

## Critères d'inclusion

Les patients présentant les critères suivant seront inclus :

- **Diabète de type 1**
- Age compris **entre 25 et 55 ans**
- Taux plasmatique de **peptide C < 0,5 ng/ml**
- **HbA1c > 7%** malgré un schéma insulinaire optimisé de type basal-bolus par pompe sous-cutanée ou multi-injections
- Néphropathie avérée (protéinurie > 300 mg/jour, en dépit de la prise d'un traitement anti-protéinurique adapté depuis au moins 6 mois)
- Débit de filtration glomérulaire (DFG) mesuré par la Cystatine C et/ou par radioisotopes (Chrome-ETDA) **entre 60 et 90 ml/min** (insuffisance rénale chronique modérée au stade 2)
- Absence de contre-indication à une chirurgie de transplantation pancréatique
- Patient capable de comprendre les objectifs et risques de l'étude, ayant été clairement informé et ayant donné son consentement écrit
- Patient affilié à un régime de sécurité sociale (ou correspondant dans les autres pays)

## Critères d'exclusion

Les patients présentant les critères suivant seront exclus :

- Diabète de type 2 et/ou un taux plasmatique de peptide C supérieur à 0,5 ng/ml
- Femme enceinte ou allaitant
- Femme en âge de procréer refusant une contraception efficace durant la première année de l'étude
- Patient ayant déjà bénéficié d'une greffe d'organe
- Protéinurie < 300 mg/jour (moyenne de 3 échantillons)
- DFG mesurée < 60 ou > 90ml/min
- Taux d'albuminémie inférieure à 30 g/l
- Présence d'une maladie systémique non diabétique pouvant potentiellement affecter le rein
- Participant lors de l'inclusion à un autre essai clinique et/ou ayant pris un traitement à l'essai dans les 4 semaines précédant l'inclusion
- Obésité (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>)
- Diagnostic d'une pathologie maligne dans les 5 ans précédant l'inclusion

## Critères d'exclusion (suite)

- Allergie connue, hypersensibilité ou intolérance à l'insuline, à la Thymoglobuline, au serum anti-lymphocytaire Fresenius, au tacrolimus, à la ciclosporine, aux antibiotiques de la classe des macrolides, au mycophénolate mofetil ou mycophénolate sodique, aux corticostéroïdes ou tout autre composant ou excipient de ces médicaments.
- Infections concomitantes non contrôlées et/ou diarrhée sévère, vomissements, syndrome de malabsorption, ou ulcère actif de l'estomac ou du duodénum
- Patient ayant une hépatite B active (Ag-HBs positif, Ag-Hbe positif ou ADN du VHB positif), ou ayant une hépatite C chronique active, ou étant VIH positif
- Sévères calcifications des axes artériels aorto-iliaques, empêchant une opération chirurgicale
- Maladie avancée des artères coronaires
- Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 30%
- Leucopénie < 2000 /mm<sup>3</sup> ou leucocytose > 15000 /mm<sup>3</sup>
- Thrombopénie < 60000/mm<sup>3</sup> ou thrombocytose > 500000 /mm<sup>3</sup>
- Patient dans l'incapacité, ou refusant de poursuivre le protocole ou de suivre les visites programmées

## Contacts

Pour tout renseignement, merci de contacter :

Laurence SALAÜN

CHU de Nantes - Bureau Recherche

✉ 5 allée de l'Ile Gloriette - 44300 Nantes cedex 1

📧 [laurence.salaun@chu-nantes.fr](mailto:laurence.salaun@chu-nantes.fr)

☎ 02 53 48 28 55

**Centre investigateur du CHU de NANTES :**

- Dr Diego CANTAROVICH (néphrologie)

☎ 02 40 08 74 40

- Pr Jacques DANTAL (néphrologie)

☎ 02 40 08 74 41

- Dr Lucy CHAILLOUS (endocrinologie)

☎ 02 53 48 27 01

- Emmanuelle PAPUCHON (rech. clinique)

☎ 02 40 08 77 82

📧 [prenom.nom@chu-nantes.fr](mailto:prenom.nom@chu-nantes.fr)

**Centre investigateur des Hospices Civils de LYON :**

- Pr Charles THIVOLET (endocrinologie)

☎ 04 78 86 14 89

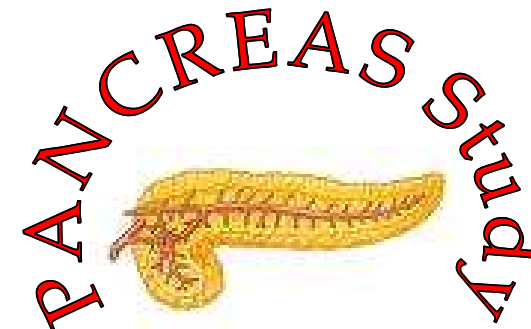
- Pr Emmanuel MORELON (néphrologie)

☎ 04 72 11 01 51

- Pr Lionel BADET (transplantation)

☎ 04 72 11 05 87

📧 [prenom.nom@chu-lyon.fr](mailto:prenom.nom@chu-lyon.fr)



**“Pancreas Allotransplantation for Diabetic Nephropathy and mild Chronic REnal fAilure Stage Study”**

ETUDE CLINIQUE MULTICENTRIQUE,  
INTERNATIONALE, PROSPECTIVE,  
RANDOMISEE, EN GROUPES PARALLELES,  
OUVERTE, VISANT A EVALUER  
L'EFFICACITE ET LA SECURITE DE LA  
**TRANSPLANTATION DU PANCREAS ISOLE**  
COMPAREE A  
**L'INSULINOTHERAPIE INTENSIVE**  
CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE  
**DIABETE DE TYPE I**  
PRESENTANT UNE NEPHROPATHIE  
DIABETIQUE AVEREE ET EVOLUTIVE,  
COMPLIQUEE D'UNE INSUFFISANCE RENALE  
CHRONIQUE MODEREE

Numéro ID RCB 2009-A00508-49

Réf. BRD 09/5-J

Investigateur Coordonnateur : **Dr Diego CANTAROVICH**  
Promoteur : **CHU de Nantes**



## Description générale de l'étude

- ❖ Etude clinique prospective de **phase III**
- ❖ **9 centres hospitalo-universitaires** avec une expertise reconnue en diabétologie et en transplantation pancréatique participent à l'étude :
  - France (Nantes, Lyon)
  - Italie (Pise, Milan)
  - Rép. Tchèque (Prague)
  - Etats Unis (Minneapolis)
  - Brésil (Sao Paulo)
  - Argentine (Buenos Aires, Cordoba)
- ❖ **Durée de l'étude = 7 ans**
  - 2 ans de recrutement
  - 5 ans de suivi
- ❖ **2 bras de randomisation**
  - greffe de pancréas isolé (IPT)
  - insulinothérapie intensive (IIT)
- ❖ Nombre de patients randomisés = **180 patients** soit 90 patients dans chaque bras de traitement (de sorte d'avoir 70 patients évaluable dans chaque bras de randomisation)

## Objectifs de l'étude

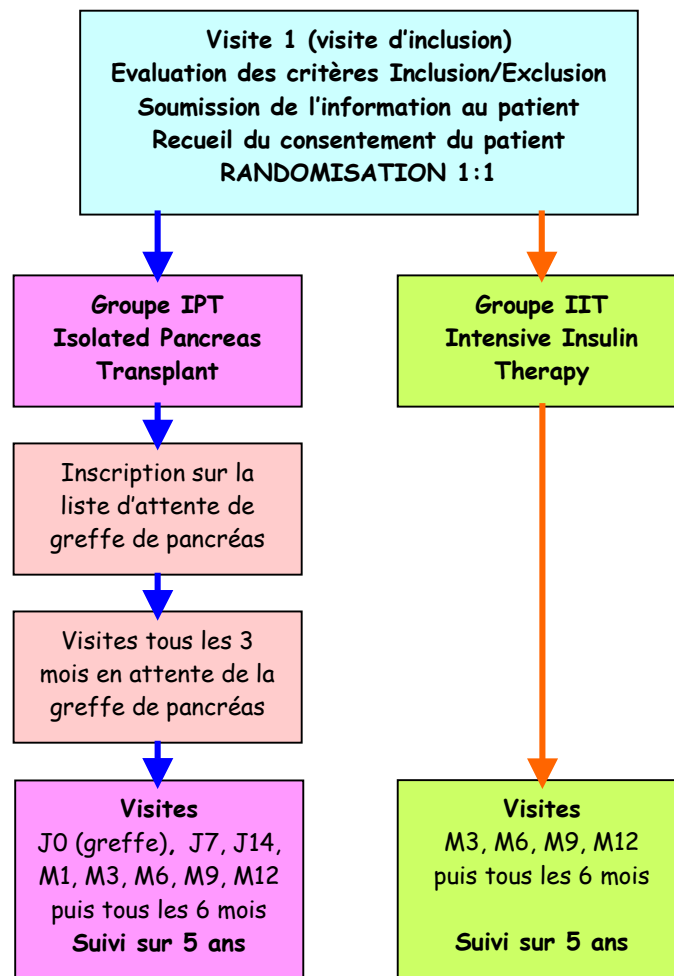
### ❖ Objectif primaire

Comparer, durant 5 ans, l'impact de la transplantation pancréatique isolée (IPT) à celui de l'insulinothérapie intensive (IIT) sur la mortalité et la progression de l'insuffisance rénale chronique, chez des patients ayant un diabète mal contrôlé et une néphropathie résistante aux thérapies néphroprotectrices actualisées.

### ❖ Objectifs secondaires

Evaluer et comparer l'efficacité et la sécurité entre les 2 stratégies thérapeutiques sur 5 ans. Nous évaluerons ainsi le contrôle de la protéinurie, de l'équilibre glycémique, l'évolution des complications extra-rénales du diabète, la qualité de vie, la survie du greffon, et les risques de la procédure de transplantation (anesthésie, chirurgie, traitements immunosuppresseurs).

## Déroulement de l'étude



A l'inclusion, une prise en charge médicale globale personnalisée (antiprotéinuriques, anti-hypertenseurs, hypolipémiants, etc) sera optimisée pour tous les patients et maintenue pendant tout le suivi de l'étude.

Après vérification des critères d'éligibilité et recueil du consentement par le centre investigateur, les patients seront randomisés dans l'un ou l'autre groupe : IPT ou IIT. Le nombre minimum de visites sur 5 ans est de 13 pour les patients du groupe IIT et 16 pour les patients du groupe IPT.

Des visites supplémentaires (consultations de diabétologie, néphrologie, ou autre) pourront être effectuées selon la situation clinique du patient.

## Bras de traitement

### ❖ IPT (Isolated Pancreas Transplant)

Les patients de ce groupe recevront une greffe de pancréas isolé à partir d'un donneur décédé et ABO compatible. La technique chirurgicale conseillée sera (sauf contre-indication), une greffe pancréatique totale, avec une dérivation entérique du suc pancréatique et une dérivation portale de la sécrétion d'insuline. Les receveurs bénéficieront d'un traitement immunosuppresseur adapté et déjà validé au plan international pour ce type de greffe à base d'une induction par anticorps polyclonaux ou monoclonaux (ATG, ALG, anti-CD25, anti-CD52, etc), de corticostéroïdes à faible dose, des inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, ciclosporine) et de l'acide mycophénolate sodique (EC-MPA) ou du mycophénolate mofétil (MMF). Une prophylaxie actualisée pour les thromboses et les infections sera appliquée pour tous les receveurs de greffe, selon les pratiques habituelles.

### ❖ IIT (Intensive Insulin Therapy)

Les patients de ce groupe recevront un traitement par insuline dans le but de maintenir un taux d'hémoglobine glyquée A1C le plus proche possible de la norme (objectif théorique HbA1c  $\leq$  7%). Ce traitement consiste en une administration sous-cutanée continue d'insuline (traitement par pompe à insuline hautement recommandé) ou en au moins 4 injections sous-cutanées journalières (une injection d'insuline de demi-vie longue, combinée avec une insuline d'action rapide avant chaque repas). Un ajustement fréquent des doses d'insuline sera systématiquement appliqué en fonction des valeurs de l'auto-surveillance glycémique à domicile. Le traitement sera complété par la mise en place de conseils diététiques personnalisés et d'activité physique régulière.

## Événements indésirables

Les effets indésirables attendus, autres que ceux liés à la maladie, sont bien connus :

- dans le groupe IPT : ils sont liés à l'anesthésie, la chirurgie, les traitements immunosuppresseurs et autres traitements médicamenteux administrés.
- dans le groupe IIT, ils sont liés à l'insulinothérapie et les autres traitements médicamenteux administrés.