



HAL
open science

Grossesse après transplantation rénale : retour d'expérience du CHU Grenoble Alpes

Yann Cerba

► **To cite this version:**

Yann Cerba. Grossesse après transplantation rénale : retour d'expérience du CHU Grenoble Alpes. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01624639

HAL Id: dumas-01624639

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624639>

Submitted on 27 Oct 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2017 N°

GROSSESSE APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE : RETOUR
D'EXPÉRIENCE DU CHU GRENOBLE ALPES

THÈSE DE NÉPHROLOGIE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Yann CERBA

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE GRENOBLE*

Le : 25/10/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury : Pr Lionel ROSTAING

Membres :

Pr Pascale HOFFMANN

Pr Philippe ZAOUÏ

Dr Bénédicte JANBON, directrice de thèse

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Plan

1 Liste des abréviations	2
2 Introduction	3
2.1 Modifications physiologiques	9
2.2 Immunologie et grossesse	10
2.3 Régimes d'immunosuppression	12
2.3.1 Inhibiteurs de la calcineurine	12
2.3.2 Azathioprine	14
2.3.3 Corticostéroïdes	15
2.3.4 Mycophenolate Mofetil	16
2.3.5 Bloqueurs du système rénine angiotensine	20
3 Patientes et méthode	23
3.1 Données clinico-biologiques	23
4 Résultats	28
4.1 Démographie maternelle	28
4.2 Immunosuppression	31
4.3 Complications maternelles	33
4.4 Complications fœtales	37
4.5 Complications rénales	39
4.6 Immunologie	44
5 Discussion	46
5.1 Néphrologie	46
5.2 Maternelle	48
5.3 Immunologie	55
5.4 Fœtal	58
6 Conclusions	60
7 Bibliographie	63
8 Serment d'Hippocrate	69

1 Liste des abréviations

DSA : Anticorps anti HLA spécifiques aux donneurs

GNA : Glomérulonéphrite aiguë

GNEC : Glomérulonéphrite extra capillaire

GNMP : Glomérulonéphrite membranoproliférative

HSF : Hyalinose segmentaire et focale

HTA : Hypertension artérielle

FSH : Hormone folliculaire stimulante

IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion

IRC : Insuffisance rénale chronique

IRA : Insuffisance rénale aiguë

LH : Hormone lutéinisante

MFI : Median Fluorescence Intensity

MFIU : Mort fœtale in utéro

MMF : Mycophénolate mofétil

MRC : Maladie rénale chronique

NTPR : National Transplantation Pregnancy Registry

PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

SA : semaines d'aménorrhée

2 Introduction

L'incidence de l'insuffisance rénale chronique (IRC) terminale est en augmentation progressive au fil des ans. Elle est actuellement estimée à 11 000 nouveaux patients par an en France, soit une incidence de 166 par million d'habitants en 2015 d'après le registre REIN(1). Elle touche notamment les femmes de 20 à 44 ans qui sont en âge de procréer avec une incidence de 35 par million d'habitants. La problématique de la grossesse chez la patiente transplantée rénale est devenue récurrente.

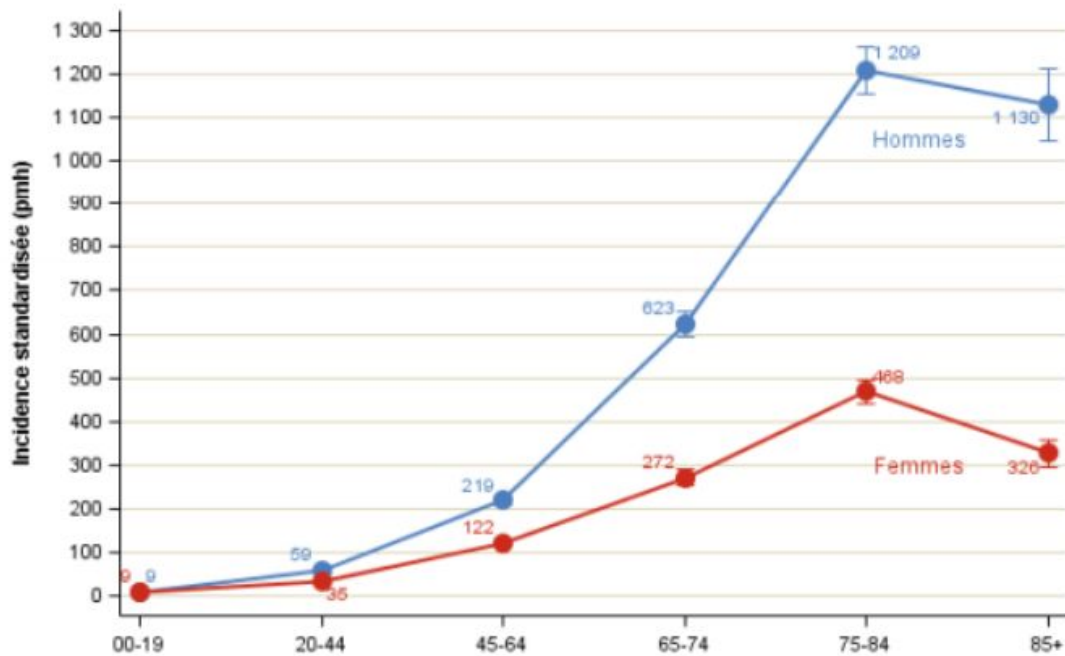


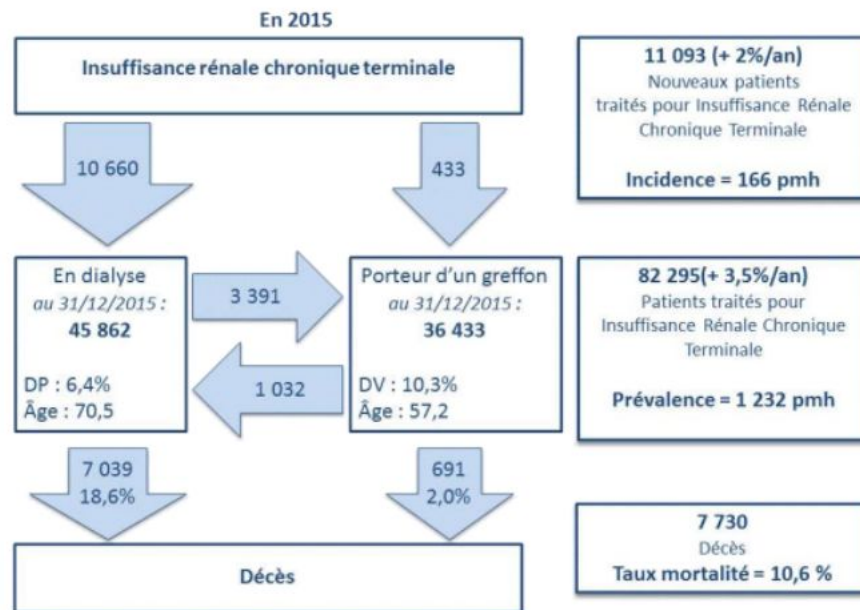
Figure 1-2. Incidence de l'insuffisance rénale terminale par âge et par sexe, pour l'ensemble des 25 régions (par million d'habitants)

Incident rates of treated ESRD, by age and gender (per million population)

rapport_rein_2015.pdf. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf



Rapport annuel REIN 2015 : Synthèse



DP : dialyse péritonéale. DV : donneur vivant. pmh : par million d'habitants

rapport rein 2015.pdf : https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf

Les femmes suivies pour une maladie rénale chronique (MRC) présentent des anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien qui conduisent à des irrégularités du cycle menstruel, à l'anovulation, à une diminution de la libido et à une diminution de la fertilité.

Ainsi les patientes avec IRC terminale ont une fertilité plus faible(2)

Il existe en moyenne une ménopause plus précoce de 4,5 ans par rapport à la population générale(3) (4).

Ces troubles sont d'autant plus marqués que l'insuffisance rénale est sévère : ainsi parmi les femmes en hémodialyse chronique, 73% ont des troubles menstruels et 50% une aménorrhée secondaire⁽⁵⁾.

Les femmes en insuffisance rénale terminale présentent une hyperprolactinémie du fait d'une diminution de la clairance rénale de la prolactine, une augmentation de l'hormone lutéinisante (LH), de l'hormone folliculaire stimulante (FSH), et des concentrations d'estradiol et de progestérone circulantes réduites.

La persistance de gonadotrophines élevées, en raison de la perte du rétrocontrôle négatif sur les centres hypothalamiques et hypophysaires, et l'absence de pic de LH, conduisent à l'anovulation ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

La grossesse est donc rare chez les patientes en dialyse avec une très faible incidence de conception allant de 0,9 à 7%⁽⁷⁾. Aux Etats Unis, il est démontré dans une étude portant sur la grossesse en dialyse que seulement 78% des grossesses aboutissent à une naissance vivante sur la période de 2010 à 2015⁽⁸⁾. Une étude nationale italienne, partant d'un taux de natalité de 73 pour 1000 femmes entre 20 et 45 ans, montre un taux de natalité de 0,7-1,1 pour 1000 femmes dialysées contre 5,5-8,3 pour 1000 patientes greffées du même âge⁽⁹⁾.

Dans une revue de la littérature concernant les patientes hémodialysées aux Etats Unis, la mortalité néonatale et périnatale est respectivement de 11,9% et de 17,6% avec un poids de naissance moyen de 1810 g +/- 1193g, avec 79% de grossesse aboutissant à une naissance vivante(8). L'incidence de la pré éclampsie est élevée, évaluée à 44% des grossesses et de diagnostic difficile chez des patientes hypertendues oliguriques. La prise en charge néphrologique consiste en une majoration des doses de dialyse avec notamment des séances journalières de 4 à 4h30(8).

Ces constatations doivent inciter les patientes et les cliniciens à rechercher des conditions plus favorables pour la grossesse, la seule possibilité restante étant la grossesse au cours de la transplantation rénale.

La transplantation rénale reste la méthode de suppléance de référence dans l'IRC terminale car elle améliore la survie des patientes et la qualité de vie, et ce d'autant plus chez les patientes en âge de procréer(10).

En effet, 6 mois après une transplantation rénale on assiste à une modification de l'axe gonadotrope. L'hypogonadisme se corrige dès 2 à

3 semaines avec un retour des stéroïdes sexuels à la normale dans les 6 mois⁽¹¹⁾.

Après la transplantation rénale, la fertilité normale est restaurée dans un délai de 1 à 20 mois⁽¹²⁾ avec des grossesses considérées pour la moitié comme involontaires⁽¹³⁾ (14).

La grossesse chez les patientes transplantées rénales n'est pas sans risque⁽¹⁵⁾. Elle conduit à des interactions entre la mère, le fœtus et le greffon et nécessite une surveillance étroite. La grossesse peut aggraver une protéinurie ou favoriser une hypertension artérielle (HTA) et/ou une pré-éclampsie ou conduire à l'apparition d'une immunisation contre le greffon. Ces complications maternelles peuvent avoir des conséquences sur le fœtus avec une incidence élevée de retard de croissance intra-utérin (RCIU) et de prématurité.

Les risques fœtaux comprennent en particulier le RCIU, la mort fœtale intra-utérine, la prématurité et la toxicité des immunosuppresseurs⁽¹⁶⁾.

Dans ce manuscrit, nous nous intéresserons successivement aux complications maternelles, fœtales et rénales survenues au cours et au décours de la grossesse, dans la cohorte grenobloise des transplantées rénales. Le suivi et le développement psychomoteur des enfants n'ont

pas été analysés dans ce manuscrit et pourraient faire l'objet d'une étude ultérieure spécifique.

Fertilité et grossesse :

L'IRC terminale est associée à une diminution de la fertilité

Il persiste une possibilité de grossesse en dialyse

La transplantation restaure une fertilité normale en 6 mois

La grossesse post transplantation comporte des risques maternels, foetaux et rénaux

C. Blume et al. / Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 28 (2014) 1123–1136

1125

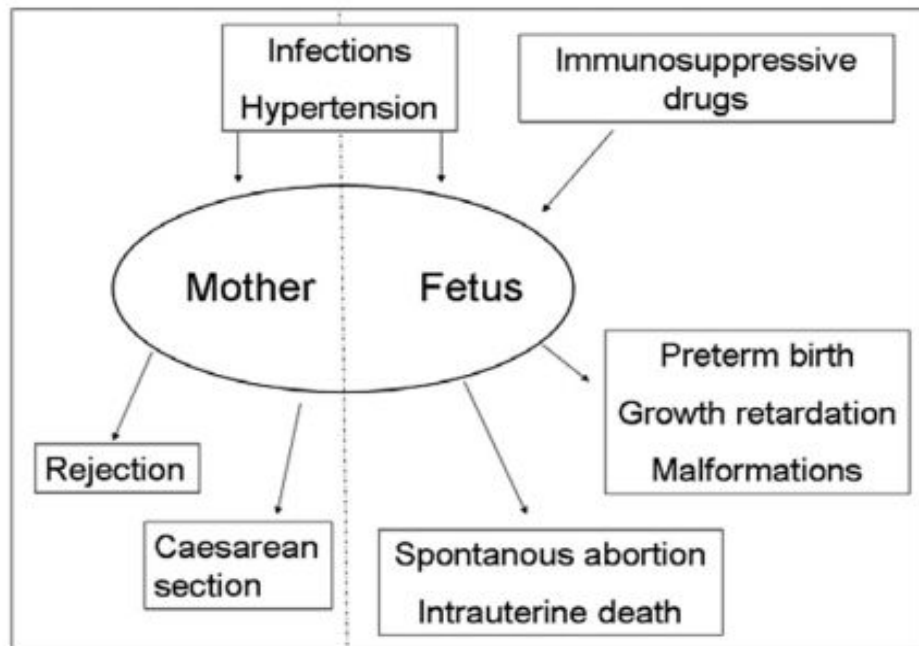


Fig. 1. Risks of pregnancy in transplant recipients for mother and child.

Les facteurs modifiables pour limiter les risques de complications foeto maternelles sont : un délai entre la transplantation et la conception d'au moins 1 an, une fonction rénale stable (créatininémie <125 µmol/l, protéinurie <0,5 g/j) et une HTA contrôlée(17) (18) (19).

2.1 Modifications physiologiques

Le volume plasmatique augmente de 10 à 15% de 6 à 12 semaines de gestation, et augmente rapidement jusqu'à 30 à 34 semaines. Le gain total à un terme moyen est de 1100 à 1600 ml et aboutit à un volume plasmatique de 4700 à 5200 ml, 30 à 50% supérieur à celui observé chez les femmes non enceintes(20) (21) (22) (23) (24).

Une grossesse normale entraîne une hyper filtration, une vasodilatation intra rénale et une augmentation du débit plasmatique efficace sans augmentation concomitante de la pression intra glomérulaire. Il y a une augmentation du taux de filtration glomérulaire d'environ 50% avec une diminution de la concentration sérique de créatinine et d'urée(25).

2.2 Immunologie et grossesse

L'utilisation des techniques Luminex et une meilleure compréhension des risques associés aux anticorps anti HLA permettent un monitoring immunologique plus adapté à cette situation à risque. La technologie Luminex est une technologie récente qui utilise la cytométrie en flux, couplée à l'utilisation de microbilles de fluorescence différente. Chaque microbille est coatée d'antigènes HLA différents. Le sérum du patient est incubé avec les microbilles, puis la réaction est révélée en Luminex par un anticorps secondaire. L'acquisition se fait sur un lecteur possédant 2 lasers, le premier identifiant la microbille et le second détectant la fixation d'un anticorps dirigé contre l'antigène qu'elle porte. Cette technique peut être réalisée en configuration de dépistage (présence ou non d'anticorps anti HLA de classe I ou II), de panel de réactivité (exprimé en pourcentage de positivité dans le panel) ou d'identification haute définition. On mesure une intensité moyenne de fluorescence (MFI) pour chaque bille, utilisée comme une valeur semi-quantitative de la « force » de l'anticorps. Les anticorps anti HLA apparaissent après une transplantation d'organe, une grossesse ou des transfusions. Les

anticorps anti HLA spécifiques aux donneurs (DSA) sont responsables de rejets médiés par anticorps et sont donc associés à une survie du greffon moindre. Après la grossesse, les patientes peuvent développer des anticorps anti HLA dirigés contre les antigènes HLA du père du fœtus(26).

1128

C. Blume et al. / Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 28 (2014) 1123–1136

Table 2

Rejections and renal graft loss during or after pregnancies in kidney transplant recipients.

	Reference/number of pregnancies	Rejection rate/acute events	Graft loss
1	Hebral, 2014 [10]/61 pregnancies	No case of rejection	11 cases of graft loss at a median time of 6 years after delivery
2	Rocha, 2013p[12]/24 pregnancies	No case of rejection	No increased risk of graft loss versus non pregnant KTRs
3	Blume, 2013[7]/53 pregnancies	14% biopsy proven rejections	No graft loss
4	Bramham, 2013 [15]/105 pregnancies	2% cases of acute rejection	No graft loss
5	Celik, 2011[16]/31 pregnancies	No case of rejection	2 graft losses within 2 years after delivery
6	Deshpande, 2011[3]/4706 pregnancies	3–4% acute rejections	Up to 6.9% within 5 years after delivery
7	Aivazoglou, 2011[13]/43 pregnancies	2/31 KTRs (6% acute rejections)	3% (1/31 KTRs)

La grossesse fait émerger la question de la gestion de l'immunosuppression chez les patientes greffées rénales. D'une part il faut limiter la foetotoxicité des traitements utilisés, d'autre part il faut maintenir une prévention du rejet d'allogreffe malgré la période de tolérance immunologique induite par la grossesse.

Les stratégies classiquement utilisées sont basées sur l'utilisation d'un inhibiteur de calcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), de l'azathioprine et des corticostéroïdes. Le mycophénolate mofétil (MMF) utilisé classiquement au cours du suivi de greffe ne doit pas être prescrit au

cours de la grossesse du fait de sa foetotoxicité avérée et du risque élevé de malformation fœtale.

3 facteurs de bon pronostic pour une grossesse post transplantation

Délai transplantation-grossesse >1 an

Créatininémie <125 µmol/l, protéinurie <0,5 g/j

HTA contrôlée

2.3 Régimes d'immunosuppression

2.3.1 Inhibiteurs de la calcineurine

Les inhibiteurs de la calcineurine, comprenant le tacrolimus et la ciclosporine, sont considérés comme sûrs pendant la grossesse. Ils traversent le placenta et entrent dans la circulation fœtale. Les taux plasmatiques détectés chez le fœtus sont environ de 50% inférieurs à celui de la mère(27).

La prévalence des malformations congénitales majeures chez les femmes traitées par inhibiteurs de la calcineurine est d'environ 4 à 5% et

est comparable à l'incidence signalée dans la population générale de 3 à 4%(28) (29).

La ciclosporine augmente la production de thromboxane et d'enthothéline, conduisant à une augmentation des résistances vasculaires placentaires qui est impliquée dans la pathogenèse de la pré-éclampsie. Cela augmente le risque de nouveau-nés hypotrophes, de retard de croissance intra-utérine et de nouveau-nés de petit poids pour l'âge gestationnel.

Les inhibiteurs de la calcineurine peuvent être associés à une augmentation de l'incidence de l'hypertension et du diabète gestationnel, leur dépistage est donc recommandé(30).

Le métabolisme des inhibiteurs de la calcineurine est renforcé au cours de la grossesse et une augmentation des doses est souvent nécessaire pour maintenir les concentrations plasmatiques à des niveaux similaires à ceux de la période pré-conceptionnelle. Ainsi une augmentation des doses de 20 à 25% par rapport à la dose pré-conceptionnelle est nécessaire en raison de l'augmentation du volume de distribution et de l'activité métabolique de la voie du cytochrome P450 3A. Les taux résiduels de ciclosporine diminuent en moyenne de 23% au premier

trimestre, 39% au deuxième trimestre et 29% au troisième trimestre. De ce fait, une surveillance plus fréquente du taux résiduel pendant la grossesse est recommandée, contrôles bimensuels lors des premier et deuxième trimestres, hebdomadaires au troisième trimestre et un contrôle post-accouchement(31).

Les inhibiteurs de calcineurine et la grossesse :

Sont sûrs

Non tératogène, non foetotoxique

Métabolisme perturbé par la grossesse

Suivi régulier des T0 et adaptations de doses

2.3.2 Azathioprine

De nombreuses années d'expérience avec l'azathioprine ont montré qu'il s'agit d'un médicament sûr pendant la grossesse, notamment chez les patientes traitées pour des glomérulopathies. Il s'agit du traitement de remplacement de choix et il est le plus largement utilisé en substitution du MMF au cours de la grossesse(32) (33).

L'azathioprine est une prodrogue qui est métabolisée rapidement en 6-mercaptopurine. Cette dernière passe dans la circulation fœtale mais à des taux moindres par un mécanisme de liaison placentaire⁽³⁴⁾

Le foie fœtal ne possède pas l'enzyme inosinate pyrophosphorylase nécessaire pour la conversion en son métabolite actif, l'acide thioinosinique, et limite ainsi la toxicité du traitement^{(35) (36) (37)}.

Azathioprine et grossesse :

Traitement alternatif de référence au MMF au cours de la grossesse

Utilisation sûre pendant la grossesse

Peu de diffusion fœtale par liaison placentaire

Absence de métabolisme fœtal par défaut enzymatique

2.3.3 Corticostéroïdes

Il existe différentes stratégies d'immunosuppression : certains centres utilisent une triple immunosuppression en associant une corticothérapie aux inhibiteurs de calcineurine et au MMF. Par exemple dans la série toulousaine, 89% des patientes étaient traitées par corticoïde.

En raison du métabolisme placentaire, le fœtus est exposé à moins de 10% de la dose maternelle⁽³⁸⁾.

Au-delà du premier trimestre l'utilisation de corticostéroïdes est associée à un risque accru de diabète gestationnel, d'élévation de la tension artérielle, d'infections, en particulier d'infections des voies urinaires, de rupture prématurée des membranes et d'accouchement prématuré⁽³⁹⁾ (40).

Le traitement du rejet de greffe avec des corticoïdes, si cela est justifié pendant la grossesse, n'est pas contre-indiqué.

L'accouchement est équivalent à un stress endocrinien significatif. Il est donc recommandé de compléter en hydrocortisone par voie intraveineuse les femmes prenant des doses quotidiennes supérieures à 5-7,5 mg de cortisone⁽⁴¹⁾.

Corticostéroïdes et grossesse :

Dose d'exposition fœtale =10% de la dose maternelle

Risque accru de diabète, hypertension artérielle, infection

Substitution par hydro cortisone à l'accouchement

2.3.4 Mycophenolate Mofetil

Le MMF est associé à des taux élevés de fausses couches spontanées (45%) et est hautement tératogène avec jusqu'à 20% de malformations congénitales⁽⁴²⁾.

L'incidence des avortements spontanés est de 49% et le taux de malformations congénitales est de 23% chez les nouveau-nés de femmes traitées par mycophénolate dans le registre américain de transplantation (NTPR)⁽⁴³⁾.

C'est pourquoi il faut absolument arrêter un traitement par MMF lorsqu'un désir de grossesse est évoqué par la patiente et le relayer par de l'azathioprine⁽²⁹⁾.

En revanche, le risque de malformation n'est pas augmenté si le père est un patient greffé rénal traité par MMF⁽⁴⁴⁾.

Les malformations de la face et de la tête suivies des malformations des membres sont les plus courantes et comportent entre autres la microtie, les ongles hypoplasiques et la fente labiale. Il existe également des malformations intra-thoraciques telle que la hernie diaphragmatique congénitale et les cardiopathies congénitales⁽⁴⁵⁾.

Le MMF est contre-indiqué pendant la grossesse et doit être arrêté 6 semaines avant la conception. Les recommandations actuelles de l'agence nationale de sécurité du médicament préconisent, outre la réalisation d'un test de grossesse avant l'instauration d'un traitement par MMF, l'utilisation d'une contraception efficace au cours des 4 semaines précédant la première prise et pendant 6 semaines après son arrêt. Ce

délai de 6 semaines paraît très excessif compte tenu de la demi-vie d'élimination du MMF comprise entre 11 et 18 heures : la poursuite de la contraception ne devrait s'imposer que dans le mois suivant l'arrêt du traitement.

La conduite à tenir en cas de découverte d'une grossesse non planifiée ayant débuté sous MMF n'est pas établie, ces décisions sont à prendre au cas par cas.

Le MMF peut être repris après l'accouchement ou après la fin de l'allaitement maternel.

Le guide pour les professionnels de santé sur l'utilisation du MMF est très alarmiste concernant les femmes traitées, et ce à juste titre au vu des données disponibles, mais également concernant les hommes traités.

Il est recommandé d'après le guide de ne pas concevoir d'enfant pendant un traitement par MMF. Il est donc recommandé aux hommes sexuellement actifs d'utiliser des préservatifs pendant le traitement et durant au moins 90 jours après l'arrêt du traitement en raison du risque de passage du MMF dans le liquide séminal.

La bibliographie présentée par le guide des professionnels de santé n'approfondit pas ces recommandations et à notre connaissance une

exposition paternelle au MMF n'est pas considérée comme un facteur de risque malformatif. Aucun cas d'anomalie n'est publié dans la descendance d'un homme traité avant une conception, et le suivi de 181 grossesses lyonnaises conçues alors que le conjoint était traité par MMF ne montre pas d'augmentation du taux de malformation par rapport à la population générale. En théorie, on pourrait toujours évoquer un effet délétère d'un éventuel passage du MMF dans le sperme lors des rapports sexuels itératifs pendant l'embryogénèse. Mais à ce jour, aucun cas de malformation n'est attribué à un éventuel passage d'un médicament tératogène via le sperme au cours de rapports ayant lieu pendant la période d'organogénèse. Par mesure d'extrême précaution et dans l'ignorance d'un éventuel passage du MMF dans le sperme, on propose l'utilisation de préservatif pendant la période d'embryogénèse.

Mycophénolate mophetil et grossesse :

CONTRE INDIQUÉ chez la femme enceinte

Térogène, 20% de malformation fœtale

50% de fausses couches

À relayer 6 semaines avant grossesse

À reprendre après la fin d'allaitement maternel

Pas de preuve de tératogénicité chez l'homme

2.3.5 Bloqueurs du système rénine angiotensine

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au 1er trimestre de la grossesse à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) sont très nombreuses ; elles le sont moins avec les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (sartans). Aucun effet malformatif n'est retenu à ce jour avec ces deux classes d'anti-hypertenseurs.

Cependant une toxicité fœtale et/ou néonatale est décrite en particulier en cas de traitement aux 2e et/ou 3e trimestres par un IEC ou un sartan. Cette toxicité est parfois irréversible, voire fatale⁽⁴⁶⁾. Elle se traduit par un oligoamnios ou un anamnios chez le fœtus et par une insuffisance rénale chez le nouveau-né. Quelques observations rapportent des

anomalies de l'ossification de la voûte crânienne, sans que l'on ait pu déterminer de période à risque particulière(47).

Compte tenu de ces données, il est essentiel d'interrompre rapidement un traitement par sartan ou IEC dès la découverte de la grossesse avant que la diurèse fœtale ne commence vers la 10e-12e semaine de vie embryonnaire, et d'envisager les alternatives thérapeutiques habituelles du traitement pendant la grossesse : L'alpha-méthyl dopa et l'hydralazine sont les agents traditionnels qui sont utilisés en toute sécurité pour contrôler la tension artérielle pendant la grossesse. D'autres antihypertenseurs sûrs d'utilisation pendant la grossesse comprennent les bêtabloquants et les inhibiteurs calciques.

L'examen microscopique des reins fœtaux exposés au 2e et 3e trimestres montre une dysgénésie tubulaire caractérisée par une absence ou une mauvaise différenciation des tubules proximaux, une rétraction glomérulaire et un épaissement des parois artérielles et artériolaires. Les modifications de la trame vasculaires se limitent aux reins. Les techniques immunohistochimiques montrent une expression forte et diffuse de la rénine dans l'appareil juxtaglomérulaire s'étendant

aux cellules du muscle lisse artériolaire, aux cellules mésangiales focales et aux cellules glomérulaires mésangiales. Cette constatation confirme le rôle toxique du blocage du récepteur angiotensine 1 par les sartans.

IEC et ARA2 pendant la grossesse :

Utilisables au premier trimestre

Néphrotoxicité, dysgénésie rénale au 2nd et 3eme trimestre

À relayer par clonidine, inhibiteurs calciques

3 Patientes et méthode

3.1 Données clinico-biologiques

Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique ayant eu lieu au CHU de Grenoble entre janvier 2005 et juin 2017. Cette période de recueil de données à été choisie compte de l'arrivée de la technique LUMINEX pour le dépistage et le suivi des DSA ainsi que pour un soucis d'accessibilité et d'exhaustivité des données recueillies. Quarante huit grossesses ont eu lieu chez 24 patientes. Les patientes ont accouché dans un des 4 centres de maternités de la région à l'exception d'une patiente qui a accouché à Marseille. Les données démographiques et cliniques ont été collectées à partir des dossiers médicaux.

Les données recueillies avant la grossesse comprenaient l'âge, les précédentes grossesses, le rang de greffe, le type de greffe, l'ancienneté de greffe et la date de greffe, la néphropathie initiale, le régime d'immunosuppression avant, pendant, et après la grossesse, le délai de la modification avant le début de grossesse et l'immunisation anti HLA pré grossesse.

La créatininémie, la protéinurie et l'hémoglobine ont été monitorées au cours de la grossesse.

L'apparition de rejet, la nécessité de reprise des séances d'épuration extra rénale et l'évolution de la fonction rénale ont été recueilli durant la grossesse et prolongé durant les 6 mois post partum. L'apparition d'une HTA et la prise d'anti agrégant plaquettaire ont également été recherchées.

La recherche d'une immunisation anti HLA pré et post grossesse a été réalisée par la technique LUMINEX. Cette technique permet de déterminer la spécificité des anticorps anti HLA de classe I en A et B et de classe II en DR/DQ. Leur intensité a été exprimée en Median Fluorescence Intensity (MFI).

En utilisant l'ensemble de ces données, nous avons étudié les complications survenant pour la patiente, le fœtus et le greffon rénal en nous basant sur les définitions suivantes :

- La perte de greffon a été définie comme la reprise de la dialyse ainsi que la re-transplantation.
- L'insuffisance rénale aiguë a été définie par l'augmentation de plus de 30% par rapport à la valeur de base au cours des 7 derniers jours.

- La mort fœtale in utéro (MFIU) a été définie comme la mort fœtale intra-utérine après 24 semaines de gestation.
- La mort néonatale a été définie comme le décès dans les 28 jours après l'accouchement.
- La prématurité a été définie comme une naissance vivante avant la 37^e semaine de gestation.
- La grande prématurité a été définie comme une naissance vivante entre la 28 et 32^e semaine de gestation.
- La très grande prématurité a été définie comme une naissance vivante avant la 28^e semaine de gestation.
- La pré-éclampsie a été définie comme l'association d'une HTA à une protéinurie (> 0,3 g/j).
- Le HELLP syndrome a été défini par l'association syndromique d'une anémie hémolytique, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie chez une femme enceinte. Le terme «HELLP syndrome» est l'acronyme pour «Hemolysis» (frottis sanguin périphérique anormal, bilirubine supérieure à 1,2 mg/dl, Lactate Déshydrogénase (LDH) supérieure à 600 UI/l), « Elevated Liver enzymes » (augmentation des enzymes hépatiques ASAT, ALAT, LDH), « Low Platelet count » (plaquettes inférieures à

100000/mm³) pour reprendre les 3 éléments caractérisant le syndrome.

- L'HTA gravidique a été définie par une HTA (Pression Artérielle Systolique (PAS) \geq 140 mmHg et/ou Pression Artérielle Diastolique (PAD) \geq 90 mmHg à au moins 2 reprises, mesurées au repos en position de Décubitus Latéral Gauche ou en position assise) non identifiée avant la grossesse et apparaissant après 20 semaines d'aménorrhée (SA), sans protéinurie. Cette HTA se normalise après l'accouchement. 5 à 10 % des grossesses se compliquent d'HTA ; parmi elles, 10 % présentent une pré-éclampsie. Elle apparaît en général au 3e trimestre chez une patiente primipare et régresse après l'accouchement.
- L'anémie maternelle a été définie par une hémoglobine <110 g/l au cours de la grossesse.
- Le diabète gestationnel a été défini par un trouble de la tolérance glucidique conduisant à une hyperglycémie de sévérité variable, débutant ou diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse, quels que soient le traitement nécessaire et l'évolution dans le post-partum.

- Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) a été défini par un poids isolé (estimation pondérale in utero ou poids de naissance) inférieur au 10e percentile. Le PAG sévère correspondait à un poids isolé inférieur au 3e percentile selon le graphique AUDIPOG.

4 Résultats

4.1 Démographie maternelle

Parmi les 136 femmes ayant moins de 38 ans au premier janvier 2005 24 patientes (17,6%) ont mené 48 grossesses, dont 40 menées à terme. Les caractéristiques maternelles ont été résumées dans le tableau suivant.

données démographiques	effectif, moyenne, rang
age grossesse (année)	31,9 (22;40)
delais depuis transplantation (année)	6,3 (0,75;21)
decédé	18
vivant	6
rang de transplantation	
première transplantation	19
deuxième transplantation	4
troisième transplantation	1
rang de grossesse	
première	14
seconde	12
troisième	11
quatrième	6
cinquième	1
sixième	1
septième	1
huitième	1
neuvième	1
parité	
nullipare	26
primipare	17
seconde pare	3
troisieme pare	1
quatrième pare	1
diabète pré grossesse	2
prise d'aspirine	7
traitement HTA	4
immunisation pré grossesse	
présente	7
absente	17
regime immunosupresseur	
anti calcineurine	48
tacrolimus	42
ciclosporine	6
MMF	29
azathioprine	15
cortancyl	3

L'âge moyen au moment de la grossesse a été de 31 ans (22 à 40 ans).

Une patiente a bénéficié d'une fécondation in vitro ayant conduit à une grossesse gémellaire monochoriale, bi-amniotique suite à un don d'ovocytes.

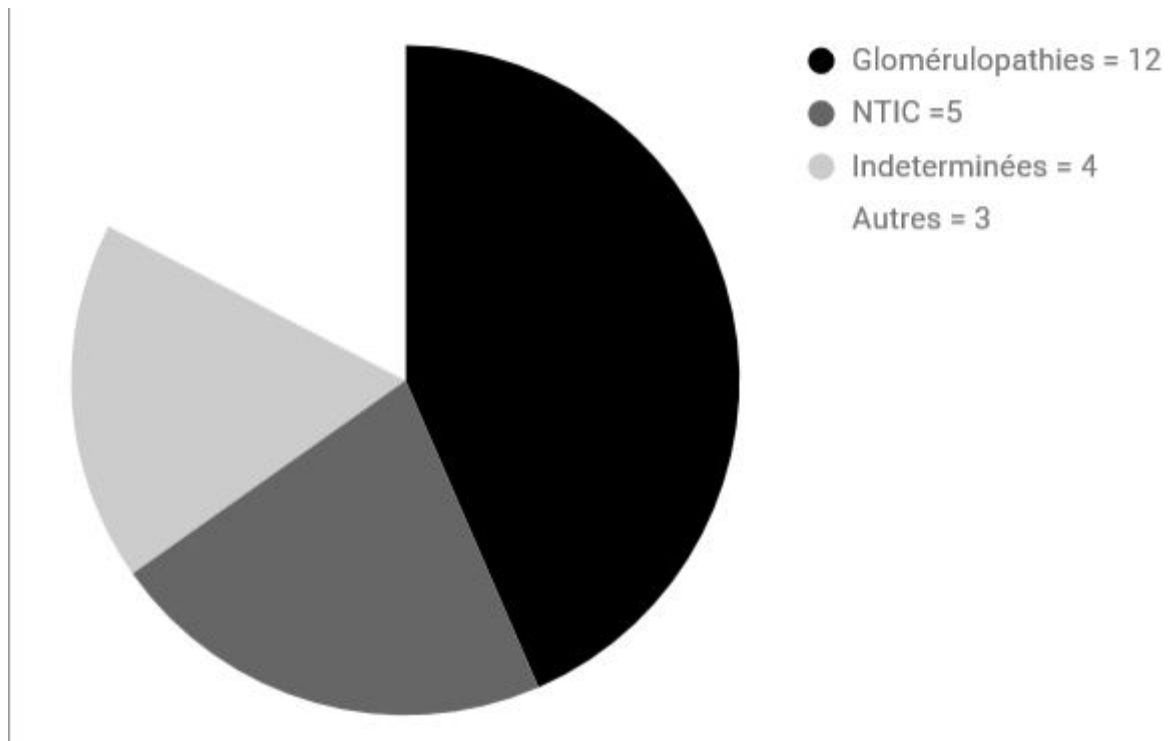
Il s'agissait pour l'essentiel de premières grossesses (n=14), ou de secondes (n=12), voire de troisièmes grossesses (n=11) chez des patientes nullipares (n=26) ou primipares (n=17).

Six patientes (25%) ont bénéficié d'une greffe rénale par donneur vivant dont 4 donneurs apparentés et 2 non apparentés.

Les patientes étaient pour la majorité non immunisées (n=17, 70,8%).

Les néphropathies initiales étaient diverses, essentiellement des glomérulopathies (n=12), des NTIC (n=5), de cause inconnue (n=4) ou une néphronophtise, une nécrose corticale post méningite bactérienne.

Une patiente avait été greffée hépatique et rénale pour une hyperoxalurie primitive. Parmi les glomérulopathies, nous retrouvons des étiologies multiples : glomérulonéphrites extra capillaire, néphropathie à IgA, Hyalinose segmentaire et focale (HSF) primitive ou secondaire, glomérulonéphrite aiguë (GNA) post streptococcique, glomérulonéphrite membranoproliférative (GNMP) primitive.



Une seule patiente avait une HTA, traitée par un blocage de système rénine angiotensine avant la grossesse, pour qui le traitement a été relayé par de la manidipine.

Deux patientes présentaient un diabète insulino-dépendant avant l'initiation de la grossesse (diabète de type 1, diabète pancréatoprive).

Le délai moyen entre la transplantation et la grossesse était de 6 ans et 4 mois (9 mois à 21 ans). Une seule patiente a débuté une grossesse avant 1 an de greffe.

12 grossesses ont eu lieu sous aspirine faible dose (75 à 100 mg/j), introduite durant le premier trimestre en prophylaxie de la pré-éclampsie, chez 7 patientes dont 1 patiente ayant de nombreux antécédents de

fausse couche spontanée précoce, 2 patientes ont développé une pré-éclampsie lors d'une grossesse précédente et 1 en prévention primaire chez une patiente diabétique type 1.

Démographie maternelles et caractéristiques initiales :

24 patientes pour 48 grossesses

Age moyen 31 ans, nullipare 54% ou primipare 35%

1 grossesse gémellaire post fécondation in vitro

Néphropathies initiales 50% de glomérulopathies et 21% de NTIC

1 seule néphropathie diabétique

25% de greffe avec donneur vivant

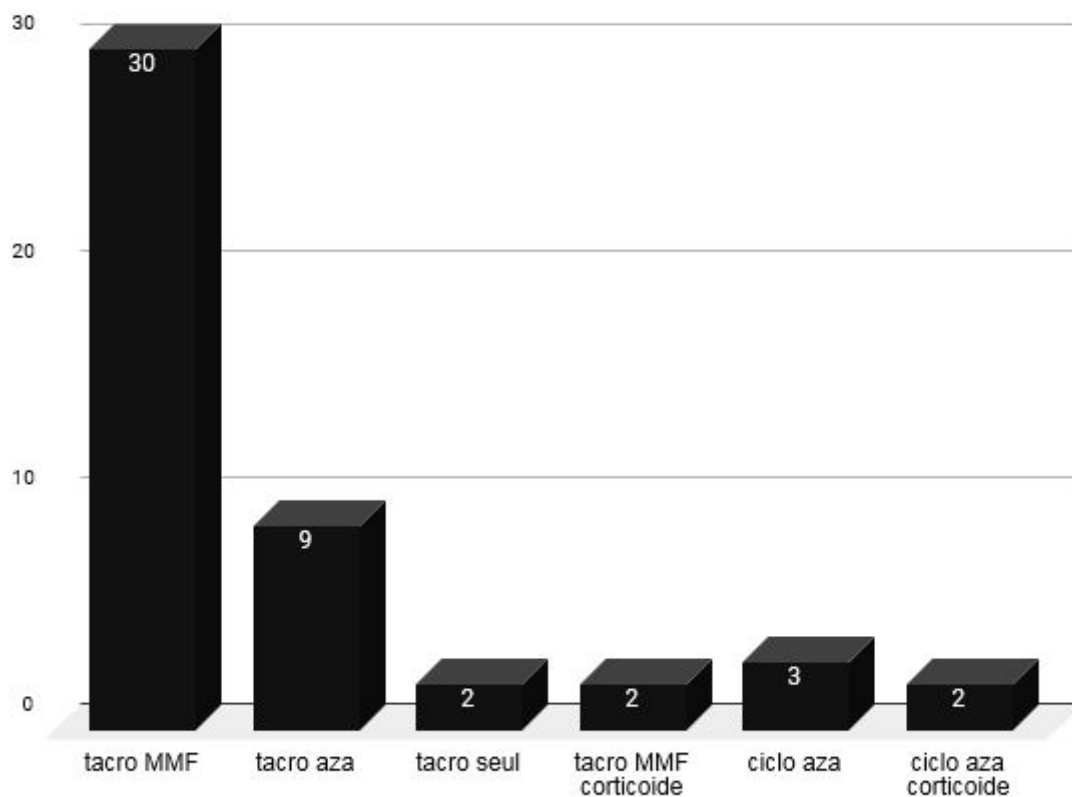
71% de patientes non immunisées en pré conceptionnel

4.2 Immunosuppression

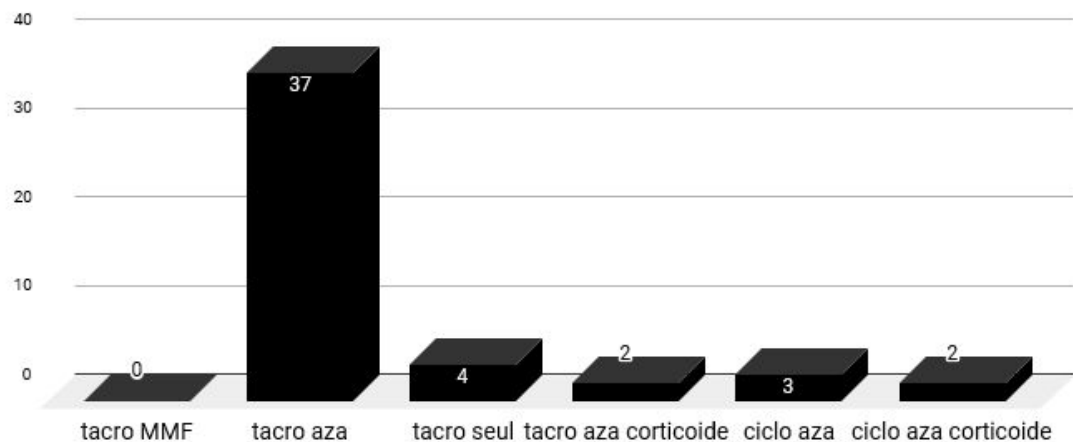
Les régimes d'immunosuppression (graphique 1 en pré grossesse et 2 pendant la grossesse) variaient selon les grossesses. Avant les grossesses, ils étaient à base d'anti calcineurine (n=48, 100%), surtout du tacrolimus (n=42) ou de la ciclosporine (n=6) associé soit à du MMF (n=29) soit à de l'azathioprine (n=15). Les régimes d'immunosuppression ont été associés dans 3 cas à une corticothérapie pour les patientes ayant une glomérulonéphrite extracapillaire (GNEC).

Avant la grossesse le MMF a été relayé par de l'azathioprine, ainsi 43 grossesses ont eu lieu sous tacrolimus dont 39 ont été associées à de l'azathioprine et 5 sous ciclosporine. Le délai moyen de relais d'immunosuppresseur avant la grossesse était de 8 mois ½ lorsque cela était nécessaire, malheureusement 4 grossesses non programmées ont débuté sous MMF, 3 ont conduit à des fausses couches précoces (parmi les 5 fausses couches de la série) et un accouchement à 37 SA avec des malformations fœtales (fente labio palatine, microtie et cardiaque).

immunosuppresseurs avant grossesse



immunosuppresseurs pendant grossesse



Adaptation des immunosuppresseurs et grossesse :

Avant la grossesse :

100% d'anti calcineurine, associé dans 60% des cas au MMF

Pendant la grossesse

91,6% d'anticalcineurine et azathioprine

8,4 % sous anticalcineurine seul

Relais 8 mois ½ avant début de grossesse

4 grossesses sous MMF

3 fausses couches précoces

1 malformation foetale avec cardiopathie opérée à la naissance

4.3 Complications maternelles

Les 24 patientes ont survécu à l'issue de leur grossesse, aucun décès maternel n'est à déplorer pendant toute la durée de l'étude.

L'accouchement par césarienne a été réalisé pour 16 (37%) des 43 grossesses ayant évolué au-delà du premier trimestre. Aucune

césarienne ne s'était compliquée sur le plan hémorragique. Les causes de la réalisation de la césarienne étaient une anomalie du rythme cardiaque fœtal (n=5), une augmentation de la protéinurie (n=4) une pré-éclampsie (n=3), une programmation (n=2), absence de travail sur utérus cicatriciel (n=1), présentation par le siège (n=1).

L'hypertension gravidique a été retrouvée dans 3 cas qui ont évolué vers une pré-éclampsie compliquée d'un HELLP syndrome à 27 SA et une pré-éclampsie à 33 SA.

5 patientes ont présenté un diabète gestationnel, 3 d'entre elles ont dû bénéficier d'un traitement par insulinothérapie.

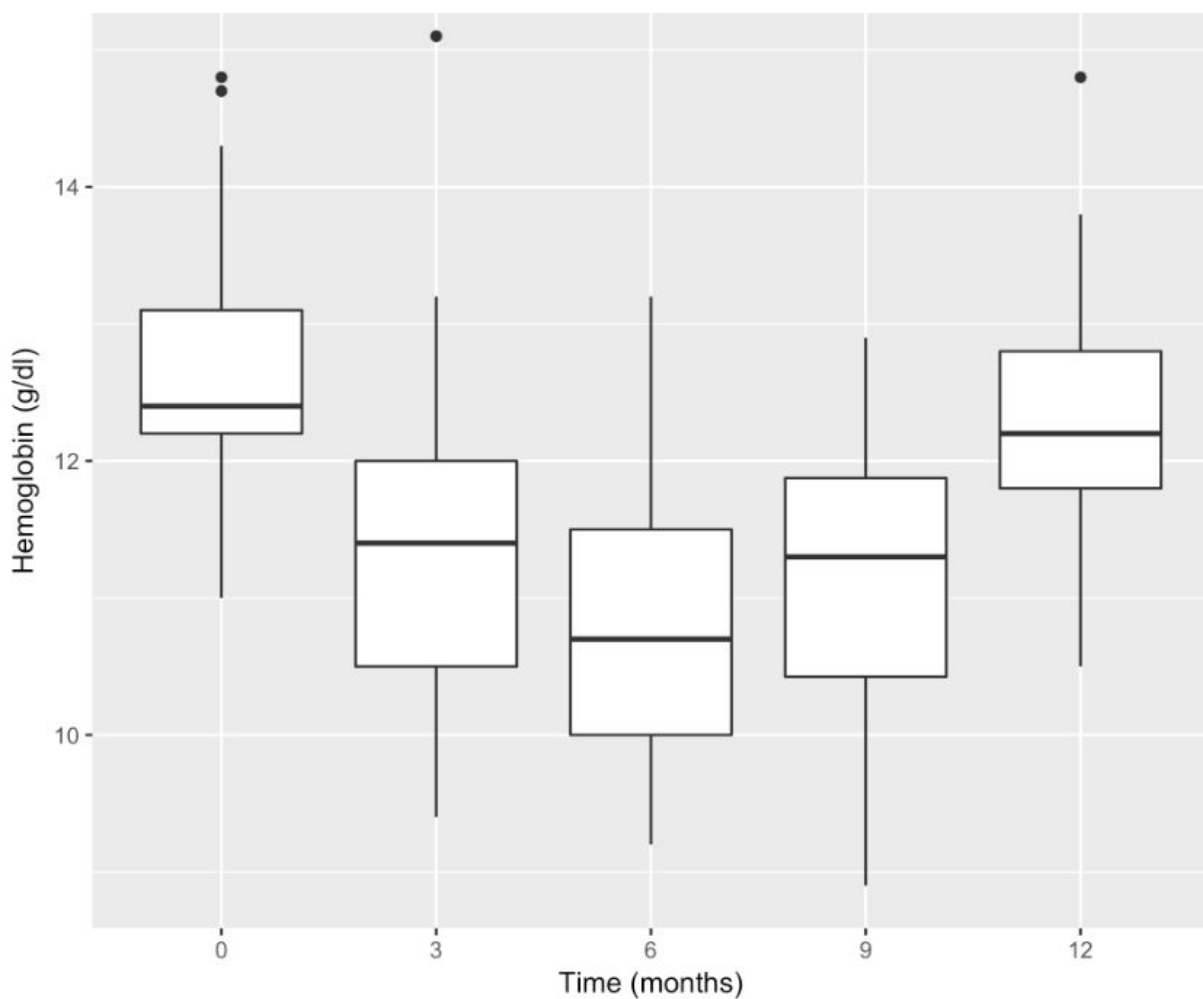
5 nourrissons étaient nés prématurément en raison d'une pré-éclampsie, aucun d'entre eux n'a un poids de naissance inférieur au 10e percentile pour l'âge gestationnel. A noter une MFIU sur pré-éclampsie survenue à 25 SA +4. Les complications maternelles sont résumées dans le tableau suivant :

complications maternelles	effectif, écart type
mortalité	0
pré eclampsie	5(10,4%)
HELLP	1
IMG	3 (6,25%)
diabète gestationnel	5 (10,4%)
insulinothérapie	3 (6,25%)
HTA gravidique	3 (6,25%)
grossesse multiple	
gémellaire	1
delivrance	
voie basse	24
césarienne	16
anémie	
Hb M0	13,3 +/- 0,95
Hb M3	11,7 +/- 2,1
Hb M6	11,1 +/- 1,1
Hb M9	10,7 +/- 1
hH M3 PP	12,6 +/- 0,8
fer oral	17 (35,4%)
fer IV	11 (22,9%)
EPO	1
transfusion	1

Aucune patiente n'était anémiée à l'initiation de la grossesse. Vingt-huit grossesses se sont déroulées sous supplémentation martiale orale dans 17 cas (35,4%), sous supplémentation intraveineuse dans 11 cas (22,9%), 1 patiente sous érythropoïétine et 1 patiente transfusée.

Treize patientes ont présenté une anémie au cours du premier trimestre, 17 au deuxième trimestre, 16 au troisième trimestre puis seulement 2 en post partum à 3 mois. Une seule patiente a dû bénéficier d'une transfusion de 2 culots globulaires à 8 mois de grossesses. Cette patiente non immunisée n'a pas développé d'anticorps anti HLA par la suite.

La moyenne des taux hémoglobines était de 11,7 g/l +/- 2,1 au premier trimestre contre 12,7 g/l +/- 0,8 dans une population témoin de femmes ayant accouché en France de 18 à 40 ans, de 11,1 +/- 1,1 versus 11,8 +/- 1 au deuxième trimestre et 10,7 +/- 1 versus 12 +/-1,1 au troisième trimestre. Nos patientes, du fait de leur statut d'insuffisantes rénales chroniques présentent des valeurs d'hémoglobinémie plus basses qu'une population de femmes enceintes non greffées. Ces données sont illustrées dans le graphique suivant :



Devenir maternel :

100% de survie maternelle

37% de césarienne réalisées

1/3 pour une anomalie du rythme cardiaque fœtal

1/4 pour une majoration de protéinurie

1/6 pour une pré éclampsie

3 HTA gravidique

2/3 pré éclampsie

Correction de l'anémie en post partum

4.4 Complications fœtales

83,3% des grossesses étaient productives et ont donné lieu à la naissance de 41 enfants.

Deux grossesses ont donné lieu à des morts fœtales in utero (1 IMG pour RCIU sévère à 22 SA, et 1 secondaire à une pré-éclampsie à 26 SA). Parmi les naissances vivantes, 18 des 41 enfants (43,9%) étaient prématurés avec un âge gestationnel moyen de 35 SA. La cause de la prématurité était essentiellement vasculo placentaire et représentait 9 des 18 cas (50%). Le poids de naissance moyen était de 2864 g (690-4010 g). Cependant malgré une prématurité fréquente, seuls 2 PAG ont été recensés dont 1 sévère (déclenchement pour cholestase gravidique non lié à la transplantation).

12 patientes (30%) ont allaité leurs enfants.

Une malformation foetale a été dépistée à l'issue d'une grossesse ayant débuté sous MMF (fente labio-palatine droite complète, hypoplasie des pavillons des oreilles avec absence de conduit auditif externe). L'accouchement, survenu à Grenoble, a motivé le transfert du nouveau né à Lyon pour un retour veineux pulmonaire anormal dans le sinus coronaire. Cette cardiopathie a nécessité une chirurgie cardiaque de réimplantation veineuse.

complications foetales	effectifs	rang
terme (SA)		35 26-41
naissance vivante	40/49 (81,6%)	
fausse couche	5(10,2%)	
IMG	3 (6,1%)	
	MFIU	1
	anomalie génétique	2
mortalité		
	in utero	2/49 (4,1%)
	neonatale	0
malformation		1/40
prematurité	18/40 (45%)	
	(32-37SA)	16/40 (40%)
	grande 28-32	1 (2,5%)
	très grande <28SA	1 (2,5%)
poids naissance		2864g 690-4010g
	PAG (<10th)	1
	PAG severe(<3th)	1

Devenir foetal :

83,3% de grossesse productive

Mortalité foetale de 4,3%

45% de prématurité

Peu de grande et très grande prématurité (5%)

Pour 50% des cas lié à une cause vasculo placentaire

Seulement 5% de petit poids pour âge gestationnel

1 cardiopathie malformative foetale sévère sous MMF

4.5 Complications rénales

La survie rénale était de 97,9% (47/48). Une patiente a présenté un rejet cellulaire à 3 mois post accouchement. Elle était alors traitée par tacrolimus et azathioprine. Sa néphropathie initiale était une GPA, il s'agissait de sa deuxième transplantation rénale avec un donneur vivant non apparenté : le père de ses enfants. La biopsie rénale retrouvait un rejet aigu cellulaire de grade II A (g1, t2, v1, i3, cg0, ct1, ci1, ah0, mm0, ptc3) c4d négatif. Elle a été traitée par des bolus de corticoïde intraveineux, l'arrêt de l'azathioprine et la reprise du MMF. Une biopsie de contrôle retrouvait des lésions de rejet aigu cellulaire de grade IA (g0, t2, v0, i2, cg0, ci2, cv0, ah0, mm0, ptc0, c4d0) justifiant la réalisation d'anti thymoglobuline. La troisième biopsie ne retrouvait pas de lésion de rejet avec une quasi-disparition des phénomènes inflammatoires, en

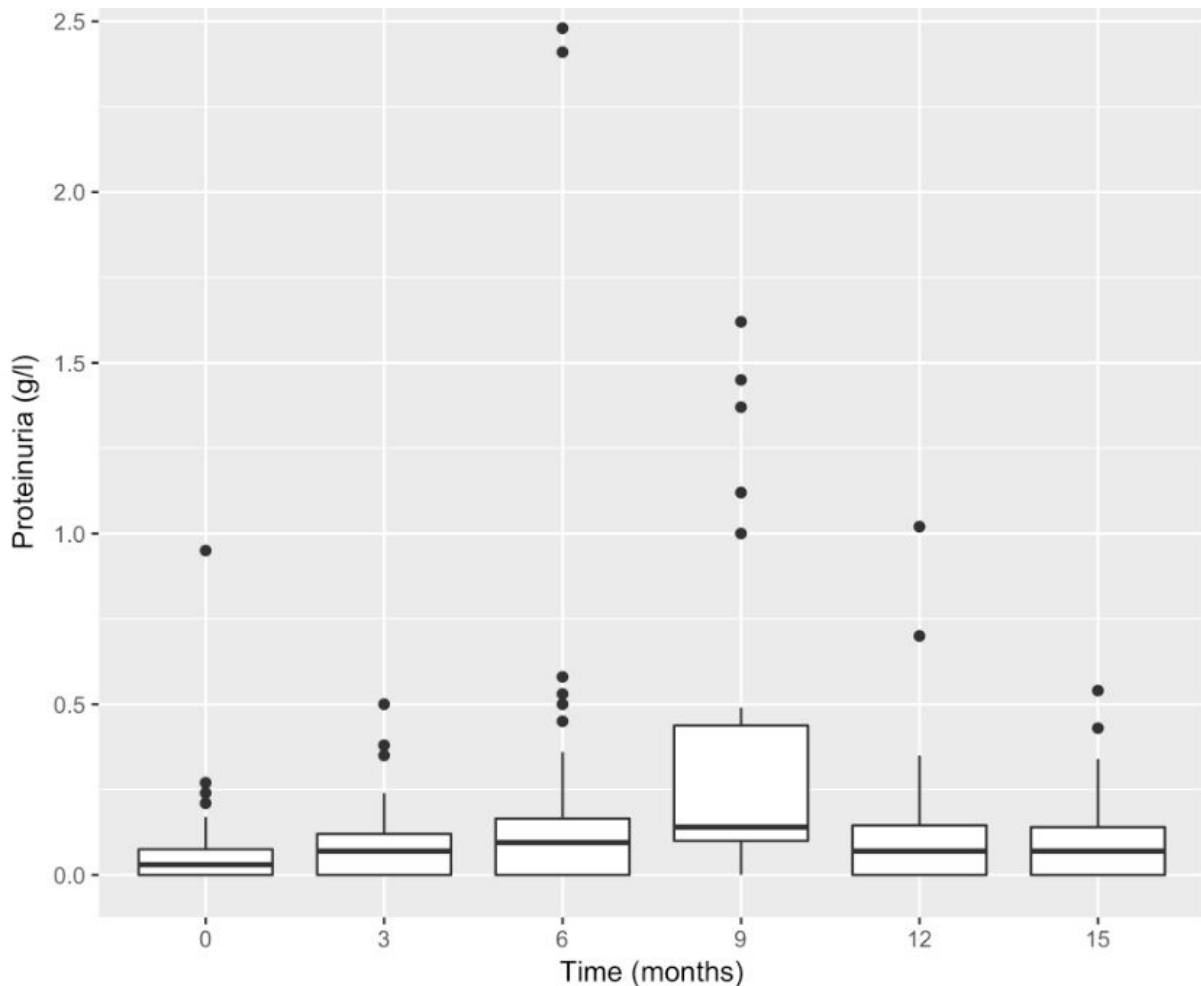
revanche il persistait un fibro-oedème notable avec une atrophie tubulaire intéressant $\frac{1}{3}$ de l'échantillon. L'évolution a été défavorable avec la nécessité d'une reprise des techniques d'hémodialyse à 20 mois post rejet. A noter l'absence d'apparition de DSA jusqu'à la réalisation d'une transplantectomie à 26 mois post rejet. La patiente a été inscrite sur liste pour une 3e greffe rénale.

Une patiente a présenté une insuffisance rénale aiguë non immunologique, obstructive, par compression urétérale à 34 SA, raison pour laquelle l'accouchement a été déclenché.

A l'initiation de la grossesse, une seule patiente avait une protéinurie significative supérieure à 0,3 g/l, la néphropathie initiale était une GNMP primitive greffée depuis 10 ans. A l'accouchement 10 patientes avaient une protéinurie supérieure à 0,3 g/l (pré-éclampsie, HELLP syndrome, ou majoration de la protéinurie conduisant à un déclenchement préventif). Cette protéinurie se normalise dans la majorité des cas à 6 mois, seules 3 patientes gardent une protéinurie supérieure à 0,3 g/l dont une des patientes ayant présenté une pré-éclampsie. L'évolution des protéinuries est reportée dans le graphique suivant :

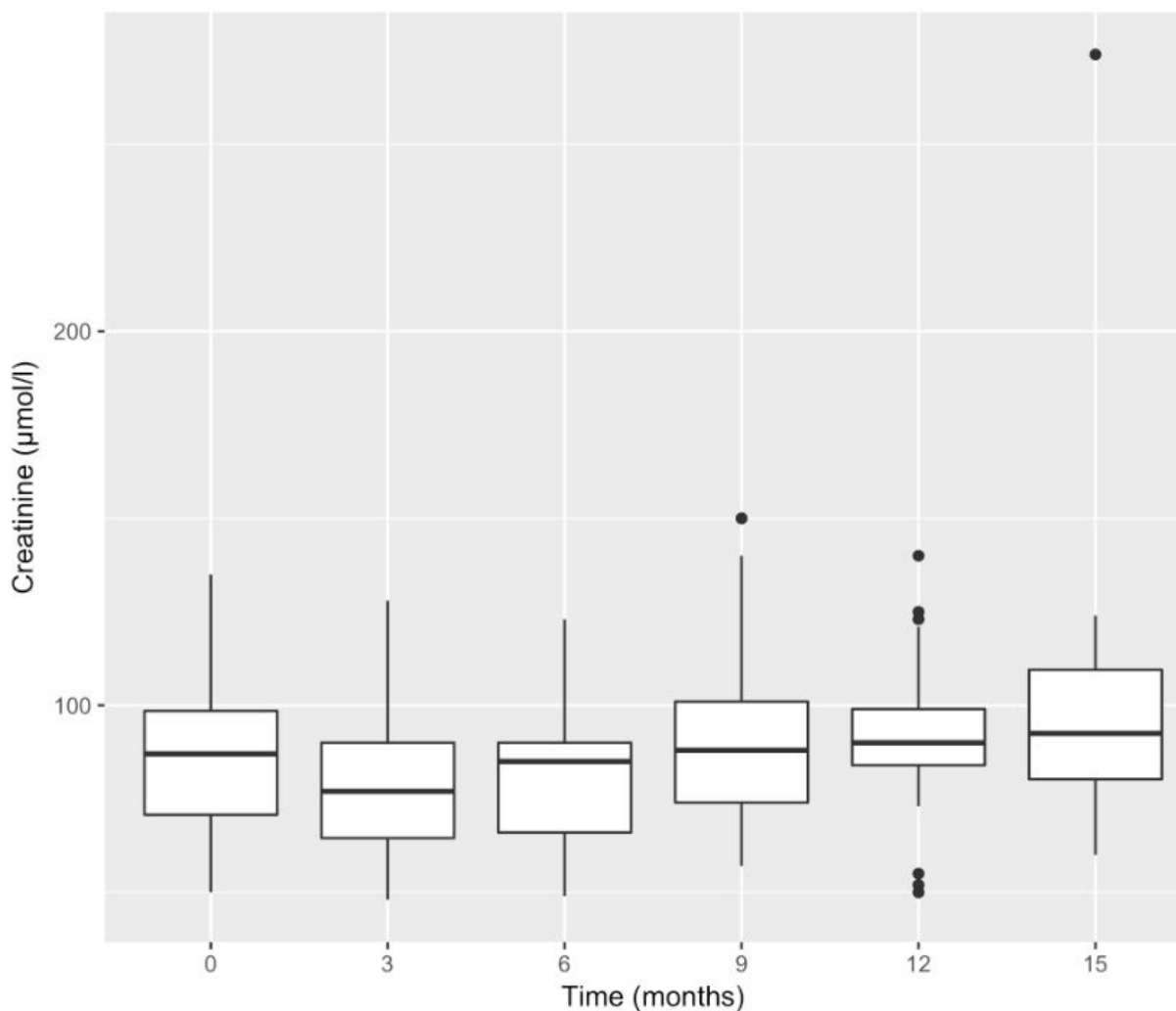
complications rénales

créatinine plasmatique (µmol/l) M0		97 (63-135)
créatinine plasmatique (µmol/l) M3		86 (48-128)
créatinine plasmatique (µmol/l) M6		85 (49-123)
créatinine plasmatique (µmol/l) M9		95 (57-150)
créatinine plasmatique (µmol/l) PP M3		101 (50-140)
créatinine plasmatique (µmol/l) PP M6		92 (60-240)
proteinurie g/l M0		0,06(0-0,95)
	>0,3g/l	1
proteinurie g/l M3		0,13 (0-2)
	>0,3g/l	2
proteinurie g/l M6		0,22 (0-2,48)
	>0,3g/l	7
proteinurie g/l M9		0,30 (0-1,62)
	>0,3g/l	10
proteinurie g/l PP M3		0,12 (0-1,02)
	>0,3g/l	3
proteinurie g/l PP M6		0,09 (0-0,54)
	>0,3g/l	3
DFG MDRD ml/min		
rejet post grossesse		2
	<1an PP	1
	>1an PP	1



La créatinine moyenne à l'initiation de la grossesse était de 97 $\mu\text{mol/l}$ (intervalle de 63 à 135 $\mu\text{mol/l}$) avec un DFG moyen estimé (MDRD) de 61 ml/min. La créatinine moyenne au cours du premier trimestre et du deuxième trimestre diminuait à 86 $\mu\text{mol/l}$ (intervalle de 48 à 128 $\mu\text{mol/l}$) et 85 $\mu\text{mol/l}$ (intervalle de 49 à 123 $\mu\text{mol/l}$) respectivement soit un DFG moyen estimé à 71 ml/min. Cette diminution était cependant suivie d'une augmentation de la créatininémie à des niveaux similaire à ceux de

l'initiation de la grossesse avec une créatininémie moyenne à 95 $\mu\text{mol/l}$ (rang de 57 à 150 $\mu\text{mol/l}$) au troisième trimestre. A 3 mois en période post partum on observait une légère majoration de la créatininémie avec en moyenne 101 $\mu\text{mol/l}$ (intervalle de 50 à 140 $\mu\text{mol/l}$, DFG estimé=58 ml/min) qui ne semblait pas perdurer à 6 mois avec une créatininémie moyenne à 92 $\mu\text{mol/l}$ (intervalle de 60 à 240 $\mu\text{mol/l}$, DFG estimé=65 ml/min). Ces données sont résumées dans le graphique suivant :



Devenir rénal :

1 rejet cellulaire chez une patiente greffée via un donneur vivant non apparenté

Cortico résistant

Anti thymoglobuline résistant

Évoluant vers la perte de greffon et retour en dialyse

Pas d'immunisation post rejet

1 IRA obstructive par compression urétérale régressive après accouchement

Créatininémie à l'initiation de grossesse = créatininémie à M6 post partum

Persistance de protéinurie chez 3 patientes

4.6 Immunologie

Parmi les 48 grossesses, 25 ont débuté sans immunisation HLA. Suite à ces 25 grossesses, 5 patientes (20%) ont développé une immunisation anti HLA dont 1 avec un DSA anti DQ9 pour qui les MFI étaient stables à 13 000, la patiente avait une créatininémie à 77 $\mu\text{mol/l}$ sans protéinurie au dernier contrôle et n'a pas été biopsiée. La patiente ayant été transfusée ne s'est pas immunisée par la suite.

Parmi les 23 grossesses chez des patientes immunisées, seules 2 patientes ont développé des DSA. On retrouve un DSA anti DQ7 avec des MFI à 10 000 5 mois après l'accouchement à terme par voie basse d'une grossesse sans complication. Le retentissement rénal était absent avec une fonction rénale normale, l'absence de protéinurie et une biopsie du greffon ne retrouvant pas d'argument pour un rejet humoral

ou cellulaire. Le dernier dépistage d'anti HLA était négatif en novembre 2016. La 2e patiente avait eu une grossesse compliquée d'une pré-éclampsie et d'un HELLP syndrome. Le DSA, un anti DR4 était apparu 3 mois post accouchement avec des MFI stables à 6000. La créatininémie était stable à 100 µmol/l depuis son apparition, la patiente n'a pas été biopsiée.

Immunologie :

20% d'immunisation

6,25% d'apparition de DSA

Sans retentissement rénal

Pas de réalisation de biopsie de greffon

Maintien d'une forte immunosuppression

5 Discussion

5.1 Néphrologie

Le greffon rénal bien qu'en position ectopique et dénervé est capable de s'adapter aux changements physiologiques de la grossesse avec une augmentation de la clairance de la créatinine d'environ 15 % au premier trimestre qui se maintient avec une légère diminution au deuxième trimestre et retourne au niveau pré conceptionnel pendant le troisième trimestre. Ces résultats ont également été retrouvés par H.W Kim⁽⁴⁸⁾.

Davison⁽¹⁶⁾ a signalé que l'augmentation de la clairance de la créatinine de 24 heures à 10 semaines de gestation chez les femmes en bonne santé était comparable aux receveuses d'allogreffe (38% contre 34%).

Les patientes greffées rénales ont également une excrétion urinaire de protéines plus élevée que les femmes en bonne santé. Elle augmente tout au long de la grossesse. Elle est trois fois plus élevée au troisième trimestre et est régulièrement supérieure à 500 mg (contre 200 mg chez les femmes en bonne santé), et retourne au niveau pré-grossesse à 3 mois après l'accouchement⁽⁴⁹⁾.

Nous retrouvons ces résultats avec une majoration de la protéinurie au cours du 3eme trimestre avec 10 patientes présentant une protéinurie

>0,3 g/l soit 25%, Hebral retrouvait 60% de ses patientes avec une protéinurie >0,3 g/g à l'accouchement(50).

La protéinurie pendant la grossesse ne doit pas être attribuée par défaut à des changements normaux liés à la grossesse et les comorbidités courantes comme l'infection des voies urinaires et la pré-éclampsie doivent être recherchées.

L'impact du rang de greffe est difficilement évaluable dans notre série puisque la grande majorité des patientes était enceinte au cours de leur première greffe (n=19). Cependant, 1 patiente a été enceinte au cours d'une troisième greffe rénale. La grossesse a été simple, sans complication materno foetale et sans dysfonction de greffon. Pour les 4 patientes greffées pour la seconde fois, une grossesse s'est soldée par une MFIU sur pré-éclampsie et une césarienne en urgence pour la survenue d'un HELLP syndrome.

Adaptation néphrologique à la grossesse :

Augmentation DFGe 15 % au 1er trimestre

Normalisation au 3e trimestre

Augmentation protéinurie au 3e trimestre, Pu > 0,3 g/l chez 25% patientes

Une grossesse lors d'une 3e greffe rénale, pas de complication

5.2 Maternelle

Dans notre série, les résultats sont encourageants avec une absence de mortalité maternelle. On observe cependant des complications maternelles fréquentes marquées par une incidence de pré-éclampsie importante (10%) qui reste néanmoins moindre par rapport aux fréquences observées dans d'autres séries (30% dans le registre néo-zélandais ANZDATA⁽⁵¹⁾, 26% pour Hebral, 15% pour Stoumpos⁽⁵²⁾). Ces différences peuvent s'expliquer par la population sélectionnée. En effet, les patientes de notre série ont des fonctions rénales favorables avec une créatininémie <125 µmol/l une absence de protéinurie et seule une patiente est hypertendue. Nos résultats favorables sont également partagés par Stoumpos qui montre que dans son ensemble la survie du greffon est similaire pour les femmes enceintes et les patientes contrôles (survie de greffon à un an 98,8% contre 98,8%, à 5 ans 75,9% contre

81,1% et 10 ans 54,2% contre 68,5%; $p=0,79$). Il n'y a pas de différence de survie entre les patientes et les femmes enceintes témoins (survie à un an 100% contre 100%, survie à cinq ans 95,5% contre 100%, survie à 10 ans 88,1% contre 98,1% et survie à 20 ans 88,1% contre 72,0%; $p=0,77$) (figure 3B).

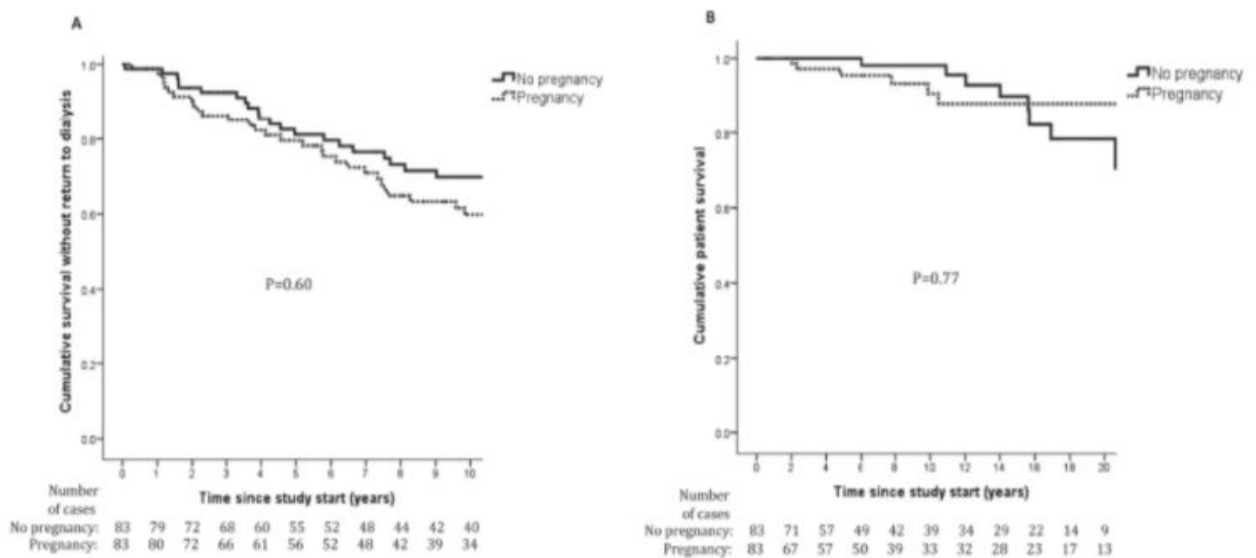
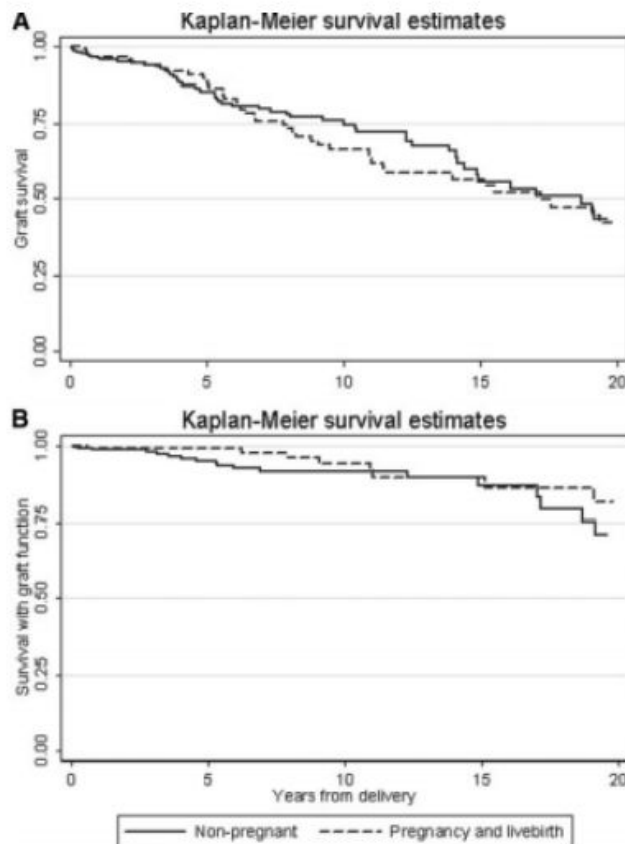


Fig. 3. Kaplan–Meier survival estimates in pregnant women and non-pregnant controls with a transplant kidney. (A) Transplant survival censored for death. (B) Patient survival.

Stoumpos et al.

Stoumpos S. Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients: a 40-yr single-center study. Clin Transplant. juin 2016;30(6):673–81



Stoumpos S. Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients: a 40-yr single-center study. Clin Transplant. juin 2016;30(6):673-81.

Figure 3. Kaplan-Meier graft survival estimates in nulliparous and parous women with a kidney graft are shown. (A) Graft survival. (B) Survival with graft function.

Leviidotis en se basant sur le registre ANZDATA montre qu'une grossesse aboutissant à une naissance vivante n'est pas associée à un risque plus élevé de perte de greffe à 20 ans (HR 1,11; IC 95%: 0,70 à 1,76; $p=0,7$), même après ajustement sur les facteurs de confusion potentiels (HR 1,04 ajusté, IC 95%: 0,63 à 1,70; $p=0,5$).

Dans une étude anglaise, toutes les patientes dont la créatininémie avant la grossesse était supérieure à 200 $\mu\text{mol/l}$ ont dû reprendre les séances d'hémodialyse dans les deux ans qui ont suivi l'accouchement.

Il est donc possible, dans ces cas, que la durée de vie du greffon soit raccourcie de quelques mois⁽⁵³⁾. Ce à quoi on peut opposer le plus souvent la dernière occasion de mener une grossesse.

Dans la littérature, l'HTA est fréquente chez les transplantés rénaux avec une incidence déclarée de 52% à 69%. Cependant dans notre étude, seule une patiente a une HTA pré conceptionnelle. L'incidence de la pré-éclampsie chez les greffées rénaux varie entre 24% et 38% avec un risque 6 fois plus élevé que l'incidence de 4-5% dans la population générale^{(29) (54) (55) (56)}.

Il est difficile de distinguer la pré-éclampsie de l'hypertension chez les receveurs de greffe rénale en raison de l'augmentation fréquente de la tension artérielle après 20 semaines chez les femmes normalement contrôlées sur le plan tensionnel et de l'aggravation de la protéinurie préexistante par l'hyper filtration. L'hyperuricémie devient un marqueur moins fiable pour diagnostiquer la pré-éclampsie puisque les greffées ont habituellement des inhibiteurs de la calcineurine qui augmentent également les taux d'acide urique⁽⁵⁷⁾.

L'hypertension artérielle pendant la grossesse augmente le risque d'accouchement prématuré, le retard de croissance intra-utérin et le risque de perte de greffe (56).

Les antihypertenseurs doivent être initiés si la pression artérielle est supérieure à 140/90 mmHg. Une dose faible d'aspirine réduit le risque de pré-éclampsie dans une population à haut risque et devrait être administrée à toutes les patientes ayant déjà présenté une pré-éclampsie.

La pré-éclampsie reste l'une des principales causes de morbi mortalité maternelle et périnatale dans le monde entier. Le risque de pré-éclampsie, certes moindre dans notre population, reste environ six fois plus élevée chez les patientes greffées rénales par rapport à une population contrôle(54) (58) (59).

Pour la mère et l'enfant, la pré-éclampsie et la nécessité d'un accouchement prématuré ont des effets délétères à long terme, en dehors de l'allogreffe, avec des risques accrus pour les maladies du spectre métabolique comme le diabète, l'obésité et les maladies cardiovasculaires(60) (61) (62).

La pré-éclampsie est également associée à un risque accru de maladie rénale chronique ultérieure(63).

Garg⁽⁶⁴⁾ a montré que dans une population de donneur de rein, l'incidence de la pré-éclampsie post don est nettement plus élevée (11%, soit une incidence proche de nos patientes greffées à 10,4%). Cette population est intéressante puisque sélectionnée en pré don avec des fonctions rénales parfaites. La néphrectomie du sujet sain induit un risque de pré-éclampsie important, similaire à ceux d'une population de patientes greffées mais insuffisantes rénales.

La pré-éclampsie tiendrait au statut d'insuffisance rénale de nos patientes plus qu'au statut immunologique lié à une greffe d'organe.

Un risque accru d'hypertension artérielle et de pré-éclampsie chez les donneurs de rein a été identifié en Norvège ⁽⁶⁵⁾ et aux États-Unis⁽⁶⁶⁾ et au Canada⁽⁶⁴⁾.

L'information sur ce risque potentiel devrait être incluse dans les recommandations de la pratique clinique, et partagée avec les donneurs potentiels et leurs bénéficiaires lorsqu'une femme a un désir de grossesse.

L'utilisation de l'aspirine a permis de réduire le risque de pré-éclampsie chez les patientes à haut risque ⁽⁶⁷⁾.

L'aspirine faible dose réduit le risque de pré-éclampsie tardive (>34SA) à 17% versus 24% (p=0,047), avec une réduction de 41% chez les patientes hypertendues (18% versus 31% p=0,041) chez les femmes à haut risque lorsqu'elle est initiée en début de grossesse <17 SA⁽⁶⁸⁾.

La méta analyse de E Bujold confirme qu'il y a moins de risque de pré-éclampsie (RR 0.47, 95% IC 0.34 à 0.65; 9 études, n=764), et de pré-éclampsie sévère (RR 0.09, 95% IC 0.02 à 0.37; 3 études, n=278), avec une faible dose d'aspirine débutée avant 16 SA⁽⁶⁹⁾.

Cependant, cette découverte n'a pas été confirmée chez les patients transplantés rénaux. Dans l'étude de Hebral⁽⁵⁰⁾ (25% versus 27% de pré-éclampsie avec ou sans aspirine) comme dans le registre anglais (22% de pré-éclampsie avec ou sans aspirine dans le registre UKOSS⁽⁵⁵⁾), l'utilisation de l'aspirine n'était pas associée à une incidence de pré-éclampsie moindre.

Nous observons dans notre série 12 grossesses chez 7 patientes qui se sont déroulées sous aspirine à dose antiagrégante dès l'initiation, sans qu'aucune ne se soit compliquée de pré-éclampsie ou de HELLP syndrome. Ces observations peuvent être liées à une incidence de pré-éclampsie moindre dans notre série. Parmi elles, 2 ont été traitées

par aspirine du fait d'une grossesse antérieure compliquée sur le plan vasculo placentaire.

Complications maternelles :

Incidence pré éclampsie = 10%, moins que les autres séries, 2 fois plus que la population générale

Pas de mortalité maternelle

Survie du greffon femmes enceintes = patientes contrôles

Aspirine faible dose à l'initiation, d'autant plus si pré éclampsie antérieure

5.3 Immunologie

Masson⁽⁷⁰⁾ a montré avec la technique Luminex qu'en post partum une immunisation anti HLA apparaît chez 54% des patientes, cette prévalence augmentant au fil des grossesses (74% après 2 grossesses).

Dans notre population, l'immunisation est moindre. En effet parmi les 25 patientes non immunisées, seules 5 (20%) se sont immunisées. Ceci s'explique probablement par le fait que les patientes ont des traitements immunosuppresseurs limitant les possibilités d'immunisation.

Trois patientes développent des DSA soit 6,25%, ces résultats sont concordants avec l'étude de Hebral qui retrouve une incidence de DSA après 3 grossesses sur 51 soit 5.9%. Cette immunisation n'a pas de

retentissement clinique, avec des MFI certes élevées (>10000) mais sans majoration de protéinurie et sans augmentation de créatininémie. Les patientes n'ont pas été biopsiées. Une différence majeure persiste cependant quant aux régimes de traitements immunosuppresseurs entre les 2 équipes. Dans l'étude de Hebral, 89% des patientes bénéficient d'une triple immunosuppression incluant une corticothérapie contre 6,25% dans notre série avec une immunisation similaire. Une stratégie d'épargne cortisonique pourrait être proposée à une population plus large, cela pourrait nécessiter la réalisation d'études prospectives ultérieures.

La grossesse induit un état de tolérance immunologique associé à l'activité immunodépresseur des lymphocytes qui crée une tolérance au fœtus. Cette ambiance est favorable au greffon rénal. Cependant, il est possible que le stimulus antigénique fourni par le fœtus puisse également déclencher un rejet de greffe. En outre, la survenue de rejet aigu est plus élevée dans la période post-partum en raison du retour à l'état normal du système immunitaire⁽³³⁾.

Le taux de rejet de greffe n'est pas augmenté pendant la grossesse ou 3 mois après l'accouchement et varie entre 1 et 14,5%, ce qui est comparable aux greffées non enceintes⁽²⁹⁾.

Nous retrouvons des résultats similaires dans notre série, seule une patiente (2%) présente un rejet aigu cellulaire cortico résistant à 3 mois en post partum et nécessite la reprise des séances d'hémodialyse.

Les facteurs de risque de rejet incluent une fonction rénale préalablement altérée, le rejet avant la grossesse et l'évolution des taux sériques des médicaments immunosuppresseurs. Les différents régimes d'immunosuppression ne sont pas associés à un risque de rejet⁽⁷¹⁾.

L'évolution des pratiques et l'accessibilité à la greffe des patientes immunisées via des dons de rein par donneur vivant ABO incompatible ou HLA compatible posent la question sous-jacente des grossesses chez ces quelques patientes au statut immunologique complexe.

Devenir immunologique :

20% d'immunisation

6,25% d'apparition de DSA sans retentissement sur le greffon rénal

6,25 % de corticothérapie, stratégie d'épargne cortisonique

1 rejet cellulaire

Pas d'augmentation du risque de rejet pendant la grossesse ou à 3 mois

5.4 Foetal

Nous observons un taux de naissance vivante dans notre série de 81,6% versus 73,9% pour Stoumpos⁽⁵²⁾, 10,2% de fausse couche précoce versus 16,7%, 4,1% d'interruption médicale de grossesse versus 5,8% et 4,1% de mortalité foetale in utéro versus 1,4%.

Dans notre série, aucune mortalité périnatale n'est recensée.

Les nouveau-nés de femmes greffés sont souvent de faible poids à la naissance (poids moyen de 2864 g), cela s'explique principalement par leur prématurité. Après ajustement sur le terme de naissance seuls 2 nouveau-nés (5%) ont des petits ou très petit poids pour l'âge gestationnel versus 23% pour Stoumpos.

Cependant, même après ajustement pour l'âge gestationnel, les nouveau-nés sont restés plus petits que ceux nés dans la population générale d'après Wyld⁽⁷²⁾.

Dans notre série le terme moyen de grossesse est de 35 SA +/- 7.

Le taux de prématurité observé à 45% reste comparable à celui décrit dans la littérature à 45,6%⁽⁵⁴⁾. Dans notre série, la prématurité comprend essentiellement des naissances entre 32 et 37 SA. Une grande prématurité induite par un retard de croissance intra-utérin est observée. Une très grande prématurité est induite par une pré-éclampsie compliquée d'un HELLP syndrome.

Complications fœtales :

81,6% de naissance vivante

5% de petits ou très petit poids pour l'âge gestationnel

Terme moyen de grossesse de 35 SA +/- 7

45% de prématurité dont seulement 7,5% de grande et de très grande prématurité

6 Conclusions

La transplantation restaure la fertilité des patientes en insuffisance rénale terminale dont l'incidence augmente d'année en année. Leurs grossesses requièrent une planification et une surveillance particulière.

Parmi les 136 femmes ayant moins de 38 ans au 1er janvier 2005 dans la cohorte des transplantées grenobloises, 24 patientes (17,6%) ont mené 48 grossesses, dont 40 (83%) menées à terme. Le taux de naissance vivante est de 81,6% avec une prévalence élevée de prématurité (45%) et de pré-éclampsie (10%). Ces complications fréquentes justifient une prise en charge multidisciplinaire entre néphrologues et obstétriciens.

La créatininémie moyenne à l'initiation de la grossesse est de 97 $\mu\text{mol/l}$ et de 92 $\mu\text{mol/l}$ à 6 mois en post partum. La survie rénale est de 98% avec 1 rejet aigu cellulaire ayant nécessité la reprise des séances d'hémodialyse. Cinq patientes (20%) non immunisées se sont immunisées avec l'apparition de DSA chez 3 patientes (6,25%), sans retentissement sur la fonction du greffon rénal.

Malgré des complications obstétricales nombreuses, la plupart des grossesses sont réussies avec l'absence de complication foétale et une

fonction du greffon conservée dans une population de patiente sélectionnée avec une fonction rénale pré-conceptionnelle favorable.

Des études ultérieures portant sur les grossesses chez les patientes transplantées rénales avec des greffons ABO ou HLA incompatibles pourraient ouvrir des pistes de réflexion concernant le devenir immunologique et la gestion des traitements immunosuppresseurs chez les patientes transplantées rénales enceintes.

Conclusion :

Kidney transplantation restores fertility of patients with end stage renal disease (ESRD). The incidence of ESRD increases every years. The number of pregnancies from ESRD patients require special planning and monitoring.

Of the 136 women under the age of 38 on January 1 2007, 24 patients (17.6%) had 48 pregnancies, of which 40 (83%) were completed. The live birth rate is 81.6% with a high prevalence of prematurity (45%) and pre-eclampsia (10%). These frequent complications justify interdisciplinary care between nephrologists and obstetricians.

Mean serum creatinine at initiation of pregnancy is 97 $\mu\text{mol/l}$ and 92 $\mu\text{mol/l}$ at 6 months postpartum. Renal survival was 98% with 1 acute cellular rejection requiring chronic hemodialysis sessions. Five non

sensitized patients (20%) developed sensitization with the appearance of DSA in 3 patients (6.25%), without affecting the function of the renal graft.

Despite numerous obstetrical complications, most pregnancies are successful with no fetal complication and a preserved graft function in a selected population with favorable pre-conceptional renal function.

Subsequent studies of pregnancies in renal transplant patients with incompatible ABO or HLA transplants may lead to investigations on the immunological outcome and management of immunosuppressive treatments in pregnant renal transplant patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
A GRENOBLE, 10/10/2017

Le Doyen,

Pr. Jean Paul ROMANET



Le président du jury

Pr. Lionel ROSTAING

7 Bibliographie

1. rapport_rein_2015.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2015.pdf
2. Milheiras ET, Martins LB, Rodrigues R. [Pregnancy in women with renal transplantation]. *Acta Med Port.* avr 2005;18(2):153-8.
3. Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* mai 1997;29(5):685-90.
4. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Outcomes associated with hypogonadism in women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 1 oct 2004;11(4):361-70.
5. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowicki S, Niemczyk S, Sokalski A, Przedlacki J, et al. Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis—a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant.* 1 août 2004;19(8):2074-7.
6. Matuszkiewicz-Rowińska J, Skórzewska K, Radowicki S, Niemczyk S, Przedlacki J, Sokalski A, et al. [Menstrual disturbances and alternations in hypophyseal gonadal axis in end-stage premenopausal women undergoing hemodialysis: a multi-center study]. *Pol Arch Med Wewn.* juin 2003;109(6):609-15.
7. Holley JL, Reddy SS. Pregnancy in dialysis patients: a review of outcomes, complications, and management. *Semin Dial.* oct 2003;16(5):384-8.
8. Sachdeva M, Barta V, Thakkar J, Sakhiya V, Miller I. Pregnancy outcomes in women on hemodialysis: a national survey. *Clin Kidney J.* avr 2017;10(2):276-81.
9. Piccoli GB, Cabiddu G, Daidone G, Guzzo G, Maxia S, Ciniglio I, et al. The children of dialysis: live-born babies from on-dialysis mothers in Italy—an epidemiological perspective comparing dialysis, kidney transplantation and the overall population. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* août 2014;29(8):1578-86.
10. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, Ojo AO, Ettenger RE, Agodoa LY, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. *N Engl J Med.* 2 déc 1999;341(23):1725-30.
11. Saha M-T, Saha HHT, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI. Time Course of Serum Prolactin and Sex Hormones following Successful Renal Transplantation. *Nephron.* 2002;92(3):735-7.
12. Pour-Reza-Gholi F, Nafar M, Farrokhi F, Entezari A, Taha N, Firouzan A, et al. Pregnancy in Kidney Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 1 sept 2005;37(7):3090-2.

13. Lessan-Pezeshki M, Ghazizadeh S, Khatami MR, Mahdavi M, Razeghi E, Seifi S, et al. Fertility and contraceptive issues after kidney transplantation in women. *Transplant Proc.* juin 2004;36(5):1405-6.
14. Tan PK, Tan A, Koon TH, Vathsala A. Effect of pregnancy on renal graft function and maternal survival in renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1 juin 2002;34(4):1161-3.
15. Thompson BC, Kingdon EJ, Tuck SM, Fernando ON, Sweny P. Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital experience. *QJM Int J Med.* 1 nov 2003;96(11):837-44.
16. Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res.* 1 août 2003;29(4):227-33.
17. Keitel E, Bruno RM, Duarte M, Santos AF, Bittar AE, Bianco PD, et al. Pregnancy outcome after renal transplantation. *Transplant Proc.* 1 mai 2004;36(4):870-1.
18. Areia A, Galvão A, Pais MSJ, Freitas L, Moura P. Outcome of pregnancy in renal allograft recipients. *Arch Gynecol Obstet.* 1 mars 2009;279(3):273-7.
19. Armenti VT, Ahlswede BA, Moritz MJ, Jarrell BE. National Transplantation Pregnancy Registry: analysis of pregnancy outcomes of female kidney recipients with relation to time interval from transplant to conception. *Transplant Proc.* févr 1993;25(1 Pt 2):1036-7.
20. Lund CJ, Donovan JC. Blood volume during pregnancy. Significance of plasma and red cell volumes. *Am J Obstet Gynecol.* 1 juin 1967;98(3):394-403.
21. Bernstein IM, Ziegler W, Badger GJ. Plasma volume expansion in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* mai 2001;97(5 Pt 1):669-72.
22. Whittaker PG, Lind T. The intravascular mass of albumin during human pregnancy: a serial study in normal and diabetic women. *Br J Obstet Gynaecol.* juin 1993;100(6):587-92.
23. Pritchard JA. CHANGES IN THE BLOOD VOLUME DURING PREGNANCY AND DELIVERY. *Anesthesiology.* août 1965;26:393-9.
24. de Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Spaanderman MEA. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* févr 2017;49(2):177-87.
25. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function in normal human pregnancy. *Kidney Int.* 1 août 1980;18(2):152-61.
26. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, Andrade J, Nochy D, Antoine C, et al. Preexisting Donor-Specific HLA Antibodies Predict Outcome in Kidney Transplantation. *J Am Soc Nephrol JASN.* août 2010;21(8):1398-406.

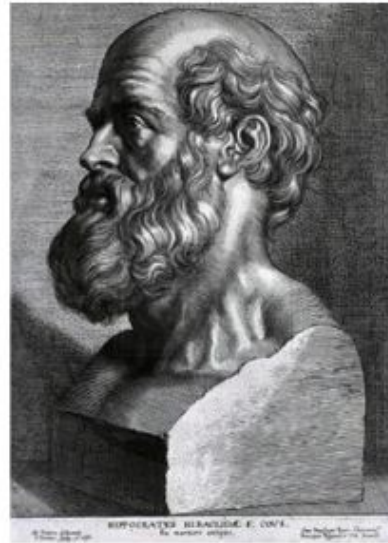
27. Venkataramanan R, Koneru B, Wang C-CP, Burckart GJ, Caritis SN, Starzl TE. CYCLOSPORINE AND ITS METABOLITES IN MOTHER AND BABY. *Transplantation*. sept 1988;46(3):468-9.
28. Finnell RH. Teratology: General considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol*. 1 févr 1999;103(2):S337-42.
29. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2010;65-85.
30. Rao S, Ghanta M, Moritz MJ, Constantinescu S. Long-Term Functional Recovery, Quality of Life, and Pregnancy After Solid Organ Transplantation. *Med Clin North Am*. mai 2016;100(3):613-29.
31. Kim H, Jeong JC, Yang J, Yang WS, Ahn C, Han DJ, et al. The optimal therapy of calcineurin inhibitors for pregnancy in kidney transplantation. *Clin Transplant*. 1 févr 2015;29(2):142-8.
32. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther*. 1 nov 2008;28(10):1209-13.
33. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rossetti M. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol*. déc 2003;16(6):792-806.
34. Hutson JR, Lubetsky A, Walfisch A, Ballios BG, Garcia-Bournissen F, Koren G. The transfer of 6-mercaptopurine in the dually perfused human placenta. *Reprod Toxicol Elmsford N*. nov 2011;32(3):349-53.
35. Saarikoski S, Seppälä M. Immunosuppression during pregnancy: transmission of azathioprine and its metabolites from the mother to the fetus. *Am J Obstet Gynecol*. 15 avr 1973;115(8):1100-6.
36. Podymow T, August P, Akbari A. Management of renal disease in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. juin 2010;37(2):195-210.
37. Josephson MA, McKay DB. Pregnancy in the Renal Transplant Recipient. *Obstet Gynecol Clin*. 1 juin 2010;37(2):211-22.
38. Benediktsson R, Calder AA, Edwards CR, Seckl JR. Placental 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase: a key regulator of fetal glucocorticoid exposure. *Clin Endocrinol (Oxf)*. févr 1997;46(2):161-6.
39. Mariotti V, Marconi AM, Pardi G. Undesired effects of steroids during pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. nov 2004;16 Suppl 2:5-7.
40. Bermas BL. Non-steroidal anti inflammatory drugs, glucocorticoids and disease modifying anti-rheumatic drugs for the management of rheumatoid arthritis before and during pregnancy. *Curr Opin Rheumatol*. mai 2014;26(3):334-40.

41. Vogl S, Worda C, Egartner C, Bieglmayer C, Szekeres T, Huber J, et al. Mode of delivery is associated with maternal and fetal endocrine stress response. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 1 avr 2006;113(4):441-5.
42. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A.* mars 2012;158A(3):588-96.
43. La C, S C, Mj M, Am F, Cb R, C D, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2008 2007;89-105.
44. Jones A, Clary MJ, McDermott E, Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif.* juin 2013;23(2):153-7.
45. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation.* 27 déc 2006;82(12):1698-702.
46. 16-heidet.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.soc-nephrologie.org/PDF/epart/industries/gambro/2011/16-heidet.pdf>
47. Boimond N, Ramful D, Gueye H, Delezoide A-L, Alessandri J-L. Altérations du système rénine-angiotensine (SRA) fœtal : entre génétique et toxicité médicamenteuse. *Rev Médecine Périnatale.* 1 juin 2011;3(2):86-95.
48. Kim HW, Seok HJ, Kim TH, Han D-J, Yang WS, Park S-K. The experience of pregnancy after renal transplantation: pregnancies even within postoperative 1 year may be tolerable. *Transplantation.* 27 mai 2008;85(10):1412-9.
49. Davison JM. The effect of pregnancy on kidney function in renal allograft recipients. *Kidney Int.* 1 janv 1985;27(1):74-9.
50. Hebral AL, Lavayssière L, Nogier MB, Ribes D, Guitard J, Sallusto F, et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. *Nephrol Dial Transplant.* 9 janv 2014;29(9):1786-93.
51. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and Maternal Outcomes Among Kidney Transplant Recipients. *J Am Soc Nephrol.* 11 janv 2009;20(11):2433-40.
52. Stoumpos S, McNeill SH, Gorrie M, Mark PB, Brennan JE, Geddes CC, et al. Obstetric and long-term kidney outcomes in renal transplant recipients: a 40-yr single-center study. *Clin Transplant.* juin 2016;30(6):673-81.
53. Crowe AV, Rustom R, Gradden C, Sells RA, Bakran A, Bone JM, et al. Pregnancy does not adversely affect renal transplant function. *QJM Mon J Assoc Physicians.* nov 1999;92(11):631-5.

54. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Transplant*. 1 nov 2011;11(11):2388-404.
55. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, et al. Pregnancy in Renal Transplant Recipients: A UK National Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2 janv 2013;8(2):290-8.
56. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation*. 27 mai 2007;83(10):1301-7.
57. Morales JM, Poblete H, Andrés A, Prieto C, Hernández E, Rodicio JL. Uric Acid Handling, Pregnancy and Ciclosporin in Renal Transplant Women. *Nephron*. 1990;56(1):97-8.
58. Majak GB, Reisæter AV, Zucknick M, Lorentzen B, Vangen S, Henriksen T, et al. Preeclampsia in kidney transplanted women; Outcomes and a simple prognostic risk score system. *PloS One*. 2017;12(3):e0173420.
59. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy after Kidney Transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mars 2008;3(Suppl 2):S117-25.
60. Veerbeek JHW, Hermes W, Breimer AY, Rijn BB van, Koenen SV, Mol BW, et al. Cardiovascular Disease Risk Factors After Early-Onset Preeclampsia, Late-Onset Preeclampsia, and Pregnancy-Induced Hypertension Novelty and Significance. *Hypertension*. 1 mars 2015;65(3):600-6.
61. Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med*. 17 juill 2008;359(3):262-73.
62. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? *Epidemiol Rev*. 2014;36:57-70.
63. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, Skjaerven R, Iversen BM. Preeclampsia and the risk of end-stage renal disease. *N Engl J Med*. 21 août 2008;359(8):800-9.
64. Garg AX, Nevis IF, McArthur E, Sontrop JM, Koval JJ, Lam NN, et al. Gestational hypertension and preeclampsia in living kidney donors. *N Engl J Med*. 8 janv 2015;372(2):124-33.
65. Reisaeter AV, Røislien J, Henriksen T, Irgens LM, Hartmann A. Pregnancy and birth after kidney donation: the Norwegian experience. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2009;9(4):820-4.
66. Ibrahim HN, Akkina SK, Leister E, Gillingham K, Corder G, Guo H, et al. Pregnancy outcomes after kidney donation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. avr 2009;9(4):825-34.

67. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S, King JF. Antiplatelet agents for preventing pre-eclampsia and its complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 avr 2007;(2):CD004659.
68. Moore GS, Allshouse AA, Post AL, Galan HL, Heyborne KD. Early initiation of low-dose aspirin for reduction in preeclampsia risk in high-risk women: a secondary analysis of the MFMU High-Risk Aspirin Study. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* mai 2015;35(5):328-31.
69. Bujold E, Roberge S, Lacasse Y, Bureau M, Audibert F, Marcoux S, et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* août 2010;116(2 Pt 1):402-14.
70. Masson E, Vidal C, Deschamps M, Bongain S, Thevenin C, Dupont I, et al. Incidence and risk factors of anti-HLA immunization after pregnancy. *Hum Immunol.* août 2013;74(8):946-51.
71. Armenti VT, McGrory CH, Cater JR, Radomski JS, Moritz MJ. Pregnancy outcomes in female renal transplant recipients. *Transplant Proc.* 1 août 1998;30(5):1732-4.
72. Wyld ML, Clayton PA, Jesudason S, Chadban SJ, Alexander SI. Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients: Pregnancy Outcomes for Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant.* déc 2013;13(12):3173-82.

8 Serment d'Hippocrate



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.