

UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Etude observationnelle rétrospective de l'utilisation de l'ENVARUSUS® en
greffe hépatique au CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2021 à 18 heures
au Pôle Formation

par Jade MALAT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Sébastien DHARANCY

Assesseurs :

Madame le Docteur Valérie CANVA

Madame le Docteur Stéphanie BELAICHE

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Guillaume LASSAILLY

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

TH : transplantation hépatique

CHC : carcinome hépatocellulaire

IS : immunosuppresseur

ACN : anticalcineurine

AUC : aire sous la courbe

PK : pharmacocinétique

C_0 : concentration sanguine résiduelle de tacrolimus ou tacrolémie

C_{max} : concentration sanguine maximale de tacrolimus

TABLE DES MATIERES

RESUME	5
INTRODUCTION	6
MATERIELS ET METHODE	9
I. Objectifs de l'étude	9
II. Critères de jugement	9
Critère de jugement principal	9
Critères de jugement secondaires.....	10
III. Type de l'étude	10
IV. Données collectées	11
V. Analyse statistique.....	12
RESULTATS	13
I. Caractéristiques de la population générale.....	13
II. Caractéristiques de la population sous Envarsus®.....	17
III. Critère de jugement principal.....	19
IV. Critères de jugement secondaires	20
Causes de conversion.....	20
Rapport de conversion des posologies de Prograf®/Advagraf® et Envarsus®.	21
Evolution du bilan biologique sous Envarsus®	24
V. Toxicité neurologique sous Envarsus®.....	27
DISCUSSION	28
CONCLUSION	32
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	33

RESUME

Contexte : Le tacrolimus est la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur (IS) en transplantation hépatique (TH). L'enjeu majeur dans le suivi des patients greffés est de moduler les traitements IS afin de réduire le risque de rejets tout en limitant leurs effets secondaires. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle forme de tacrolimus, nommée Envarsus®.

Méthode : L'étude portait sur les patients greffés hépatiques entre 2012 et 2019 au sein du CHU de Lille. Le critère de jugement principal était le taux de rejets sévères dans l'année suivant la conversion vers l'Envarsus®. Les critères de jugement secondaires étaient les toxicités neurologique et rénale ainsi que les modalités de conversion du traitement.

Résultats : 558 patients ont été inclus, dont 71 patients ayant bénéficié d'un traitement par Envarsus®. Les patients sous Envarsus® présentaient les mêmes caractéristiques démographiques que la population totale. Le taux de rejets aigus sévères était de 4,8% (n=3) à un an de la conversion. Près de la moitié des patients ayant présenté une toxicité neurologique sous tacrolimus (Prograf® ou Advagraf®) ont vu disparaître leurs symptômes après conversion. La fonction rénale était stable au cours du suivi. La conversion du tacrolimus pour l'Envarsus® était effectuée, en médiane, 10,8 mois après la TH, avec un rapport de conversion médian utilisé de 0,75. La cause principale du switch était la toxicité neurologique.

Conclusion : Le traitement par Envarsus® présente une efficacité similaire aux autres types de tacrolimus en termes de rejets aigus sévères. Sa tolérance est satisfaisante avec une nette amélioration des effets indésirables neurologiques et une fonction rénale stable au cours du temps.

INTRODUCTION

La transplantation hépatique (TH) constitue le traitement de référence des défaillances hépatiques aiguës, des hépatopathies décompensées et du carcinome hépatocellulaire (CHC). En France, avec près de 30% des inscrits, le CHC représente actuellement la principale indication de greffe. Annuellement, près de 1350 TH sont effectuées, et, depuis son avènement dans les années 1980, environ 30 000 patients ont été greffés (1).

Les premières TH ont été réalisées en 1963 par T. Starzl (2). Malheureusement, ces succès techniques ont rapidement été compromis par un contrôle difficile de l'immunité et la survenue de rejets. Les premiers schémas immunosuppresseurs (IS), développés en transplantation rénale et appliqués en greffe hépatique, reposaient sur l'azathioprine et la corticothérapie (3)(4).

La commercialisation de la ciclosporine dans les années 1980 a permis de réellement développer l'activité de greffe hépatique (5)(6). En effet, la ciclosporine, qui appartient à la famille des anticalcineurines (ACN), est le premier IS efficace, améliorant la survie sans reTH à 65% à un an (7). Initialement formulée à base d'huile, sa gestion était difficile en raison d'une variabilité d'absorption et d'un index thérapeutique étroit. Son utilisation a été simplifiée par le développement d'une forme micro-émulsionnée, le Néoral®. Les prescriptions sont optimisées de manière individuelle grâce au suivi des concentrations sanguines du médicament à T0 et surtout à T2 (2h après la prise). En effet, la ciclosporinémie est corrélée à l'aire sous la courbe (AUC). Ceci permet d'adapter les posologies afin de réduire le risque et la sévérité des rejets, tout en limitant les effets indésirables tels que la toxicité rénale (8)(9).

Par la suite, le tacrolimus, IS de la classe des ACN, a été développé comme une alternative à la ciclosporine (10). Le tacrolimus s'avère plus efficace avec une incidence réduite du rejet aigu (11)(12), un bénéfice significatif sur la survie à un an et trois ans (13)(14)(15) et un meilleur contrôle du rejet réfractaire (16)(17). La surveillance du médicament s'effectue au moyen de la concentration sanguine résiduelle (C_0) afin d'adapter les posologies de la même façon que pour le Néoral®. Sa tolérance diffère de la ciclosporine avec moins d'hypertension artérielle mais, en contrepartie, un effet diabétogène et une toxicité neurologique supérieurs. Toutefois, ses bénéfices en font actuellement l'IS de référence.

De nouvelles stratégies thérapeutiques ont été mises au point afin de limiter les effets indésirables potentiels des ACN tout en conservant une activité immunosuppressive suffisante: stratégie de minimisation de l'immunosuppression (18) ou combinaison des IS afin de réduire les posologies des ACN. Enfin, dans un objectif de simplification d'usage et de stabilisation de l'exposition pharmacologique, de nouvelles formes de tacrolimus à libération prolongée, en une prise orale journalière, telles que l'Advagraf® et plus récemment l'Envarsus®, ont vu le jour.

Ainsi, les études rétrospectives sur l'utilisation de l'Advagraf® réalisées sur de larges cohortes sont en faveur d'une meilleure survie patient et greffon à 3 ans (19). La principale hypothèse avancée serait une meilleure observance thérapeutique (20)(21). L'adhérence du patient au traitement IS apparaît comme un enjeu majeur, puisque le taux d'inobservance est estimé entre 15 et 40% (22) et qu'il semble être en lien avec de moins bons résultats à long terme (23).

Mis sur le marché européen en 2014, l'Envarsus® est formulé à l'aide d'une technologie brevetée, nommée Meltdose®, correspondant à un procédé « d'agglomération contrôlée », conférant à la molécule de meilleures propriétés

pharmacocinétiques (PK) dont une biodisponibilité supérieure d'environ 40% par rapport au Prograf® chez les patients transplantés rénaux (24)(25). Les études randomisées multicentriques menées dans le cadre de la transplantation rénale sont en faveur d'une non-infériorité du produit (26)(27). En greffe hépatique, les études de phase II ont montré une amélioration des paramètres PK dans les semaines suivant la conversion et à 6 mois : la posologie est diminuée de 30%, la fluctuation plasmatique moins importante et le pic plasmatique C_{max} moins élevé (28)(29). Sur le plan de la tolérance, l'amélioration des paramètres PK améliorerait certains effets indésirables comme la neurotoxicité et la néphrotoxicité (30). Des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer ces effets.

Face au manque de données en vie réelle et à l'absence d'essais randomisés de phase III chez les patients transplantés hépatiques, nous avons mené une étude rétrospective au sein du CHU de Lille, afin d'analyser l'utilisation et les effets de l'Envarsus®.

MATERIELS ET METHODE

I. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité du traitement par Envarsus®.

Les objectifs secondaires étaient :

- Analyser les modalités de conversion de l'Envarsus®
- Etudier la tolérance du traitement

II. Critères de jugement

Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le taux de rejets sévères dans l'année suivant la conversion du tacrolimus (Prograf® ou Advagraf®) vers l'Envarsus®.

Le rejet était confirmé histologiquement et considéré comme sévère en cas d'utilisation de bolus de corticoïdes intraveineux.

Un taux de rejets sévères inférieur ou égal à 5% était considéré comme acceptable et attendu. Ce seuil correspondait aux données de la littérature portant sur la conversion du Prograf® pour l'Advagraf® (31).

Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Le pourcentage de patients pour lesquels le rapport de conversion entre la posologie du tacrolimus (Prograf® ou Advagraf®) et celle de l'Envarsus® au moment du switch était compris entre 0.65 et 0.75. D'après les recommandations de bonnes pratiques issues du Vidal, le rapport de conversion idéal retenu était de 0.7 (32).
- L'étude des concentrations résiduelles moyennes de tacrolimus (C_0) en pré et post-conversion, dans le mois précédent et suivant la conversion.
- L'évolution de la biologie hépatique et rénale en fonction du rapport de conversion « f » utilisé (inférieur ou supérieur 0.75).
- L'étude des effets indésirables neurologiques et de leur évolution après switch pour l'Envarsus® (disparition ou persistance). Les symptômes neurologiques étaient évalués cliniquement par le praticien.

III. Type de l'étude

Il s'agissait d'une étude observationnelle rétrospective, monocentrique, portant sur tous les patients transplantés hépatiques de 2012 à 2019 au sein du centre de transplantation hépatique du Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille.

IV. Données collectées

Nous avons utilisé le registre national Cristal de l'Agence de biomédecine afin d'extraire certaines données que nous avons complétées par les données issues des dossiers patients manuscrits et informatisés.

Les données recueillies grâce à la base Cristal étaient la date de greffe, le nombre antérieur de greffes, les greffes multiples, l'utilisation de dialyse au moment de la greffe et l'IMC au moment de la greffe.

Les données recueillies au sein des dossiers patients étaient le type d'immunosuppression à la sortie de l'Unité de Soins Intensifs Post-Opératoires et à six mois de la greffe, l'antécédent ou le développement d'un rejet sévère au cours du suivi, la créatinine à la sortie d'hospitalisation, le bilan hépatique à un mois et trois mois de la TH, l'antécédent ou le développement d'un diabète ou d'une hypertension artérielle au cours du suivi et l'introduction d'un traitement par Envarsus® au cours du suivi.

Pour les patients ayant bénéficié d'un traitement par Envarsus®, nous avons recueilli de façon complémentaire la date d'introduction de l'Envarsus®, la durée du traitement, la présence d'un rejet sévère dans l'année suivant l'introduction, la présence d'une toxicité neurologique sous tacrolimus avant et après conversion, les modalités de conversion du traitement (rapport de conversion, concentrations résiduelles moyennes C_0 avant et après conversion), le suivi des bilans hépatiques et rénaux sous Envarsus à M3, M6, M12 et M24.

V. Analyse statistique

La première étape analytique a consisté en une phase descriptive de la population totale et de la population traitée par Envarsus®. Toutes les variables continues ont été exprimées avec leur valeur médiane et leur intervalle interquartile compte-tenu de la taille de l'effectif. Les données qualitatives étaient exprimées en effectifs absolus et en pourcentages avec leur intervalle de confiance.

La seconde phase d'analyse visait à étudier la fréquence du rejet sévère dans l'année suivant la conversion du tacrolimus vers l'Envarsus® au sein de la population étudiée (critère de jugement principal).

En terme d'analyse de l'évolution des variables biologiques et cliniques, les patients ont été pris comme leurs propres témoins. Les variables quantitatives paramétriques ont été analysées grâce au test t de Student et au test de Fischer. Les variables non paramétriques ont, quant à elles, été analysées grâce au test de Wilcoxon. La comparaison des groupes « sur-conversion ($f > 0,75$) » et « absence de sur-conversion ($f < 0,75$) », a été réalisée grâce aux tests de Fischer et de Mann-Whitney.

Pour des valeurs de $p < 0,05$, les différences étaient considérées comme significatives.

Les données étaient analysées en utilisant le logiciel NCSS version 9.

RESULTATS

I. Caractéristiques de la population générale

Entre janvier 2012 et décembre 2019, 591 transplantations hépatiques ont été réalisées au CHU de Lille. Pour 558 d'entre elles, nous avons recensé l'utilisation ou non d'Envarsus® au cours du suivi. Trente-trois greffes ont été exclues en raison d'un manque de données. Ces 33 greffes correspondaient majoritairement à des receveurs décédés ou retransplantés dans les 30 jours suivant la greffe. Près de 13% de la population totale a reçu un traitement par Envarsus® au cours du suivi (n=71).

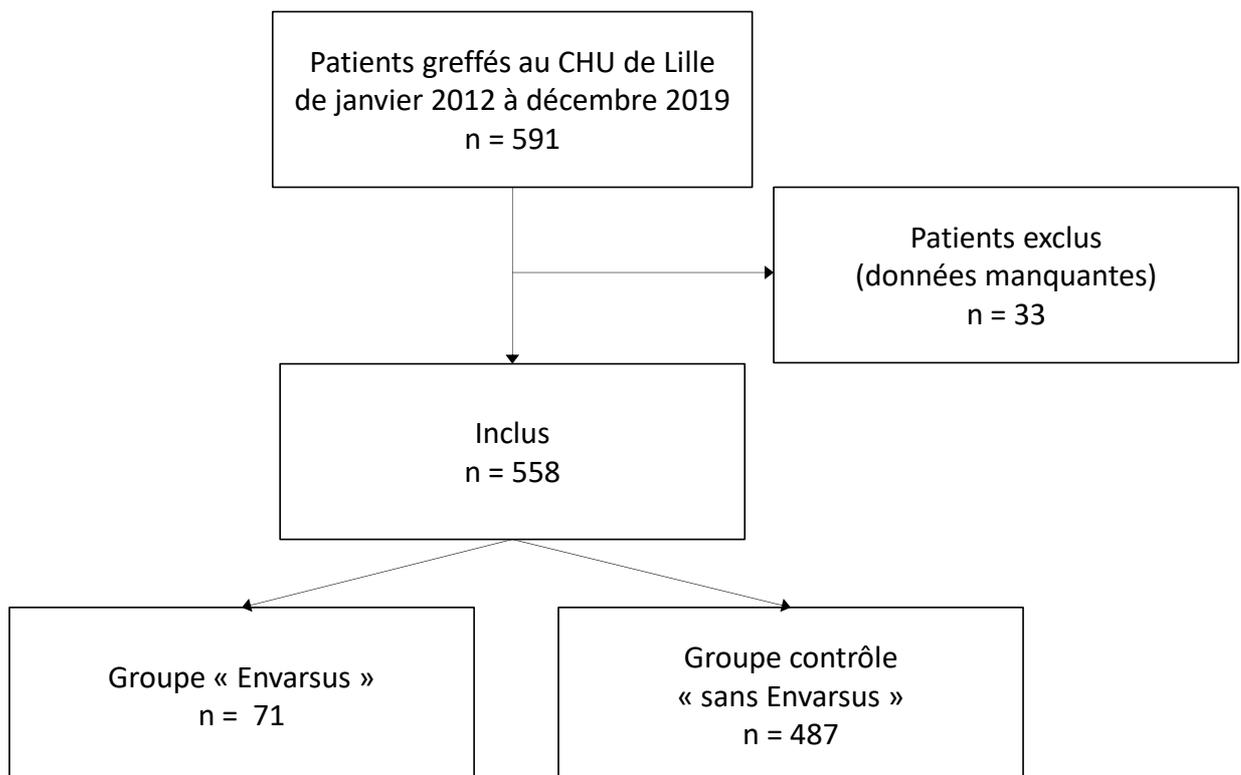


Figure 1 : diagramme de flux

Parmi toutes les TH effectuées entre 2012 et 2019, les receveurs étaient majoritairement des sujets masculins (70.7%). L'âge médian à la greffe était de 57.3 ans. L'IMC médian était de 26 kg/m². La principale indication de greffe était le CHC à hauteur de 35.7% (n = 211).

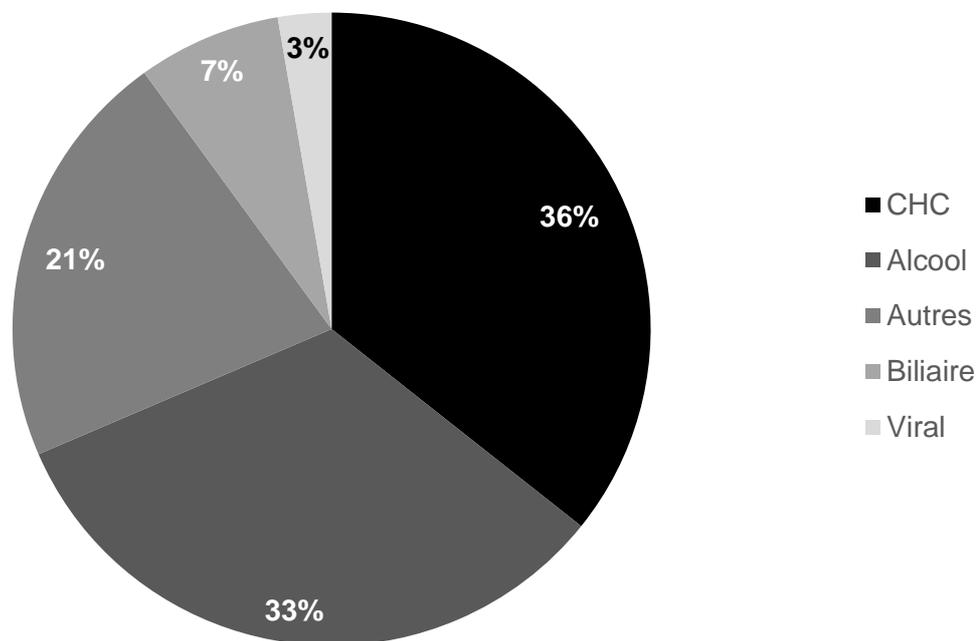


Figure 2: Répartition des indications de greffe hépatique dans la population générale.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population générale.

Caractéristiques démographiques	Population générale (591)
Sexe masculin, n (%) [IC95%]	418 (70,7) [66,9-74,4]
Age, années, médiane (IQR)	57,3 (49,7-62,6)
IMC, kg/m ² , médiane (IQR)	26,0 (23,0-29,7)
Diabète, n (%) [IC95%]	262 (45,6) [41,5-49,8]
Hypertension artérielle, n (%) [IC95%]	339 (59,2) [55,0-63,2]
Dialyse à la greffe, n (%) [IC95%]	49 (8,5) [6,4-11,1]
Greffes multiples, n (%) [IC95%]	23 (3,9) [2,5-5,8]
Indication de greffe, n (%)	
CHC	211 (35,7)
Alcool	194 (32,8)
Virale	16 (2,7)
Biliaire	43 (7,3)
Autres	127 (21,5)
IS à la sortie d'hospitalisation	
Tacrolimus, n (%) [IC95%]	450 (81,1) [77,6-84,3]
Ciclosporine, n (%) [IC95%]	105 (18,9) [15,9-22,6]
IS à 6 mois	
Tacrolimus, n (%) [IC95%]	384 (74,8) [70,9-78,6]
Évérolimus, n (%) [IC95%]	111 (21,6) [18,1-25,5]
Mycophénolate mofétil, n (%) [IC95%]	422 (82,3) [78,7-85,5]
Caractéristiques biologiques	
Créatinine ¹ , mg/L, médiane (IQR)	10 (8-13)
Bilan hépatique à 1 mois de la greffe	
ASAT, IU/L, médiane (IQR)	20 (15-30)
ALAT, IU/L, médiane (IQR)	24 (15-43)
GGT, IU/L, médiane (IQR)	66 (40-115)
PAL, IU/L, médiane (IQR)	136 (100,5-190)
Bilirubine, mg/L, médiane (IQR)	8 (5-14)

¹Créatinine à la sortie d'hospitalisation post-TH

Concernant les principaux facteurs de risque cardiovasculaire, 45.6% des patients avaient préalablement ou ont développé un diabète au cours du suivi et 59.2% une hypertension artérielle. Quarante-neuf patients (8.5%) étaient dialysés au moment de la greffe.

Sur le plan biologique, la créatininémie médiane à la sortie d'hospitalisation en post-TH, était de 10 mg/l [8-13]. Le bilan hépatique à un mois de la TH objectivait les éléments suivants : ASAT à 22 UI/l [16-32,2], ALAT à 27,5 UI/l [15-43], GGT à 66 UI/l [37-99,5], PAL à 132 UI/l [105-190,5] et bilirubine totale à 8 mg/l [4-13].

A la sortie d'Unité de Soins Intensifs Post-Opératoires, 81.1% des patients étaient sous tacrolimus et 18.9% sous ciclosporine. A six mois de la TH, 82.3% des receveurs bénéficiaient d'un traitement par mycophénolate mofétil et 21.6% d'un traitement par évérolimus.

Le taux de rejets sévères sur toute la durée du suivi était de 10,5% (n=62). La répartition des différents types de rejets était la suivante :

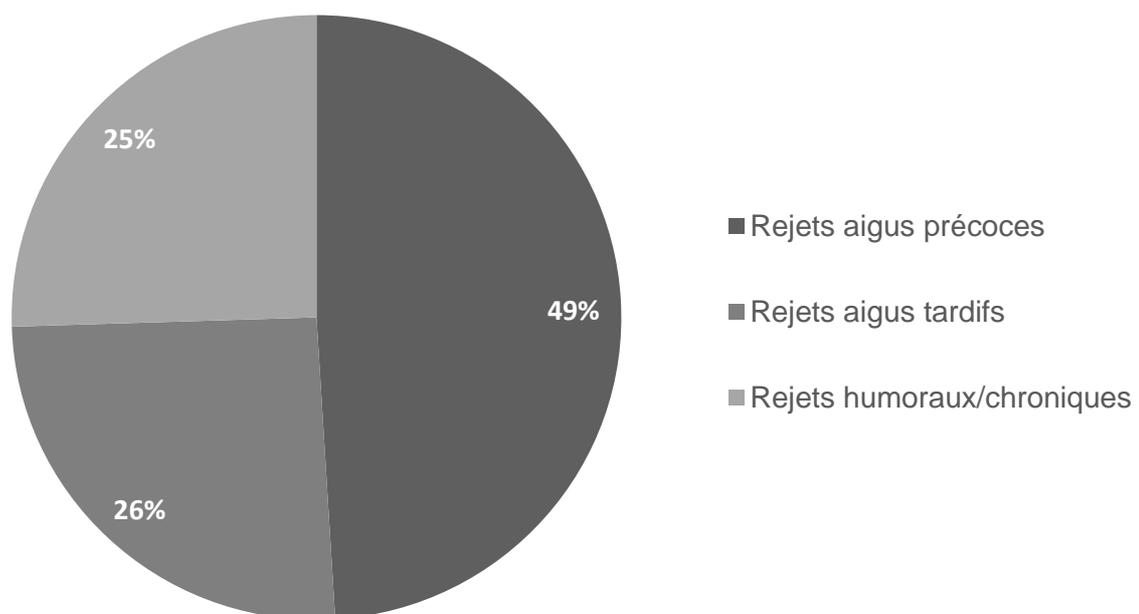


Figure 3: Répartition des types de rejets sévères au sein de la population générale.

II. Caractéristiques de la population sous Envarsus®

Les patients ayant bénéficié d'un traitement par Envarsus® n'étaient pas différents des autres patients. Il s'agissait de sujets masculins dans 67,6% des cas. L'âge médian à la greffe était de 56,9 ans. L'IMC médian était de 27,1 kg/m².

Concernant les principaux facteurs de risque cardiovasculaire, 52% des patients avaient préalablement ou ont développé un diabète au cours du suivi et 59% une hypertension artérielle. Quatre pourcents des patients étaient dialysés au moment de la greffe. La créatininémie médiane à la sortie d'hospitalisation en post-TH était de 10 mg/l et était similaire à celle du reste de la population ($p = 0,47$). Le bilan hépatique à un mois de la TH était également identique au reste de la population.

Le schéma immunosuppresseur des patients sous Envarsus® associait dans 77,5% des cas un traitement par mycophénolate mofétil et dans 22,5% un traitement par évérolimus.

Tableau 2 : Caractéristiques des groupes « Envarsus » et « Ø Envarsus ».

Caractéristiques démographiques	Envarsus (n=71)	Ø Envarsus (n=487)	p
Sexe masculin, n (%) [CI95%]	48 (67,6) [55,5-78,2]	347 (71,2)	0,53
Age, années, médiane (IQR)	56,9 (49,2-61,7)	57,4 (50,0-62,6)	0,32
IMC, kg/m ² , médiane (IQR)	27,1 (22,8-29,8)	26 (23,1-29,6)	0,48
Diabète, n (%) [CI95%]	37 (52,1) [39,9-64,1]	221 (45,4) [40,9-49,9]	0,29
Hypertension artérielle, n (%) [CI95%]	42 (59,1) [46,8-70,7]	295 (60,6) [56,1-64,9]	0,93
Dialyse à la greffe, n (%) [CI95%]	3 (4,3) 8,9-12]	42 (8,8) [6,3-11,5]	0,20
Indication de greffe, n (%)			0,12
CHC	23 (36,8)	179 (32,4)	
Alcool	21 (33,1)	161 (29,9)	
Virale	1 (2,9)	14 (1,4)	
Biliaire	10 (5,1)	25 (14,1)	
Autres	16 (22,2)	108 (22,5)	
Rejets sévères, n (%) [CI95%]	9 (12,7) [6-22,7]	53 (11,0) [8,6-14]	0,67
IS à la sortie d'hospitalisation			
Tacrolimus, n (%)	70 (98,6)	377 (77,4) ¹	0,03
Ciclosporine, n (%)	1 (1,4)	103 (22,6) ¹	0,03
IS à 6 mois			
Tacrolimus, n (%)	68 (95,8)	315 (71,4)	<0,01
Évérolimus, n (%)	16 (22,5)	93 (21,5)	0,85
Mycophénolate mofétil, n (%)	55 (77,5)	362 (82,6)	0,44
Caractéristiques biologiques			
Créatinine ² , mg/L, médiane (IQR)	10 (7-15)	10 (8-13)	0,47
Bilan hépatique à 1 mois de la greffe			
ASAT, IU/L, médiane (IQR)	22 (16-32,2)	20 (15-29)	0,16
ALAT, IU/L, médiane (IQR)	27,5 (15-43)	24 (15-43,5)	0,70
GGT, IU/L, médiane (IQR)	66 (37-99,5)	66 (41-120)	0,28
PAL, IU/L, médiane (IQR)	132 (105,5-190,5)	137 (99,5-190)	0,93
Bilirubine, mg/L, médiane (IQR)	8 (4-13)	8 (5-14)	0,22

¹7 données manquantes ²Créatinine à la sortie d'hospitalisation post-TH

III. Critère de jugement principal

Le taux de rejets sévères prouvés histologiquement, dans l'année suivant l'introduction de l'Envarsus[®], était de 4,48% (n=3/71).

Les trois cas de rejets étaient les suivants :

- La première patiente a présenté un rejet aigu tardif à quatre mois de la conversion, effectuée dans le cadre du protocole *Envarswitch* (33), d'évolution défavorable, ayant donné lieu à une nouvelle TH dix-huit mois plus tard.
- Le deuxième patient a présenté un rejet aigu précoce à sept jours de la conversion, correspondant à treize jours après la TH. L'évolution a été favorable et l'évènement résolutif après trois bolus de corticoïdes. L'indication de cette substitution précoce atypique faisait suite à une mauvaise tolérance neurologique du Prograf[®] à type de confusion et de tremblements importants des extrémités, sans amélioration franche au décours de l'introduction de l'Envarsus[®].
- La troisième patiente a présenté un rejet aigu tardif à un an de l'introduction de l'Envarsus[®], deux ans après la TH, résolutif après bolus de corticoïdes et poursuite de l'Envarsus[®]. Il existait une mal-observance thérapeutique avec un décalage de plusieurs heures de la prise des traitements.

IV. Critères de jugement secondaires

Causes de conversion

La principale cause de conversion était la toxicité neurologique sous tacrolimus. Les différentes causes de conversion sont détaillées dans la figure 4.

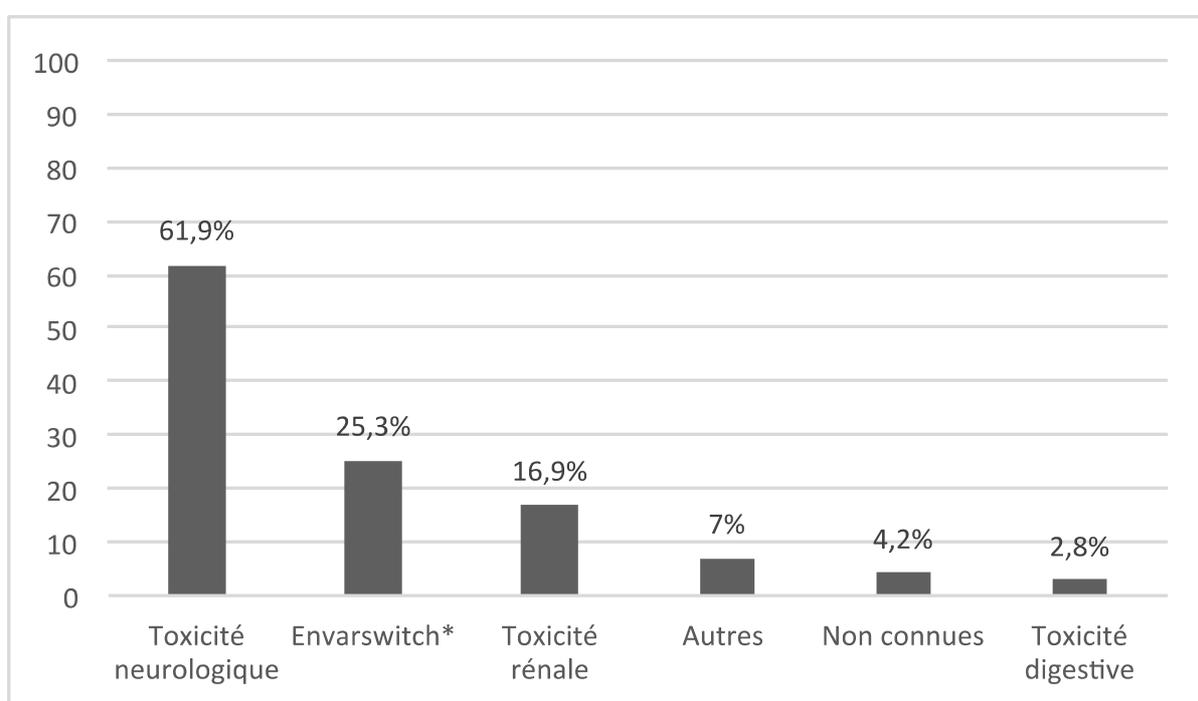


Figure 4: Différentes causes de conversion du traitement par tacrolimus vers l'Envarsus®.

* *Etude interventionnelle de phase 4 évaluant l'exposition pharmacologique au tacrolimus au cours de la conversion du Prograf® pour l'Envarsus® (33).*

Rapport de conversion des posologies de Prograf®/Advagraf® et Envarsus®

La conversion vers un traitement par Envarsus® était réalisée, en médiane, 10.8 mois [5,2-29,8] après la TH.

Le rapport de conversion médian utilisé était de 0.75 [0.67-0.83]. La posologie du tacrolimus, avant conversion, était de 5 mg/24h [3-7] alors que celle de l'Envarsus®, après conversion, était de 4 mg/24h [3-5.5].

Les tacrolémies résiduelles moyennes (C_0) dans le mois précédent et le mois suivant la conversion étaient respectivement de 8.1 et de 9.5 ng/ml. Cette différence de concentration ΔC_0 , à hauteur de 1.4, était statistiquement significative ($p = 0.002$).

En analysant les patients en fonction du rapport de conversion utilisé, on remarquait que près de 10% des patients avaient bénéficié d'un taux de conversion inférieur à 0,65 et que, pour 37% des patients, un facteur supérieur à 0,75 avait été utilisé.

Les patients ont été divisés en deux sous-groupes :

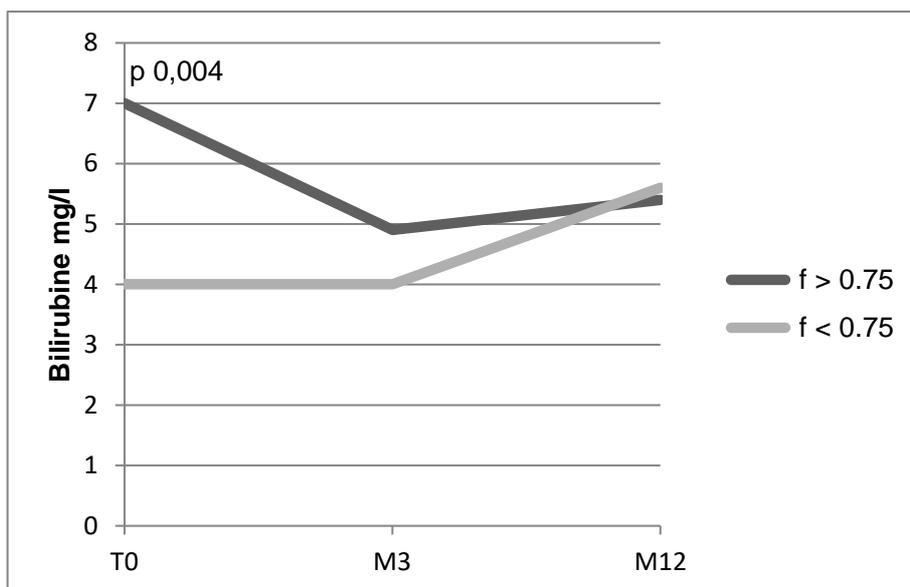
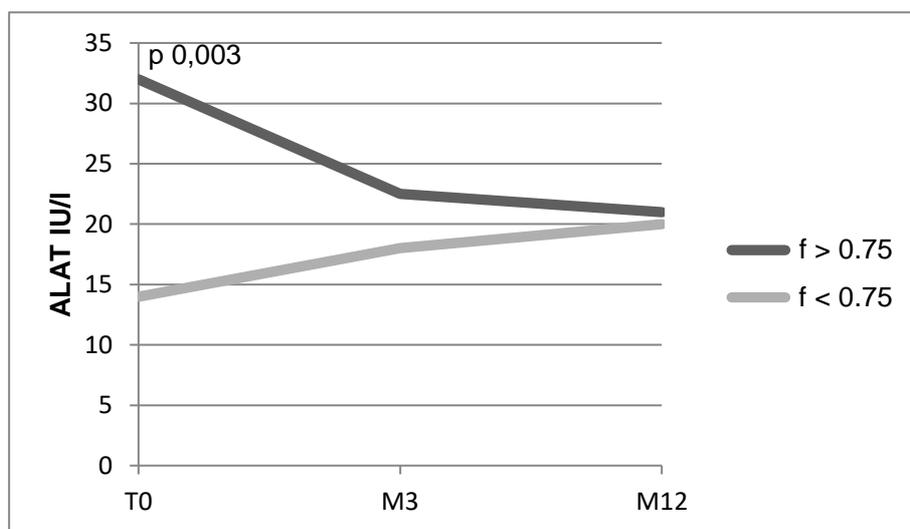
- Le sous-groupe « sur-conversion » pour lequel les patients ($n=24$) avaient bénéficié d'un rapport de conversion supérieur à 0.75 ($f > 0.75$).
- Le sous-groupe « absence de sur-conversion » pour lequel les patients ($n=41$) avaient bénéficié d'un rapport de conversion inférieur à 0.75 ($f < 0.75$).

Le ΔC_0 du sous-groupe « sur-conversion » était de 2,1 alors qu'il était de 1,25 dans le sous-groupe « absence de sur-conversion » ($p = 0,16$). Le C_0 médian après conversion était de 10.15 ng/ml pour le sous-groupe « sur-conversion » et de 9.5 ng/ml pour le sous-groupe « absence de sur-conversion » ($p = 0.8$).

Le délai de conversion du tacrolimus par rapport à la date de TH n'était pas différent entre les deux sous-groupes, avec une moyenne de 14 mois pour le sous-

groupe « sur-conversion » et de 10 mois pour le sous-groupe « absence de sur-conversion » ($p = 0.9$).

Sur le plan biologique, les taux d'ALAT et de bilirubine totale à J0 de la conversion étaient significativement supérieurs pour le sous-groupe « sur-conversion ». Le reste du bilan hépatique à J0 n'était pas différent. Il existait une tendance à la normalisation du bilan hépatique à M3 puis M12 pour les deux sous-groupes.



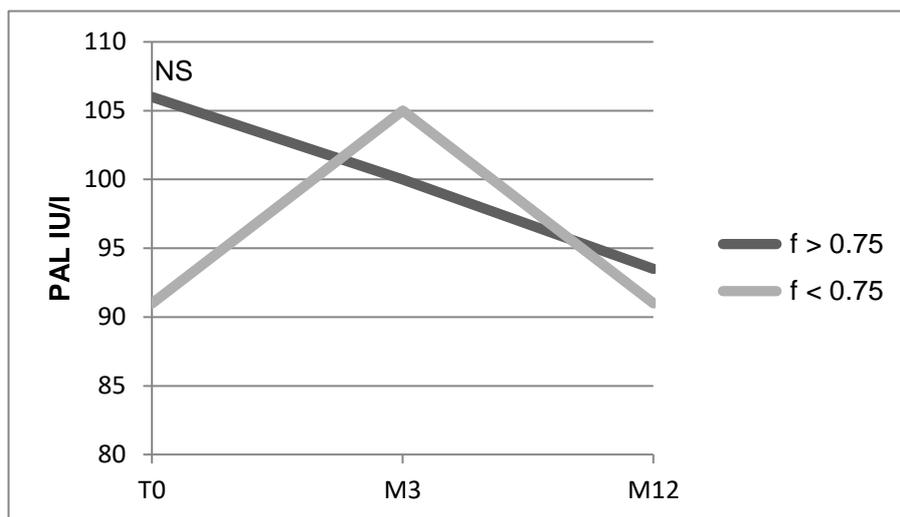
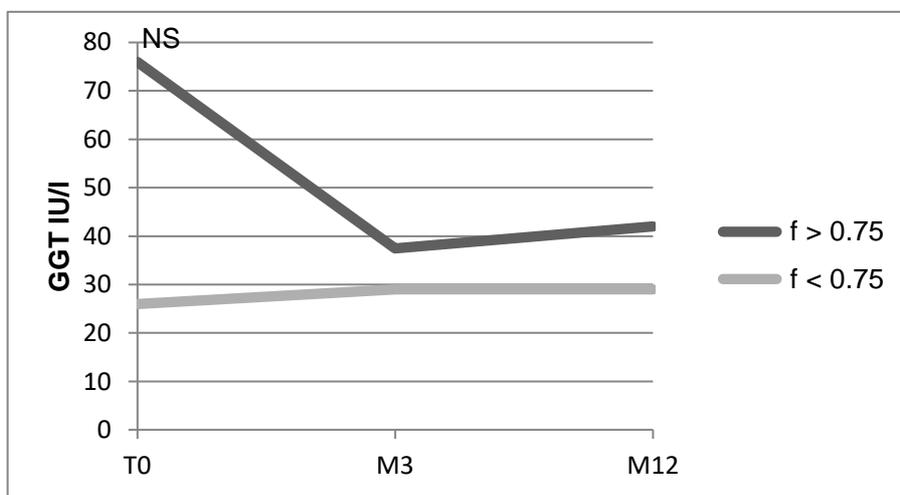
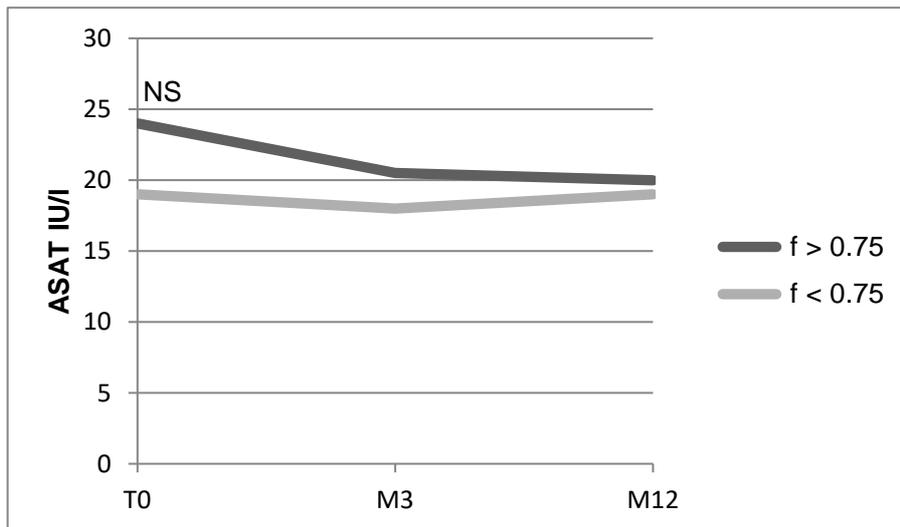
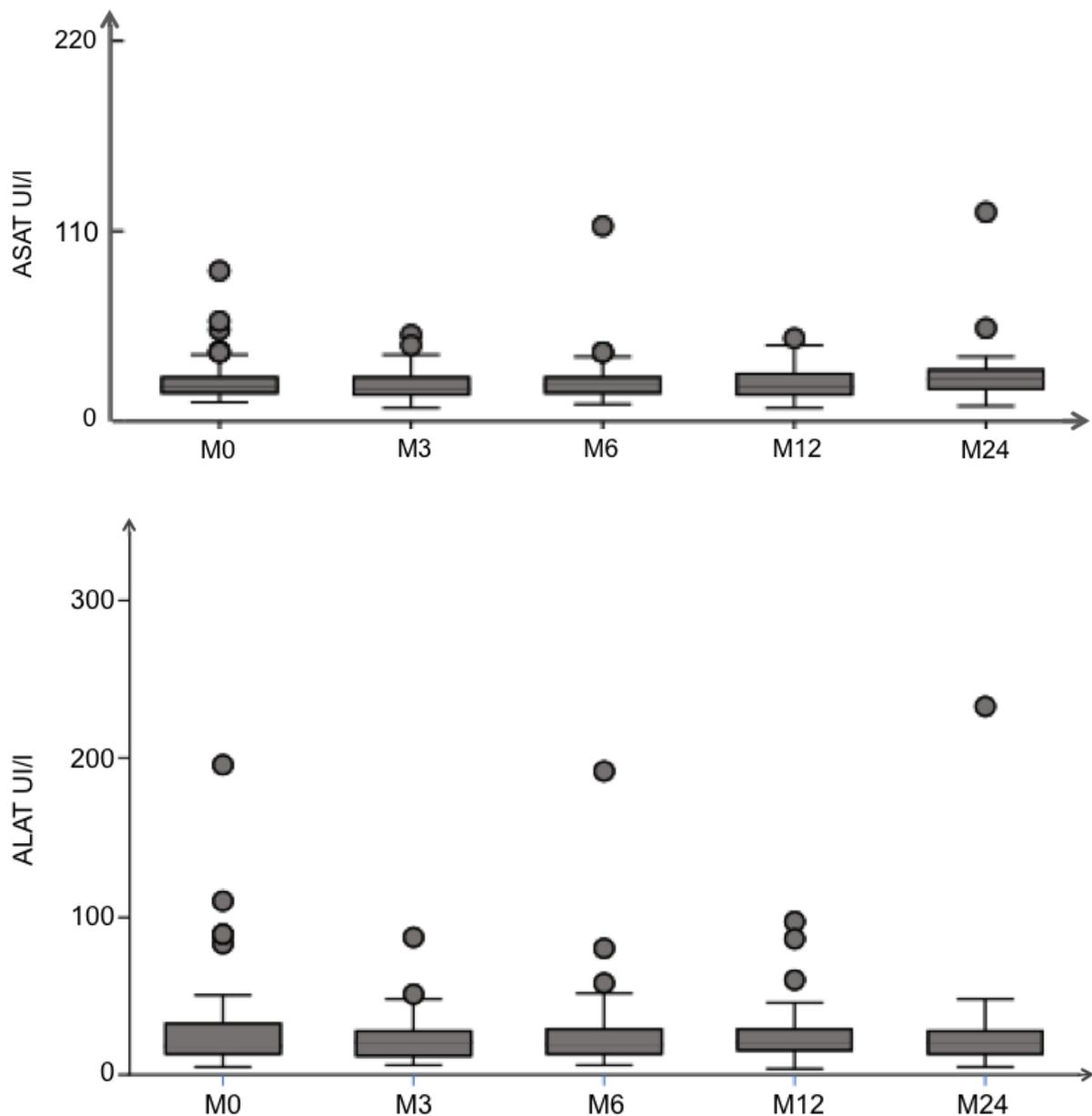
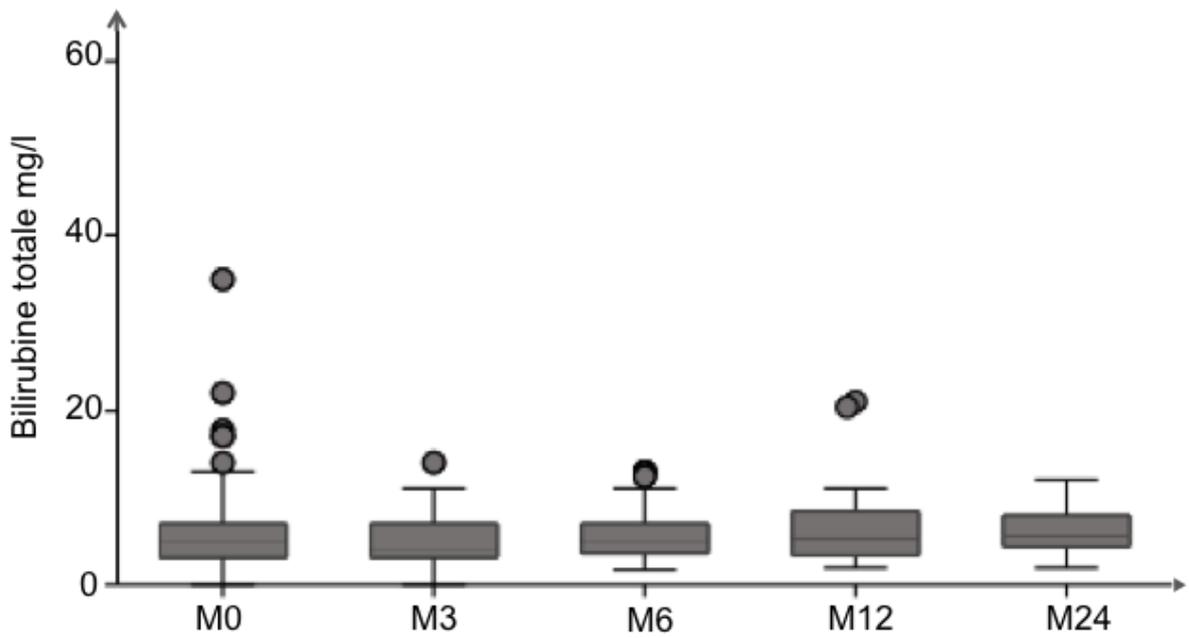
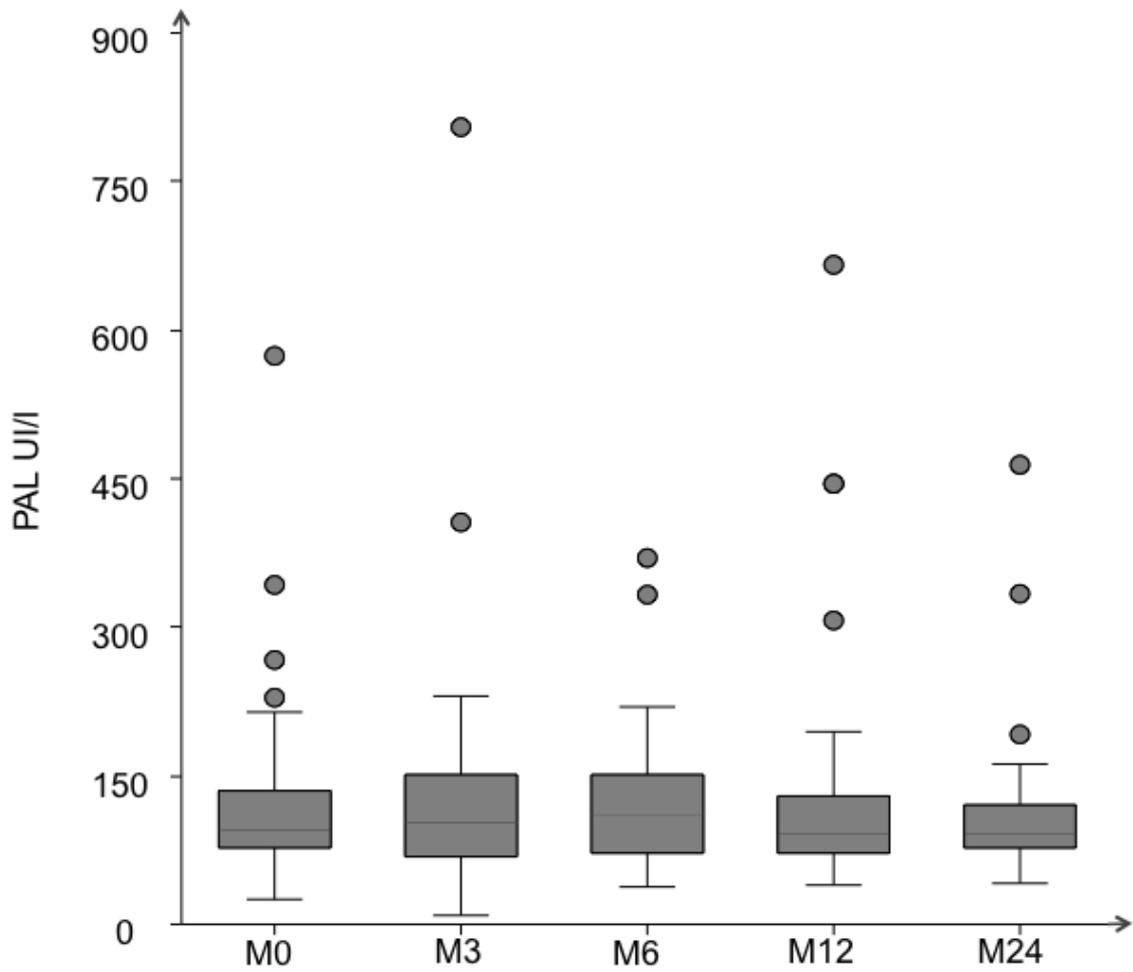


Figure 5 : Evolution des tests fonctionnels hépatiques en fonction du temps dans les sous-groupes « sur-conversion » ($f > 0,75$) et « absence de sur-conversion » ($f < 0,75$).

Evolution du bilan biologique sous Envarsus®

La médiane d'exposition à l'Envarsus® à la saisie des données était de 20 mois. Les tests fonctionnels hépatiques et la créatinine étaient stables dans les deux années suivant la conversion.





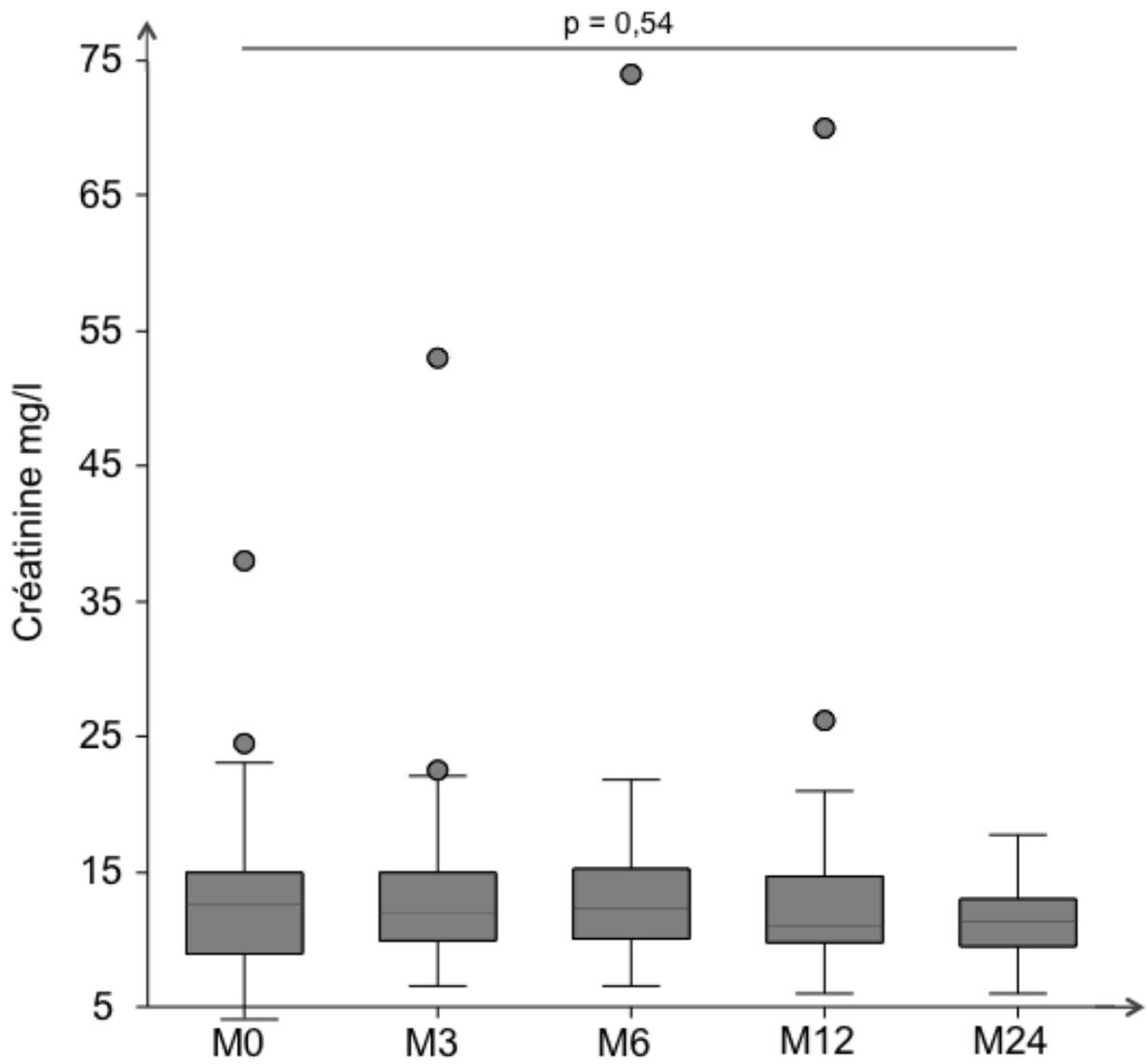


Figure 6 : Suivi du bilan hépatique et de la créatinine au cours du temps chez les patients sous Envarsus®.

V. Toxicité neurologique sous Envarsus®

Au sein de notre population étudiée (n=71), 61,9% [49,7%-73,2%] des patients présentaient une toxicité neurologique secondaire au tacrolimus avant conversion. Ce taux était significativement réduit à 35,2% [24,2%-47,5%] après conversion à l'Envarsus® (p = 0,0014). Parmi les patients ayant présenté une toxicité neurologique sous tacrolimus (Prograf® ou Advagraf®), 48% d'entre eux ne présentaient plus de symptômes après conversion (p<0.001).

Les symptômes neurologiques décrits par les patients étaient dans 91% des cas des céphalées et/ou tremblements des extrémités. Les autres atteintes neurologiques étaient des sensations de malaise, des neuropathies périphériques et des troubles psychiatriques.

DISCUSSION

Cette étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, est, à notre connaissance, la seconde à évaluer en vie réelle le traitement par Envarsus® en transplantation hépatique. Notre travail confirme l'efficacité de l'Envarsus® avec un taux de rejets aigus sévères inférieur à 5% à un an. Ce seuil avait été fixé préalablement à l'étude, en accord avec les données de la littérature portant sur la conversion du Prograf® vers l'Advagraf® (31). Les résultats de sécurité et d'efficacité de notre étude sont confortés par des tests fonctionnels hépatiques stables dans les deux années suivant la conversion mais également par la récente publication de l'étude observationnelle rétrospective de Willuweit et al, en Allemagne (34).

Il est intéressant de souligner que notre étude est la première à mettre en évidence la très nette amélioration de la tolérance neurologique sous Envarsus® en vie réelle. Les symptômes disparaissaient complètement dans près de la moitié des cas. Bien que généralement considérés comme mineurs, la disparition de ces symptômes pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie des patients ainsi que l'observance thérapeutique. Ces données n'étaient pas disponibles dans notre étude mais l'amélioration de la qualité de vie a déjà été mise en évidence en transplantation rénale dans l'étude STRATO au moyen d'une méthodologie robuste (35). La principale hypothèse avancée pour expliquer cet effet sur la toxicité neurologique est l'amélioration des propriétés PK de l'Envarsus®, avec une diminution de la fluctuation de la concentration sanguine et une diminution de C_{max} . La moindre intensité des tremblements serait expliquée par la réduction de l'effet « pic », obtenue grâce à une absorption digestive plus lente, s'effectuant tout au long du tube digestif jusqu'au cadre colique (36).

D'autre part, la fonction rénale sous Envarsus® était stable durant les deux années de suivi. Il n'y a que peu de données disponibles à ce sujet dans la littérature. Récemment, Einsiedl et al. a montré une amélioration de la fonction rénale de 4.7 mL/min/1.73 m² un an après conversion chez 61 patients transplantés hépatiques en comparaison au Prograf® (30). A l'opposé, l'étude de Willuweit et al. retrouvait une discrète majoration de la créatinine à vingt-quatre mois de suivi (34). Notre expérience ne montre pas d'effet néphroprotecteur de l'Envarsus®. Il est possible que les résultats divergents observés dans la littérature soient en lien avec des cibles thérapeutiques différentes et avec des pratiques de centres hétérogènes.

L'étude des modalités d'utilisation de l'Envarsus® a permis de mettre en lumière la diversité des pratiques au sein de notre centre de TH. Le traitement était prescrit à des patients ayant les mêmes caractéristiques démographiques que la population totale. Dans plus de 60% des cas, la conversion avait été décidée en raison d'une toxicité neurologique sous tacrolimus (Prograf® ou Advagraf®). Le rapport de conversion médian utilisé était plus élevé que les recommandations proposées par le Vidal (32). Deux hypothèses étaient plausibles : soit une volonté de la part du prescripteur de rattraper une sous-immunosuppression à l'introduction du traitement, soit une volonté de simplification de la prise du traitement par le patient, car la posologie d'Envarsus moyenne utilisée de 4 mg correspondait à une gélule unique. Dans tous les cas, quelque soit le rapport de conversion utilisé, l'évolution du bilan hépatique était favorable dans les mois suivants. On ne pouvait pas retenir l'hypothèse d'une cible thérapeutique adaptée à l'ancienneté de la TH pour expliquer cette différence car le délai médian entre la greffe et la conversion ne différait pas

entre les deux groupes. D'une façon générale, les tacrolémies résiduelles C_0 dans le mois suivant la conversion étaient significativement plus élevées que celles avant conversion et les posologies d'Envarsus[®] étaient le plus souvent revues à la baisse dans les suites.

Les principales limites de notre étude étaient d'ordre méthodologique. En effet, le critère de jugement principal n'était pas comparé à un autre groupe de patients comme c'est le cas pour les études de conversion du Prograf[®] vers l'Advagraf[®]. Cependant, réaliser une étude cas-témoins ne nous semblait pas pertinent sur cette étude en « vraie-vie », car les patients étaient sous différents types de tacrolimus avant le switch pour l'Envarsus[®]. Cette hétérogénéité nous a donc contraints à une méthodologie descriptive. Une étude comparative de conversion du Prograf[®] vers l'Advagraf[®] ou l'Envarsus[®] ne semble malheureusement pas réalisable tant les taux de rejets après conversion décrits dans la littérature semblent voisins. La construction d'une telle étude nécessiterait d'avoir un effectif de grande taille, ce qui n'est pas réalisable en greffe hépatique. Toutefois, nous ne sommes pas surpris par ce résultat en raison de la non-infériorité démontrée du produit (28) (29). Le taux de rejets aigus sévères de 4,8% dans notre étude semblait proche des chiffres de la littérature décrits entre 3.1 et 5% lors de la conversion du Prograf[®] pour l'Advagraf[®] (37). Par ailleurs, le caractère rétrospectif de l'étude entraînait un biais d'évaluation des symptômes neurologiques qui étaient évalués par le praticien et selon les déclarations du patient.

Néanmoins, notre travail en vie réelle souligne l'intérêt significatif de l'Envarsus[®] en transplantation hépatique. La diminution des effets secondaires et

l'amélioration de la qualité de vie des patients grâce à ce traitement, tout en conservant son efficacité immunosuppressive, apparaissent comme une avancée notable pour le quotidien des malades. De nouvelles études prospectives et multicentriques sont nécessaires afin de confirmer ces résultats.

CONCLUSION

Cette étude observationnelle renforce les données actuelles de la littérature sur l'efficacité et la tolérance du traitement par Envarsus® et offre de nouvelles perspectives dans la stratégie de l'immunosuppression en transplantation hépatique. L'Envarsus® se positionne comme la forme galénique de tacrolimus de référence en cas de mauvaise tolérance neurologique sous Prograf®.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. RAMS_Greffe_Hepatique_2019_DEF.pdf [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2020-09/RAMS_Greffe_Hepatique_2019_DEF.pdf
2. Starzl TE, with assistance of Putnam CW. Experience in hepatic transplantation. Philadelphia: WB Saunders; 1969 [Internet]. [cited 2021 Jul 28]. Available from: <http://d-scholarship.pitt.edu/3583/1/31735062128453.pdf>
3. Starzl TE, Marchioro TL, Brittain RS, Holmes JH, Waddell WR. Problems in Renal Homotransplantation. JAMA. 1964 Mar 7;187:734–40.
4. Murray JE, Merrill JP, Dammin GJ, Dealy JB, Alexandre GW, Harrison JH. Kidney Transplantation in Modified Recipients. Ann Surg. 1962 Sep;156(3):337–55.
5. Calne RY, Rolles K, Thiru S, McMaster P, Craddock GN, Aziz S, et al. CYCLOSPORIN A INITIALLY AS THE ONLY IMMUNOSUPPRESSANT IN 34 RECIPIENTS OF CADAVERIC ORGANS: 32 KIDNEYS, 2 PANCREASES, AND 2 LIVERS. The Lancet. 1979 Nov 17;314(8151):1033–6.
6. Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GPJ. LIVER TRANSPLANTATION WITH USE OF CYCLOSPORIN A AND PREDNISONE. N Engl J Med. 1981 Jul 30;305(5):266–9.
7. Cohen DJ. Cyclosporine: A New Immunosuppressive Agent for Organ Transplantation. Ann Intern Med. 1984 Nov 1;101(5):667.
8. Dunn CJ, Wagstaff AJ, Perry CM, Plosker GL, Goa KL. Cyclosporin. Drugs. 2001 Nov 1;61(13):1957–2016.
9. Levy G, Thervet E, Lake J, Uchida K, Consensus on Neoral C(2): Expert Review in Transplantation (CONCERT) Group. Patient management by Neoral C(2) monitoring: an international consensus statement. Transplantation. 2002 May

15;73(9 Suppl):S12-18.

10. Starzl T, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris A, Jain A. FK 506 FOR LIVER, KIDNEY, AND PANCREAS TRANSPLANTATION. *The Lancet*. 1989 Oct 28;334(8670):1000–4.

11. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *The Lancet*. 1994 Aug;344(8920):423–8.

12. U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group. A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med*. 1994 Oct 27;331(17):1110–5.

13. Wiesner RH. A LONG-TERM COMPARISON OF TACROLIMUS (FK506) VERSUS CYCLOSPORINE IN LIVER TRANSPLANTATION¹: A Report of the United States FK506 Study Group: 2. Transplantation. 1998 Aug 27;66(4):493–9.

14. O’Grady J, Burroughs A, Hardy P, Elbourne D, Truesdale A. Tacrolimus versus microemulsified ciclosporin in liver transplantation: the TMC randomised controlled trial. *The Lancet*. 2002 Oct 12;360(9340):1119–25.

15. O’Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D. Randomized Controlled Trial of Tacrolimus Versus Microemulsified Cyclosporin (TMC) in Liver Transplantation: Poststudy Surveillance to 3 Years. *American Journal of Transplantation*. 2007;7(1):137–41.

16. Millis JM, Woodle ES, Piper JB, Bruce DS, Newell KA, Seaman DS, et al. Tacrolimus for primary treatment of steroid-resistant hepatic allograft rejection. *Transplantation*. 1996 May 15;61(9):1365–9.

17. Sher LS, Cosenza CA, Michel J, Makowka L, Miller CM, Schwartz ME, et al. EFFICACY OF TACROLIMUS AS RESCUE THERAPY FOR CHRONIC REJECTION IN ORTHOTOPIC LIVER TRANSPLANTATION: A Report of the U.S.

- Multicenter Liver Study Group. *Transplantation*. 1997 Jul 27;64(2):258–63.
18. Londoño M-C, Rimola A, O’Grady J, Sanchez-Fueyo A. Immunosuppression minimization vs. complete drug withdrawal in liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2013 Oct 1;59(4):872–9.
 19. Adam R, Karam V, Delvart V, Trunečka P, Samuel D, Bechstein WO, et al. Improved Survival in Liver Transplant Recipients Receiving Prolonged-Release Tacrolimus in the European Liver Transplant Registry. *American Journal of Transplantation*. 2015;15(5):1267–82.
 20. Dharancy S, Giral M, Tetaz R, Fatras M, Dubel L, Pageaux G-P. Adherence with immunosuppressive treatment after transplantation: results from the French trial PREDICT. *Clinical Transplantation*. 2012;26(3):E293–9.
 21. Kuypers DRJ, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation*. 2013 Jan 27;95(2):333–40.
 22. Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo FP, Cillo U, et al. Adherence in liver transplant recipients. *Liver Transplantation*. 2011;17(7):760–70.
 23. Mor E, Gonwa TA, Husberg BS, Goldstein RM, Klintmalm GB. Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation--associated risk factors and outcome. *Transplantation*. 1992 Nov;54(5):821–4.
 24. Garnock-Jones KP. Tacrolimus prolonged release (Envarsus®): a review of its use in kidney and liver transplant recipients. *Drugs*. 2015 Feb;75(3):309–20.
 25. [envarsus-epar-product-information_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/envarsus-epar-product-information_en.pdf) [Internet]. [cited 2021 Aug 1]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/envarsus-epar-product-information_en.pdf

26. Bunnapradist S, Ciechanowski K, West-Thielke P, Mulgaonkar S, Rostaing L, Vasudev B, et al. Conversion From Twice-Daily Tacrolimus to Once-Daily Extended Release Tacrolimus (LCPT): The Phase III Randomized MELT Trial. *Am J Transplant*. 2013 Mar;13(3):760–9.
27. Budde K, Bunnapradist S, Grinyo JM, Ciechanowski K, Denny JE, Silva HT, et al. Novel Once-Daily Extended-Release Tacrolimus (LCPT) Versus Twice-Daily Tacrolimus in De Novo Kidney Transplants: One-Year Results of Phase III, Double-Blind, Randomized Trial. *American Journal of Transplantation*. 2014;14(12):2796–806.
28. Alloway RR, Eckhoff DE, Washburn WK, Teperman LW. Conversion from twice daily tacrolimus capsules to once daily extended-release tacrolimus (LCP-Tacro): phase 2 trial of stable liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2014 May;20(5):564–75.
29. DuBay DA, Teperman L, Ueda K, Silverman A, Chapman W, Alsina AE, et al. Pharmacokinetics of Once-Daily Extended-Release Tacrolimus Tablets Versus Twice-Daily Capsules in De Novo Liver Transplant. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019;8(8):995–1008.
30. von Einsiedel J, Thölking G, Wilms C, Vorona E, Bokemeyer A, Schmidt HH, et al. Conversion from Standard-Release Tacrolimus to MeltDose® Tacrolimus (LCPT) Improves Renal Function after Liver Transplantation. *Journal of Clinical Medicine*. 2020 Jun;9(6):1654.
31. Florman S, Alloway R, Kalayoglu M, Punch J, Bak T, Melancon J, et al. Once-Daily Tacrolimus Extended Release Formulation: Experience at 2 Years Postconversion From a Prograf-Based Regimen in Stable Liver Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007 Jun 27;83(12):1639–42.

32. ENVARUSUS 0,75 mg cp LP - VIDAL [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://www.vidal.fr/medicaments/envarusus-0-75-mg-cp-lp-146352.html>
33. PK Assessment of Tacrolimus Exposure Before and After a Switch From Twice Daily Immediate-release (Prograf®) to Once-daily Prolonged Release Tacrolimus (Envarsus®) - Tabular View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2021 Sep 26]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT02882828>
34. Willuweit K, Frey A, Hörster A, Saner F, Herzer K. Real-World Administration of Once-Daily MeltDose® Prolonged-Release Tacrolimus (LCPT) Allows for Dose Reduction of Tacrolimus and Stabilizes Graft Function Following Liver Transplantation. *J Clin Med*. 2020 Dec 31;10(1):124.
35. Langone A, Steinberg SM, Gedaly R, Chan LK, Shah T, Sethi KD, et al. Switching STudy of Kidney TRansplant PATients with Tremor to LCP-TacrO (STRATO): an open-label, multicenter, prospective phase 3b study. *Clinical Transplantation*. 2015;29(9):796–805.
36. Grinyó JM, Petruzzelli S. Once-daily LCP-Tacro MeltDose tacrolimus for the prophylaxis of organ rejection in kidney and liver transplantations. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2014 Dec 1;10(12):1567–79.
37. Dumortier J, Duvoux C, Dubel L, Bazin F, Houssel-Debry P. A Multicenter, Prospective, Observational Study of Conversion from Twice-Daily Immediate-Release to Once-Daily Prolonged-Release Tacrolimus in Liver Transplant Recipients in France: The COBALT Study. *Ann Transplant*. 2019 Aug 27;24:506–16.

AUTEUR : Nom : MALAT

Prénom : Jade

Date de soutenance : 11 octobre 2021 à 18h

Titre de la thèse : Etude observationnelle rétrospective de l'utilisation de l'ENVARUSUS® en greffe hépatique au CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : hépatologie

DES + spécialité : DES hépato-gastro-entérologie

Mots-clés : transplantation hépatique, immunosuppression, tacrolimus, Envarsus

Résumé :

Contexte : Le tacrolimus est la pierre angulaire du traitement immunosuppresseur (IS) en transplantation hépatique (TH). L'enjeu majeur dans le suivi des patients greffés est de moduler les traitements IS afin de réduire le risque de rejets tout en limitant leurs effets secondaires. Les objectifs de cette étude étaient d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'une nouvelle forme de tacrolimus, nommée Envarsus®.

Méthode : L'étude portait sur les patients greffés hépatiques entre 2012 et 2019 au sein du CHU de Lille. Le critère de jugement principal était le taux de rejets sévères dans l'année suivant la conversion vers l'Envarsus®. Les critères de jugement secondaires étaient les toxicités neurologique et rénale ainsi que les modalités de conversion du traitement.

Résultats : 558 patients ont été inclus, dont 71 patients ayant bénéficié d'un traitement par Envarsus. Les patients sous Envarsus® présentaient les mêmes caractéristiques démographiques que la population totale. Le taux de rejets aigus sévères était de 4,8% (n=3) à un an de la conversion. Près de la moitié des patients ayant présenté une toxicité neurologique sous tacrolimus (Prograf® ou Advagraf®) ont vu disparaître leurs symptômes après conversion. La fonction rénale était stable au cours du suivi. La conversion du tacrolimus pour l'Envarsus® était effectuée, en médiane, 10,8 mois après la TH, avec un rapport de conversion médian utilisé de 0,75. La cause principale du switch était la toxicité neurologique.

Conclusion : Le traitement par Envarsus® présente une efficacité similaire aux autres types de tacrolimus en termes de rejets aigus sévères. Sa tolérance est satisfaisante avec une nette amélioration des effets indésirables neurologiques et une fonction rénale stable au cours du temps.

Composition du Jury :

Président :

Professeur Sébastien DHARANCY

Assesseurs :

Docteur Valérie CANVA

Docteur Stéphanie BELAICHE

Directeur de thèse :

Docteur Guillaume LASSAILLY

