

English version following the French version.

TITRE DU PROJET : Effet à long terme d'une exposition in utero à des immunosuppresseurs sur le rein de jeunes adultes

RESPONSABLE : Cécile Vigneau, CHU de Rennes, Inserm – Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irsat) (U1085), Equipe Physiologie et physiopathologie du tractus uro-génital, Rennes

RESUME

Contexte

Les femmes souffrant d'insuffisance rénale, présentent souvent des problèmes de fertilité. Après transplantation rénale, les grossesses ne sont plus un événement rare (données de l'agence de biomédecine : > 1000 naissances entre 2007 et 2017). Cependant, les critères pour autoriser une grossesse sont stricts notamment de changer avant la conception les médicaments immunosuppresseurs pour utiliser les moins fœtotoxiques et un suivi très rapproché de ces grossesses à risque (McKay, 2005). Les inhibiteurs de la calcineurine, les glucocorticoïdes et l'azathioprine sont autorisés pendant la grossesse, alors que mycophénolate mofetyl qui donne d'importantes malformations fœtales est totalement contre-indiqué.

Les immunosuppresseurs, particulièrement les anticalcineurines, ont une néphrotoxicité bien connue sur le rein adulte, ce qui mène souvent à la Maladie Rénale Chronique (MRC) voire la perte du greffon, mais leur impact sur la néphrogénèse humaine n'est pas connu. Nous postulons que ces médicaments pourraient entraîner *in utero* la diminution du nombre de néphrons et par conséquent augmenter le risque d'insuffisance rénale et l'HyperTension Artérielle (HTA) à long terme, notamment à l'âge adulte.

Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de savoir si les jeunes adultes exposés *in utero* à ces immunosuppresseurs ont un risque accru d'HTA comparés à un groupe témoin de jeunes adultes.

Les objectifs secondaires sont :

- d'étudier la fonction rénale des jeunes adultes, exposés *in utero* à un traitement immunosuppresseur comparés à la population générale ajusté sur le sexe, l'âge, le poids et le terme et le poids de naissance.
- de détecter les anomalies rénales précoces (protéinurie, hématurie) des jeunes adultes, exposés *in utero* à un traitement immunosuppresseur comparé à la population générale ajusté
- de développer la prévention des jeunes adultes, exposés *in utero* à un traitement immunosuppresseur
- d'élaborer des recommandations de traitement pour les femmes transplantées qui désirent une grossesse et de prévention pour les enfants et les jeunes adultes, exposés *in utero* à un traitement immunosuppresseur.

Méthodes

Population étudiée

Groupe Bébé greffe (groupe d'exposés/index) :

Après accord, seront inclus tous les jeunes adultes nés entre 1/1/1990 et le 31/12/1999, dont la mère était sous médicament immunosuppresseur pour une transplantation d'organe pendant la grossesse. Le TEC les contactera après consentement de la mère et leur proposera de participer à l'étude : une journée avec des examens sanguins et des tests urinaires, une échographie rénale et une visite avec le néphrologue.

Groupe non exposé/comparaison :

Le groupe de comparaison est choisi au hasard (2 contrôles pour 1 cas) dans le groupe de personnes entre 20 et 30 ans participant à Constances. Les volontaires inclus dans Constances, ont déjà accepté que leurs données puissent être utilisées pour des études de comparaison. Il y a actuellement plus de 5000 jeunes adultes entre 18 et 30 ans dans l'étude de Constances.

Critère principal

Le critère principal est la pression artérielle systolique moyenne entre adultes exposés *in utero* à des médicaments immunosuppresseurs et les jeunes adultes de la population générale (Constances). Les recommandations pour les mesures de pression artérielle sont bien décrites dans le projet Constances.

Les caractéristiques des mères seront issues des dossiers patients, de l'application Cristal (Agence de la biomédecine) et complétés par l'interrogatoire de la mère: antécédents obstétricaux obstétrique, adaptation du traitement avant ou pendant la grossesse et survie de la greffe.

Pour le groupe exposé, seront enregistrées : un bilan sanguin standard (ionogramme, urée, créatinine, calcul de la clairance de l'Epi CKD, hémogramme), une bandelette urinaire, ECBU et analyse d'un échantillon urinaire pour protéinurie et Créatininurie pour calculer le rapport protéinurie/Créatininurie urinaire (PCU) et une consultation néphrologique (mesures répétées de la tension artérielle par la même méthode que dans l'étude de Constances, poids et taille) et une échographie rénale.

Pour le groupe de comparaison, dans l'étude de Constances, sont déjà collectées à l'inclusion : des mesures répétées de la pression artérielle ; examen physique ; poids et taille ; bilan biologique standard ; bandelette urinaire et ECBU et analyse d'un échantillon urinaire.

Analyse statistique :

- Analyse descriptive des caractéristiques de sujets (variables qualitatives en chiffres et pourcentages et variables continues en moyenne \pm écart-type, médiane, minimale et maximale).
- Comparaison des caractéristiques des sujets entre les groupes (test de Pearson χ^2 ou test de t de Student)
- Comparaison de la tension artérielle et le DFG entre groupes : (test t de Student) analyses univariées et multivariées (régression linéaire multiple)
- Comparaison de la protéinurie et/ou hématurie sur bandelette urinaire entre les groupes : analyses univariées (χ^2 test) et des analyses multivariées (régression logistique).

Perspectives

Tous les centres de transplantation rénale en France métropolitaine (ouvert dans les années 90) ont accepté de participer. Les femmes transplantées sont très suivies y compris après le retour en dialyse, et seront donc faciles à contacter. Leurs enfants sont au fait des conséquences de l'hypertension et de la MRC et devraient accepter facilement cette étude de dépistage.

Avec cette étude, nous proposons de répondre pour la première fois aux femmes transplantées et leurs praticiens sur les conséquences ou non de l'exposition *in utero* aux immunosuppresseurs des enfants devenus adultes sur la pression artérielle et la fonction rénale. Cela permettra de renforcer les mesures de prévention de l'HTA et la MRC pour les jeunes adultes exposés *in utero* à des médicaments immunosuppresseurs.

TITLE OF THE PROJECT: Baby-graft: Long-term renal outcome of in utero exposed adults to immunosuppressive drugs

HEAD OF THE TEAM: Cécile Vigneau, Rennes University Hospital, Inserm (French National Institute of Health and Medical Research) – Research Institute for Environmental and Occupational Health (Irset) (U1085), Physiology and Physiopathology of the Uro-Genital Tract Team, Rennes (France)

SUMMARY

Context

Women with renal insufficiency, often present fertility issues. After renal transplantation, pregnancies are not anymore a rare event (data from Biomedicine Agency: >1000 births between 2007 and 2017). Criteria for considering pregnancy are strict especially changing the immunosuppressive drugs to use the less foetotoxic ones and strict follow-up for these high risk pregnancies (McKay 2005). Only anticalcineurin inhibitors, glucocorticoids and azathioprine are recommended during pregnancy, while mycophenolate mofetyl which gives significant fetal malformations are totally contraindicated.

Immunosuppressive drugs, necessarily used during transplanted women pregnancies, particularly anticalcineurins, have a well-known nephrotoxicity in adults, often leading to Chronic Kidney Disease (CKD) and transplant loss but their impact on early human nephrogenesis is unknown. We postulate that they could lead to *in utero* decrease in the number of nephrons, and in consequence increase the risk of renal failure and hypertension in the long term, especially in adulthood.

Objectives

The main aim of the study is to find out if young adult exposed *in utero* to immunosuppressive drugs have an increased risk of hypertension compare to a control group of young normal adults.

The secondary objectives are:

- to screen renal function of young adults, *in utero* exposed to immunosuppressive therapy in comparison to general population adjusted on sex, age, weight, birth term and birth weight.
- to detect early renal abnormalities (proteinuria, hematuria) in young adults *in utero* exposed to immunosuppressive therapy in comparison to general population adjusted on sex, age, weight, birth term and birth weight.
- to develop prevention for adults *in utero* exposed to immunosuppressive drugs.
- to develop treatment recommendations for transplanted women who desire a pregnancy and prevention for children and adults *in utero* exposed to immunosuppressive drugs.

Methods

Study population

Group baby graft (Exposed/index group):

After consent, will be included all young adults born between 1st of January 1990 and 31th of December 1999, whose mother was on immunosuppressive drug for organ transplantation during pregnancy. The TEC will contact them after mother consent and propose to participate to the study on one day visit, when they will get blood and urinary tests, renal ultrasound and nephrologist visit.

Unexposed/comparison group:

The comparison group will be randomly chosen (2 controls for 1 index) in the group of people between 20 and 30 y/o participating to Constances. Entering in Constances, they already accepted that their data can be used for comparison studies. There is currently more than 5000 young adults between 18 And 30 y/o in the Constances study.

Primary End Point

Mean systolic blood pressure between adults *in utero* exposed to immunosuppressive drugs and young adults from general population (Constances). Recommendations for blood pressure measurements are well described in Constances project.

Mother characteristics from patient files, Cristal application (Agence de la Biomedecine) and mother interview: obstetric past, adaptation of the treatment before or during pregnancy and graft survival.

For exposed group, will be recorded: Standard biological balance (ionogram, urea, creatinine, calculation of clearance by CKD Epi, hemogram), urinary Dipstick; ECBU and Urine Specimen Analysis for Proteinuria and Creatininuria to calculate Urinary Proteinuria/Creatininuria ratio (UPC) and Standard nephrological consultation (repeated measurements of the blood pressure by same methodology that in Constances study, weight and height) and Renal ultrasonography.

For Comparison group, in Constances study, are already collected at inclusion: repeated measurements of the blood pressure; physical examination; weight and height; standard biological balance; urinary Dipstick and ECBU and Urine Specimen Analysis.

Statistical analysis:

- Descriptive analysis of the subjects' characteristics: Qualitative variables will be expressed as numbers and percentages. Continuous variables will be expressed as mean \pm standard deviation, median, minimum and maximum.
- Comparison of the subjects' characteristics between groups: these analyses will be done using the Pearson's χ^2 or Student's ttest.
- Comparison of the blood pressure and the DFG between groups: univariate (Student's t test) and multivariate analyses (multiple linear regression) will be used for these comparisons adjusting especially on sex, age, BMI, birth term, birth weight, hypertension treatment (y/n).
- Comparison of the proteinuria and/or hematuria on urinary Dipstick between groups: univariate (χ^2 test) and multivariate analyses (logistic regression) will be used for these comparisons adjusting especially on sex, age, BMI, birth term, birth weight.

Perspectives

All transplantation centers in metropolitan France (opened in the 90') accepted to participate. Transplanted women are well followed patients with regular visits, and even if they lose the graft and were back in dialysis, they are followed by nephrologists and will be easy to contact. Their children should be aware on hypertension and CKD consequences, and should easily agree to this screening study.

With this study, we propose to answer for the first time to transplanted women and their practitioners on consequences or not of *in utero* exposition of their children on adult blood pressure and renal function. If higher blood pressure or lower renal function is found in these *in utero* exposed young adult, an early and adapted care will be performed. This will also help to reinforce prevention measures for the young adult *in utero* exposed to immunosuppressive drugs.