !

A Monpierre et Amine, à tous ces souvenirs impérissables, à ces longs débats politiques, à ces discussions sociétales à n'en plus finir, à toutes ces vacances passées ensemble, à ces parties de jeux endiablés qui durent 4h au lieu d'une annoncée.

A Laetitia, à ces longues heures passées ensemble sur les bancs de la P1, à ces soirées films d'horreur, promis un jour j'arriverai à te faire prendre le RER D.

A PH, pour ta bonne humeur et la dimension spirituelle que tu as apporté dans ma vie.

A Antoine, mon plus vieil ami, connu dès la maternelle, même si tu es loin maintenant (en Espagne), merci d'avoir été là pendant toutes ces années !

A Marine, pour toutes ces soirées sushis à regarder ces émissions bidons à la télé =)

A Magali, ma chouchou de Lyon Sud ! A toutes ces défaites et victoires au badminton, à ces soirées grimpes, à ta bonne humeur et à ta joie de vivre, merci ! A très bientôt pour une binouze ou une sortie canyon !

A Hélène, à ma meilleure co-interne et ma superbe amie, merci pour toutes ces années de rigolade et de soutien ! Hâte de partager encore ces moments précieux et de venir bosser avec toi à Valence, et surtout randonner dans la Drôme !

Au SCV, à ces moments de détente sportives ou non, une belle découverte, un club avec des membres en or qui aiment la nature et la belle vie ! A tous ces apéros à la Chartreuse ou au Génépi, à ces longues marches jusqu'au Trou Doucement ! A bientôt pour un prochain week-end sous terre !

Et à tous les autres, que je n'ai pas cité, mais qui m'ont soutenu pendant ces dures années, un grand merci !

A ma famille :

Un grand merci à toi **Maman**, pour ton amour et ton soutien inconditionnel, qui m'a permis de mener ces études jusqu'au bout. Merci d'avoir été là dans les moments difficiles et d'avoir toujours réussi à me faire surmonter les épreuves.

A Christophe, merci.

A Rémy, à toutes ces années passées à jouer quand on était petits, à ton expertise informatique m'ayant sauvé la mise plus d'une fois, à tous ces moments passés ensemble, merci !

A K, à ma grande sœur partie vivre si loin et maintenant partie barouder à travers le monde, une passion que nous partageons ! Hâte de te retrouver en famille au Mexique et d'entendre toutes les aventures que tu auras vécu !

A Elsa :

Merci de m'avoir épaulé chaque jour et d'avoir été mon soutien moral infaillible durant ces années. Notre voyage de 5 mois ensemble aura été la plus belle expérience de ma vie. Je te remercie de partager ma vie chaque jour.

COMPOSITION DU JURY

Monsieur le Professeur Jérôme DUMORTIER

Monsieur le Professeur Olivier BOILLOT

Monsieur le Professeur Stéphane NANCEY

Monsieur le Professeur Thomas WALTER

Monsieur le Docteur Thierry FONTANGES

Préambule :

Depuis le milieu des années 80, la transplantation hépatique est devenue un traitement efficace dans la prise en charge des maladies du foie en phase terminale, y compris les maladies du foie liées à l'alcool (MFA). Au fil des ans, le nombre de transplantations hépatiques a considérablement augmenté et on compte aujourd'hui plus de 10 000 greffés du foie en France. Au cours des 30 dernières années, on a pu observer une meilleure survie des greffons et des patients grâce au développement et l'amélioration apportés aux techniques chirurgicales mais aussi par le développement de nouveaux médicaments et stratégies d'immunosuppression. Le tacrolimus (Tac), un inhibiteur de la calcineurine, a remplacé la ciclosporine dès la fin des années 90 en tant que pierre angulaire du régime immunosuppresseur chez les transplantés hépatiques, en raison de sa plus grande capacité à prévenir le rejet cellulaire aigu. Néanmoins, son utilisation à long terme est associée à un risque non négligeable de survenue d'effets indésirables dose-dépendants, notamment l'apparition de cancer, d'insuffisance rénale, d'hyperlipidémie, de diabète sucré, d'hypertension artérielle et de maladies cardiovasculaires.

Du fait de l'existence d'une forte variabilité pharmacocinétique intra et inter individuelle, une surveillance thérapeutique étroite du taux résiduel du tacrolimus est utilisée pour ajuster la posologie afin de fournir à la fois une immunosuppression efficace et de prévenir le risque de toxicité. Ces dernières années, de multiples études ont prouvé l'intérêt de stratégies d'épargne du tacrolimus afin d'améliorer la survie des patients sans augmentation du risque de rejet.

L'exposition au Tac peut être évaluée de différentes manières chez les greffés. Dans la pratique quotidienne, le dosage du taux résiduel est utilisé pour adapter les doses du tacrolimus.

Il a été suggéré que la concentration moyenne globale que l'on peut calculer à partir de ces taux résiduels sur une période donnée pourrait avoir un impact significatif sur le développement d'une insuffisance rénale et le risque de cancer de novo.

Récemment, le statut métaboliseur rapide/lent du tacrolimus a été défini par le calcul du ratio concentration sanguine de tacrolimus divisée par la dose quotidienne. Il a été suggéré que les métaboliseurs rapides pourraient développer une insuffisance rénale plus fréquemment que les métaboliseurs lents. L'évaluation sur la survenue d'autres événements indésirables liée au tacrolimus n'a pas encore été étudié.

En France, la MFA avec ou sans carcinome hépatocellulaire est l'une des principales indications pour la transplantation. Dans cette population spécifique, la consommation antérieure ou persistante de tabac / alcool a été associée à un risque considérablement plus élevé de développer plusieurs tumeurs malignes et en particulier des cancers du tractus aéro-digestif supérieur. De plus, la consommation chronique d'alcool est associée à un risque plus élevé de développer des maladies cardiovasculaires et infectieuses.

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'impact de l'exposition au tacrolimus au cours de la première année suivant la transplantation hépatique pour MFA sur les complications à court et à long terme.

Table des matières :

Article :

ABSTRACT	p22
INTRODUCTION	p23
PATIENTS AND METHODS	p24
RESULTS	p27
DISCUSSION	p48
REFERENCES	p51

LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX

TABLES :

Table 1: Characteristics of the study population (n=251)

Table 2: Immunosuppressive drugs used after LT in the study population (n=251)

Table 3: Tac trough blood concentration and complications after LT

Table 4: Overall mean tacrolimus concentration and complications after LT

Table 5: Fast/slow metabolizers status and complications after LT

Table 6: Fast/slow metabolizers status and renal function after LT

FIGURES:

Figure 1: Study enrollment

Figure 2: eGFR before and after LT

Figure 3: Tac trough blood concentration and overall mean Tac concentration

Figure 4: C/D ratio: median and distribution

**Tacrolimus exposure after liver transplantation for alcohol-related liver disease:
impact on complications**

Franck-Nicolas Bardou (1), Olivier Guillaud (1), Domitille Erard-Poinsot (1),
Christine Chambon-Augoyard (1), Elsa Thimonier (1), Mélanie Vallin (1),
Olivier Boillot (1,2), Jérôme Dumortier (1,2).

(1) Fédération des Spécialités Digestives, Hôpital Edouard Herriot, Hospices Civils de Lyon,
Lyon, France;

(2) Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France.

Contact information for correspondence:

Jérôme Dumortier,
Pavillon L,
Hôpital Edouard Herriot,
69437 Lyon Cedex 03
Tel: +33 472110111,
Fax: +33 472110147,
jerome.dumortier@chu-lyon.fr

Electronic word count: manuscript = words, abstract = 257 words

Number of figures and tables: figures = 4, tables = 6

List of abbreviations:

ALD: Alcohol-related liver disease; LT: Liver transplantation; Tac: Tacrolimus
CNI: calcineurin inhibitor; HCC: hepatocellular carcinoma; MMF: mycophenolate mofetil; EVR: everolimus; ACR: acute cellular rejection

Keywords: Liver transplantation; alcohol-related cirrhosis;

Conflict of interest and financial support:

This study was not funded from any grant. Authors have no conflict of interest to declare.

Authors' contribution:

Jérôme Dumortier had the idea of the project and participated in analysis and interpretation of data.

Franck-Nicolas Bardou, Domitille Erard-Poinsot, Elsa Thimonier, Mélanie Vallin and Jérôme Dumortier collected the data.

Olivier Guillaud performed statistical analysis of data and participated in interpretation of data.

Franck-Nicolas Bardou and Jérôme Dumortier participated in writing of the manuscript.

Olivier Guillaud, Christine Chambon-Augoyard, Olivier Boillot and Jérôme Dumortier were involved in clinical management and selection of the patients.

All authors approved the final version of the manuscript

Abstract

Alcohol-related liver disease (ALD) is one of the main indications for liver transplantation (LT). For 20 years, tacrolimus (Tac) is the cornerstone immunosuppressive drug used after LT and is very efficient for the prevention of rejection. Nevertheless, the major drawback of long-term use of Tac is the risk for developing dose-dependent adverse effects. The aim of the present study was to assess the impact of Tac exposure (trough concentrations and concentration/dose (C/D) ratio) during the first year after LT, on short- and long-term complications after LT for ALD. All patients who underwent a LT for ALD at Lyon Edouard Herriot Hospital from October 1990 to September 2010, and who were treated with Tac for at least one year after LT, were analyzed. The study population consisted in 251 patients, mean age 53.4+/-7.3 years, and followed during 11.6+/-4.8 years. Post-LT complications included severe infectious events (44.6%), malignancies (41.4%), arterial hypertension (49.4%) dyslipidemia (44.2%), diabetes (18.7%) and cardiovascular events (15.5%). De novo hypertension, cardiovascular event, CMV infection, non-melanoma skin cancers and HCC recurrence after transplantation were significantly associated with higher Tac trough blood concentration. In addition, fast Tac metabolizers (defined as C/D<1.8) had significantly more impaired renal function at 1, 5, and 10 years and more cardiovascular events, PTLT, diabetes and hypertension than slow metabolizers. In conclusion, our results strongly support that, in addition to blood trough concentrations, Tac metabolism, as estimated by the simple C/D ratio, could be an efficient parameter in daily practice to identify LT patients at risk to develop long term general complications of Tac.

INTRODUCTION

Since the mid 80's, since cyclosporine became available, liver transplantation (LT) became the effective treatment of end-stage liver diseases, including alcohol-related liver disease (ALD)(1). Over the years, the number of LT increased considerably and nowadays there are more than 10,000 recipients of a liver graft in France. During the past 30 years, several improvements were made in surgical techniques and postoperative management, allowing a better survival of both grafts and patients. This includes the development of new immunosuppressive drugs and strategies. In particular, tacrolimus (Tac), a calcineurin inhibitor (CNI), replaced cyclosporine in the late 90's, as the cornerstone of immunosuppressive regimen for LT recipients, because of its higher ability to prevent acute cellular rejection (ACR)(2). Nevertheless, the major drawback of long-term use of Tac is the risk for developing dose-dependent adverse effects, including malignancies, renal failure, hyperlipidemia, diabetes mellitus, arterial hypertension and cardiovascular diseases (3-7).

Tac pharmacokinetics is characterized by a high inter- and intra-patient variability; therefore, therapeutic drug monitoring is used to adjust the dosage in order to provide an effective immunosuppression and prevent toxicity (8). New strategies have emerged to reduce doses of Tac ("minimizing tacrolimus strategy") (9-11). The exposure to Tac can be evaluated from different ways in transplant recipients. In daily practice, trough blood concentration is used to adapt Tac doses. Therefore, overall mean blood concentration of Tac (for a defined period of time) can be used as an estimation of Tac exposure, and it has been suggested that this could have a significant impact on renal impairment and risk of *de novo* malignancies (12). Recently, Tac metabolism rate has been defined as the Tac blood concentration (C) divided by the daily dose of Tac (D). This C/D ratio leads to separate fast- and low-Tac metabolizers, and it has been suggested that fast-metabolizers could develop more frequently renal impairment than slow-metabolizers (13, 14). The impact on other Tac-related adverse events has not been investigated yet.

In France, ALD (with or without hepatocellular carcinoma (HCC)) is the main indication for LT(7). In this specific population, past or persistent tobacco/alcohol intake has been linked with a dramatic higher risk of developing several malignancies (7, 15), especially cancers of the upper aerodigestive tract. Moreover chronic alcohol consumption is associated in higher risk of developing cardiovascular (16, 17) and infectious diseases (18). The aim of the present retrospective study was to assess the impact of Tac exposure during the first year after LT, on short- and long-term complications after LT for ALD.

METHODS

Study population

Since October 1990, we set up a prospective database in our medical center with the aim of generating detailed survival data. The present retrospective study included all adult patients who were transplanted for ALD (with or without HCC), from October 1990 to September 2010 at Edouard Herriot Hospital, Lyon, France, and who received Tac, beginning during the first 10 days following LT and maintained for more than one year. Steroids, azathioprine, mycophenolate mofetil (MMF), or everolimus (EVR) were either administered as a part of initial triple immunosuppressive regimen or introduced during follow-up as maintenance immunosuppressive agents. Patients receiving combined kidney, heart or lung transplantation were not included.

Figure 1 illustrates the study enrollment. Four hundred and eight patients were transplanted for ALD. Were excluded 41 patients because they did not receive Tac as initial immunosuppressive therapy, 3 patients who received multi-organ transplant, 22 patients who died early (less than a year after LT), and 28 patients because alcohol was associated with another cause of liver disease (mainly HCV infection). On the 314 patients treated with Tac, 24 patients were exposed less than one year and 32 did not received Tac during the first month after LT. Finally, we excluded 7 patients who were lost to follow up and the study population consisted in 251 patients.

The aim of the study was to assess the impact of Tac exposure, during the first year after LT, on short- and long-term complications after LT for ALD.

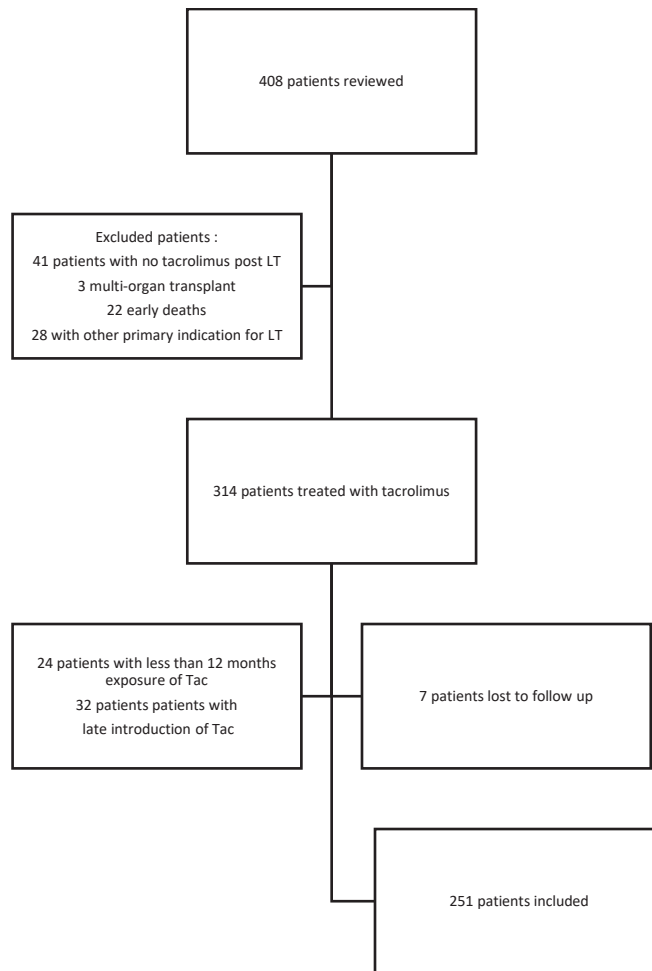


Figure 1: study enrollment

Clinical and biological data collection

Data collection was based on written medical records and digital information, thereby providing a record of medical history of the patients. Recorded clinical data included: gender, age at LT, body mass index (BMI) at LT, Child-Pugh class at LT, MELD score (retrospectively calculated from our data base for all the patients since 1997) at LT, presence of HCC at LT, initial immunosuppressive regimen after LT, smoking (defined as never, current, or past – in case of cessation of smoking before LT), alcohol relapse, occurrence of severe infections (requiring hospital stay and including CMV infections, and classified as early post-operative infection during the first month after LT, late post-operative infection between one and 6 months after LT or late infection after 6 months after LT), *de novo* post-LT malignancies (cases reported in the first 6 months following LT were excluded because it can be strongly assumed that were probably present at the time of transplantation and undiagnosed), HCC recurrence, diabetes, dyslipidemia, hypertension, and cardiovascular events (CVE). Severe hypertension was defined as hypertension needing 3 or more antihypertensive drugs to be controlled.

Cardiovascular event included were stroke, peripheral arterial disease (usually obliterative arterial disease of the lower limb or carotid stenosis) and coronary heart disease.

We separated cancer in several categories: all *de novo* malignancies, upper aerodigestive tract cancers, HCC recurrence, non-melanoma skin cancers, and PTLD.

Renal function was assessed at time of LT, and at 1 month, 6 months, 12 months, 5 years and 10 years after LT. It was estimated by calculating the glomerular functional rate (eGFR) using the MDRD (modification of diet in renal disease) formula.

$$[186 \times (\text{creatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0.0113)^{-1.154} \times \text{age}^{-0.203}] \times 0.742 \text{ if a woman}$$

Patients were categorized depending on the eGFR as follows:

- Mild renal impairment: eGFR= 60-90 mL/min
- Moderate renal impairment: eGFR= 30-60 mL/min
- Severe renal impairment: eGFR<30 mL/min

Exposure to tacrolimus

After LT, Tac was routinely monitored using the Tac trough blood concentration (ng/mL). Doses adaptations were made depending on several criteria including occurrence of rejection episodes, renal failure, infections or depending on the comorbidities of patients.

We collected Tac trough blood concentrations at different time points: day 3 (D3), D7, D14, D30, then at month 2 (M2), M3, M4, M5, M6, M7, M8, M9, M10, M11, M12, M15, M18, and then every year following LT.

We also estimated the mean exposition by calculating the overall mean concentration of Tac during the 1st, 3rd, 6th and 12th months after LT for each patient, using the trapezoidal method as described by Vivarelli (19).

Daily doses of Tac were recorded at 1, 3 and 6 months, and at the end of the first year after LT. Tac metabolism rate was determined by dividing the Tac blood trough concentration (C) by the corresponding daily Tac dose (D), at M1, M3, M6 and M12.

$$C/D \text{ ratio } (ng/mL \times 1/mg) = \frac{\text{blood Tac trough concentration (ng/mL)}}{\text{daily Tac dose (mg)}}$$

Statistical analysis

The main clinical parameters of the patient were determined using mean and median for quantitative variable (for age, time from LT to diagnosis cancer or cardiovascular event or severe infectious episodes, eGFR, Tac blood concentration, weight) and frequencies and percentages for qualitative variable (for the incidence of diabetes, hypertension, dyslipidemia, alcohol consumption, tobacco consumption, severe infectious events and such).

Shapiro-Wilk test was used to assess whether the distribution of each data was normal. If so, T student t test was used to compare the data and if not, we used the Mann-Whitney U test. To evaluate the independence between 2 variables, chi-square was used. All the analyses were performed using the SPSS software, version 13.0 (IBM, Armonk, NY) and p-values under 0.05 were considered significant.

RESULTS

Study population and post-LT complications

Table 1: Characteristics of the study population (n=251)

Characteristics		N (%) or median
Sex (male/female, n)	193 / 58	76.9% / 23.1%
Age at the time of LT (year, mean±SD)	53.4±7.3	53.5
HCC (n)	75	29.9%
eGFR before LT (mL/min/1,73m ² , mean±SD)	91.6±28.1	89.7
Follow-up time (year, mean±SD)	11.6±4.8	12.0
Alive 5 years after LT (n)	233	92.8%
Alive 10 years after LT (n)	170	67.7%
Initial immunosuppressive regimen (1st month after LT)		
Tac only (n)	83	33.1%
Tac + MMF (n)	161	64.1%
Tac + azathioprine (n)	5	2.0%
Tac + EVR + MMF (n)	2	0.8%
CMV prophylactic treatment (n)	247	98.4%
Tacrolimus dose after LT (mg/d, mean±SD)		
1st month	7.0±3.8	6.0
3rd month	6.6±4.1	6.0
6th month	5.5±3.6	5.0
12th month	4.3±2.4	4.0
Maintenance immunosuppressive regimen (last follow-up)		
Tac (n)	144	57.3%
MMF (n)	133	53.0%
Azathioprine (n)	0	0.0%
Cyclosporine (n)	11	4.4%
EVR (n)	75	29.9%
Co-morbidities		
Before LT		
Tobacco smoking (n)	179	71.3%
Weight (kg, mean±SD)	75.0±15.2	75.0
BMI (kg/m ² , mean±SD)	26.0±4.4	25.3
Obesity (n)	41	16.3%
Dyslipidemia (n)	9	3.6%

Diabetes (n)	51	20.3%
Diabetes treated with insulin	25	10.0%
Hypertension (n)	54	21.5%
Severe hypertension (n)	1	0.4%
After LT		
Severe alcohol relapse after LT (n)	60	23.9%
Last BMI (kg/m ² , mean±SD)	26.0±5.3	25.5
Obesity (n)	60	23.9%
Last eGFR (mL/min/1.73m ² , mean±SD)	66.1±31	64.4
Dialysis (n)	17	6.8%
Dyslipidemia (n)	118	47.0%
De novo dyslipidemia (n)	111	44.2%
Diabetes (n)	95	37.8%
De novo diabetes (n)	47	18.7%
Diabetes treated with insulin	53	21.1%
De novo diabetes treated with Insulin (n)	33	13.1%
Hypertension (n)	174	69.3%
De novo Hypertension (n)	124	49.4%
Severe hypertension (n)	50	19.9%
Severe Infectious event (n)	112	44.6%
Time to first infectious event (month, mean±SD /median)	35.8±54.1 / 5.2	
<1 month (n)	41	16.3%
between 1st and 6th month (n)	16	6.4%
after the 6th month (n)	55	21.9%
CMV Infection (n)	34	13.6%
Cardiovascular event (CVE) (n)	39	15.5%
Time to first CVE (month, mean±SD /median)	94.6±60.1 / 87.7	
Cancer		
Malignancies (all) after LT (n)	104	41.4%
Time to first malignancy (months, mean±SD /median)	91.7±47.3 / 86.1	
HCC recurrence (n)	7	9.3%
PTLD (n)	8	3.2%
De novo malignancies (excl. PTLD) (n)	90	35.9%
De novo upper aerodigestive tract malignancies (n)	55	21.9%
Non-melanoma skin cancers (n)	22	8.8%
Multiple cancers (n)	19	7.6%

Characteristics of the 251 patients included in the study are summarized in Table 1. There was a majority of males (76.9%). The median age at LT was 53.5 years and the median follow-up after LT was 12.0 years. Most of patients (71.3%) were smoker before LT and severe alcohol relapse occurred in 23.9% of the patients after LT. During follow up, 44.6% of patients experienced a severe infectious event, 41.4% a malignancy, and 15.5% a cardiovascular event. In addition, 47.0% of patient had dyslipidemia after LT, 37.8% had diabetes and 69.3% had arterial hypertension.

After LT, patients were usually treated with double immunosuppressive regimen using Tac with mycophenolate mofetil (MMF). During follow-up, immunosuppressive therapy was modified. From the initial cohort of 251 patients, Tac was stopped in 107 (42.6%); Table 2 summarizes immunosuppressive drugs used after LT.

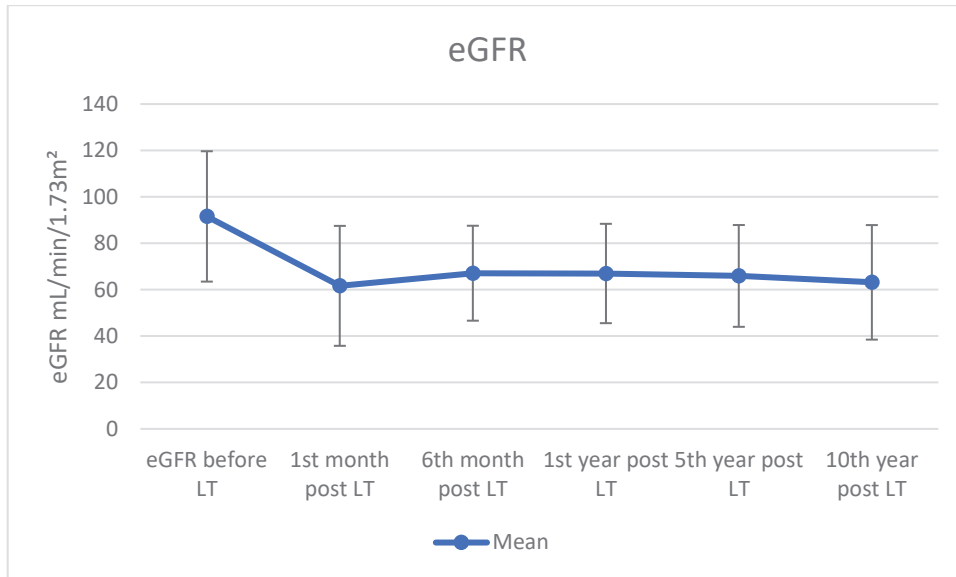
Table 2 Immunosuppressive drugs used after LT in the study population (n=251)

	cyclosporine	azathioprine	MMF	EVR	Tac
Patients (n)	27	8	225	111	251
Mean time before introduction (months)	50.4	12.1	10.6	81.3	0.0
Median time before introduction (months)	50.2	0.0	0.0	78.0	0.0
Mean exposition time (months)	75.1	13.0	102.4	43.2	105.1
Median exposition time (months)	72.3	7.2	103.3	28.1	98.6

Figure 2 describes the evolution of eGFR before and after LT and the evolution of stages of chronic kidney disease before and after LT: the mean eGFR before LT was 91.2 mL/min/1.73m², and declined to 61.6+/-25.9 the first month after LT, and 63.2+/-24.7mL/min/1.73m² 10 years after LT.

Figure 2: eGFR before and after LT

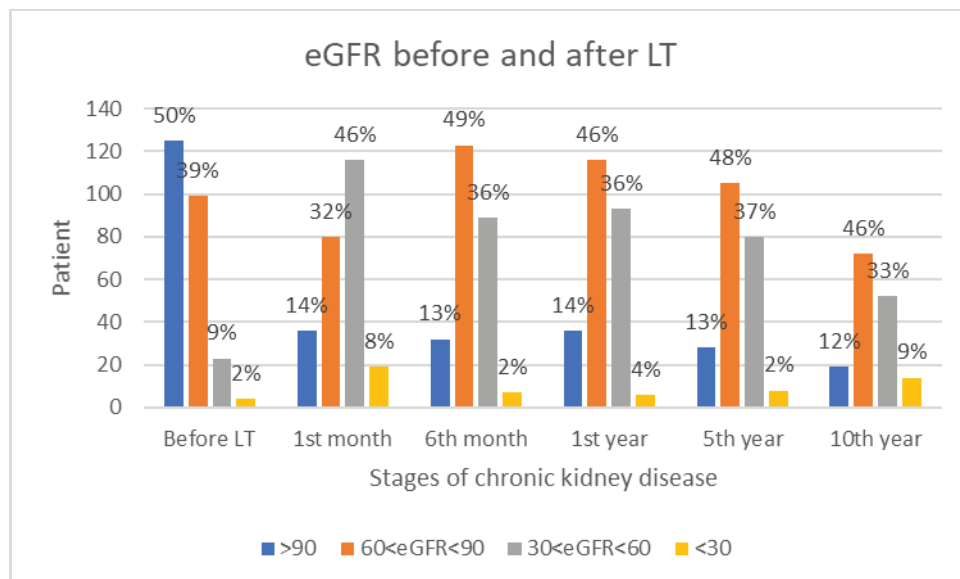
Figure 2A: Evolution of eGFR after LT



eGFR was estimated using MDRD formula

Before LT mean eGFR was 91.2+/-28.1 mL/min/1.73m² and then decrease to 61.6+/-25.9 the first month after LT. After there was a small improvement of eGFR: At 6 months, mean eGFR was 67.1+/-20.5, then 67.0+/-21.4 at 1 year, 65.9+/-21.9 at 5 years and 63.2+/-24.7 at 10 years after LT.

Figure 2B: eGFR and stages of chronic kidney failure before and after LT



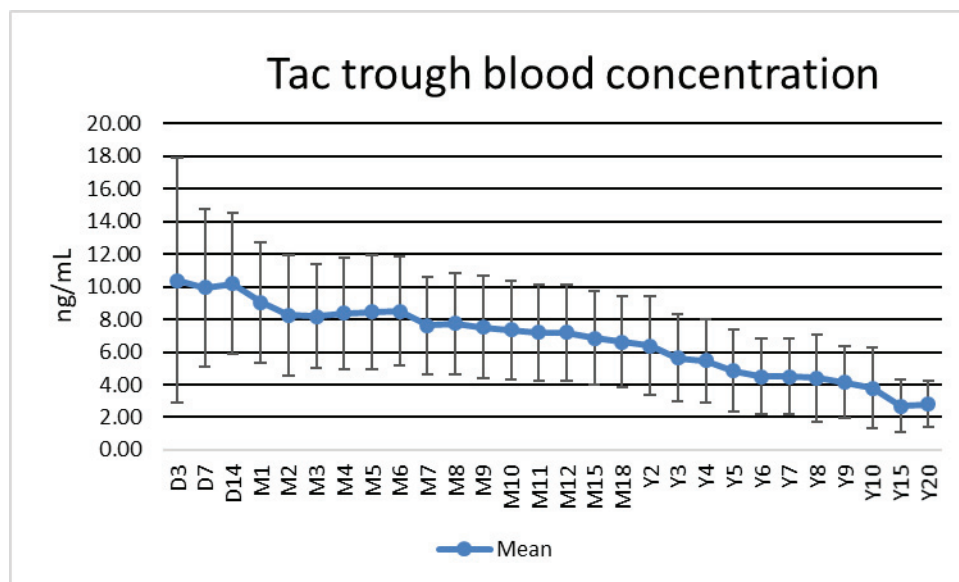
Exposure to tacrolimus and association with post-LT complications

Tac trough blood concentration

Figure 3 describe the patients' exposure to Tac using Tac trough blood concentrations and overall mean Tac concentrations. The mean Tac trough blood concentration was 9.1+/-3.7 (median at 8.7) 1 month after LT and decreased to 7.2+/-3.0 (median at 6.8) one year after LT. The overall mean Tac concentration was 9.6+/-3.1 during the first month and 8.0+/-2.1 during the first year.

Figure 3: Tac trough blood concentration and overall mean Tac concentration

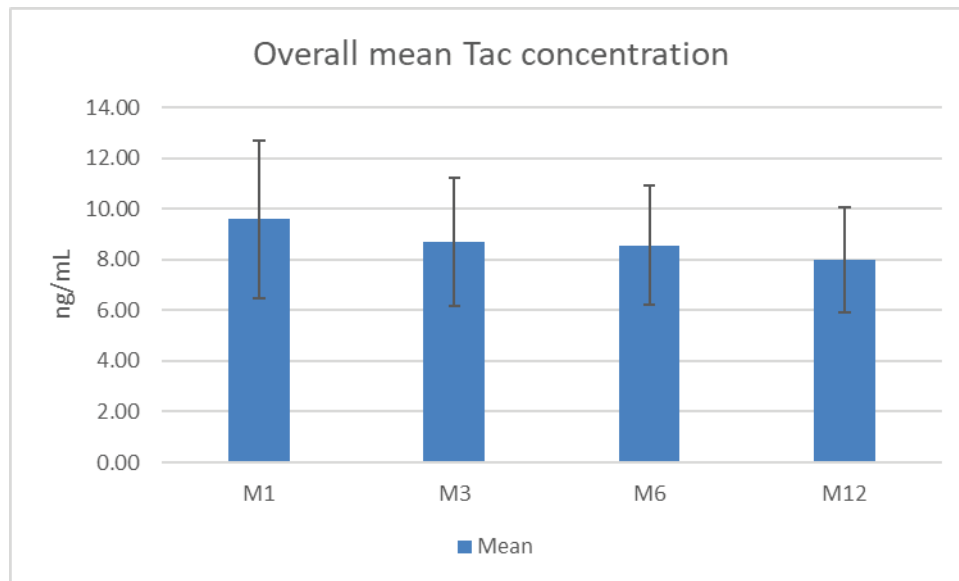
Figure 3A: Evolution of overall mean Tac concentration after LT



Tac trough blood concentration in ng/mL

At day 3, Tac trough blood concentration was 10.4+/-7.5 and then decrease to 9.1+/-3.7 at 1 month, then 8.2+/-3.2 at 3 month, 8.5+/-3.4 at 6 months, 7.2+/-3.0 at 12 months, 6.4+/-3.0 at 2 years, 4.9+/-2.5 at 5 years, 3.8+/-2.5 at 10 years and finally 2.8+/-1.4 at 20 years.

Figure 3B: Evolution of overall mean Tac concentration after LT



The overall mean Tac concentration (ng/mL) was calculated for each patient using all the Tac trough blood concentration recorded.

During the 1st month, the overall mean Tac concentration was 9.6+/-3.1, then 8.7+/-2.5 during the 3rd month, 8.6+/-2.4 during the 6th months, and 8.0+/-2.1 during the 12th month.

Table 3 and 4 describes the association between the mean Tac trough blood concentrations or overall mean Tac concentrations and the occurrence of clinical complications after LT.

Patients with moderate and severe renal impairment (eGFR under 60 mL/min) at 6 months had significantly lower overall mean Tac concentrations and Tac trough blood concentrations at 1, 3 and 6 months. Patients with moderate and severe renal impairment at 1 and 5 year had also at 6 and 12 months a lower overall mean Tac concentrations and Tac trough blood concentrations. Tac trough blood concentration at 3 months was significantly higher in patients who developed skin cancer, cardiovascular event, or *de novo* hypertension. Patients who presented CMV infection or HCC recurrence had significantly higher Tac trough blood concentration at 6 months.

The Tac trough blood concentrations and the overall mean Tac concentrations were not significantly different according to survival and according to the occurrence of *de novo* dyslipidemia, *de novo* diabetes (or diabetes treated with insulin), *de novo* hypertension (or severe hypertension), severe infectious events (or CMV infection), cardiovascular events, and *de novo* malignancies.

Finally, there was a trend between recurrence of HCC and a higher overall mean Tac concentrations at 6 and 12 months.

Table 3: Tac trough blood concentration and complications after LT

		Tac trough blood concentration							
		M1	p	M3	p	M6	p	Y1	p
Cardiovascular event	Yes	9.2+/-3.4	0.45	9.3+/-3.7	0.02	8.7+/-3.6	0.54	6.9+/-2.4	0.67
	No	9.0+/-3.8		8.0+/-3.1		8.5+/-3.3		7.3+/-3.1	
Infections									
Severe infection	Yes	8.9+/-3.7	0.78	8.1+/-3.2	0.62	8.3+/-3.4	0.18	7.3+/-3.2	0.89
	No	9.2+/-3.7		8.2+/-3.1		8.7+/-3.4		7.1+/-2.8	
CMV infection	Yes	8.4+/-3.5	0.29	7.7+/-3.3	0.32	9.6+/-4.1	0.04	7.7+/-3.2	0.31
	No	9.2+/-3.7		8.2+/-3.1		8.3+/-3.2		7.1+/-2.9	
Infection <1 month post-LT	Yes	9.4+/-4.0	0.81						
	No	9.1+/-3.6							
Infection [1-6] month post-LT	Yes	8.9+/-3.7	0.73	8.0+/-2.7	0.83				
	No	9.1+/-3.6		8.2+/-3.2					
Infection > 6 month post-LT	Yes	8.9+/-3.3	0.7	8.3+/-3.3	0.61	8.3+/-3.1	0.86		
	No	9.2+/-3.7		8.2+/-3.1		8.5+/-3.4			
Metabolic disorders									
Dyslipidemia	Yes	8.9+/-3.6	0.91	8.3+/-3.3	0.73	8.4+/-3.4	0.65	7.0+/-2.8	0.28
	No	9.2+/-3.8		8.1+/-3.1		8.6+/-3.4		7.4+/-3.1	
De novo dyslipidemia	Yes	8.9+/-3.5	0.88	8.3+/-3.4	0.7	8.5+/-3.4	0.9	7.0+/-2.9	0.27
	No	9.1+/-3.9		8.1+/-3.1		8.5+/-3.3		7.4+/-3.1	
Hypertension	Yes	9.0+/-3.8	0.61	8.3+/-3.2	0.36	8.4+/-3.3	0.32	7.0+/-2.9	0.27

	No	9.2+/-3.4		8.0+/-3.2		8.8+/-3.6		7.6+/-3.1	
De novo hypertension	Yes	9.0+/-3.8	0.63	8.6+/-3.2	0.049	8.5+/-3.3	0.95	6.9+/-2.9	0.24
	No	9.2+/-3.6		7.8+/-3.2		8.5+/-3.4		7.5+/-3.1	
Severe hypertension	Yes	9.0+/-3.2	0.89	8.7+/-3.2	0.21	8.2+/-3.2	0.42	7.6+/-3.4	0.38
	No	9.1+/-3.8		8.1+/-3.2		8.6+/-3.4		7.1+/-2.8	
Diabetes	Yes	8.8+/-3.9	0.54	8.3+/-3.4	0.98	8.6+/-3.6	0.91	7.0+/-2.7	0.29
	No	9.2+/-3.6		8.2+/-3.1		8.5+/-3.2		7.3+/-3.1	
De novo diabetes	Yes	9.4+/-4.0	0.6	8.6+/-3.5	0.41	8.8+/-3.2	0.31	7.5+/-3.2	0.75
	No	9.0+/-3.6		8.1+/-3.1		8.4+/-3.4		7.2+/-2.9	
Diabetes treated with insulin	Yes	9.3+/-4.2	0.78	8.3+/-3.2	0.71	8.7+/-3.9	0.92	6.7+/-2.8	0.22
	No	9.0+/-3.6		8.2+/-3.2		8.5+/-3.2		7.3+/-3.0	
De novo diabetes treated with insulin	Yes	9.7+/-4.5	0.53	8.2+/-3.3	0.84	8.3+/-3.1	0.58	6.9+/-3.0	0.58
	No	8.9+/-3.6		8.2+/-3.2		8.5+/-3.4		7.3+/-3.0	
Malignancies									
De novo malignancy or HCC recurrence	Yes	9.3+/-3.4	0.18	8.5+/-3.3	0.21	8.7+/-3.3	0.61	7.5+/-3.1	0.31
	No	8.8+/-3.9		8.0+/-3.1		8.4+/-3.4		7.0+/-2.8	
De novo malignancy	Yes	9.4+/-3.5	0.2	8.5+/-3.3	0.28	8.6+/-3.3	0.73	7.4+/-3.0	0.27
	No	8.9+/-3.8		8.0+/-3.1		8.5+/-3.5		7.0+/-2.9	
De novo malignancy (excl. skin cancer)	Yes	9.5+/-3.6	0.22	8.1+/-3.0	0.92	8.4+/-3.3	0.76	7.4+/-3.1	0.58
	No	8.9+/-3.7		8.2+/-3.3		8.6+/-3.4		7.1+/-2.9	
Non-melanoma skin cancer	Yes	9.0+/-2.8	0.6	10.3+/-4.0	0.01	9.0+/-3.3	0.45	7.8+/-2.7	0.24
	No	9.1+/-3.8		8.0+/-3.0		8.5+/-3.4		7.1+/-3.0	
PTLD	Yes	10.4+/-3.2	0.19	7.5+/-3.2	0.66	7.4+/-2.2	0.38	6.2+/-1.5	0.41

	No	9.0+/-3.7		8.2+/-3.2		8.6+/-3.4		7.2+/-3.0	
Upper aerodigestive tract cancer	Yes	9.0+/-3.3	0.79	8.1+/-2.8	0.92	8.5+/-3.1	0.93	7.7+/-3.3	0.22
	No	9.1+/-3.8		8.2+/-3.3		8.5+/-3.5		7.1+/-2.9	
HCC recurrence	Yes	9.1+/-1.7	0.55	9.1+/-2.8	0.19	10.6+/-5.0	0.04	7.8+/-4.5	0.60
	No	8.9+/-3.7		7.6+/-2.9		8.0+/-3.0		7.2+/-2.8	
Renal failure									
1 month after LT									
eGFR<30	Yes	8.6+/-4.1	0.27						
	No	9.2+/-3.6							
eGFR<60	Yes	9.1+/-3.5	0.92						
	No	9.2+/-3.7							
6 months after LT									
eGFR<30	Yes	8.1+/-4.4	0.37	8.7+/-3.5	0.77	8.7+/-3.6	0.75		
	No	9.2+/-3.6		8.2+/-3.2		8.5+/-3.4			
eGFR<60	Yes	8.3+/-3.2	0.01	7.9+/-3.4	0.16	7.6+/-3.1	0.01		
	No	9.6+/-3.8		8.4+/-3.0		9.1+/-3.4			
1 year after LT									
eGFR<30	Yes	9.8+/-2.6	0.52	8.1+/-4.3	0.67	8.9+/-3.2	0.79	6.5+/-2.4	0.42
	No	9.1+/-3.6		8.2+/-3.2		8.5+/-3.4		7.2+/-3.0	
eGFR<60	Yes	8.8+/-3.6	0.48	7.9+/-3.2	0.07	8.1+/-3.5	0.07	7.1+/-3.0	0.4
	No	9.2+/-3.7		8.4+/-3.2		8.8+/-3.3		7.3+/-2.9	
5 years after LT									
eGFR<30	Yes	10.1+/-3.2	0.41	9.8+/-2.8	0.08	7.6+/-3.7	0.44	7.6+/-3.2	0.55

	No	9.1+/-3.6		8.2+/-3.2		8.6+/-3.4		7.2+/-3.0	
eGFR<60	Yes	8.8+/-3.7	0.27	8.2+/-3.2	0.81	7.8+/-3.3	0.01	6.6+/-2.7	0.02
	No	9.3+/-3.6		8.2+/-3.2		8.9+/-3.4		7.5+/-3.0	
10 years after LT									
eGFR<30	Yes	7.1+/-3.4	0.07	8.5+/-2.9	0.51	7.1+/-2.1	0.1	7.8+/-4.4	0.88
	No	9.2+/-3.6		8.2+/-3.2		8.6+/-3.4		7.2+/-2.9	
eGFR<60	Yes	9.2+/-3.8	0.94	8.8+/-3.2	0.09	8.3+/-3.4	0.3	7.0+/-3.4	0.25
	No	9.1+/-3.5		8.0+/-3.2		8.6+/-3.4		7.3+/-2.8	

Table 4: Overall mean tacrolimus concentration and complications after LT

		Overall mean Tac concentration							
		1 month	p	3 months	p	6 months	p	1 year	p
Cardiovascular event	Yes	9.6+/-3.1	0.99	9.0+/-2.9	0.35	9.0+/-3.0	0.21	8.2+/-2.6	0.68
	No	9.6+/-3.1		8.6+/-2.5		8.5+/-2.2		8.0+/-2.0	
Infections									
Severe infection	Yes	9.4+/-3.2	0.33	8.6+/-2.6	0.46	8.4+/-2.3	0.28	7.9+/-2.0	0.63
	No	9.8+/-3.1		8.8+/-2.5		8.7+/-2.4		8.1+/-2.2	
CMV infection	Yes	9.0+/-3.0	0.26	8.0+/-2.5	0.08	8.4+/-2.5	0.7	8.1+/-2.3	0.83
	No	9.7+/-3.1		8.8+/-2.5		8.6+/-2.4		8.0+/-2.1	
Infection <1 month post-LT	Yes	9.7+/-3.4	0.73						
	No	9.7+/-3							
Infection [1-6] month post-LT	Yes	9.7+/-3.1	0.88	8.6+/-2.9	0.88				
	No	9.7+/-3.0		8.7+/-2.5					
Infection > 6 month post-LT	Yes	9.4+/-2.7	0.34	8.7+/-2.5	0.95	8.5+/-2.1	0.89		
	No	9.8+/-3.1		8.7+/-2.5		8.6+/-2.4			
Metabolic disorders									
Dyslipidemia	Yes	9.6+/-3.2	0.83	8.6+/-2.6	0.72	8.5+/-2.5	0.36	8.0+/-2.1	0.69
	No	9.6+/-3.1		8.8+/-2.5		8.6+/-2.3		8.1+/-2.1	
De novo dyslipidemia	Yes	9.6+/-3.1	0.97	8.7+/-2.6	0.93	8.5+/-2.5	0.51	8.0+/-2.1	1
	No	9.6+/-3.2		8.7+/-2.5		8.6+/-2.3		8.0+/-2.0	
Hypertension	Yes	9.5+/-3.2	0.38	8.7+/-2.5	0.73	8.5+/-2.3	0.57	8.0+/-2.0	0.66

	No	9.9+/-3.0		8.8+/-2.7		8.7+/-2.6		8.1+/-2.2	
De novo hypertension	Yes	9.5+/-3.2	0.75	8.8+/-2.5	0.55	8.7+/-2.3	0.52	8.0+/-2.1	0.99
	No	9.7+/-3.1		8.6+/-2.6		8.5+/-2.4		8.0+/-2.1	
Severe hypertension	Yes	9.5+/-2.9	0.8	8.8+/-2.6	0.66	8.7+/-2.5	0.73	8.2+/-2.2	0.54
	No	9.6+/-3.2		8.7+/-2.5		8.5+/-2.3		8.0+/-2.0	
Diabetes	Yes	9.3+/-3.2	0.33	8.5+/-2.6	0.36	8.5+/-2.5	0.85	7.9+/-2.1	0.68
	No	9.8+/-3.1		8.8+/-2.5		8.6+/-2.3		8.1+/-2.1	
De novo diabetes	Yes	9.8+/-2.8	0.62	8.9+/-2.4	0.59	8.8+/-2.2	0.35	8.4+/-2.0	0.27
	No	9.6+/-3.2		8.7+/-2.6		8.5+/-2.4		7.9+/-2.1	
Diabetes treated with insulin	Yes	9.9+/-3.1	0.42	8.8+/-2.5	0.83	8.7+/-2.5	0.63	8.0+/-2.1	0.95
	No	9.5+/-3.1		8.7+/-2.6		8.5+/-2.3		8.0+/-2.1	
De novo diabetes treated with insulin	Yes	10.0+/-2.8	0.44	8.8+/-2.4	0.89	8.5+/-2.0	0.85	8.1+/-1.8	0.91
	No	9.5+/-3.2		8.7+/-2.6		8.6+/-2.4		8.0+/-2.1	
Malignancies									
De novo malignancy or HCC recurrence	Yes	9.9+/-2.8	0.26	8.9+/-2.3	0.38	8.7+/-2.3	0.4	8.2+/-2.0	0.16
	No	9.4+/-3.3		8.6+/-2.7		8.5+/-2.4		7.9+/-2.1	
De novo malignancy	Yes	9.9+/-2.9	0.27	8.8+/-2.4	0.51	8.7+/-2.4	0.5	8.2+/-2.0	0.23
	No	9.4+/-3.3		8.6+/-2.6		8.5+/-2.4		7.9+/-2.1	
De novo malignancy (excl. skin cancer)	Yes	10.0+/-3.0	0.19	8.7+/-2.4	0.92	8.5+/-2.3	0.8	8.1+/-2.0	0.84
	No	9.4+/-3.2		8.7+/-2.6		8.6+/-2.4		8.0+/-2.1	
Non-melanoma skin cancer	Yes	9.6+/-1.4	0.97	9.5+/-2.3	0.14	9.4+/-2.4	0.15	8.8+/-1.9	0.12
	No	9.6+/-3.2		8.6+/-2.6		8.5+/-2.4		7.9+/-2.1	
PTLD	Yes	10.2+/-1.9	0.6	8.6+/-2.4	0.95	8.3+/-2.1	0.75	7.9+/-1.6	0.91

	No	9.6+/-3.2		8.7+/-2.5		8.6+/-2.4		8.0+/-2.1	
Upper aerodigestive tract cancer	Yes	9.5+/-2.8	0.86	8.5+/-2.4	0.6	8.5+/-2.4	0.87	8.1+/-2.1	0.61
	No	9.6+/-3.2		8.7+/-2.6		8.6+/-2.4		8.0+/-2.1	
HCC recurrence	Yes	9.8+/-2.4	0.78	9.7+/-1.7	0.78	9.6+/-2.1	0.06	9.0+/-2.2	0.07
	No	9.5+/-3.0		8.3+/-2.5		8.0+/-2.1		7.6+/-1.8	
Renal failure									
1 month after LT									
eGFR<30	Yes	8.8+/-4.0	0.22						
	No	9.8+/-2.9							
eGFR<60	Yes	9.5+/-3.1	2.94						
	No	9.9+/-2.9							
6 months after LT									
eGFR<30	Yes	8.3+/-3.4	0.25	8.1+/-3.2	0.53	8.0+/-2.4	0.53		
	No	9.7+/-3.1		8.7+/-2.5		8.6+/-2.4			
eGFR<60	Yes	8.7+/-3.0	0.01	8.1+/-2.6	0.01	8.0+/-2.6	0.01		
	No	10.3+/-2.9		9.1+/-2.4		9.0+/-2.3			
1 year after LT									
eGFR<30	Yes	10.0+/-1.0	0.61	8.2+/-2.1	0.60	8.3+/-1.5	0.76	7.7+/-1.2	0.67
	No	9.7+/-3.1		8.7+/-2.5		8.6+/-2.4		8.0+/-2.1	
eGFR<60	Yes	9.4+/-3.2	0.32	8.4+/-2.5	0.18	8.2+/-2.3	0.02	7.7+/-2.1	0.09
	No	9.8+/-3.1		8.9+/-2.5		8.8+/-2.4		8.2+/-2.0	
5 years after LT									
eGFR<30	Yes	10.0+/-2.3	0.77	9.5+/-1.4	0.39	9.1+/-2.6	0.56	7.9+/-2.3	0.89

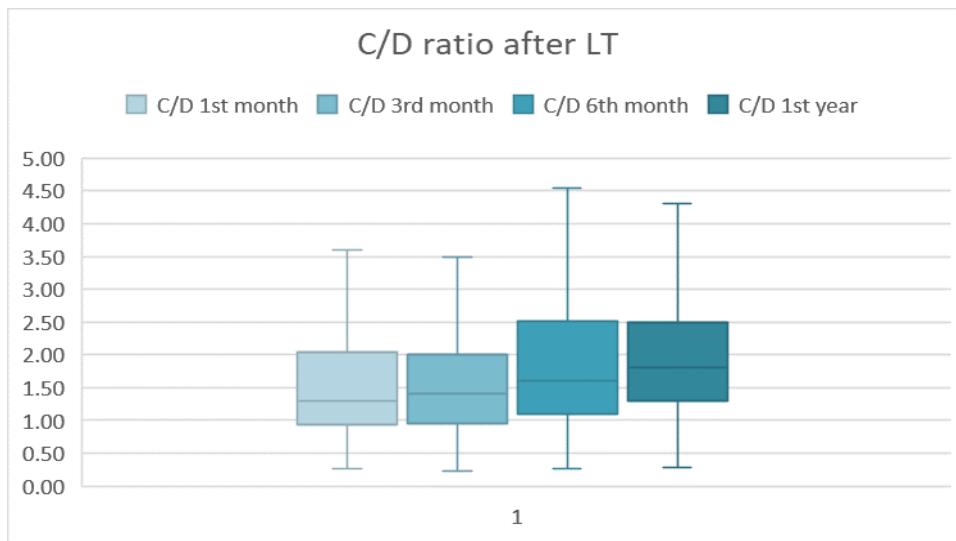
	No	9.6+/-3.2		8.7+/-2.6		8.6+/-2.4		8.0+/-2.1	
eGFR<60	Yes	9.3+/-3.2	0.29	8.4+/-2.3	0.13	8.2+/-2.3	0.03	7.6+/-2.0	0.01
	No	9.8+/-3.2		9.0+/-2.7		8.8+/-2.4		8.3+/-2.1	
10 years after LT									
eGFR<30	Yes	10.0+/-3.1	0.1	8.7+/-3.0	0.59	8.6+/-2.2	0.95	8.1+/-2.0	0.89
	No	8.6+/-3.3		9.1+/-2.5		8.9+/-2.4		8.2+/-2.1	
eGFR<60	Yes	9.8+/-3.1	0.74	9.1+/-2.5	0.86	8.7+/-2.4	0.3	8.1+/-2.2	0.45
	No	10.0+/-3.1		9.0+/-2.6		8.9+/-2.3		8.3+/-1.9	

Tac metabolism and C/D ratio

Figure 4 describes the time course of the median C/D ratio after LT and the distribution of C/D ratio after LT. The median C/D ratio increased with time, from 1.3 at one month to 1.8 at one year after LT. We therefore defined fast and slow metabolizers in our cohort, depending on the median C/D ratio, at each time point. Thus, fast metabolizers were patients with C/D ratio under 1.3, 1.4, 1.6 and 1.8 at 1, 3, 6 and 12 months after LT, respectively.

Figure 4: C/D ratio: median and distribution

Figure 4A: Median of C/D ratio after LT



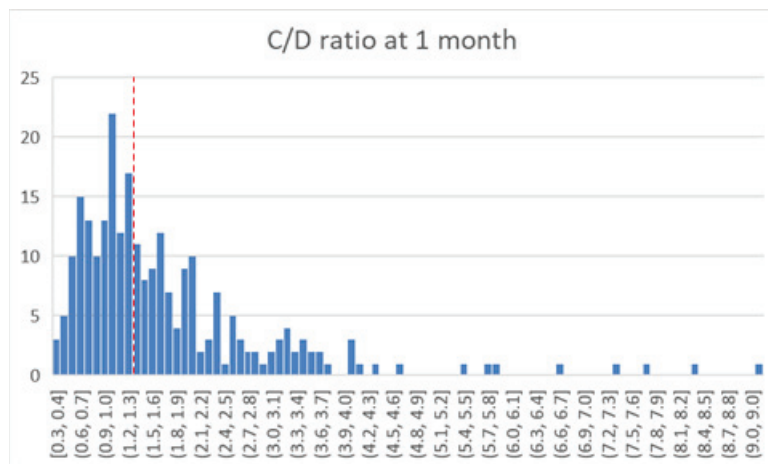
C/D ratio was calculated by dividing Tac trough blood concentration with dosage of tacrolimus.

At 1 month, the mean C/D ratio was at 1.7+/-1.4, then 1.6+/-1.0 at 3 months, 2.0+/-1.4 at 6 months and 2.2+/-1.8 at 12 months.

C/D median was 1.3, 1.4, 1.6 and 1.8 at 1, 3, 6 and 12 months respectively.

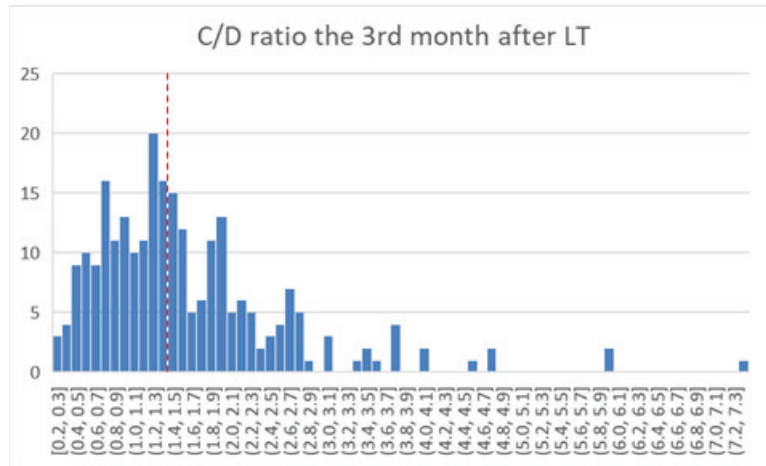
Figure 4B: Distribution of C/D ratio after LT

- a) 1 month after LT
 - b) 3 month after LT
 - c) 6 months after LT
 - d) 1 year after LT
- a)



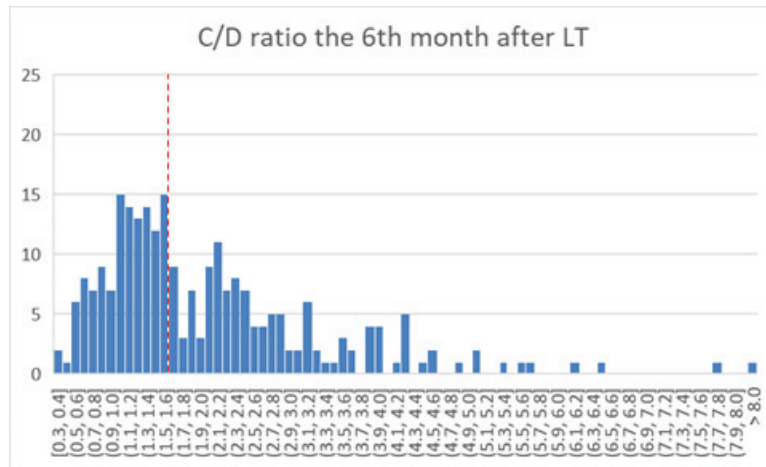
At 1 month the median (red line) was 1.3. C/D ratio range from 0.3 to 12.9

b)



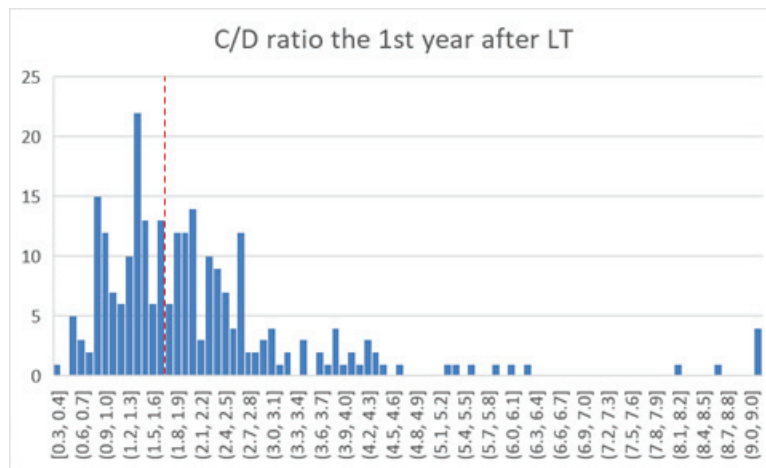
At 3 month the median (red line) was 1.5. C/D ratio range from 0.2 to 7.3

c)



At 6 month the median (red line) was 1.6. C/D ratio range from 0.3 to 12.2

d)



At 1 year the median (red line) was 1.8. C/D ratio range from 0.3 to 15.6

Using fast/slow metabolizer status based on the median rate of C/D ratio for each time point, we evaluate the stability of that status with time: 126 patients (50.2%) kept the same fast/slow metabolizers status all along the 1st year after LT. Between the 1st and 3rd month, 186 (74.1%) patients kept the same status, between the 1st and 6th month, 153 (61.0%) patients, between the 3rd and 6th month, 192 (76.5%) patients, and between the 6th month and 12th month, 189 (75.3%) patients were classified in the same group. We then evaluated the stability of the fast/slow metabolizer status if the median at 6 or 12 months was used. If C/D ratio of 1.6 was taken as the cut-off for fast/slow metabolizer, 193 (76.9%) kept the same status between 6 and 12 months vs. 190 (75.7%) with a C/D ratio of 1.8. We also evaluated the 1.09 cut-off of C/D separating fast and slow metabolizers as previously defined by Thölking and coll. (16,17,25). Using this cut-off, C/D was not stable over time: between one month and one year after LT, 147 (58.6%) patients kept the same fast/slow metabolizer status. Between the 1st and 3rd month, 199 (79.3%) patients kept the same status, between the 1st and 6th month 162 (64.5%) patients, between the 3rd and 6th month 197 (78.5%) patients and between the 6th month and 12th month, 214 (85.3%) patients were classified in the same group.

Table 5 describes the association between fast/slow metabolizer status (depending on 3 different cut-offs of C/D ratio: 1.6, 1.8 and 1.09) and the occurrence of complications after LT. Table 6 describes the mean eGFR depending of fast/slow metabolizer status. Using the 1.6 cut-off of C/D, at 6 and 12 months after LT, fast metabolizers at 6 months had a significantly lower eGFR at 1, 5 and 10 year and had more moderate and severe renal impairment at 5 year and more severe renal impairment at 10 year than slow metabolizer. There was no other significant association between fast/slow metabolizer status defined with C/D ratio < 1.6 at 6 or 12 months. Using the 1.8 cut-off of C/D, at 6 and 12 months after LT, fast metabolizers at 6 months had a significantly lower eGFR at 1, 5 and 10 year and had more moderate and severe renal impairment at 5 year, more severe renal impairment at 10 year and developed also more cardiovascular events after LT. Fast metabolizers at 12 months developed more PTLTD, *de novo* dyslipidemia, *de novo* hypertension, and insulin-treated diabetes than slow metabolizers.

Finally, using the 1.09 cut-off of C/D from Thölking, there was no significant association between fast/slow metabolizer status with the mean eGFR at 1, 5 and 10 year after LT. There was a trend for fast metabolizers, defined at M6, to have lower eGFR 5 years after LT.

Table 5: Fast/slow metabolizers status and complications after LT

	C/D<1.6 at M6			C/D<1.6 at M12			C/D <1.8 at M6			C/D <1.8 at M12		
	Yes	No	p	Yes	No	p	Yes	No	p	Yes	No	p
Cardiovascular event	16.9%	11.8%	0.1	17.6%	14.1%	0.45	19.7%	17.2%	0.046	17.2%	14.0%	0.48
	(21/124)	(15/127)		(18/102)	(21/149)		(27/137)	(12/114)		(21/122)	(18/129)	
Infections												
Severe infectious event	48.4%	40.9%	0.26	43.1%	45.6%	0.66	49.6%	44.3%	0.09	44.3%	45.0%	0.87
	(60/124)	(52/127)		(44/102)	(68/149)		(68/137)	(44/114)		(54/122)	(58/129)	
CMV infection	10.5%	16.5%	0.16	8.8%	16.8%	0.07	12.4%	9.8%	0.56	9.8%	17.1%	0.1
	(13/124)	(21/127)		(9/102)	(25/149)		(17/137)	(17/114)		(12/122)	(22/129)	
Metabolic disorder												
Dyslipidemia	50.0%	44.1%	0.35	50.0%	45.0%	0.43	51.1%	52.5%	0.16	52.5%	41.9%	0.09
	(62/124)	(56/127)		(51/102)	(67/149)		(70/137)	(48/114)		(64/122)	(54/129)	
De novo dyslipidemia	49.2%	39.4%	0.12	49.0%	40.9%	0.21	49.6%	51.6%	0.06	51.6%	37.2%	0.02
	(61/124)	(50/127)		(50/102)	(61/149)		(68/137)	(43/114)		(63/122)	(48/129)	
Hypertension	74.2%	64.6%	0.1	71.6%	67.8%	0.52	74.5%	73.0%	0.05	73.0%	65.9%	0.23
	(92/124)	(82/127)		(73/102)	(101/149)		(102/137)	(72/114)		(89/122)	(85/129)	
De novo hypertension	54.0%	44.9%	0.12	68.6%	58.6%	0.15	52.6%	56.6%	0.27	56.6%	42.6%	0.03
	(67/124)	(57/127)		(59/86)	(65/111)		(72/137)	(52/114)		(69/122)	(55/129)	
Severe hypertension	22.6%	17.3%	0.3	17.6%	21.5%	0.46	24.1%	22.1%	0.07	22.1%	17.8%	0.39
	(28/124)	(22/127)		(18/102)	(32/149)		(33/137)	(17/114)		(27/122)	(23/129)	
Diabetes	36.3%	39.4%	0.62	36.3%	38.9%	0.69	38.7%	39.3%	0.76	39.3%	36.4%	0.64

	(45/124)	(50/127)		(37/102)	(58/149)		(53/137)	(42/114)		(48/122)	(47/129)	
De novo diabetes	17.7%	19.7%	0.69	17.6%	19.5%	0.72	18.2%	19.7%	0.83	19.7%	17.8%	0.71
	(22/124)	(25/127)		(18/102)	(29/149)		(25/137)	(22/114)		(24/122)	(23/129)	
Diabetes treated with insulin	21.0%	21.3%	0.93	24.5%	18.8%	0.29	21.9%	26.2%	0.77	26.2%	16.3%	0.049
	(26/124)	(27/127)		(25/102)	(28/149)		(30/137)	(23/114)		(32/122)	(21/129)	
De novo diabetes treated with Insulin	12.9%	13.4%	0.91	14.7%	12.1%	0.55	13.9%	16.4%	0.71	16.4%	10.1%	0.14
	(16/124)	(17/127)		(15/102)	(18/149)		(19/137)	(14/114)		(20/122)	(13/129)	
Malignancies												
De novo malignancy or HCC recurrence	45.2%	37.8%	0.24	38.2%	43.6%	0.4	44.5%	38.5%	0.28	38.5%	44.2%	0.36
	(56/124)	(48/127)		(39/102)	(65/149)		(61/137)	(43/114)		(47/122)	(57/129)	
De novo malignancy	43.5%	34.6%	0.15	37.3%	40.3%	0.63	43.1%	37.7%	0.15	37.7%	40.3%	0.67
	(54/124)	(44/127)		(38/102)	(60/149)		(59/137)	(39/114)		(46/122)	(52/129)	
De novo malignancy (exc. skin cancer)	32.3%	29.9%	0.69	28.4%	32.9%	0.45	32.1%	28.7%	0.7	28.7%	33.3%	0.43
	(40/124)	(38/127)		(29/102)	(49/149)		(44/137)	(34/114)		(35/122)	(43/129)	
Non-melanoma skin cancer	12.1%	5.5%	0.07	8.8%	8.7%	0.98	11.7%	9.0%	0.7	9.0%	8.5%	0.89
	(15/124)	(7/127)		(9/102)	(13/149)		(16/137)	(6/114)		(11/122)	(11/129)	
PTLD	4.0%	2.4%	0.5	5.9%	1.3%	0.07	4.4%	5.7%	0.3	5.7%	0.8%	0.04
	(5/124)	(3/127)		(6/102)	(2/149)		(6/137)	(2/114)		(7/122)	(1/129)	
Upper aerodigestive tract cancer	24.2%	19.7%	0.39	20.6%	22.8%	0.68	23.4%	19.7%	0.54	19.7%	24.0%	0.4
	(30/124)	(25/127)		(21/102)	(34/149)		(32/137)	(23/114)		(24/122)	(31/129)	
HCC recurrence	8.6%	10.0%	1	7.1%	10.6%	0.71	2.2%	1.6%	0.71	1.6%	3.9%	0.45
	(3/35)	(4/40)		(2/28)	(5/47)		(3/137)	(4/114)		(2/122)	(5/129)	
Renal failure												

1 year after LT

eGFR<30	2.4%	2.4%	1	2.0%	2.7%	1	2.2%	2.5%	1	2.5%	2.3%	1
	(3/124)	(3/127)		(2/102)	(4/149)		(3/137)	(3/114)		(3/122)	(3/129)	
eGFR<60	42.7%	34.6%	0.19	34.3%	41.6%	0.25	43.1%	35.2%	0.12	35.2%	41.9%	0.28
	(53/124)	(44/127)		(35/102)	(62/149)		(59/137)	(38/114)		(43/122)	(54/129)	

5 years after LT

eGFR<30	5.3%	1.9%	0.28	4.3%	3.1%	0.72	4.7%	4.5%	0.47	4.5%	2.7%	0.5
	(6/114)	(2/107)		(4/92)	(4/129)		(6/127)	(2/94)		(5/110)	(3/111)	
eGFR<60	46.5%	32.7%	0.04	45.7%	35.7%	0.14	47.2%	45.5%	0.01	45.5%	34.2%	0.09
	(53/114)	(35/107)		(42/92)	(46/129)		(60/127)	(28/94)		(50/110)	(38/111)	

10 years after LT

eGFR<30	13.1%	4.1%	0.049	8.6%	9.2%	0.89	13.0%	9.8%	0.03	9.8%	8.0%	0.7
	(11/84)	(3/73)		(6/70)	(8/87)		(12/92)	(2/65)		(8/82)	(6/75)	
eGFR<60	45.2%	38.4%	0.38	42.9%	41.4%	0.85	46.7%	43.9%	0.16	43.9%	40.0%	0.62
	(38/84)	(28/73)		(30/70)	(36/87)		(43/92)	(23/65)		(36/82)	(30/75)	

Table 6: Fast/slow metabolizers status and renal function after LT

		eGFR					
		Y1	p	Y5	p	Y10	p
C/D <1.6 at M6	Yes	59.9+/-14.2	0.01	59.3+/-19.23	0.02	59.23+/-2.61	0.04
	No	68.5+/-22.7		68.72+/-20.63		67.58+/-24.34	
C/D <1.6 at M12	Yes	64+/-17.3	0.76	62.46+/-20.15	0.64	62.6+/-22.47	0.82
	No	63.9+/-20.6		64.7+/-20.62		63.56+/-26.55	
C/D <1.8 at M6	Yes	60+/-14.4	0.01	59.35+/-18.9	0.01	59.04+/-24.71	0.01
	No	69.5+/-23.2		69.82+/-20.95		68.9+/-23.85	
C/D <1.8 at M12	Yes	64.8+/-18.0	0.9	62.69+/-20.16	0.38	61.93+/-22.93	0.54
	No	63.1+/-20.4		64.81+/-20.7		64.44+/-26.69	
C/D <1.09 at M1	Yes	62.3+/-15.7	0.36	62.24+/-19.14	0.29	62.07+/-22.04	0.67
	No	65.1+/-21.1		64.71+/-21.22		63.86+/-26.53	
C/D <1.09 at M3	Yes	63.4+/-16.7	0.77	61.55+/-17.61	0.46	60.55+/-23.87	0.36
	No	64.2+/-20.3		64.76+/-21.6		64.39+/-25.19	
C/D <1.09 at M6	Yes	60.9+/-16.4	0.15	57.91+/-19.22	0.07	59.36+/-25	0.27
	No	65.1+/-19.9		65.78+/-20.46		64.48+/-24.64	
C/D <1.09 at M12	Yes	64.4+/-16.2	0.69	61.87+/-17.83	0.33	65.05+/-23.01	0.60
	No	63.8+/-19.9		64.2+/-21.05		62.62+/-25.27	

DISCUSSION

Due to significant improvement in both surgical techniques and immunosuppressive therapy during the past decades, LT recipients are expected to live longer. Nevertheless, with time, complications of immunosuppression and immunosuppressive drugs themselves are frequent and can impact survival of patients. Tac became the cornerstone of immunosuppression after LT in the mid 90's and close Tac monitoring is needed because of a high intra- and inter-variability of its metabolism. In addition to general complications of immunosuppression, mainly infections and malignancies, side-effects of Tac include hypertension, diarrhea, hyperglycemia, hyperlipemia, neurological symptom such as tremor, and renal impairment (3-6). Tac nephrotoxicity could manifest either as acute kidney injury, which is a dose-dependent and reversible, or as a chronic kidney disease (usually defined as $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) that appears usually after 6 months use of Tac and is irreversible (ranging from 4 to 73% depending on the length of follow up) (20). Tac use can also lead to diabetes (up to 15.9%), arterial hypertension (up to 70%) and hyperlipidemia (up to 69%), well known cardiovascular risk factors (21, 22), and cardiovascular events range from 9 to 25% in LT recipients (23, 24). Therefore, the observed rates of all these complications of Tac in our cohort with long follow-up were as expected, and we report that the occurrence of a significant part of complications of Tac-based immunosuppression is associated with Tac exposure (trough blood concentrations and overall mean Tac concentrations) and Tac metabolism (C/D ratio).

We first focused our attention on trough blood concentrations and overall mean Tac concentrations, which are used in daily practice. It has already been demonstrated that high Tac blood concentration, especially during the first year after LT leads to renal impairment (3, 4). In our study, the most of renal function loss occurred during the first month after LT confirming that long-term renal impairment might be determined by early exposition of Tac. Several studies reported that the use of lower dose of Tac during the first month after LT could therefore decrease the number of patient with $eGFR < 60 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (4, 11). In our population patients with moderate and severe renal impairment ($eGFR$ under $60 \text{ mL/min/1.73m}^2$) at 6 months had significantly lower Tac concentrations during the first year after LT; it can be hypothesized that clinicians adapted (lowered) Tac doses in patients with impaired renal function in the early post-operative period.

Although different factor contributes as well such as history of smoking or genetic predisposition, Tac is also a well-known factor of cancer progression (25). The risk of solid cancer after LT is two to three times higher compared to the general population, and 10 to 30 times higher for skin cancer (16% to 22.5% of patients) and PTLD (reported up to 2.8% of patients) (7, 26). We initially chose a LT population of patients with ALD because of the high risk of malignancies. Carenco and coll. reported (6) that the mean Tac concentration during the first year after LT was significantly higher in patients who developed non-skin solid tumors (10.3 and 7.9 ng/mL, respectively, $p < 0.0001$). In our population, we failed to find such association; except for non-melanoma skin cancers and HCC recurrence (patients had a higher Tac trough blood concentration at 3 or 6 months). One possible explanation is that the mean blood concentration of Tac in our study was lower during the first 6

months following LT compared to the population of the Carenco and coll. Study (12). For example, the mean Tac trough blood concentration at 3 months was 8.2 in our population vs. 9.2 in Carenco study, and the overall mean Tac concentration at 3 months for patients with *de novo* malignancy was in our population 8.8 (+/-2.4) vs. 8.6 (+/-2.6) for patient without *de novo* cancer (10.8 vs. 8.9 in Carenco study). Regarding HCC recurrence, our results confirm that a reduced exposure to CNIs (for instance by using sirolimus) within the first months after LT could be associated with decreased risk of HCC recurrence (27, 28). Similarly, conversion from CNI to sirolimus is able to prevent squamous-cell carcinoma recurrence in kidney transplant recipients (29).

Finally, we report here that patients who presented CMV infection had significantly higher Tac trough blood concentration at 6 months. Since the impact of Tac exposure on CMV infection has not been previously reported, this probably needs further evaluation.

Until now, only Tac trough blood concentration is used to adjust the dosage of Tac, and other tools, easy to use in daily practice, to determine patient at risks to developed long-term complications related to Tac therapy are needed. Several factors (outside patients' adherence) are known to influence and explained the high intra and inter-variability of Tac metabolism. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes such as CYP3A4 or CYP3A5 and P-glycoprotein, of both recipient and donor are involved, but this cannot be used routinely (30, 31). Some drugs, such as corticosteroids or antibiotics, or food, are able to modify the activity of those enzymes, leading to modification in Tac bioavailability (32). Some studies found contradictory results as to the influence of age or sex on Tac metabolism: some reported that females required higher dosage of Tac compared to male (33). Tac metabolism rate of Tac, defined as C/D (13, 14, 34) ratio, has been recently proposed as an easy tool to predict patient at risk to develop complications after liver or kidney transplantation. C/D ratio is usually calculated at 6 months, in order to prevent the interaction of corticosteroids or antibiotics with Tac metabolism. The C/D ratio are calculated whether directly the 6th month or using the mean C/D ratio at 6 months (using the data at 1, 3 and 6 months). Interestingly, we demonstrated here that C/D ratio progressively increases with time during the first year after LT.

Using the median calculated C/D ratio, patients can be separated in 2 groups, patients with a C/D ratio over the median (slow metabolizers) and those with a C/D ratio under the median (fast metabolizers). Fast metabolizers are thought to be exposed to higher risk of Tac adverse effect because of the need of higher doses of Tac to achieve target, increasing thus the risk of higher (and deleterious) Tac peak. After kidney transplantation, fast metabolizers could have more BK viremia and significantly lower eGFR (34). In the study of Thölking and coll. (14), LT recipients considered as fast metabolizers (defined with a C/D ratio <1.09), had significantly lower eGFR than slow metabolizers. We did not find similar result in our study, and this is probably due to significant differences in C/D ratio (and median) calculated in our population, which were much higher (for instance, 1.6 vs. 1.09 at 6 months). This difference of C/D ratio might reside in the difference in the populations: for example, there were less women in our study than in Thölking (23.1% vs 49.4%)

and gender had already been associated with difference in Tac metabolism (women probably require higher doses of Tac). In addition, our study focused only on patients with ALD whereas Thöking included all indications for LT: there might exist differences between Tac metabolism depending on the clinical profile of LT recipients.

In the present study, we evaluated 2 cut-offs of C/D, derived from median at 6- and 12 months (1.6 and 1.8). We consider 1.8 as the most efficient cut-off rather than 1.6, because it was more powerful and more associated with long term complications. Defining fast metabolizers patient with C/D ratio under 1.8, we found similar results than Thöking and coll.: fast metabolizers had lower eGFR and more renal impairment (eGFR<60mL/min/1.73m²). Moreover, in our population, C/D ratio was more efficient than trough blood concentrations to identify patients with renal failure. In addition, we report here for the first time that fast metabolizers also developed more *de novo* dyslipidemia, more *de novo* hypertension, more diabetes treated with insulin and presented more cardiovascular events while Tac trough blood concentration was only associated with the onset of *de novo* hypertension and cardiovascular events. Finally, we report that fast metabolizers had a higher risk of developing PTLT, and this also needs further evaluation.

In conclusion, our results strongly support that, in addition to blood trough concentrations, Tac metabolism, as estimated by the simple C/D ratio, could be an efficient parameter in daily practice to identify LT patients at risk to develop long term general complications of Tac, such as renal impairment, but also *de novo* dyslipidemia, diabetes and hypertension. Limitations of our study include its retrospective and monocentric nature, the characteristics of the French study population (Caucasian men (both ethnicity and gender influence genetic polymorphism on Tac metabolism), ALD LT recipients), variation of immunosuppressive regimen all along follow-up (long-term Tac withdrawal in almost half of our patients). Further studies are therefore needed to evaluate our findings in larger cohorts including non-ALD LT recipients.

References

1. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2015;62:S38-46.
2. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis. *Am J Transplant* 2006;6:1578-85.
3. Karie-Guigues S, Janus N, Saliba F, Dumortier J, Duvoux C, Calmus Y, et al. Long-term renal function in liver transplant recipients and impact of immunosuppressive regimens (calcineurin inhibitors alone or in combination with mycophenolate mofetil): the TRY study. *Liver Transpl* 2009;15:1083-91.
4. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2012;12:2797-814.
5. Peters DH, Fitton A, Plosker GL, Faulds D. Tacrolimus. A review of its pharmacology, and therapeutic potential in hepatic and renal transplantation. *Drugs* 1993;46:746-94.
6. Carencu C, Faure S, Ursic-Bedoya J, Herrero A, Pageaux GP. Solid, non-skin, post-liver transplant tumors: Key role of lifestyle and immunosuppression management. *World J Gastroenterol* 2016;22:427-34.
7. Séréé O, Altieri M, Guillaume E, De Mil R, Lobbedez T, Robinson P, et al. Longterm Risk of Solid Organ De Novo Malignancies After Liver Transplantation: A French National Study on 11,226 Patients. *Liver Transpl* 2018;24:1425-36.
8. Venkataramanan R, Shaw LM, Sarkozi L, Mullins R, Pirsch J, MacFarlane G, et al. Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2001;41:542-51.
9. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salamé E, Pageaux G, et al. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: a randomized study. *Am J Transplant* 2011;11:965-76.
10. Jia J-J, Lin B-Y, He J-J, Geng L, Kadel D, Wang L, et al. "Minimizing tacrolimus" strategy and long-term survival after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014;20:11363-9.
11. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, et al. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the 'ReSpECT' study. *Am J Transplant* 2009;9:327-36.
12. Carencu C, Assenat E, Faure S, Duny Y, Danan G, Bismuth M, et al. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship. *Am J Transplant* 2015;15:678-86.
13. Thölking G, Fortmann C, Koch R, Gerth HU, Pabst D, Pavenstädt H, et al. The Tacrolimus Metabolism Rate Influences Renal Function after Kidney Transplantation. *PLoS ONE* 2014;9.
14. Thölking G, Siats L, Fortmann C, Koch R, Hüsing A, Cicinnati VR, et al. Tacrolimus Concentration/Dose Ratio is Associated with Renal Function After Liver Transplantation. *Ann Transplant* 2016;21:167-79.
15. Dumortier J, Guillaud O, Adham M, Boucaud C, Delafosse B, Bouffard Y, et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis of 305 patients in a single center. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1032-41.
16. Toma A, Paré G, Leong DP. Alcohol and Cardiovascular Disease: How Much is Too Much? *Curr Atheroscler Rep* 2017;19:13.
17. Gardner JD, Mouton AJ. Alcohol effects on cardiac function. *Comprehensive Physiology* 2015;5:791-802.
18. Zhang P, Bagby GJ, Happel KI, Raasch CE, Nelson S. Alcohol abuse, immunosuppression, and pulmonary infection. *Current Drug Abuse Reviews* 2008;1:56-67.
19. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg* 2008;248:857-62.
20. Duvoux C, Pageaux GP. Immunosuppression in liver transplant recipients with renal impairment. *J Hepatol* 2011;54:1041-54.
21. Pfizmann R, Nussler NC, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-term results after liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21:234-46.

22. Barnard A, Konyn P, Saab S. Medical Management of Metabolic Complications of Liver Transplant Recipients. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2016;12:601-8.
23. D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, Ortiz de Urbina J, Lladó L, Jimenez C, et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transpl* 2017;23:498-509.
24. Desai S, Hong JC, Saab S. Cardiovascular risk factors following orthotopic liver transplantation: predisposing factors, incidence and management. *Liver Int* 2010;30:948-57.
25. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation* 2003;76:597-602.
26. Carencó C, Faure S, Herrero A, Assenat E, Duny Y, Danan G, et al. Incidence of solid organ cancers after liver transplantation: comparison with regional cancer incidence rates and risk factors. *Liver Int* 2015;35:1748-55.
27. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013;59:1193-9.
28. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation* 2016;100:116-25.
29. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *N Engl J Med* 2012;367:329-39.
30. Hendijani F, Azarpira N, Kaviani M. Effect of CYP3A5*1 expression on tacrolimus required dose after liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant* 2018;32:e13306.
31. Ji E, Choi L, Suh K-S, Cho J-Y, Han N, Oh JM. Combinational effect of intestinal and hepatic CYP3A5 genotypes on tacrolimus pharmacokinetics in recipients of living donor liver transplantation. *Transplantation* 2012;94:866-72.
32. Iwahori T, Takeuchi H, Matsuno N, Johjima Y, Konno O, Nakamura Y, et al. Pharmacokinetic differences between morning and evening administration of cyclosporine and tacrolimus therapy. *Transplant Proc* 2005;37:1739-40.
33. Rancic N, Dragojevic-Simic V, Vavic N, Kovacevic A, Segrt Z, Draskovic-Pavlovic B, et al. Tacrolimus concentration/dose ratio as a therapeutic drug monitoring strategy: The influence of gender and comedication. *Vojnosanit Pregl* 2015;72:813-22.
34. Thölking G, Schmidt C, Koch R, Schuette-Nuetgen K, Pabst D, Wolters H, et al. Influence of tacrolimus metabolism rate on BKV infection after kidney transplantation. *Scientific Reports* 2016;6.



Nom, prénom du candidat : BARDOU Franck-Nicolas

CONCLUSIONS

Depuis le milieu des années 80, la transplantation hépatique (TH) est devenue un traitement efficace des maladies du foie à un stade terminal, incluant principalement en France les maladies du foie liées à l'alcool (MFA). Grâce à une meilleure gestion des techniques chirurgicales, et le développement des traitements immunosuppresseurs, les patients greffés hépatiques vivent très longtemps. Mais ils peuvent développer de nombreuses complications liées aux traitements immunosuppresseurs, en particulier le tacrolimus, base actuelle et depuis plus de 20 ans du traitement, pouvant impacter le pronostic à long terme. Le but de notre travail était d'évaluer l'impact de l'exposition initiale au tacrolimus sur la survenue de ces complications.

La présente étude est une étude rétrospective d'une cohorte de greffés hépatiques pour MFA (d'octobre 1990 à septembre 2010), traités par tacrolimus pendant au moins un an après TH, et suivis à l'hôpital Edouard Herriot (Lyon).

La population comportait 251 patients (77% d'hommes), transplantés à l'âge de 53,4 \pm 7,3 ans en moyenne, et suivis sur une période de 11,6 \pm 4,8 années en moyenne. Au cours de leur suivi, 45% des patients ont présenté des complications infectieuses sévères dont le délai moyen de survenue était de 35,8 \pm 54,0 mois, 39% des patients ont développé une pathologie cardiovasculaire avec un délai moyen de 94,6 \pm 60,0 mois, 104 patients ont présenté un cancer, dans un délai moyen de 91,7 \pm 47,3 mois. Il y avait 44% de dyslipidémie, 49% d'HTA et 38% de diabète de novo.

Les patients ayant présentés en post transplantation des complications cardiovasculaires, de l'hypertension de novo et des cancers cutanés avaient un taux résiduel de tacrolimus plus élevé à 3 mois et à 6 mois pour les infections à CMV. Nous n'avons pas mis en évidence de différence de l'exposition moyenne au tacrolimus à 1, 3, 6 et 12 mois chez les patients ayant développé une dyslipidémie, un diabète, une hypertension, ou une complication infectieuse, cardiovasculaire ou cancéreuse. Par contre, les métaboliseurs rapides de tacrolimus (définis par un rapport Concentration/Dose $<$ 1,8) avaient une fonction rénale significativement plus altérée à 1, 5 et 10 ans, que les métaboliseurs lents. De même, les métaboliseurs rapides avaient développé plus d'évènement cardiovasculaire, de lymphome, de diabète et d'HTA que les métaboliseurs lents.

En conclusion, des taux résiduels de tacrolimus élevés les premiers mois suivant la transplantation favoriseraient la survenue de complication cardiovasculaire, d'hypertension de novo et de cancer cutané à long terme. Par ailleurs, un ratio C/D $<$ 1,8 de tacrolimus, semble être un outil performant et facilement utilisable en pratique courante pour cibler les patients à risque d'insuffisance rénale, d'évènement cardiovasculaire, de lymphome, de diabète et d'hypertension artérielle à long terme.

Le Président de jury,
Professeur DUMORTIER Jerome

VU,
Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux

Professeur Carole BURILLON
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 11/03/2019

**BARDOU Franck-Nicolas: Tacrolimus exposure after liver transplantation for alcohol-related liver disease:
impact on complications**

6 Tables ; 4 Figures

Thèse médecine : Lyon 2019 ; n°82

ABSTRACT:

Alcohol-related liver disease (ALD) is one of the main indications for liver transplantation (LT). For 20 years, tacrolimus (Tac) is the cornerstone immunosuppressive drug used after LT and is very efficient for the prevention of rejection. Nevertheless, the major drawback of long-term use of Tac is the risk for developing dose-dependent adverse effects. The aim of the present study was to assess the impact of Tac exposure (trough concentrations and concentration/dose (C/D) ratio) during the first year after LT, on short- and long-term complications after LT for ALD. All patients who underwent a LT for ALD at Lyon Edouard Herriot Hospital from October 1990 to September 2010, and who were treated with Tac for at least one year after LT, were analyzed. The study population consisted in 251 patients, mean age 53.4+/-7.3 years, and followed during 11.6+/-4.8 years. Post-LT complications included severe infectious events (44.6%), malignancies (41.4%), arterial hypertension (49.4%) dyslipidemia (44.2%), diabetes (18.7%) and cardiovascular events (15.5%). De novo hypertension, cardiovascular event, CMV infection, non-melanoma skin cancers and HCC recurrence after transplantation were significantly associated with higher Tac trough blood concentration. In addition, fast Tac metabolizers (defined as C/D<1.8) had significantly more impaired renal function at 1, 5, and 10 years and more cardiovascular events, PTLT, diabetes and hypertension than slow metabolizers. In conclusion, our results strongly support that, in addition to blood trough concentrations, Tac metabolism, as estimated by the simple C/D ratio, could be an efficient parameter in daily practice to identify LT patients at risk to develop long term general complications of Tac.

MOTS CLES :

Liver transplantation; alcohol-related cirrhosis; Tacrolimus

JURY :

Président : M. le Professeur Jérôme DUMORTIER

Membres : M. le Professeur Olivier BOILLOT

M. le Professeur Stéphane NANCEY

M. le Professeur Thomas WALTER

M. le Docteur Thierry FONTANGES

DATE DE SOUTENANCE :

Mardi 23 avril 2019

ADRESSE DE L'AUTEUR :

88 avenue Victor Hugo 26000 Valence

franck.nicolas.bardou@gmail.com

**BARDOU Franck-Nicolas : Exposition au tacrolimus après transplantation pour maladie du foie liée à l'alcool :
impact sur les complications à long terme**

6 Tables ; 4 Figures

Thèse médecine : Lyon 2019 ; n°82

RESUME :

La maladie du foie liée à l'alcool (MFA) est l'une des principales indications de la transplantation hépatique (TH). Depuis 20 ans, le tacrolimus (Tac) est le médicament immunosuppresseur fondamental utilisé après la TH et il est très efficace pour la prévention du rejet. Néanmoins, l'inconvénient majeur de l'utilisation à long terme de Tac est le risque de survenue d'effets indésirables liés à la dose. Le but de la présente étude était d'évaluer l'impact de l'exposition au Tac (taux résiduel et rapport concentration / dose (C / D)) au cours de la première année après la TH pour MFA, sur les complications à court et à long terme. Tous les patients ayant bénéficié d'une TH pour MFA à l'hôpital Lyon Edouard Herriot d'octobre 1990 à septembre 2010 et traités avec du Tac pendant au moins un an après la TH ont été analysés. La population de l'étude comprenait 251 patients, d'âge moyen $53,4 \pm 7,3$ ans et suivis pendant $11,6 \pm 4,8$ ans. Les complications post-TH comprenaient les événements infectieux graves (44,6%), les tumeurs malignes (41,4%), l'hypertension artérielle (49,4%), la dyslipidémie (44,2%), le diabète (18,7%) et les événements cardiovasculaires (15,5%). L'hypertension de novo, les événements cardiovasculaires, l'infection à CMV, les cancers de la peau autres que le mélanome et les récurrences de CHC après la greffe étaient associés de manière significative à une concentration sanguine supérieure de Tac. De plus, les métaboliseurs rapides du Tac (définis comme C / D <1,8) présentaient une altération significative de la fonction rénale à 1, 5 et 10 ans et davantage d'événements cardiovasculaires, de lymphome, de diabète et d'hypertension que les métaboliseurs lents. En conclusion, nos résultats confirment fortement que, outre les concentrations résiduelles dans le sang, le statut métaboliseur du Tac, estimé par le simple rapport C / D, pourrait constituer un paramètre efficace dans la pratique quotidienne pour identifier les patients post-TH susceptibles de développer des complications générales à long terme de Tac.

MOTS CLES :

Transplantation hépatique; Cirrhose alcoolique; Tacrolimus

JURY :

Président : M. le Professeur Jérôme DUMORTIER

Membres : M. le Professeur Olivier BOILLOT

M. le Professeur Stéphane NANCEY

M. le Professeur Thomas WALTER

M. le Docteur Thierry FONTANGES

DATE DE SOUTENANCE :

Mardi 23 avril 2019

ADRESSE DE L'AUTEUR :

88 avenue Victor Hugo 26000 Valence

franck.nicolas.bardou@gmail.com