



fondation
CENTAURE

Réseau de Recherche en **TRANSPLANTATION** Research Network

CNI Weaning (projet de sevrage médicamenteux)

L'introduction des traitements par inhibiteurs de la calcineurine (CNI, Ciclosporine et Tacrolimus) a fortement contribué au succès de la greffe rénale sur le long terme. Cependant, l'exposition chronique aux CNI entraîne l'apparition d'une toxicité rénale ainsi qu'une augmentation du risque de cancers, de troubles des lipides, de diabète et d'hypertension artérielle.

À ce jour, les tentatives d'arrêt des CNI après greffe rénale ont été associées à une augmentation de l'incidence du nombre des rejets. La plupart de ces études ont cependant été menées sur des patients greffés depuis 1 an ou moins et sans pré-sélection clinique susceptible de minimiser le risque immunologique. Notre hypothèse est que la sélection stricte de patients qui présentent une très grande stabilité clinique et biologique de leur greffe, depuis plus de 4 ans, devrait permettre d'arrêter progressivement les traitements par inhibiteur des CNI.

- **Résultats préliminaires** : Notre équipe avait déjà montré que le risque d'apparition de cancers était dépendant de la dose administrée de CNI et que la réduction de moitié de la dose de CNI après 1 an de greffe diminuait significativement l'incidence de ces cancers. Nous avons par ailleurs identifié récemment des marqueurs sanguins du risque immunologique en transplantation (Sophie Brouard, J.P. Souillou).
- **Objectifs de l'étude** : démontrer le bénéfice du sevrage au Tacrolimus en suivant la fonction rénale des patients un an après la fin de la période de sevrage. Les objectifs secondaires viseront à évaluer les risques de ce sevrage.
- **Etudes ancillaires** : Afin de corréliser les conséquences du sevrage au Tacrolimus avec l'état immunologique des patients, une analyse des biomarqueurs sanguins sera menée pendant le sevrage et après un an d'arrêt complet du Tacrolimus.
- **Schéma de l'étude** : Il s'agit d'une étude multicentrique, prospective, randomisée, en double aveugle, contrôlée en groupes parallèles sur les 3 centres CENTAURE.
- **Nombre de patients** : Un total de 53 patients dans chaque bras est requis pour mettre en évidence une amélioration significative de la fonction rénale.
- **Résultats attendus (impacts scientifiques et cliniques)** : L'originalité de cette étude réside dans la possibilité de réaliser un sevrage en CNI, selon une procédure sûre, basée sur une sélection clinique et biologique des patients. L'enjeu porte sur plusieurs centaines de milliers de patients dans le monde. Cette étude permettra d'établir, pour la première fois, une base scientifique pour les protocoles de réduction de traitements immunosuppresseurs. Le retrait de ces molécules diminuera l'incidence de leurs nombreux effets secondaires (néphrotoxicité, effets pro-athérogéniques, cancers, infections...). Cette étude aura également un impact financier majeur en diminuant les coûts de ces traitements onéreux. Les études ancillaires permettront d'analyser la pertinence de marqueurs non invasifs du risque immunologique dans l'indication et la conduite de protocole de sevrage et de progresser vers une identification des patients opérationnellement tolérants. Enfin, il est attendu une amélioration de la qualité de vie des patients après le sevrage.