



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2016

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Evolution des grossesses menées sous anticalcineurines en
transplantation rénale**

Présentée et soutenue publiquement le 02 février 2016 à 18 heures
Faculté de Médecine Pôle Recherche

Par Juliette Perche

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christian NOËL

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Marc HAZZAN

Monsieur le Professeur Philippe DERUELLE

Madame le Docteur Charlotte SAMAILLE

Directrice de Thèse :

Madame le Docteur Marie FRIMAT

Avertissement

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

Liste des abréviations

AAG : alpha1 acide glycoprotéique

Ac: anticorps

ACN: anticalcineurines

AZA: azathioprine

CRAT : centre des agents tératogènes

Cs : corticoïdes

Cyt : cytochrome

DFG : débit de filtration glomérulaire

DnDSA : *Donor Specific Antigen de novo*

FIAT : fibrose interstitielle et atrophie tubulaire

HTA : hypertension artérielle

HLA : human Leucocyte Antibody

HAS : haute autorité de santé

HSF : hyalinose segmentaire et focale

Ig : immunoglobulines

SA : semaines d'aménorrhée

Kg : kilogramme

MFIU : mort foetale in utero

MMF : mycophénolate mofétil

NO : monoxyde d'azote

NTPR : national transplantation pregnancy registry

OMS : organisation mondiale de la Santé

PE : pré-éclampsie

SHU : syndrome hémolytique et urémique

TEM : transition épithélio-mésenchymateuse

TGI : taux de greffon incompatible

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Matériels et méthodes.....	8
➤ 1.Population étudiée :	8
➤ 2.Modalités du recueil de données et définition des paramètres utilisés :9	
➤ 3.Expression des résultats :	13
Résultats	14
➤ 1.Caractéristiques pre-partum de la population :.....	14
• 1.1 Caractéristiques néphrologiques :	15
• 1.2 Caractéristiques obstétricales :	17
• 1.3 Etat d'adéquation des grossesses aux recommandations :	:17
➤ 2.Management du traitement immunosuppresseur :.....	18
• 2.1 Adaptation avant grossesse :.....	18
• 2.2 Management per-partum :	20
➤ 3.Devenir néphrologique :.....	22
• 3.1 Evolution per-partum :	23
• 3.2 Rejets aigus :.....	:26
• 3.3 Allo-immunisation anti-HLA :	26
• 3.4 Protéinurie, dysfonction et perte de greffon après la grossesse :.....	27
➤ 4.Devenir obstétrical :	31
• 4.1 Généralités :.....	31
• 4.2 Complications vasculo-rénales :.....	32

• 4.3 Autres complications :.....	33
➤ 5.Evolution pédiatrique - Résultats des questionnaires :.....	33
• 5.1 Développement psychomoteur :.....	34
• 5.2. Allaitement :.....	34
• 5.3 Evénements infectieux :	35
• 5.4 Terrain immunologique/atopique :.....	35
• 5.5 Devenir néphrologique :	36
Discussion	40
➤ 1.Pharmacologie des ACN au cours de la grossesse :	40
➤ 2.Impact néphrologique :	44
➤ 3.Impact obstétrical :	50
➤ 4.Impact pédiatrique :.....	53
➤ 5.Limites de notre étude :	58
Conclusion.....	59
Références bibliographiques	60
Annexes	65

RESUME

Contexte : Les grossesses en transplantation rénale restent plus risquées, ce pourquoi elles sont encadrées de recommandations. Il est notamment conseillé d'adapter les posologies d'anticalcineurines (ACN) à leurs résiduels sériques, qui diminuent per-partum cependant sans preuve d'une baisse d'efficacité thérapeutique. Ce travail rapporte les caractéristiques et étudie le devenir de 34 grossesses au cours desquelles les posologies d'ACN n'ont pas été modifiées.

Méthodes : Nous avons collecté rétrospectivement les données néphrologiques et obstétricales de grossesses menées chez des patientes transplantées rénales sous ACN et suivies au CHRU de Lille entre 1987 et 2014. L'évolution pédiatrique était évaluée au travers d'un questionnaire parental téléphonique.

Résultats : 34 grossesses chez 27 patientes ayant données naissance à 36 enfants étaient incluses. Les âges moyens au moment de la transplantation et de la grossesse étaient respectivement de 23.5 (± 5.4) et 28.5 (± 4.7) ans. La créatininémie moyenne avant grossesse était de 12.8 (± 1.65) mg/l. Douze grossesses étaient menées sous tacrolimus et 22 sous ciclosporine. Les tacrolémies et ciclosporinémies résiduelles moyennes diminuaient de 48 et 55% (nadir : 30 semaines d'aménorrhée, SA). Aucun rejet aigu ne survenait per-partum. Une allo-immunisation anti-HLA était identifiée chez 6 patientes (23%) à 1 an et 15 (55%) à 4 ans, de type *Donor Specific Antigen* dans respectivement 1 et 3 cas. Huit patientes (30%) avaient une dysfonction du greffon à 2 ans, rattachée à un processus immunologique, à une toxicité des ACN, ou sans

cause identifiée chez respectivement 2, 2 et 4 d'entre elles. Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie survenaient chez 13 (38%) et 6 (18%) patientes. Le poids de naissance moyen était de 2447 grammes (500-3650) et le terme moyen de 35.6 (± 3.7) SA. Une prématurité et une hypotrophie étaient rapportées dans 44% et 46% des cas. Deux enfants sur 19 présentaient un épisode infectieux grave et 1 avait un retard psychomoteur.

Conclusion : Ce travail suggère que l'absence de majoration per-partum de la posologie des ACN n'est pas pourvoyeuse de rejet aigu ou de dysfonction chronique du greffon, et le taux de complications vasculo-rénales apparaît même plus bas que dans la littérature. Ainsi, cette attitude thérapeutique ne semblerait pas délétère.

INTRODUCTION

La transplantation rénale est non seulement considérée comme le meilleur traitement de suppléance chez les patients insuffisants rénaux chroniques, en termes de survie et de qualité de vie (1), mais elle permet aussi une restauration de la fertilité chez les femmes. En effet, presque 70% des patientes en âge de procréer (18 à 44 ans) retrouvent des cycles menstruels réguliers après transplantation rénale (2), ce qui représente un avantage certain pour ces femmes souvent jeunes et ayant un fort désir de maternité.

C'est en 1958 que la première grossesse a été observée chez une patiente transplantée rénale depuis deux ans grâce au rein de sa sœur jumelle (3). Cette grossesse, poursuivie en l'absence de traitement immunosuppresseur s'est déroulée sans complications et a abouti à la naissance d'un garçon en bonne santé. Depuis, de nombreuses grossesses chez des transplantées rénales ont été rapportées avec un taux de naissances vivantes comparable voire meilleur que dans la population générale. Ainsi aux USA, ce taux a été estimé en 2006 à 73 % contre 66% dans la population générale américaine (4).

La grossesse en transplantation rénale reste cependant à plus haut risque que dans la population générale et ce pour plusieurs raisons : (i) des comorbidités plus fréquentes chez les parturientes telles que l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, voire l'insuffisance rénale chronique en cas de dysfonction du greffon sous-jacente, (ii) une maladie rénale sous-jacente susceptible de décompenser (lupus) ou de favoriser

certaines complications telles que les néphropathies malformatives à haut risque infectieux, (iii) l'exposition à un traitement immunosuppresseur qui peut favoriser certaines complications. Il existe ainsi chez ces patientes un risque accru de complications maternelles vasculo-rénales (HTA gravidique et pré-éclampsie), infectieuses, et de complications fœtales avec un risque de prématurité et de retard de croissance (4–6).

Afin de guider la prise en charge de ces grossesses à risque, des recommandations ont été élaborées, à partir d'avis d'experts et de conférences de consensus, d'une part européennes en 2002 (7) et d'autre part nord-américaines en 2005 (8). Ces recommandations reposent principalement sur des études observationnelles et ont été établies à partir de registres tels que le National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR), le United Kindom Transplant Registry, ou l'Australia New Zealand Dialysis and Transplant Registry (ANZDATA) et de cas rapportés de différents centres (9–11). Leur niveau de preuve est donc limité par le caractère nécessairement rétrospectif de ces travaux. Brièvement, les recommandations les plus récentes préconisent un délai entre la transplantation et la grossesse d'au moins 1 an, l'absence de rejet dans l'année précédant la grossesse, une HTA équilibrée sous maximum un antihypertenseur, une fonction rénale stable avec créatininémie inférieure à 15mg/l, une protéinurie inférieure à 0.5g/l, l'absence d'infections en cours, et un traitement immunosuppresseur adapté (8).

Une attention particulière est portée à ce dernier point. En effet, il est nécessaire de maintenir un traitement immunosuppresseur tout au long de la grossesse, mais certaines molécules s'accompagnent d'effets indésirables sévères. Le mycophénolate

mofetil (MMF) est ainsi formellement contre indiqué pendant la grossesse en raison du risque de fausses couches et de son effet tératogène avec un taux de malformations évalué autour de 25% (12,13). Les inhibiteurs de mTOR (everolimus, sirolimus), bien que sans effet tératogène observé chez l'animal restent pour l'heure contre-indiqués chez l'homme compte tenu du manque d'expérience clinique disponible (12,14). Les autres immunosuppresseurs couramment utilisés dans le traitement d'entretien post transplantation, à savoir corticoïdes, azathioprine (AZA), et anticalcineurines (ACN), peuvent être poursuivis mais des adaptations posologiques sont recommandées. Les posologies des corticoïdes et de l'AZA doivent être respectivement inférieures à 15mg/jour, et à 2mg/kg/jour dans le but de réduire le risque de complications (diabète gestationnel, insuffisance surrénalienne néonatale, infections). Les recommandations entourant les ACN sont, elles, plus floues.

Les ACN sont largement utilisés pendant la grossesse (80% des grossesses dans le registre du Royaume Uni, 75% dans le registre NTPR) (10,13). Ces molécules, se présentant sous forme de ciclosporine ou de tacrolimus, participent à l'inhibition de la prolifération lymphocytaire en empêchant l'activation de la calcineurine au niveau lymphocytaire.

A posologie égale, leurs concentrations plasmatiques résiduelles sont plus basses durant la grossesse qu'en général, compte tenu des modifications physiologiques accompagnant cet état (augmentation du volume de distribution, modification du métabolisme hépatique, diminution de la concentration plasmatique d'albumine). De fait, les conférences d'expert sont en faveur d'une augmentation de la posologie des ACN pour maintenir les résiduels à des taux satisfaisants et limiter le risque de rejet :

les recommandations européennes de 2002 préconisent ainsi une surveillance régulière des taux résiduels et mentionnent que les posologies de tacrolimus doivent être augmentées régulièrement selon ces taux (recommandation de grade C) (7). Les recommandations américaines de 2005 ne se prononcent pas sur cette question (8), cependant leur principal auteur reprend l'année suivante les propositions européennes (15); enfin, les recommandations de l'HAS en 2007 indiquent « qu'une adaptation des ACN pendant la grossesse est parfois requise » (16). Ces différentes recommandations restent donc peu précises et ont un faible niveau de preuve.

Par ailleurs, si la concentration sanguine totale des ACN est effectivement diminuée pendant la grossesse, il n'en est pas de même pour leur forme libre, c'est-à-dire active. En effet, les ACN sont liés à l'hémoglobine qui est diminuée au cours de la grossesse, tout comme l'albumine à laquelle le tacrolimus est aussi fortement lié. Ainsi, une étude, dosant la fraction libre et donc active du tacrolimus, a montré qu'elle pouvait jusqu'à doubler au cours de la grossesse (17). Ce dosage n'est cependant pas disponible en pratique courante, et il n'est actuellement pas possible de savoir quelle est précisément la fraction active des ACN durant la grossesse.

Dans la littérature, la plupart des auteurs rapportent une adaptation des doses d'ACN selon les taux résiduels per-partum, rendant compte d'une augmentation des posologies variant de 20-25% à 128% (18,19). Ces patientes sont donc exposées à des doses plus élevées d'ACN, ce que l'on sait être associé à un risque plus important de toxicité rénale, d'infections, voire de complications obstétricales(20–22).

A l'inverse, ne pas adapter les doses d'ACN pourrait aboutir à une situation de « sous immunosuppression » et à un risque de complications immunologiques (allo-

immunisation, rejet aigu ou chronique).

Au sein du service de Transplantation Rénale du CHRU de Lille, partant du principe que la grossesse s'accompagne d'un état d'immunotolérance d'une part (15), et que, d'autre part, la partie active des ACN n'est pas diminuée (17), nous maintenons leurs posologies à doses fixes durant toute la grossesse sans se fier aux résiduels.

L'objectif de cette étude était donc de rapporter le devenir des patientes transplantées rénales exposées à des ACN à doses fixes durant toute leur grossesse. Ce travail a étudié plus particulièrement les complications accompagnant la grossesse et le post-partum de ces patientes en insistant sur les évènements immunologiques, vasculo-rénaux, et pédiatriques.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agissait d'une série descriptive, rétrospective et mono-centrique regroupant les patientes transplantées rénales au CHRU de Lille, ayant mené une grossesse évolutive entre 1987, année de la première grossesse chez une transplantée rénale à Lille et décembre 2014, afin de permettre un suivi d'au moins un an en post-partum.

1. Population étudiée :

Le recensement des patientes ayant présenté une ou plusieurs grossesses évolutives dans un contexte de transplantation rénale a été réalisé à partir du registre dédié aux transplantés rénaux du service de Néphrologie du CHRU de Lille.

Les patientes ont été incluses selon les critères suivants :

- Survenue, au cours de la période de transplantation rénale, d'une ou plusieurs grossesses évolutives dont le suivi était effectué au CHRU de Lille et menées au-delà de 22 semaines d'aménorrhées (SA) ou ayant donné naissance à un enfant de plus de 500g, selon les définitions d'enfant viable proposées par l'OMS.

Les patientes ayant présenté une fausse couche spontanée et/ou une interruption volontaire ou médicale de grossesse avant 22SA n'ont pas été incluses.

- Exposition per-partum à un traitement immunosuppresseur comprenant un ACN dont les posologies n'ont pas été modifiées au cours de la grossesse. Les ACN pouvaient se présenter sous la forme de ciclosporine (NEORAL ®, SANDIMUM ®), ou de tacrolimus (PROGRAF ®, ADVAGRAF ®).

2. Modalités du recueil de données et définition des paramètres utilisés :

Les données relatives à chaque patiente ont été recueillies rétrospectivement à partir de leurs dossiers médicaux manuscrits et informatiques (logiciel SILLAGE®).

Les éléments suivants ont été ainsi collectés :

(i) Données générales :

Identité des patientes, antécédents non néphrologiques, facteurs de risque cardiovasculaires.

(ii) Données néphrologiques :

- Avant transplantation rénale : néphropathie initiale ; modalité et date d'initiation du traitement de suppléance.
- Lors de la transplantation : âge de la patiente ; statut immunologique. ; traitement immunosuppresseur d'induction, génotypage du cytochrome P3A5 ; données relatives au donneur.
- Lors du suivi post transplantation : évolution de la fonction rénale évaluée par la créatininémie et la protéinurie (protéinurie des 24heures, ou rapport protéinurie/créatininurie sur échantillon, ou à défaut protéinurie par lecture

visuelle sur bandelette urinaire) ; posologie (mg/kg) et adaptation éventuelle du traitement immunosuppresseur, taux résiduels des ACN ; complications notamment immunologiques ; suivi des anticorps anti HLA ; présence de de novo Donor Specific Antigen (dnDSA) ; données des biopsies de greffon systématiques à 3 mois ou réalisées pour cause ; date et motifs des pertes du greffon.

A l'exception des DSA recherchés systématiquement une fois par an, les données cliniques et biologiques relatives au suivi ont été recueillies aux temps suivants : 6 mois après la transplantation, un an avant la date de conception, tous les mois pendant la grossesse, puis à 3, 6 mois et tous les ans après l'accouchement. Le dosage des ACN était réalisé par immunodosage par chimiluminescence.

Définitions : Le statut immunologique des patientes était déterminé par la présence d'anticorps anti-HLA et évalué par le Taux de Greffon Incompatible (TGI) qui correspond au pourcentage de greffons incompatibles parmi les donneurs des 5 dernières années au niveau national. La présence d'anticorps anti-HLA était définie par leur détection avant 2003 (méthode de cytotoxicité dépendante du complément), et par une MFI (mean fluorescence intensity) supérieure à 3000 après cette date (cytométrie de flux, Luminex). Une patiente était considérée comme hyperimmunisée si le TGI était supérieur à 85%.

La protéinurie était significative si elle était supérieure à 0.3g/24 heures, ou 0.3g/g, ou d'au moins ++ à la bandelette urinaire, et une augmentation de la créatinine pendant la grossesse était significative si elle dépassait 20% du chiffre en pre-partum. Une dysfonction chronique du greffon était définie comme une altération de plus de 6 mois

de la fonction rénale +/- avec protéinurie significative, et la perte de greffon était définie par un retour en dialyse, ou par la nécessité d'une nouvelle transplantation préemptive.

(iii) Données obstétricales :

- Pre-partum : parité, caractère programmé ou non de la grossesse défini par l'autorisation préalable par le centre de transplantation à la patiente de stopper sa contraception ; adaptation du traitement immunosuppresseur ; âge de la patiente au moment de la grossesse.
- Per-partum :
 - **Données maternelles** : pression artérielle et traitement anti hypertenseur introduit ; poids ; HTA gravidique, pré-éclampsie ; complications infectieuses ; complications ayant précipité l'accouchement ; terme et voie d'accouchement ; hémoglobine et albuminémie.
 - **Données fœtales** : suivi échographique ; morphologique ; poids de naissance ; score d'Apgar ; complications néonatales.
- Post-partum : allaitement.

Définitions : L'HTA était définie par une pression artérielle systolique ≥ 140 mmHg, et/ou une pression artérielle diastolique \geq supérieure ou égale à 90mmHg. L'HTA gravidique était définie par l'apparition d'une HTA après 20 SA et la pré-éclampsie était définie comme une HTA gravidique associée à une protéinurie à ≥ 0.3 g/24heures. Une hypoalbuminémie était définie par une albuminémie inférieure à 35g/l, et une anémie par une hémoglobinémie inférieure à 11g/dl.

La prématurité était définie comme un terme de moins de 37 SA, la grande prématurité

comme un terme entre 28 et 32 SA, et l'extrême prématurité comme un terme inférieur à 28SA. Un retard de croissance était défini par un retard de croissance inférieur au 10e percentile pour l'âge gestationnel. Une hypotrophie était définie par un poids de naissance inférieur à 2500 grammes.

(iv) Données pédiatriques :

Les données relatives au devenir des enfants étaient recueillies par l'intermédiaire d'un questionnaire parental proposé et rempli par le même investigateur lors d'un entretien téléphonique. Notons qu'un premier contact téléphonique était réalisé afin d'expliquer aux parents l'objectif et l'intérêt du questionnaire et d'obtenir leur consentement. Après obtention de celui-ci et selon le souhait du ou des parent(s), l'entretien, d'une durée d'environ 15 minutes était réalisé immédiatement ou un second rendez-vous était proposé. L'interlocuteur était le père ou la mère de l'enfant et était muni du carnet de santé de celui-ci afin d'obtenir des réponses les plus exactes possibles. Les questions préalablement établies (annexe n°1, page 65), étaient posées de façon précise et strictement respectées par l'investigateur, afin d'éviter un biais de classement.

L'élaboration de ce questionnaire s'est basée sur des questionnaires préexistants ayant pour but d'évaluer le développement psychomoteur de l'enfant (questionnaire ASQ, Denver Scale). Les données staturo-pondérales étaient recueillies à la naissance, à un an et à 4 ans, afin de rechercher un retard de croissance. D'autre part, ce questionnaire a recherché les antécédents notables des enfants, la notion d'un terrain atopique, et la présence de maladies auto-immunes. Afin d'évaluer le risque infectieux, des questions portaient également sur le nombre d'hospitalisations lors de

la première année de vie, la prescription d'antibiotiques, et sur le schéma vaccinal réalisé (standard ou retardé).

3. Expression des résultats :

Les résultats sont exprimés en moyenne avec déviations standards où N correspond au nombre de grossesses, P correspond au nombre de patientes, et E au nombre d'enfants pour lesquelles les données sont disponibles. Les analyses statistiques étaient réalisées au moyen du logiciel Microsoft Excel.

RESULTATS

Entre 1987 et 2014, 40 grossesses chez 31 patientes ont été suivies au CHRU de Lille. Parmi elles, 4 patientes (6 grossesses) n'ont pas été incluses : 2 patientes (3 grossesses) non exposées aux ACN (corticothérapie et AZA uniquement) ; 1 patiente (1 grossesse) dont les posologies d'ACN ont été modifiées au cours du premier trimestre de sa grossesse (suivi initial en dehors du CHRU de Lille) ; et 1 patiente (2 grossesses) pour lesquelles les données concernant l'immunosuppression étaient manquantes. Au total, ce travail a donc porté sur 34 grossesses chez 27 patientes, ayant données naissance à 36 enfants (2 grossesses gémellaires).

Nous détaillerons tout d'abord les caractéristiques générales des patientes, puis les données relatives au traitement immunosuppresseur, avant de rapporter les évolutions néphrologiques, obstétricales et enfin pédiatriques. Le détail des données par patiente est joint en annexe, pages (68-70).

1. Caractéristiques pre-partum de la population :

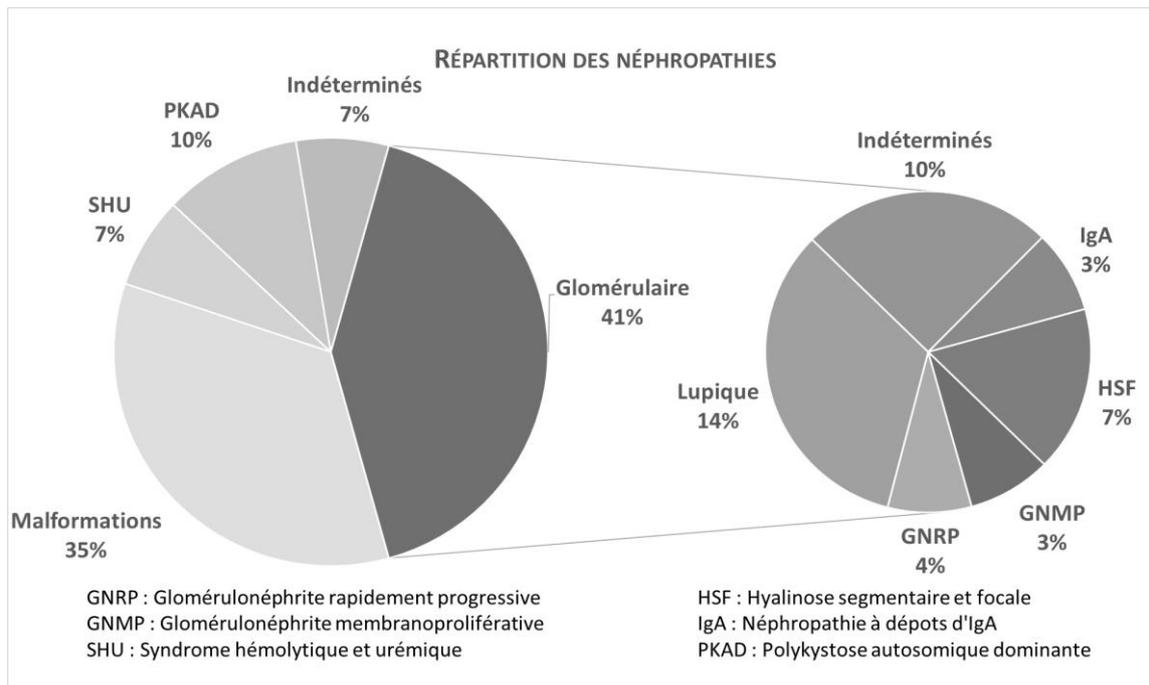
Les caractéristiques néphrologiques et obstétricales des patientes sont résumées dans le Tableau 1, page 15.

Tableau 1 : Caractéristiques pre-partum :

Caractéristiques néphrologiques (P=27)	
Intervalle dialyse/transplantation (années)	3.6 ± 3.7
Âge moyen au moment de la transplantation (années)	23.5 ±5.4
Statut immunologique pré transplantation	
<i>TGI < 30%</i>	26 (96%)
<i>TGI > 85%</i>	1 (4%)
Nombre de transplantations	
<i>1^{ère} greffe</i>	23 (85%)
<i>2^e greffe</i>	4 (15%)
Complications immunologiques dans la 1^{ère} année de greffe	
<i>Rejet aigu</i>	2 (7.4%)
<i>Lésions Border line</i>	2 (7.4%)
HTA	8 (29.6%)
Diabète (n=27)	0 (0%)
Créatininémie moyenne (mg/l)	12,8 ± 1,65
Protéinurie > 0,3 g/24h	0 (100%)
Adéquation aux critères de bons pronostics	16 (47%)
Caractéristiques obstétricales (N=34)	
Primiparité (%)	18 (53%)
Âge moyen au moment de la grossesse (années)	28,5 ± 4,7
Intervalle grossesse-transplantation (mois)	58,3 (9-245) ± 49,8

1.1 Caractéristiques néphrologiques :

La néphropathie à l'origine de l'insuffisance rénale terminale était déterminée chez 22 des 27 patientes. Il s'agissait majoritairement, de façon attendue dans cette population, de cause glomérulaire (45%) ou malformative (37%). Le détail des néphropathies est précisé dans la Figure 1, page 16.

Figure 1 : Description des néphropathies :

La majorité des patientes était prise en charge avant transplantation par hémodialyse (76%), et une d'entre elle avait bénéficié d'une transplantation rénale préemptive. Le délai moyen entre la mise en dialyse et la transplantation était de 3.6 (\pm 3.7) ans avec un âge moyen lors de la transplantation de 23.5 (\pm 5,4) ans. Il s'agissait d'une première transplantation pour 23 patientes (85%) et d'une seconde pour les 4 autres (15%). Vingt-deux transplantations (81%) étaient réalisées à partir de donneurs décédés, et 5 (19%) à partir de donneurs vivants. Toutes les patientes, sauf une qui était hyperimmunisée (2^e transplantation), avaient un taux de greffon incompatible (TGI) inférieur à 30%.

La transplantation était compliquée dans la première année d'un rejet aigu chez 2 patientes (P 6 et P7), l'une à 1.5, et l'autre à 3 mois de la transplantation. Des lésions

border line étaient également identifiées chez 2 autres patientes (P 15 et P20) sur des biopsies systématiques réalisées à 3 mois de la transplantation.

Dans l'année précédant la grossesse, aucune des patientes ne présentait de protéinurie significative et la créatinémie moyenne était de 12.8 (\pm 3.2) mg/l. Douze patientes (35%) avaient une créatininémie supérieure ou égale à 15mg/L avant leur grossesse et 8 patientes avaient une HTA (29.6%), dont 7 requéraient une monothérapie (béta Bloquants), et 1 une bithérapie (béta bloquant et inhibiteur calcique). Aucune des 27 patientes n'était diabétique.

1.2 Caractéristiques obstétricales :

Il s'agissait d'une première grossesse pour 18 patientes (53%). Parmi les autres, 2 avaient eu un (P21) ou deux (P25) enfants avant la transplantation, 3 avaient présenté des fausses couches spontanées (P 13, P14, P21), une avait eu une interruption médicale de grossesse (P2), et enfin, 2 une interruption volontaire de grossesse (P 11 et 24). Sept patientes ont réalisé 2 grossesses évolutives après transplantation (26%).

Le délai moyen entre la transplantation et la grossesse était de 4,8 ans, allant de 9 mois à 20 ans, et l'âge moyen des patientes était alors de 28,5 (\pm 4.7) ans.

1.3 Etat d'adéquation des grossesses aux recommandations :

Seize des 34 grossesses (47%) respectaient les recommandations américaines proposées en 2005 (8). Parmi les critères de non adéquation on retrouvait :

- Une créatinine supérieure à 15mg/l pour 12 grossesses (44%),

- Un traitement per-partum inadapté (comportant du MMF lors de 3 grossesses (9%),
- Une hypertension artérielle sous 2 anti-hypertenseurs pour une grossesse (4%),
- Un délai transplantation-grossesse de moins d'un an lors de 2 grossesses (7%).

2. Management du traitement immunosuppresseur :

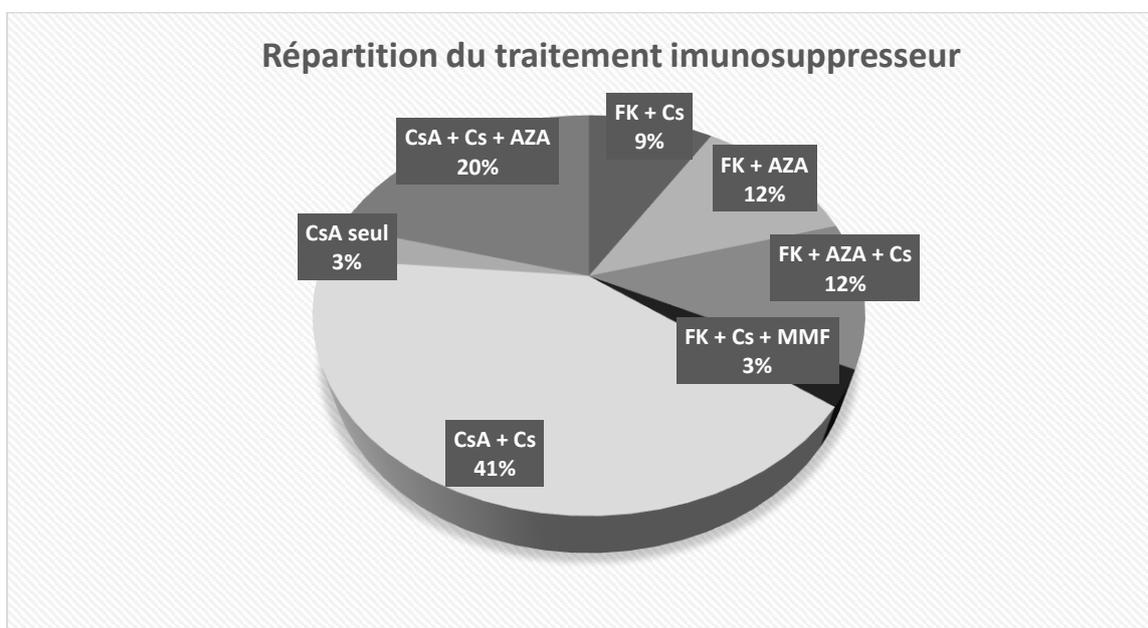
2.1 Adaptation avant grossesse :

Une adaptation pré-conceptionnelle du traitement immunosuppresseur était nécessaire pour 14 des 34 grossesses (41%). Cette adaptation consistait en l'arrêt du MMF (plus ou moins relayé par de l'AZA) chez 10 patientes, en l'ajout d'AZA chez 2 autres, et en la diminution des doses d'AZA pour une autre. Dans le cas d'une patiente (P 3b), les posologies de ciclosporine ont été diminuées avant grossesse, compte tenu d'une toxicité rénale objectivée sur la biopsie réalisée du fait d'une créatininémie à 18mg/l.

Au moment du diagnostic de la grossesse, le traitement immunosuppresseur était inadapté dans 3 cas : une patiente avait arrêté le MMF moins de 6 semaines avant la conception (P14a), et 2 débutaient leur grossesse sous MMF (P15 et 22) : l'une à 3 SA et le MMF était relayé par de la ciclosporine ; l'autre à 20 SA, terme trop avancé pour qu'il y ait un intérêt à arrêter le MMF (refus de l'interruption médicale de la grossesse par les parents). Par ailleurs, les traitements par AZA et corticoïdes étaient en adéquation avec les recommandations de 2005, avec pour toutes les patientes des doses d'AZA inférieures à 2mg/kg/jour et une corticothérapie inférieure à 15mg/jour.

Après adaptation du traitement immunosuppresseur, les grossesses se déroulaient soit sous bithérapie comportant un ACN associé à une corticothérapie ou à de l'AZA (62%), soit sous trithérapie associant un ACN avec corticothérapie et AZA (31%). Une seule patiente était sous monothérapie par ciclosporine. Au total, 65% des patientes étaient sous ciclosporine, et 35% des patientes étaient sous tacrolimus. La répartition précise du traitement immunosuppresseur est détaillée dans la Figure 2.

Figure 2 : Répartition du traitement immunosuppresseur



AZT : Azathioprine, Csa : Ciclosporine ; Cs : Corticoïdes, FK : Tacrolimus, MMF : mycophénolate Mofétil

2.2 Management per-partum :

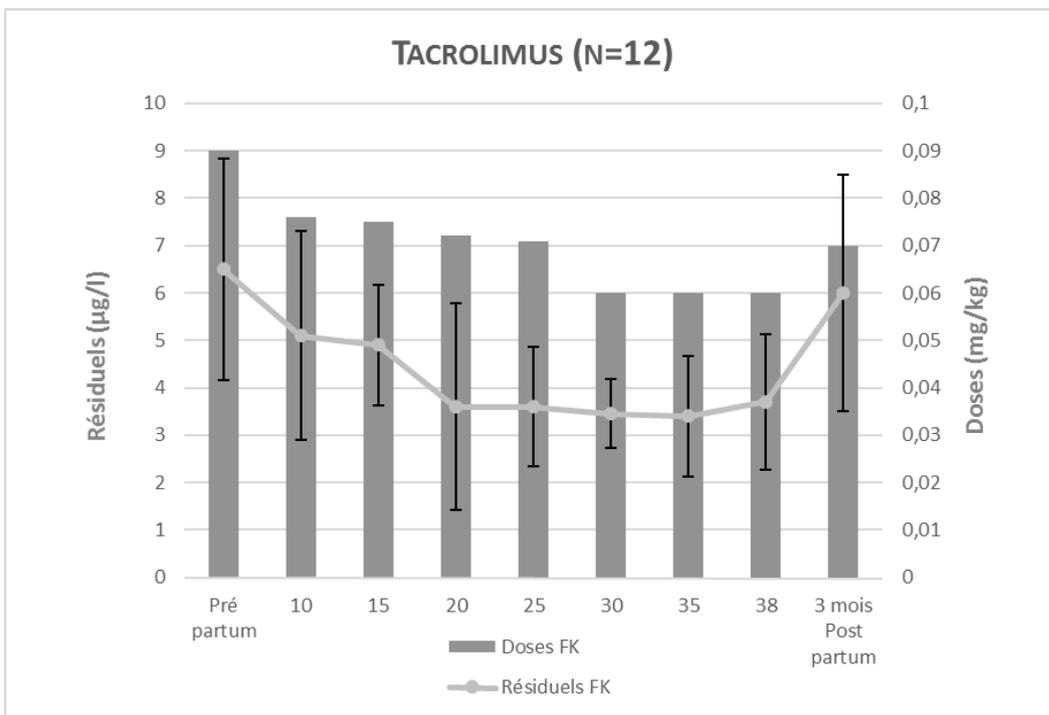
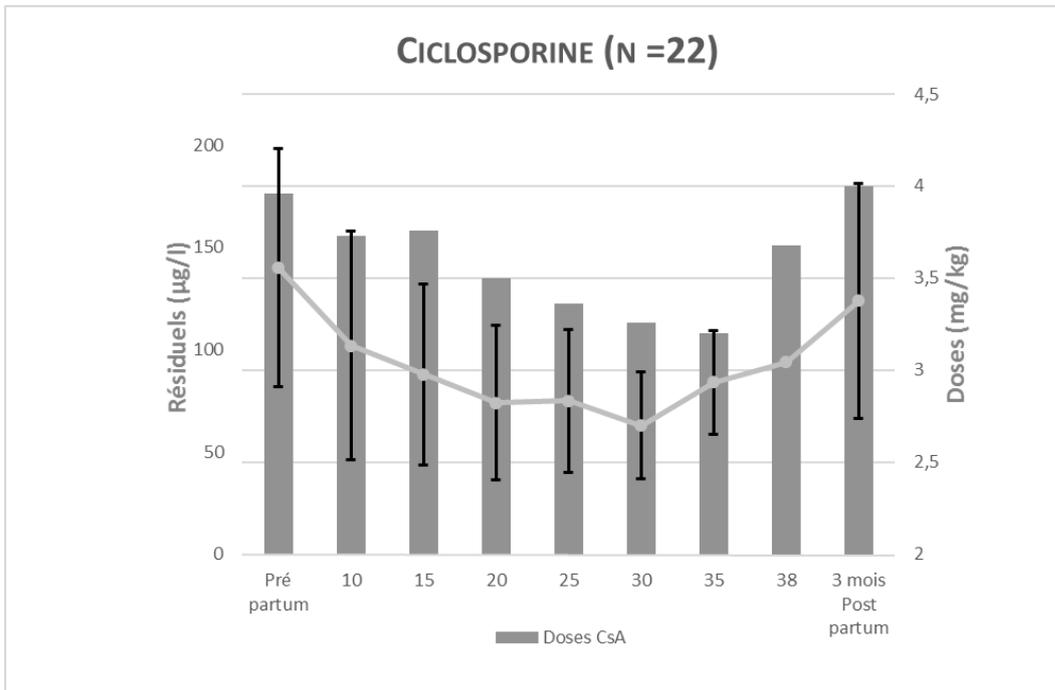
Le traitement par AZA était suspendu chez une patiente (P3) à 29SA pour une anémie à 7g/dl.

L'évolution des posologies d'ACN et de leurs dosages résiduels moyens est détaillée Figure 3, page 21. Notons que parmi les 11 patientes (12 grossesses) sous tacrolimus, 7 avaient un génotypage déficitaire du cytochrome P3A5, 3 étaient fonctionnelles, et une avait un statut non déterminé.

Une diminution de 55% des taux de ciclosporine et de 48% des taux de tacrolimus était observée dans les 2 cas autour de 30 SA. Les posologies quotidiennes moyennes de ciclosporine rapportées au poids des patientes étaient respectivement de 3.96 (± 1) mg/kg, 3.26 (± 0.9) mg/kg et 4 (± 1) mg/kg en pre-partum, à 30 SA (nadir), et à 3 mois du post-partum. Parallèlement, les ciclosporinémies résiduelles s'élevaient à 140 (± 58) $\mu\text{g/l}$, 63 (± 26) $\mu\text{g/l}$, et 124 (± 57) $\mu\text{g/l}$. Les diminutions des résiduels allaient de 18% (de 161 $\mu\text{g/l}$ en pre-partum, à 131 $\mu\text{g/l}$ au nadir à 25 SA), à 88% (de 225 $\mu\text{g/l}$ en pre-partum, à 25 $\mu\text{g/l}$ au nadir à 25 SA).

Pour le tacrolimus, la moyenne des posologies moyennes rapportées au poids des patientes étaient respectivement de 0.09mg/kg, 0.06mg/kg, et 0.07mg/kg en pre-partum, à 30SA (nadir) et à 3 mois du post-partum. Les tacrolémies résiduelles moyennes en regard étaient respectivement de 6.5 (± 2.3) $\mu\text{g/l}$, 3.4 (± 0.7) $\mu\text{g/l}$ et 6 (± 2.5) $\mu\text{g/l}$. Les diminutions de résiduels allaient de 34% (de 3.5 $\mu\text{g/l}$ en pre-partum, à 2.3 $\mu\text{g/l}$ au nadir à 20 SA) à 88% (de 9 $\mu\text{g/l}$ en pre-partum, à 2.2 $\mu\text{g/l}$ au nadir à 20 SA). En excluant les 3 patientes ayant un génotypage fonctionnel du cytochrome P3A5, les moyennes des résiduels étaient respectivement de 6.75 (± 1.7) $\mu\text{g/l}$, de 3 (± 1) $\mu\text{g/l}$ et de 6.4 (± 2.7) $\mu\text{g/l}$ en pre-partum, à 20 SA et à 3 mois post-partum.

Figure 3 : Evolution des résiduels



3. Devenir néphrologique :

Les complications néphrologiques sont rapportées dans le Tableau 2, ci-dessous, et détaillées selon le type d'ACN dans le Tableau 3, page 23.

Tableau 2 : Evolutions néphrologiques :

<u>Données néphrologiques</u>	n (%)
Protéinurie (N=34)	
<i>Per-partum</i>	17 (50%)
<i>Per-partum persistante à 1 an</i>	3 (17%)
Elévation de la créatininémie (N=34)	
<i>Per-partum</i>	4 (11,7%)
<i>Per-partum, persistante à 1 an</i>	4(11.7%)
Rejet Aigu (P=27)	
<i>Per-partum</i>	0
<i>1 an post-partum</i>	1 (3.8%)
Ac anti HLA (P=26)	
<i>Présents avant grossesse</i>	3 (11.5%)
<i>Apparus après grossesse</i>	15 (53%)
<i>Positifs sans dnDSA après grossesse</i>	11 (40%)
<i>Positifs avec dnDSA après grossesse</i>	4 (15.3%)
Dysfonction chronique greffon (P=26)	13 (50%)
Perte de greffon à 2 ans (P=26)	1 (3.8%)
Perte de greffon à 5 ans (P=26)	3 (11.5%)

Tableau 3 : complications selon le type d'ACN :

Evénement	Total	CsA	FK
	27 patientes, 34 grossesses	16 patientes, 22 grossesses	11 patientes, 12 grossesses
Elévation créatinine per partum (%)	11,7	18	0
Rejet aigu per partum	0	0	0
Dysfonction chronique 2 ans (%)	27	43	0
Perte greffon à 2 ans (%)	3,8	1	0
Césarienne (%)	68	80	50
HTA (%)	38	32	41
Pré-éclampsie (%)	17	13	25
Poids naissance moyen (g)	2447 (+/-925)	1710 (+/-753)	2481 (+/-35)
Poids <2500g (%)	46	45	50
Terme moyen (SA)	35,5 (+/-3,5)	32,7 (+/-3,7)	36 (+/-3,5)
Prématurés <37SA (%)	44,4	47	38

3.1 Evolution per-partum :

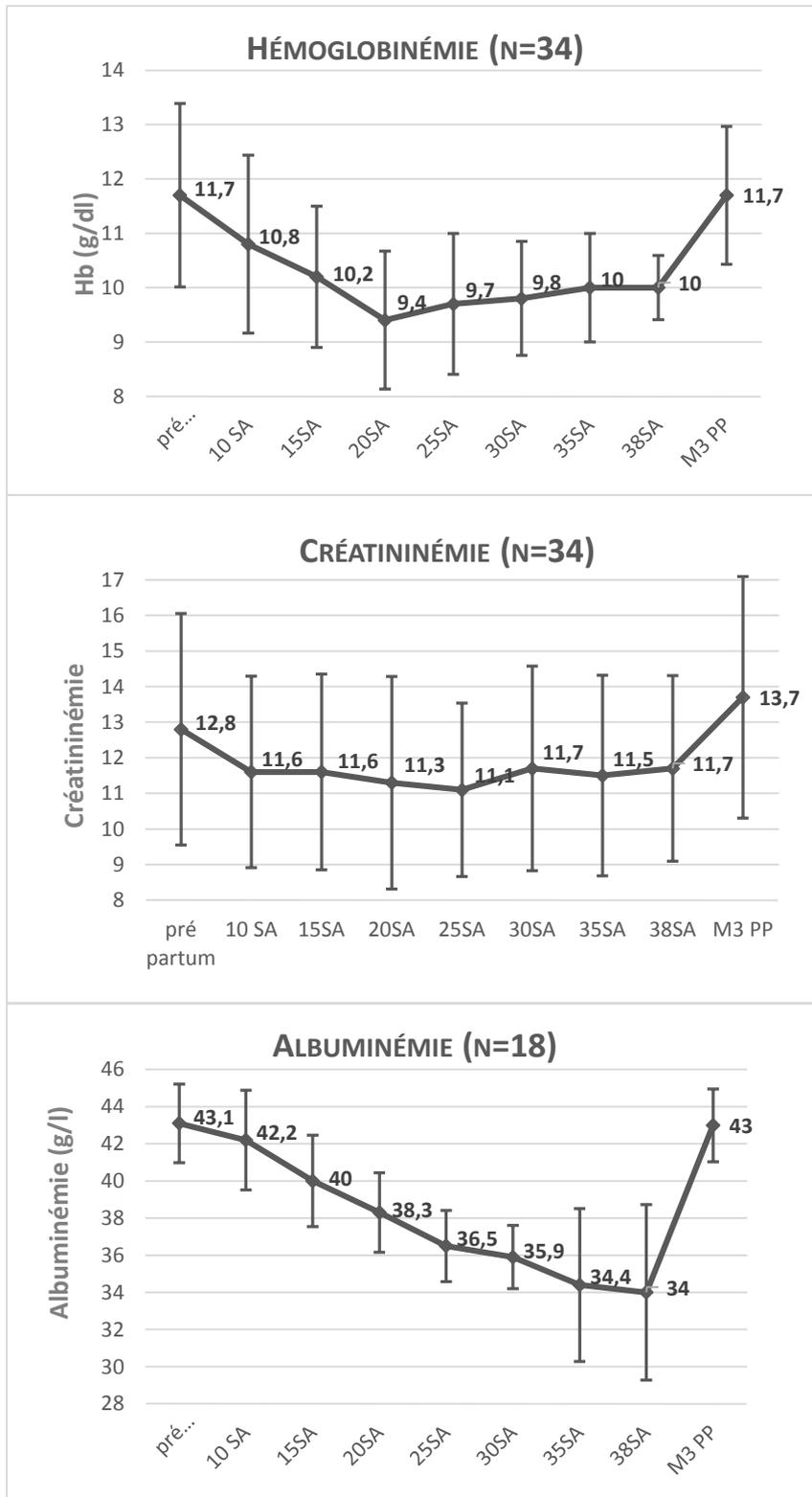
Les évolutions des créatininémies, albuminémies et hémoglobinémies sériques moyennes sont présentées dans la Figure 4, page 25. On observait une diminution de ces 3 paramètres au cours de la grossesse avec une baisse maximale de 13% à 25 SA pour la créatinine (de 12.8 (\pm 3.3) mg/l en pre-partum, à 11.1 (\pm 2.4) mg/l), de 19.5% à 20 SA pour l'hémoglobine (de 11.7 (\pm 1.7) g/dl en pre-partum à 9.4 (\pm 1.2) g/dl) et de 21% à 38SA pour l'albumine (de 43.1 (\pm 2.1) g/l en pre-partum à 34 (\pm 1.7) g/l). Sur les

17 grossesses pour lesquelles l'albuminémie était disponible, on observait une baisse de celle-ci chez toutes les patientes avec une albuminémie inférieure à 35g/l chez 4 d'entre elles. Vingt-sept patientes sur 34 (79%) présentaient une anémie per-partum.

La moitié des grossesses (17 sur 34) se compliquait d'une protéinurie significative en per-partum : elle était estimée entre 0,3 et 0,5g/24h lors de 4 grossesses, entre 0,5 et 1g/24h lors de 5 grossesses, et supérieure à 1g/24h pendant 8 grossesses. Cette protéinurie s'intégrait dans un tableau de pré-éclampsie chez 6 patientes. Une élévation concomitante de la créatininémie était observée dans 2 cas (P 1 et P7).

Deux autres patientes (P3 et P9) présentaient une augmentation de la créatinine de plus de 20% au cours de la grossesse, et dans ces 4 cas (11.7%), la dysfonction persistait après la grossesse, point qui sera développé secondairement.

Figure 4 : Evolution per-partum de l'hémoglobinémie, créatininémie et albuminémie :



3.2 Rejets aigus :

Aucun rejet aigu n'était observé au cours de la grossesse. Lors du suivi, une patiente (P6) présentait un rejet aigu 18 mois après l'accouchement, mais ce dans un contexte d'allègement de l'immunosuppression pour un syndrome lymphoprolifératif, entraînant la perte du greffon et le retour en hémodialyse.

3.3 Allo-immunisation anti-HLA :

Sur 26 patientes (données non disponibles pour 1 patiente), 3 présentaient préalablement à leur grossesse des anticorps anti-HLA sans DSA : 1 était hyperimmunisée avant grossesse ; 1 avait des anticorps anti-HLA classe I (anti B27) avant grossesse mais n'était pas hyperimmunisée (TGI<30%) ; et 1 avait développé une immunisation anti-HLA (anti DR4 et DQ8) entre sa transplantation et sa grossesse. Au cours du suivi post-partum, 15 patientes (55%) développaient des anticorps anti HLA :

- Il s'agissait de dnDSA pour 4 patientes (P 10, 19, 21, 25), de classe I pour l'une d'entre elle et de classe II pour les 3 autres. Ces dnDSA étaient identifiés entre 1 et 4 ans après la grossesse. La MFI n'était connue que pour une patiente (P25, MFI : 4500). L'apparition de ces DSA constituait des événements isolés chez 3 patientes, à savoir P10, P21 et P 25 (suivi de 10, 1, 2 ans respectivement). Une d'entre elle (P21) bénéficiait d'une biopsie rénale dans ce contexte, rapportée sans anomalies. Une patiente (P 19) avec dnDSA apparus 4 ans après la grossesse, dans un contexte d'inobservance thérapeutique, présentait un rejet humoral chronique et perdait son greffon 4 ans après sa grossesse.

- 4 patientes avaient des Ac anti HLA non dnDSA qui disparaissaient quelques années après la grossesse : P13 présentait des Ac anti-HLA en classe I à un an de la grossesse, puis négatifs à 2 ans ; P26 présentait des Ac anti-HLA en classe I à 2 ans de la grossesse, puis négatifs à 3ans ; P18 présentait des Ac anti HLA positifs faibles en classe II pendant sa 2^e grossesse, se négativant par la suite ; et P11 présentait des Ac anti HLA positifs à 2 ans de sa grossesse, négatifs à 4 ans.
- 7 avec des Ac anti HLA non dnDSA qui persistaient après la grossesse : ceux-ci apparaissaient entre moins d'un an et 5 ans après la grossesse, et étaient de classe I pour 3 patientes, de classe II pour 3 patientes et non déterminés pour 1 patiente. Trois de ces patientes présentaient une dysfonction chronique du greffon avec pour toutes les trois des lésions de GN d'allogreffe à la biopsie.

Pour 6 des 15 patientes (40%) développant des Ac anti-HLA, ces derniers apparaissaient dans la première année suivant la grossesse, rendant compte d'un taux d'allo-immunisation à un an de 23% dans notre population. Sur ces 6 patientes, une seule (P21) avait des dnDSA.

3.4 Protéinurie, dysfonction et perte de greffon après la grossesse :

Parmi les 17 patientes qui avaient une protéinurie pendant la grossesses, 6 conservaient une protéinurie significative à 3 mois du post-partum, estimée entre 0,3 et 2g/24h. A un an du post-partum, 3 de ces patientes (P 15, 23, 27) avaient encore une protéinurie significative. Pour les 2 autres patientes, il n'y avait pas d'augmentation de la créatininémie associée, et une biopsie rénale était réalisée chez la patiente 23 retrouvant une récurrence de la néphropathie initiale (HSF) et des lésions de toxicité des

ACN.

Concernant l'élévation de la créatininémie, en plus des 4 patientes ayant conservées à 3 mois du post-partum une élévation de la créatininémie, 9 autres patientes présentaient une dysfonction chronique \pm une perte du greffon. Les caractéristiques de ces 13 patientes ainsi que de la patiente 6 (perte de greffon sur rejet aigu) sont regroupées Tableau 4, page 30. Notons qu'une patiente (P 24) décédée un an après la grossesse d'un AVC hémorragique dans un contexte de choc septique était exclue de l'analyse.

Un total de 13 patientes sur 26 (50%) présentait donc une dysfonction chronique du greffon. Parmi elles, 4 (30.7%) étaient pré existantes à la grossesse, 4 (30.7%) s'installaient en per-partum et pour les 5 (39%) autres la dysfonction apparaissait entre 1 et 10 ans après la grossesse. Parmi les 13 patientes ayant une dysfonction du greffon, 11 patientes (84%) étaient sous ciclosporine, une était sous tacrolimus, et une patiente était sous ciclosporine pendant sa 1ère grossesse et sous tacrolimus pendant sa 2e grossesse.

Une biopsie de greffon était réalisée chez 9 de ces patientes : on retrouvait des complications immunologiques chez 5 patiente avec une glomérulopathie d'allogreffe (GN) qui était présente chez 4 patientes (P 7, 8, 14, 16), et un rejet humoral chronique avec dnDSA chez une patiente (P19, à 4 ans de la grossesse), des complications liées à l'immunosuppression (toxicité des ACN) chez 3 patientes (P 3, 9, 14), et une récurrence de la néphropathie initiale chez une patiente (P 15, HSF).

L'évolution de ces dysfonctions chroniques du greffon était marquée par une perte de greffon chez 6 patientes (23%) : une (P16) à 3 ans (GN d'allogreffe), une (P19) à 4

ans (rejet humoral chronique dans un contexte d'interruption du traitement immunosuppresseur, avec DSA), une à 5 ans (P15) (récidive de la néphropathie initiale, hyalinose segmentaire et focale), une à 6 ans (P2), une à 11 ans post-partum (GN d'allogreffe), et une à 14 ans (P1) (GN d'allogreffe) de la grossesse. Les durées de suivi allaient de 12 mois à 22 ans post-partum.

A noter également que dans le suivi post-partum, une patiente développait une protéinurie (P 17) à 2 ans du post-partum quantifiée autour de 1.6g/24h sans majoration concomitante de la créatininémie et pour laquelle la biopsie rénale retrouvait une récidive de la néphropathie initiale (dépôts d'IgA) et une toxicité des ACN.

Tableau 4 : Dysfonction et/ou perte de greffon :

P	Dysfonction greffon/date par rapport grossesse	Perte greffon /date par rapport grossesse	Créat pre-partum (mg/l)	Ac Anti HLA	Ttt IS pdt grossesse	Cause dysfonction/ perte	Adéquation critères de bons pronostics
1	Oui/Per-partum	Oui/14 ans	9	NC	Csa + Cs		Non
2	Oui/Antérieure	Oui /6ans	19	Oui	Csa + Cs		Non (G1&2)
3	Oui/Per-partum	Non	12	Non	Csa +Cs+AZA		Non (G1&2)
4	Oui / 10ans	Non	10	NC	Csa +Cs		Oui
5	Oui/Antérieure grossesse	Non	16	Non	Csa +Cs		Non
6	Non	Oui/1.5ans	13	Non	Csa +Cs+AZA	Lymphome /rejet aigu	Oui
7	Oui/Per-partum	Oui/3ans	13	Oui classe I	Csa+Csa+AZA	GN allogreffe	Oui
8	Oui/6ans	Oui/11 ans	13	Non	Csa +Cs	GN allogreffe	Oui
9	Oui/per-partum	Non	7	Non	Csa +Cs	Toxicité ACN	Non
13	Oui/antérieure	Non	15	Non	Csa+Csa+AZA	FIAT + sclérose glomérulaire	Non (G1&2)
14	Oui/ 4ans	Non	10	Oui Classe II/3ans	Csa+Csa (G1)/FK+Csa (G2)	GN allogreffe + Toxicité ACN	Non (G1)/oui (G2)
15	Oui/5ans	Oui/5ans	Nc	NC	FK+MMF+Csa	Récidive néphropathie initiale	Non
16	Oui/3ans	Non	10	Oui Classe I/2ans	Csa+Csa	GN allogreffe	Oui
19	Oui/Antérieure	Oui/4 ans	15	Oui DSA classel/4 ans	Csa+Csa+AZA	Rejet humoral chronique	Non

Csa : ciclosporine, Cs : corticoïdes AZA : azathioprine, MMF : mycophénolate mofétil, FK : tacrolimus, GN : glomérulopathie, G : grossesse, Ttt IS : traitement immunosuppresseur, Nc : non connu

4. Devenir obstétrical :

Le devenir obstétrical des grossesses est détaillé tableau 5 ci-dessous.

Tableau 5 : Evolution obstétricale :

<u>DONNEES OBSTETRIQUES</u>	<i>n (%)</i>
HTA (n=34)	
<i>Pré existante</i>	10(29%)
<i>Décompensation d'une HTA préexistante</i>	5 (14.7%)
<i>Gravidique</i>	8 (23.5%)
Pré-éclampsie (n=34)	6 (17,6%)
Diabète gestationnel (n=34)	2 (5,8%)
Délivrance par césarienne (n=32)	22 (68%)
<u>DONNEES PEDIATRIQUES</u>	
Poids de naissance moyen (g) (n=32)	2447 (\pm 817)
Poids de naissance < 2500g (n=32)	15 (46,8%)
Terme moyen (SA) (n=34)	35.5 (\pm 3.7)
Prématurés < 37SA (n=36)	16 (44,4%)
Grands prématurés 28-32SA (n=36)	6 (16,6%)
Prématurité extrême < 28SA (n=36)	1 (2,7%)

4.1 Généralités :

La délivrance était réalisée à 68% (22 grossesses sur 32) par césarienne qui était motivée par une pré-éclampsie pour 6 grossesses, un épisode infectieux pour 3 grossesses (une pyélonéphrite, une pneumopathie varicelleuse, et des condylomes vaginaux), une dystocie d'engagement pour 2 grossesses, des anomalies du rythme cardiaque fœtal pour 3 grossesses, systématique pour 2 patientes (antécédents d'hystérotomie) et d'indication non connue pour les 6 dernières.

Les 34 grossesses ont conduit à la naissance de 36 enfants (2 grossesses

gémellaires), dont 2 sont décédés en période péri natale : une mort fœtale in utero inexplicquée (anoxie fœtale) et un choc septique sur pneumopathie varicelleuse. Le taux de naissances vivantes était donc de 94.5%.

On observait un terme moyen de 35.6 SA (± 3.6) et un taux de prématurité de 44.4%. Le poids moyen à la naissance était de 2447 (± 817) g, avec un taux d'hypotrophie de 46.8%. Parmi les prématurés, 6 (16.6%) étaient de grands prématurés, et 1 (2.7%) était prématuré extrême.

4.2 Complications vasculo-rénales :

Dix grossesses sur 34 (30%) étaient compliquées d'une HTA pré existante traitée par bêta bloquants et/ou inhibiteurs calciques. Lors de 5 de ces 10 grossesses, l'HTA se décompensait en per-partum dont 3 sous forme de pré-éclampsie. Par ailleurs, 8 grossesses se compliquaient d'une HTA gravidique, dont 3 avec pré-éclampsie.

Ainsi, un total de 6 grossesses (17.6%) chez 6 patientes se compliquait de pré-éclampsie. Parmi elles, la moitié des patientes était sous ciclosporine (P 9, 13a, 19), tandis que l'autre était sous tacrolimus (P15, 21, 27). Deux patientes (P2 et P13) sur les six avaient une créatininémie avant grossesse supérieure à 15mg/l. Cinq sur 6 des enfants de ces patientes ayant fait une pré-éclampsie étaient prématurés, et tous avaient un poids de naissance inférieur à 2500g, avec un poids de naissance moyen de 1777 (± 812) g.

4.3 Autres complications :

Deux patientes présentaient au cours du 3^e trimestre un diabète gestationnel (N3a et N13a), traité par règles hygiéno diététiques seules. Les 2 patientes étaient sous ciclosporine avec des posologies de 3.75 mg/kg et 2.3 mg/kg respectivement.

Dix grossesses (29.4%) étaient marquées par un ou plusieurs épisodes infectieux, les plus fréquents étant l'infection urinaire basse survenant lors de 5 grossesses (14.7% des grossesses). Parmi elles, une patiente présentait 3 épisodes d'infections urinaires basses motivant un traitement antibiotique au long cours pendant la grossesse, ainsi qu'une pyélonéphrite aiguë du greffon à 32SA amenant à l'accouchement prématuré. Les autres infections recensées étaient une pneumonie varicelleuse à 30SA avec décès de l'enfant, une colite pseudo-membraneuse, une infection à streptocoque B, une sinusite ethmoïdale, une mycose vaginale, et une condylomatose vaginale. A noter également un épisode hyperthermique à 38 SA d'aménorrhée chez une patiente sans point d'appel retrouvé.

5. Evolution pédiatrique - Résultats des questionnaires :

Les résultats des questionnaires sont détaillées Tableau 6, page 37. Sur les 27 patientes qui étaient contactées, seuls 14 étaient joignables et toutes répondaient favorablement permettant d'établir 19 questionnaires. On comptait 6 filles et 13 garçons. Dix enfants avaient été exposés au tacrolimus, et 9 à la ciclosporine.

5.1 Développement psychomoteur :

Tous les enfants étaient en classe adaptée à leur âge sauf une enfant (E19, prématurée, née à 25SA) qui nécessitait une scolarisation adaptée en ULIS (Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire).

Les âges moyens de la position assise et de la marche étaient respectivement de 7.5 (± 2.1) mois et de 16.3 (± 6.3) mois.

Un enfant (E24) présentait un trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDHA).

Une enfant (E15), la seule exposée de façon prolongée au MMF in utero, présentait des malformations des conduits auditifs externes avec microtie bilatérale compliquée de surdité de transmission bilatérale nécessitant appareillage.

Concernant la croissance, les courbes de poids et taille sont détaillées figures 5 et 6, pages 38-39. La moyenne des poids et taille à la naissance, étaient inférieures à -3 déviations standards (DS), et se corrigeait dès un an pour les filles, tandis que la taille restait à -1DS et le poids à -1DS à 4 ans pour les garçons.

5.2. Allaitement :

Quatre enfants bénéficiaient d'un allaitement, d'une durée de 10 jours à 4 mois. La cause principale de non-allaitement était la contre-indication posée par les néphrologues et obstétriciens au vu de l'exposition à un traitement immunosuppresseur.

5.3 Evénements infectieux :

En période néonatale, 2 enfants (E19 et E24) présentaient un sepsis à Staphylocoque donc un avec toxine de Panton Valentine et se compliquant d'une pneumopathie abcédée. Tous les deux étaient nés prématurément à 25 et 28SA.

Quatre autres enfants requéraient d'être hospitalisés en Néonatalogie, mais aucun ne présentait d'épisode infectieux.

Le nombre d'antibiotiques prescrits la première année allait de 0 à 4 fois et les indications de ces antibiothérapies étaient : otites, bronchites, angines, laryngite, pneumopathie.

Un enfant (E13a) présentait une pyélonéphrite aiguë à l'âge de 3 mois, dans un contexte de reflux vésico-urétéral de grade III.

Après l'âge d'un an, les épisodes infectieux étaient marqués par une méningite virale à 4 ans (E 8) et des épisodes de bronchites à répétition (E 25) pour lesquelles un bilan pneumologique est en cours.

Tous les enfants bénéficiaient du schéma vaccinal standard sauf un (E24) chez qui les vaccins étaient réalisés selon l'âge corrigé.

5.4 Terrain immunologique/atopique :

Aucun enfant n'avait de pathologie auto immune telle que diabète, lupus.

Un terrain atopique (eczéma, allergie au pollen, asthme) était observé chez 5 des 19 enfants (26%).

Un enfant présentait des adénopathies cervicales à partir de l'âge de 4 mois associées à une neutropénie, pour lesquelles le bilan étiologique était négatif.

5.5 Devenir néphrologique :

Deux enfants héritaient de la néphropathie de leur mère : une (E26) présentait une hypoplasie rénale kystique droite, avec insuffisance rénale de grade II, découverte à l'âge de 2 ans et un (E13a) présentait une néphropathie de reflux découverte à l'âge de 3 mois dans un contexte de pyélonéphrite aiguë.

Tableau 6 : résultats pédiatriques :

Enfant	Âge actuel	Terme	Ttt IS	Classe adaptée à l'âge	Age marche (mois)	Age position assise (mois)	Période néonatale	ATCDs particuliers	Terrain atopique /allergies	Nbre hospitalisations		Allaitement	MAI
										ns	Nbre ATB 1ère année		
7	13	32	csa	oui	NC	9	1 mois en néonate		pollen	1	1 (néonate)	non	non
8	14	38	csa	oui	12	8		méningite virale à 4 ans	non	1	0	non	non
9a	14	37	csa	oui	24	NC	MMH + pneumothorax	hémiplegie séquellaire	non	3	1	non	non
9b	17	38	csa	oui	12	6		surpoids (13ans)	eczéma	2	2	non	non
12	6	38	csa	oui	15	NC			non	0	NC	non	non
13b	2	35	csa	TJ	18	9		foramen ovale ouvert	non	0	0	oui/10 jours	non
13a	7	34	csa	oui	24	9	MMH	reflux rénal	non	1	1 (pyélonéphrite)	non	non
14a	8	37	csa	oui	20	12			non	0	4 (angines+bronchites)	non	non
14b	12	36	FK	oui	10	7			non	0	2 (otite, bronchite)	non	non
17	8	36	FK	oui	17	6		Sténose du pylore 2,5 mois	eczéma	2	0	non	non
18a	5	39	FK	oui	14	9			non	0	0	oui/3 mois	non
18b	6	36	FK	oui	15	8		cloison nasale déviée	eczéma	0	0	oui/4 mois	non
19	8	25	csa	non (ulis)	36	9	MMH, neutropénie, sepsis	retard mental	non	2	>5 (rhinopharyngite) + 1 PNP	N	non
20	8	37	FK	oui	15	7			non	0	0	non	non
20'	8	37	FK	oui	14	6			non	0	0	non	non
21	2	28	FK	TJ	12	3	sepsis staph + PNP excavée	Hyperactivité	non	1	2 (Staph + GEA)	non	non
23	5	34	FK	oui	14	4	1 mois en néonate		non	2		oui/2 mois	non
25	3	40	FK	TJ	10	9		bronchites à répétition	asthme	0	1(laryngite)	non	non
26	2	39	FK	TJ	13	7		hypoplasie rénale droite avec IRC grade II, CIV	int. Lactose	0	1 (OMA)	non	non

Csa : ciclosporine ; FK : tacrolimus ; MMH : maladie des membranes hyalines ; PNP : pneumopathie ; IRC : insuffisance rénale chronique, int. : intolérance ; staph : staphylocoque ; TJ : trop jeune

Figure 5a : Courbes poids enfants (filles)

Filles	N	1 an	4 ans
Poids (kg)	1,8 ±0,95	8,4 ±1,4	15,9 ±3,8

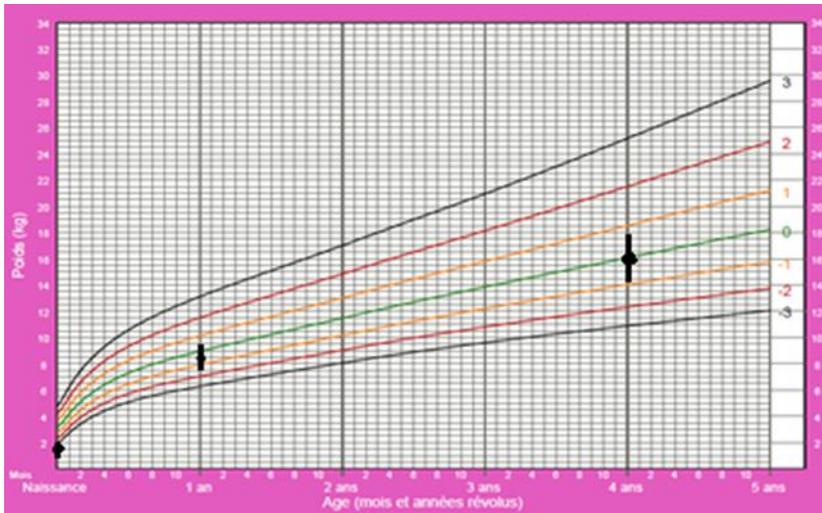


Figure 5b : courbes de taille enfants (filles)

Filles	N	1 an	4 ans
Taille (cm)	41,5 ±8	72 ± 2,6	100 ±10

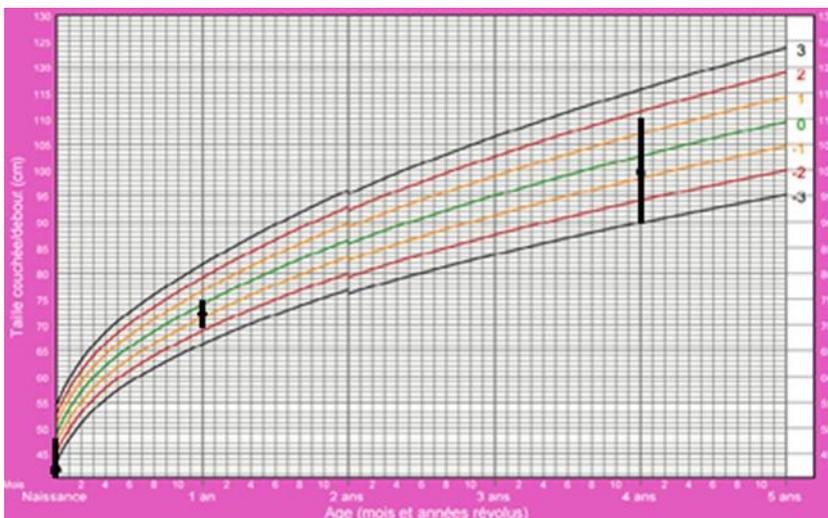


Figure 6a: Courbes poids enfants (garçons)

Garçons	N	1 an	4 ans
Poids (kg)	2,6 ± 0,7	10 ± 2	15,5 ± 2

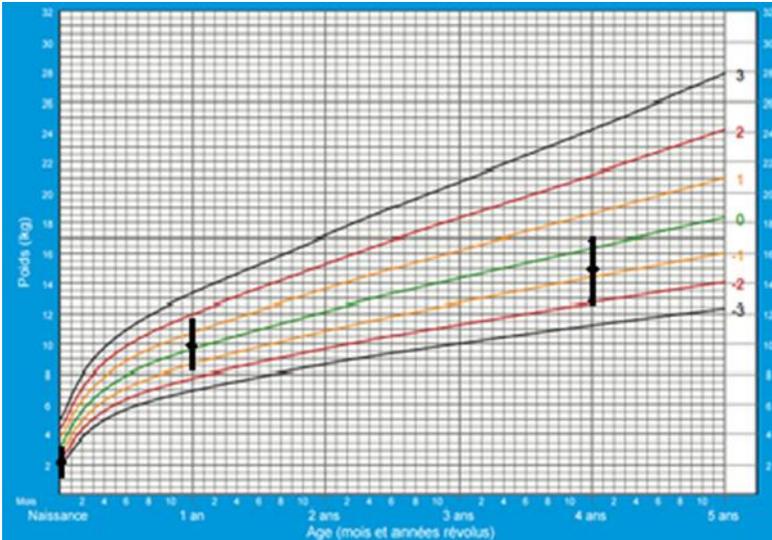
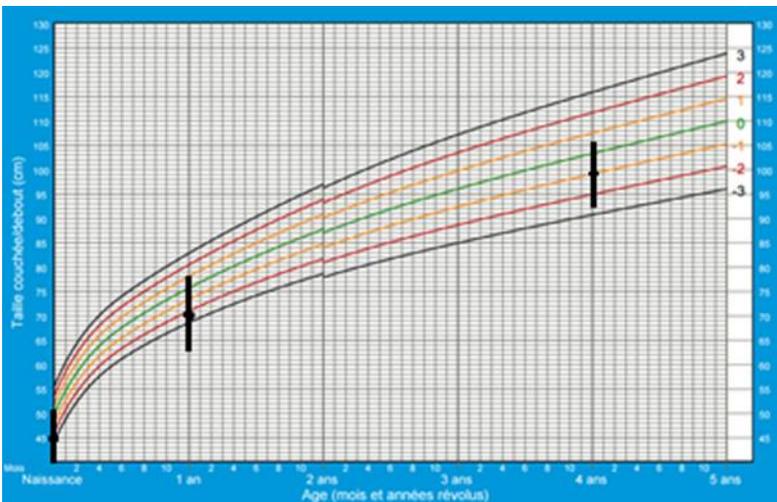


Figure 6b : courbes de taille enfants (garçons)

Garçons	N	1 an	4 ans
Taille (cm)	45,8 ± 7,6	71 ± 7	99 ± 7,3



DISCUSSION

L'objectif de ce travail portant sur les grossesses en transplantation rénale était d'étudier l'évolution néphrologique et obstétricale des patientes ainsi que celle de leurs enfants, avec la particularité que ces patientes étaient, durant toute leur grossesse, sous posologie fixe d'ACN. En effet, il est classiquement recommandé de majorer les posologies d'ACN à leurs résiduels, qui, et nous en verrons les mécanismes dans la première partie de la discussion, diminuent physiologiquement lors de la grossesse sans pour autant s'accompagner d'une baisse d'efficacité évidente. Le principal rationnel à cette attitude est celui de limiter le risque de rejet, cependant des doses élevées d'ACN peuvent également avoir des effets délétères. Seul un papier rapporte le suivi de patientes ayant poursuivies des posologies stables d'ACN (23). De fait, profitant de l'expérience de notre centre, nous avons souhaité étudier l'évolution de telles patientes et ce travail rapporte ainsi le devenir de 34 grossesses. Nous discuterons successivement les principaux points relatifs à leur devenir néphrologique, obstétrical et pédiatrique.

1. Pharmacologie des ACN au cours de la grossesse :

Actuellement, la majorité des revues traitant de grossesses en transplantation rénale recommande donc l'adaptation des doses d'ACN. Cependant, cette attitude n'apparaît pas si évidemment pertinente.

D'une part, la littérature traitant du management de l'immunosuppression lors de telles grossesses est pauvre et il s'agit d'ailleurs d'un point que les recommandations américaines en 2005 avaient retenu comme méritant d'être précisé par de futurs travaux : « futurs research goals : define optimal immunosuppression during the pregnancy » (8). Ces recommandations n'ont ainsi, et elles sont d'ailleurs décrites comme telles, qu'un faible niveau de preuve.

D'autre part, sur le plan pharmacologique, plusieurs études suggèrent que l'augmentation perpartum de la posologie des ACN, ne serait pas nécessaire (17,20). En effet, la grossesse s'accompagne de modifications physiologiques susceptibles de modifier les caractéristiques pharmacocinétiques de ces molécules.

En premier lieu, l'absorption digestive des ACN peut être modifiée en per-partum par le fait que la vidange gastrique ainsi que la motilité intestinale sont diminuées. Ces modifications vont allonger le temps d'absorption et augmenter la biodisponibilité des ACN, tandis même que le pic sérique des ACN est diminué (24). De plus, l'absorption digestive des ACN peut être également majorée par l'inhibition au cours de la grossesse du Cytochrome (cyt) P3A, présent au niveau de la muqueuse intestinale, qui habituellement limite l'absorption digestive des ACN (17). Donc, en l'absence de troubles digestifs majeurs, l'absorption des ACN lors de la grossesse serait plus importante que dans la population générale.

Par ailleurs, la distribution et la biodisponibilité perpartum des ACN sont clairement modifiées. D'une part, durant la grossesse, une prise de poids moyenne de 13.5kgs est observée. Environ 60% de cette prise de poids est constituée d'eau, ce qui majore le volume de distribution des médicaments (20). D'autre part, interviennent les

variations physiologiques de l'hémoglobininémie et de la protidémie. En effet, le tacrolimus a une répartition sanguine de 90% intra érythrocytaire, et 10% plasmatique, tandis que pour la ciclosporine cette répartition est de 50% intra érythrocytaire, 40% plasmatique et 15% intra-leucocytaire (25). L'hémoglobininémie étant diminuée au cours de la grossesse par un phénomène de dilution (augmentation du volume plasmatique supérieure à celle de la masse sanguine), cela majorer la fraction plasmatique de ces deux molécules (17,26).

Les ACN ont aussi la caractéristique de se lier fortement aux protéines plasmatiques, en particulier à l'albumine et à l'alpha1-glycoprotéine (AAG) pour le tacrolimus, et aux lipoprotéines pour la ciclosporine (25). Cette liaison aux protéines va être modifiée au cours de la grossesse en particulier pour le tacrolimus. Sa fraction libre, c'est-à-dire active, est estimée habituellement à moins de 3%. Pendant la grossesse, les concentrations d'albumine, et d'AAG diminuent, en raison de l'augmentation du volume plasmatique et de l'augmentation de l'excrétion urinaire d'albumine, ce qui modifie le rapport fraction libre/liée du tacrolimus en faveur de sa fraction libre. L'importance de la liaison du tacrolimus à l'albumine a également été montrée par Trull et al., qui en comparant l'administration d'albumine versus une expansion plasmatique chez des greffés hépatiques, retrouvait une meilleure fonction rénale, mais un taux de rejet plus élevé chez les patients sous albumine (avec donc une fraction libre plus faible), ce qui traduisait une réduction de la toxicité rénale du tacrolimus, mais une efficacité thérapeutique moindre (27). La diminution de l'albuminémie lors de la grossesse est donc plutôt un argument en faveur du maintien de l'efficacité du tacrolimus malgré une baisse de ces résiduels.

Enfin, la grossesse interfère également sur le métabolisme et l'élimination des ACN.

Ces derniers sont métabolisés par le cytP3A4, ainsi que par le cytP3A5 pour le tacrolimus. L'activité enzymatique hépatique de ce cytochrome P3A est majorée au cours de la grossesse de 25 à 100%. ce qui augmente la clairance hépatique des ACN et favorise leur élimination (28). Celle-ci est d'ailleurs à 90-95% biliaire.

L'autre voie d'élimination des ACN se fait par voie rénale. Or, au cours de la grossesse, il y a une vasodilatation des artères rénales avec une augmentation du flux glomérulaire et donc du débit de filtration glomérulaire (DFG), ce qui conduit à une élimination plus rapide des médicaments (20).

Les modifications pharmacologiques des ACN en per-partum sont donc nombreuses et complexes. Comme attendu et décrit dans la littérature, nous retrouvons dans notre étude, une diminution des dosages résiduels au 3^e trimestre de 55% et 48% pour la ciclosporine et le tacrolimus respectivement, ainsi qu'une baisse de l'albuminémie de 21% et de l'hémoglobinémie de 19%. Cela est concordant avec l'étude de Jain et al., qui trouve une baisse de 49% des résiduels de tacrolimus au 3^e trimestre sans adaptation posologique (29). Il est important de noter que le dosage des résiduels effectué en pratique courante correspond au dosage sanguin total. Néanmoins, ces dosages sont difficilement interprétables sans connaître le dosage de la fraction libre (=active), et ce aux vues des modifications pharmacologiques décrites précédemment. En effet, l'augmentation du volume de distribution, et l'augmentation de l'activité du cytP3A, ainsi que dans une moindre mesure, l'excrétion urinaire des ACN majorée, aboutissent à une diminution du dosage des résiduels dans le sang total. Cependant l'altération de la liaison des ACN aux protéines plasmatiques, augmentent le rapport fraction libre/liée, et de ce fait, la partie active n'est, elle, pas nécessairement diminuée. Zheng et al., chez des patientes sous tacrolimus, retrouvaient ainsi une augmentation

de 91% de la fraction libre du tacrolimus en per-partum par rapport au post-partum (17).

S'il est clair que les rapports fraction libre/liée sont modifiés avec le tacrolimus, sous ciclosporine en revanche, ceci semble moins évident. First et al, retrouvaient des dosages de ciclosporine plus élevés au cours de la grossesse chez les patientes qui maintenaient une bonne fonction rénale, que chez celles avec dysfonction de greffon (29). Armenti et al. retrouvaient des doses de ciclosporine plus basses avant la grossesse (3,1 mg/kg) chez les patientes présentant une dysfonction de greffon (30).

Le dosage en pratique clinique de la partie libre des ACN n'est pas réalisable du fait de la nécessité de techniques capables de détecter des concentrations extrêmement faibles d'ACN. Des auteurs suggèrent d'effectuer un dosage plasmatique plutôt que sanguin total car il semblerait qu'il y ait une meilleure corrélation entre fractions libre et plasmatique qu'entre fractions libre et sanguine totale (17,31).

2. Impact néphrologique :

L'annexe n°5, page 71 regroupe les principales études portant sur les grossesses en transplantation rénale et leurs complications.

Créatininémie per-partum :

L'évolution de la créatininémie per-partum dans notre étude retrouvait une diminution de celle-ci de l'ordre de 13% à 25 SA.

La baisse attendue de la créatininémie per-partum, est souvent plus faible chez les patientes sous ACN (15), ce qui pourrait être un argument en faveur de leur

néphrotoxicité, et ce d'autant plus quand les posologies des ACN sont augmentées. Dans une étude turque s'intéressant au tacrolimus, et où les posologies de celui-ci sont adaptées aux résiduels avec des doses doublées au 3^e trimestre, l'évolution de la créatinine per-partum montre une élévation globale de 16% (19). Il en est de même dans le NTPR où les patientes sous ACN ont une créatinine qui tend à être majorée au cours de la grossesse (14mg/l en pre-partum, 15mg/l en per-partum pour la ciclosporine ; 12mg/l en pre-partum, 13mg/l en per-partum pour le tacrolimus) (13), et dans le registre UK où 50% des patientes n'ont pas de diminution de créatinine en per-partum (10). Zheng et al. confortent cette hypothèse en montrant une apparente corrélation entre la fraction libre de tacrolimus et l'élévation de la créatininémie (17).

La néphrotoxicité des ACN est un phénomène très étudié. On distingue deux types de néphropathies liées aux ACN : une atteinte aiguë fonctionnelle, dose dépendante, et réversible et une atteinte chronique, organique, irréversible. La néphrotoxicité aiguë s'explique par un effet hémodynamique des ACN avec une vasoconstriction des artères rénales et plus spécifiquement de l'artériole glomérulaire afférente. Cette vasoconstriction est due à plusieurs phénomènes : i/ un déséquilibre entre la production d'agents vasoconstricteurs (endothéline, thromboxane) et l'inhibition d'agents vasodilatateurs (NO, prostaglandines), ii/ une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone, et iii/ une atteinte endothéliale directe des ACN (32). Cette atteinte est dose-dépendante et réversible à l'arrêt ou après diminution des ACN. Néanmoins une vasoconstriction prolongée peut aboutir à une ischémie tubulaire qui favorise l'atteinte chronique des ACN. Celle-ci est caractérisée entre autre par des lésions de fibrose tubulo-interstitielle qui serait induite en partie par des modifications cellulaires : la transition épithélio-mésenchymateuse (TEM), c'est-à-dire la transition

de cellules épithéliales polarisées en cellules mésenchymateuses mobiles et productrices de matrice extracellulaire serait pourvoyeuse de fibrose. (33). Ces lésions de TEM sont induites par les ACN et peuvent apparaître de façon précoce (retrouvée chez 47% des biopsies à 3 mois de transplantées rénaux) (22). Il semble donc primordial chez les patients sous ACN de minimiser leurs posologies, et ce même sur une période de quelques mois, afin de limiter au maximum leur néphrotoxicité et de prolonger ainsi la durée de vie du greffon. Cependant, avec des posologies basses d'immunosuppresseurs, les patientes sont exposées à un risque plus important de complications immunologiques.

Complications immunologiques :

Les recommandations d'adaptation des posologies d'ACN aux résiduels visent principalement à limiter le risque de rejet aigu, même si comme nous l'avons vu précédemment, leur baisse per-partum ne traduit pas forcément une diminution de la fraction active des molécules. Dans ce travail, nous n'avons pas retrouvé de rejet aigu per-partum. Ceci rejoint les données des principaux registres : le taux de rejet aigu est de 1% dans le registre NTPR de 2014, de 4% dans la méta analyse de Desphande et al (4,9). La période per-partum ne semble donc pas être une période à haut risque de rejet, et cela peut également s'expliquer par le fait qu'elle constitue une période d'immunotolérance (20).

Dans le post-partum, un rejet était retrouvé dans l'année suivant sa grossesse, mais ce dans un contexte très particulier de baisse de l'immunosuppression pour un lymphome. Ce rejet ne semble ainsi pas imputable à l'absence de majoration perpartum des ACN.

Une allo-immunisation anti-HLA était rapportée chez 55% des patientes apparue entre 1 et 4 ans après leur grossesse, dont 15% de ces patientes avaient des dnDSA. A notre connaissance, une seule étude (détaillée ci-dessous) s'est intéressée à l'immunisation post partum en transplantation rénale.

La grossesse est connue pour être une situation immunisante : en effet ; plus de 50% des femmes s'immunisent après celle-ci (34,35). Il n'est donc pas étonnant qu'un nombre conséquent de nos patientes présentent des Ac anti HLA après leur grossesse. Cette allo-immunisation correspond vraisemblablement à la réaction secondaire à l'exposition au HLA du père, et l'apparition de dnDSA correspond à la situation où le père a des antigènes HLA communs avec ceux du greffon. L'augmentation du « pool » antigénique pourrait favoriser cette apparition de dnDSA. Hebral et al retrouvaient des dnDSA chez 3 patientes (6%) un an après la grossesse. De façon intéressante le HLA du père était déterminé chez 2 d'entre elles et dans les 2 cas, avait un sous type d'HLA commun avec le donneur (36). En pratique le typage HLA du père n'est pas déterminé avant la grossesse, et ce pour des raisons éthiques. Nous pourrions nous poser la question de la détermination du HLA du père chez des patientes ayant eu des dnDSA après leur première grossesse et en souhaitant une seconde.

Par ailleurs, l'apparition d'anticorps anti HLA sans dnDSA peut être gênante pour des transplantations ultérieures : les femmes qui présentent une grossesse sont jeunes (âge moyen de 28 ans au moment de la grossesse dans notre centre) et elles devront sans doute bénéficier de plus d'une transplantation rénale. La présence d'anticorps anti HLA peut allonger la durée d'attente sur liste de transplantation et rendre plus compliquée celle-ci.

Il est néanmoins difficile d'incriminer l'apparition de tous ces Ac anti HLA à la grossesse. En effet, certains apparaissent 4 ans après celle-ci et bien que les études décrivant l'allo-immunisation post-partum ne précisent pas dans quel délai après la grossesse celle-ci survient, on peut imaginer qu'il pourrait y avoir d'autres facteurs impliqués. Par exemple, dans notre étude, pour la patiente P19 qui développe des dnDSA 4 ans après sa grossesse, ceux-ci surviennent dans un contexte de non observance thérapeutique. De plus, une allo-immunisation peut survenir chez les transplantés rénaux, en dehors d'un événement tel que la grossesse : il est rapporté un taux de 15 à 20% d'allo-immunisation dans l'année après la transplantation, et une étude rapporte, sur une durée moyenne de suivi de 4 ans, 23% d'allo-immunisation (37).

Dysfonction et perte de greffon à 2 ans :

Nous avons observé une dysfonction de greffon à 2 ans chez 30% des patientes, dont la moitié avait déjà une élévation de créatininémie avant la grossesse (P2, P5, P13, P19). Ceci est cohérent avec la littérature qui rapporte une évolution fonctionnelle du greffon moins favorable dans les suites de grossesses débutées avec une créatininémie > 15mg/L (15).

La dysfonction chronique du greffon peut être expliquée par plusieurs causes dont les 2 principales sont d'une part, une néphrotoxicité des ACN et d'autre part, un rejet humoral chronique. Les études portant sur les grossesses en transplantation ne détaillent que rarement la cause de la dysfonction chronique. Or ; ceci semble fondamental dans notre réflexion car le mécanisme en cause est opposé dans ces 2 étiologies : dans la néphrotoxicité des ACN, c'est une « sur-immunosuppression » qui

est en cause, alors que lors des phénomènes de rejets c'est une « sous-immunosuppression » qui est impliquée.

Sur nos 8 patientes présentant une dysfonction chronique du greffon à 2 ans, 2 d'entre elles (P7 et 19) avaient une dysfonction qui était en rapport avec un rejet humoral chronique (prouvé histologiquement et associé à des Ac anti HLA positifs (dnDSA pour P19)), 3 d'entre elles (P 3, 9, 13), avaient une dysfonction secondaire à la toxicité des ACN, et pour les 3 dernières, la cause n'était pas connue. Toutes les patientes concernées par une dysfonction à deux ans étaient sous ciclosporine, tandis que parmi les 11 patientes sous tacrolimus, aucune n'avait de dysfonction chronique du greffon à 2 ans.

Aktürk et al., retrouvent eux une dysfonction du greffon à 2 ans chez 15% des patientes sous tacrolimus, avec adaptation des doses pour un objectif de résiduel entre 4 et 7 ng/ml. Dans cette étude, les posologies d'ACN sont plus que doublées entre le pre-partum et le 3^e trimestre (de 3.2 ± 0.9 mg/jour à 7.2 ± 2.1 mg/jour) (19). Nous pourrions donc émettre l'hypothèse que la dysfonction retrouvée chez Aktürk pourrait être imputable plus à la néphrotoxicité des ACN qu'à des causes immunologiques.

Une patiente avait perdu son greffon à deux ans (3,8%), et il s'agit de P6 dont l'immunosuppression était allégée pour un lymphome diagnostiqué 9 mois après l'accouchement. Cet évènement semble donc indépendant de la grossesse.

Desphande et al., le NTPR, et l'UK national registry retrouvent respectivement un taux de perte de greffon à 2 ans de 8, 7, et 6% (4,9,38). A noter que la méta-analyse de Desphande de 2010 regroupait 50 études anglophones parues entre 2000 et 2010 concernant le devenir obstétrical et rénal des grossesses chez les transplantées

rénales. Cette étude totalisait 4706 grossesses chez 3570 patientes. Néanmoins ces études ont été réalisées sous différents immunosuppresseurs dont le détail n'est pas connu.

Quelques travaux rapportent plus précisément l'immunosuppression utilisée chez les patientes. Le registre NTPR de 2014 rapporte une perte de greffon à 2 ans dans respectivement 7% et 9% des grossesses sous ciclosporine (n = 482) et sous tacrolimus (n = 427) (13). Nous ne disposons cependant pas du détail des adaptations posologiques réalisées.

Parmi les études où l'adaptation des doses est rapportée, l'étude de Kim et al., regroupant 88 grossesses sous ACN (68 sous ciclosporine, 20 sous tacrolimus) ne retrouve pas de perte de greffon à 1an, et l'étude d'Aktürk retrouve un taux de perte de greffon à 2 ans de 8% (18,19).

3. Impact obstétrical :

Les complications vasculo-rénales chez nos patientes se manifestaient par un taux d'HTA gravidique de 38%, et un taux de pré-éclampsie de 17%. Selon le type d'ACN, ces complications étaient respectivement de 36% et 14% sous ciclosporine, et 41% et 25% sous tacrolimus.

Ces résultats sont comparables, voire meilleurs que ceux retrouvés dans les principales cohortes : les taux d'HTA gravidiques et pré-éclampsie sont ainsi respectivement de 52-68% et 30-32% dans le registre du NTPR, et de 54% et 27%

dans la méta-analyse de Desphande et al. (4,9).

Il est difficile de faire la part des choses entre une complication favorisée par la néphropathie initiale (comme par exemple le lupus) et un effet direct lié aux ACN. Cependant, ceux-ci semblent majorer ces complications vasculo-rénales : une étude, en reprenant différentes données du NTPR, retrouvait une HTA gravidique et une pré-éclampsie dans 21-29% et 21-25% des cas chez des patientes non exposées aux ACN, contre 68-73% et 23-45% chez des patientes sous ciclosporine, et 47-54% et 8-38% chez des patientes sous tacrolimus (15).

D'autre part, parmi les études rapportées par les équipes adaptant les posologies des ACN aux résiduels, les données du NTPR de 2014 semblent conforter cette tendance : l'HTA gravidique et la pré-éclampsie sont retrouvés chez 25% et 22% des patientes sans ACN, chez 60% et 32% des patientes sous ciclosporine, et chez 53% et 35% des patientes sous tacrolimus. Artürk, dans son étude où les posologies d'ACN sont fortement augmentés au cours de la grossesse (jusqu'au double des posologies de tacrolimus pre-partum), retrouvait un taux de pré-éclampsie de 16.6%. Toutefois, le nombre de sujets de l'étude était faible (12 grossesses), en comparaison aux autres cohortes (19).

Dans l'étude de Jain et al, seule étude dans laquelle les posologies d'ACN n'étaient pas adaptés aux résiduels, une pré-éclampsie était, là, rapportée dans seulement 10% des cas (23).

Il semble donc y avoir une relation entre les ACN et l'hypertension artérielle et la pré-éclampsie, et celle-ci semble dose-dépendante. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les ACN ont une action vasoconstrictrice (détaillée précédemment), et qu'ils activent le système rénine-angiotensine-aldostérone, ce qui aboutit à une rétention

hydrosodée. La vasoconstriction pourrait être à l'origine du défaut d'implantation placentaire qui constitue le primum-novens de la pré-éclampsie. De plus, les ACN augmentent la production d'endothéline 1, dont l'imputabilité dans la pré-éclampsie a été évoquée (39).

Il pourrait être intéressant d'étudier la survenue de ces complications selon le type d'immunosuppresseur. Au sein de notre centre de transplantation, effectuer une étude sur les grossesses sous ACN versus sans ACN n'est néanmoins pas possible car notre cohorte de grossesses en transplantation ne comporte que 2 patientes sans ACN pendant leur grossesse. De plus, le diagnostic de pré-éclampsie n'est pas toujours aisé chez ces patientes qui sont susceptibles d'avoir une protéinurie avant la grossesse, et chez qui une HTA est également fréquente. Les ACN ont en plus une action sur l'acide urique par diminution de sa clairance rénale. C'est un outil souvent utilisé dans le diagnostic de pré-éclampsie, ce qui majore cette difficulté diagnostique.

Enfin, nous retrouvons 2 cas de diabète gestationnel dans notre étude, sous ciclosporine, dont aucun ne fut insulino-requérant. Des études retrouvent un lien entre anticalcineurines et diabète gestationnel : le NTPR montre une augmentation de 12% des diabètes gestationnels insulino-requérants, et le tacrolimus pourrait être un facteur de risque indépendant de diabète gestationnel (36,40).

4. Impact pédiatrique :

Le traitement immunosuppresseur ne pouvant pas être interrompu au cours de la grossesse, le fœtus est exposé à des agents potentiellement tératogènes ou foeto-toxiques. En effet, tous les traitements immunosuppresseurs traversent la barrière foeto-placentaire et leur distribution fœtale dépend de leur poids moléculaire, de leur solubilité, mais aussi de leur métabolisme dépendant de systèmes enzymatiques exprimés de façon différente par le placenta et les tissus fœtaux et ce de façon variable au cours de la grossesse (41). Une étude s'intéressant au taux de tacrolimus placentaire et dans la circulation fœtale retrouvait des taux à la naissance respectivement de 4.3ng/ml et 0.5ng/ml (42).

Complications néo-natales :

Le poids de naissance moyen, dans notre étude, était de 2447g, (allant de 500 à 3650g), avec 46.8% des enfants ayant une hypotrophie. Le taux de prématurité était de 44%. Ces données semblent comparables avec les données de la littérature : Desphande et al. rapportent un poids de naissance moyen de 2420g et un taux de prématurité de 45% tout schéma d'immunosuppression confondu ; le NTPR de 2014 retrouve, lui sous ACN, un poids de naissance moyen de 2500g et un taux de prématurité de 52% contre 2700g et 47% chez les enfants non exposés aux ACN (4,9). Une étude de 1994 retrouve un poids de naissance significativement plus bas chez les patientes sous ACN (21). Néanmoins cette étude est ancienne, et les études les plus récentes ne retrouvent pas de différences concernant le poids de naissance entre les grossesses sous et sans ACN (43). On peut penser que cette prématurité et ces poids de naissance plus bas que dans la population générale sont liés en partie aux

complications obstétricales telles que l'HTA gravidique, la pré-éclampsie, ou encore les infections.

Il n'a pas été montré dans la littérature de taux de malformations sous ACN plus élevé que dans la population générale. Celui-ci est d'environ 4%, comparables aux grossesses sans ACN (44). Dans notre étude, nous retrouvons un enfant avec malformations du conduit auditif externe. Celui-ci était exposé en plus des ACN au MMF et il semble plus vraisemblable que ces malformations soient liées à celui-ci.

Il a été montré qu'à la naissance, chez les enfants exposés aux ACN, il pouvait y avoir une hyperkaliémie et une insuffisance rénale aiguë transitoires (42,45). In vitro, ont été rapportées des lésions tubulaires rénales ainsi qu'une modification du nombre et de la forme des glomérules des lapins exposés à la ciclosporine mais ces effets n'ont pas été montrés in vivo (46). Chez nos enfants, il n'était pas recherché systématiquement à la naissance d'insuffisance rénale. Deux enfants présentaient, par la suite, une insuffisance rénale qui était rattachée à une hérédité de la néphropathie maternelle.

D'autre part, des études retrouvent une diminution des lymphocytes B, CD4, CD8, NK à la naissance (47). Le retentissement clinique de cette lymphopénie est peu étudié dans la littérature. Ono, en comparant l'évolution la 1^{ère} année de 28 enfants, nés de mères transplantées rénales sous ACN (70% sous tacrolimus, 30% sous ciclosporine), retrouve un taux d'hospitalisations pour des maladies infectieuses durant la première année de vie plus élevé chez ces enfants que chez ceux nés de mère non transplantées (28.6% vs 7.5%) (48). Dans notre étude, les infections en période néonatale sont graves pour 2 enfants (2 septicémies à *Staphylocoque Aureus*). Néanmoins ce sont 2 enfants nés prématurément (25 et 28SA), et il est difficile de faire

la part des choses entre une complication de la prématurité et l'implication des ACN dans ces infections.

Evolution à long terme :

Il n'existe que très peu d'études rapportant le suivi à long terme des enfants nés de mères transplantées. Il n'est pas recommandé d'effectuer un suivi particulier de ces enfants, et évaluer leur développement ou d'éventuelles complications plusieurs années après la naissance peut s'avérer difficile, et ce pour des raisons logistiques notamment. Les rares études ayant tenté d'évaluer le devenir à long terme des enfants sont rétrospectives, souvent réalisées par entretien téléphonique auprès des parents, et ne s'intéressent généralement qu'au développement neurosensoriel (43,49). Sur un suivi moyen de 3 ans chez 32 enfants, Sgro et al. retrouvait un trouble d'apprentissage chez un enfant, ainsi qu'un trouble envahissant du développement chez un autre (43). Une autre étude retrouvait, chez 175 enfants exposés in-utero à la ciclosporine, un retard du développement dans 16% des cas, et la nécessité d'un soutien scolaire dans 14%, ce qui semblait comparable au taux de la population générale américaine (49).

Nous avons essayé d'obtenir des données plus exhaustives auprès des parents, par le biais également d'un entretien téléphonique. Ceci comporte bien sûr un biais de mémorisation. Afin de le minimiser les questions se voulaient simples et fermées avec des réponses de type binaires et quantitatives (poids de l'enfant à tel âge, âge de la marche, nombre d'hospitalisations...). La plupart des informations recherchées pouvaient être retrouvées en consultant le carnet de santé de l'enfant. Nous nous sommes basées sur des questionnaires pré existants, type questionnaires ASQ ou Denver scale, en simplifiant les questions et en réduisant le nombre. Etant étant

donné la diversité des âges des enfants de notre étude (de 12 mois à 25 ans), les questions ne pouvaient être ciblées sur le développement de l'enfant à un âge précis et ce en raison de problèmes de biais de mémorisation et de minimisation de la part des parents.

Sur le plan du développement neuropsychologique, tous nos enfants étaient dans une classe adaptée à leur âge, exceptée pour une, née à 25SA, qui était en ULIS. De plus, il est décrit des cas de TPHA sous ciclosporine (49,50) et nous observions dans notre population un cas de TDHA sous ciclosporine. Il ne semble donc pas y avoir de répercussion à long terme sur le plan du développement neuropsychologique, ce d'autant plus, qu'il est difficile chez l'enfant en ULIS (E19) de préjuger d'une conséquence de l'exposition in-utero au traitement immunosuppresseur ou d'une complication de la prématurité.

Concernant les complications infectieuses, les antibiothérapies durant la première année de vie allaient de 0 à 4 fois dans l'année. La plupart des infections étaient traitées en ambulatoire et les pratiques pouvaient changer selon les médecins traitants/pédiatres. Ces résultats sont donc difficiles à interpréter. Cependant, nous pouvons retenir qu'aucun enfant ne présentait d'infection grave passée la période néonatale.

Nous avons constaté dans nos résultats un terrain atopique chez 26% des enfants, avec un enfant suivi pour asthme (5%), 3 pour dermatite atopique (16%), et un présentant une allergie au pollen (5%). La prévalence française de l'asthme est d'environ 7-8% chez les enfants d'après l'ISAAC study, et de 25% pour la dermatite atopique. (51). Très peu d'études rapportent des données sur ce terrain atopique en

transplantation rénale : Sgro retrouve 2 enfants sur 32 (6%) suivis pour une maladie asthmatique (43). Il ne semble pas, a priori y avoir d'impact sur le terrain atopique chez nos patients, bien que les données soient insuffisantes.

Quatre enfants (21%, 3 sous tacrolimus) avaient bénéficié d'un allaitement allant de 10 jours à 4 mois. Les recommandations européennes de 2002 ne préconisent pas l'allaitement sous ACN (grade C) (7). Cependant, ces recommandations ont maintenant plus de 10 ans et de plus en plus de données sont maintenant disponibles concernant l'allaitement sous traitement immunosuppresseur. D'après le Centre de Référence des Agents Tératogènes (CRAT), l'allaitement est fortement déconseillé chez les patientes sous MMF ou inhibiteurs de mTOR, alors que pour les ACN, les corticoïdes, et l'AZA, il semble possible. La dose reçue par l'enfant est inférieure à 1% de la dose maternelle. Le registre NTPR de 2014 montre d'ailleurs une augmentation franche des patientes allaitantes avec un taux de 50% en 2014 (13). Une méta-analyse de 2014, reprenant les principales études menées concernant l'allaitement sous immunosuppresseurs, conclue en l'apparente sécurité d'allaitement sous ACN, corticoïdes et AZA (52).

5. Limites de notre étude :

Les limites de notre étude portent principalement sur la petite taille de l'échantillon et sur son caractère rétrospectif. Ce travail comporte en effet un nombre relativement faible de sujets (27 patientes, 34 grossesses). Cependant, mis à part les études issues de registres tels que celui du NTPR, elles sont généralement réalisées avec de petits effectifs. D'autre part, il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude prospective portant sur la grossesse en transplantation rénale. Il est en effet difficile d'imaginer et de réaliser des études prospectives et randomisées dans ce domaine, et ce pour des raisons principalement éthiques et logistiques.

Il pourrait, par contre, être intéressant de comparer nos données avec celles de femmes transplantées mais n'ayant pas présentées de grossesse et ce notamment pour l'évaluation de l'allo-immunisation, afin d'étudier quelle part de celle-ci est imputable à la grossesse.

De plus, l'évaluation pédiatrique mériterait d'être complétée. Afin d'étudier de façon précise le développement de ces enfants, un suivi spécialisé et systématique pourrait être mis en place.

CONCLUSION

Dans cette étude, s'intéressant aux grossesses en transplantation rénale menée sous ACN maintenus à doses fixes en per-partum, nous retrouvons des taux de complications qui semblent comparables aux principales données de la littérature. Nous n'observons notamment pas plus de rejets aigus en per et post-partum, ni plus de dysfonction ou de perte de greffon à 2 ans de la grossesse. Concernant les complications vasculo-rénales, nos résultats semblent mêmes être meilleurs. Ainsi, ne pas augmenter les posologies d'ACN durant la grossesse ne paraît pas délétère.

Ces résultats similaires à ceux de la littérature s'expliquent par des modifications pharmacocinétiques survenant au cours de la grossesse, et aboutissant à une diminution du dosage sanguin total mais avec en contrepartie, une majoration de la fraction libre du médicament. Ceci est vérifié pour le tacrolimus mais pour la ciclosporine, cela semble moins évident. Néanmoins, il ne semble pas exister de différence en comparaison avec les données de la littérature en termes de complications néphrologiques ou obstétricales chez nos patientes sous ciclosporine. Des études comparant spécifiquement ces deux traitements sont nécessaires, avec un plus grand nombre de sujets.

Nos résultats pédiatriques ne semblent pas montrer de complications majeures liées à l'exposition in utero à un traitement par ACN, mais des études complémentaires, avec, par exemple, l'organisation d'un suivi systématique pédiatrique dans cette population, sont nécessaires.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 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*. 1999 Dec 2;341(23):1725–30.
2. Pietrzak B, Cyganek A, Jabiry-Zieniewicz Z, Bobrowska K, Durlík M, Paczek L, et al. Function of the ovaries in female kidney transplant recipients. *Transplant Proc*. 2006 Feb;38(1):180–3.
3. Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful Pregnancies after Human Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 1963 août;269(7):341–3.
4. 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: Pregnancy Outcomes in Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2011 Nov;11(11):2388–404.
5. Richman K, Gohh R. Pregnancy after renal transplantation: a review of registry and single-center practices and outcomes. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Sep;27(9):3428–34.
6. Hou S. Pregnancy in renal transplant recipients. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 May;20(3):253–9.
7. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:50–5.
8. McKay DB, Josephson MA. Reproduction and Transplantation: Report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant*. 2005 Jul;5(7):1592–9.
9. 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.
10. 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 CJASN*. 2013 Feb;8(2):290–8.

11. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2009 Nov;20(11):2433–40.
12. 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*. 2006 Dec 27;82(12):1698–702.
13. Moritz MJ, Constantinescu S, Coscia MJ. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Annual report. 2014;
14. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy after solid organ transplantation: a guide for obstetric management. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(3-4):116–25.
15. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. *N Engl J Med*. 2006 Mar 23;354(12):1281–93.
16. HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. 2007.
17. Zheng S, Easterling TR, Umans JG, Miodovnik M, Calamia JC, Thummel KE, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. *Ther Drug Monit*. 2012 Dec;34(6):660–70.
18. 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*. 2015 Feb;29(2):142–8.
19. Aktürk S, Çelebi ZK, Erdoğan Ş, Kanmaz AG, Yüce T, Şengül Ş, et al. Pregnancy After Kidney Transplantation: Outcomes, Tacrolimus Doses, and Trough Levels. *Transplant Proc*. 2015 Jun;47(5):1442–4.
20. Hebert MF, Zheng S, Hays K, Shen DD, Davis CL, Umans JG, et al. Interpreting tacrolimus concentrations during pregnancy and postpartum. *Transplantation*. 2013 Apr 15;95(7):908–15.
21. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National transplantation Pregnancy Registry--outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation*. 1994 Feb 27;57(4):502–6.
22. Hazzan M, Hertig A, Buob D, Copin M-C, Noël C, Rondeau E, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition predicts cyclosporine nephrotoxicity in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2011 Jul;22(7):1375–81.
23. Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP, Potdar S, Jordan ML, Flohr J, et al. Pregnancy after kidney and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus: a single center's experience. *Transplantation*. 2004 Mar 27;77(6):897–902.
24. Pазiana K, Del Monaco M, Cardonick E, Moritz M, Keller M, Smith B, et al.

- Ciclosporin Use During Pregnancy. *Drug Saf.* 2013 May;36(5):279–94.
25. Mégarbane. Interactions médicamenteuses à redouter avec les immunosuppresseurs. *Réanimation.* 2006;15:303–9.
 26. Hytten F. Blood volume changes in normal pregnancy. *Clin Haematol.* 1985 Oct;14(3):601–12.
 27. Trull A, Hughes V, Cooper D, Wilkins M, Gimson A, Friend P, et al. Influence of albumin supplementation on tacrolimus and cyclosporine therapy early after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002 Mar;8(3):224–32.
 28. Hebert MF, Easterling TR, Kirby B, Carr DB, Buchanan ML, Rutherford T, et al. Effects of pregnancy on CYP3A and P-glycoprotein activities as measured by disposition of midazolam and digoxin: a University of Washington specialized center of research study. *Clin Pharmacol Ther.* 2008 Aug;84(2):248–53.
 29. First MR, Schroeder TJ, Monaco AP, Simpson MA, Curtis JJ, Armenti VT. Cyclosporine bioavailability: dosing implications and impact on clinical outcomes in select transplantation subpopulations. *Clin Transplant.* 1996 Feb;10(1 Pt 1):55–9.
 30. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Cater JR, Jarrell BE, Mortiz MJ, et al. Variables affecting birthweight and graft survival in 197 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation.* 1995 Feb 27;59(4):476–9.
 31. Bäckman L, Nicar M, Levy M, Distant D, Eisenstein C, Renard T, et al. FK506 trough levels in whole blood and plasma in liver transplant recipients. Correlation with clinical events and side effects. *Transplantation.* 1994 Feb 27;57(4):519–25.
 32. Campistol JM, Sacks SH. Mechanisms of nephrotoxicity. *Transplantation.* 2000 Jun 27;69(12 Suppl):SS5–10.
 33. Hertig A, Anglicheau D, Verine J, Pallet N, Touzot M, Ancel P-Y, et al. Early Epithelial Phenotypic Changes Predict Graft Fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2008 Jun 11;19(8):1584–91.
 34. Lopes D, Barra T, Malheiro J, Tafulo S, Martins L, Almeida M, et al. Effect of Different Sensitization Events on HLA Alloimmunization in Kidney Transplantation Candidates. *Transplant Proc.* 2015 May;47(4):894–7.
 35. Hyun J, Park KD, Yoo Y, Lee B, Han BY, Song EY, et al. Effects of different sensitization events on HLA alloimmunization in solid organ transplantation patients. *Transplant Proc.* 2012 Jan;44(1):222–5.
 36. Hebral AL, Cointault O, Connan L, Congy-Jolivet N, Esposito L, Cardeau-Desangles I, et al. Pregnancy after kidney transplantation: outcome and anti-human leucocyte antigen alloimmunization risk. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* 2014 Sep;29(9):1786–93.

37. Lionaki S, Panagiotellis K, Iniotaki A, Boletis JN. Incidence and Clinical Significance of *De Novo* Donor Specific Antibodies after Kidney Transplantation. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:1–9.
38. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation*. 2007 May 27;83(10):1301–7.
39. Verdonk K, Saleh L, Lankhorst S, Smilde JEI, van Ingen MM, Garrelds IM, et al. Association studies suggest a key role for endothelin-1 in the pathogenesis of preeclampsia and the accompanying renin-angiotensin-aldosterone system suppression. *Hypertension*. 2015 Jun;65(6):1316–23.
40. National Transplantation Pregnancy Registry. Thomas Jefferson University; 2011.
41. Hourmant Maryvonne. La grossesse après transplantation rénale. Société de Néphrologie; 2011.
42. Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ, Gartner JC, Lever J, Balan V, et al. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation*. 1997 Aug 27;64(4):559–65.
43. Sgro MD, Barozzino T, Mirghani HM, Sermer M, Moscato L, Akoury H, et al. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology*. 2002 Jan;65(1):5–9.
44. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2004;103–14.
45. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation*. 2000 Dec 27;70(12):1718–21.
46. Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc*. 2004 Mar;36(2 Suppl):208S – 210S.
47. Di Paolo S, Schena A, Morrone LF, Manfredi G, Stallone G, Derosa C, et al. Immunologic evaluation during the first year of life of infants born to cyclosporine-treated female kidney transplant recipients: analysis of lymphocyte subpopulations and immunoglobulin serum levels. *Transplantation*. 2000 May 27;69(10):2049–54.
48. Ono E, Santos D, M A, Viana PO, Dinelli MIS, Sass N, et al. Immunophenotypic Profile and Increased Risk of Hospital Admission for Infection in Infants Born to Female Kidney Transplant Recipients. *Am J Transplant*. 2015 Jun 1;15(6):1654–65.
49. Stanley CW, Gottlieb R, Zager R, Eisenberg J, Richmond R, Moritz MJ, et al. Developmental well-being in offspring of women receiving cyclosporine post-renal

- transplant. In: Transplantation proceedings. Elsevier; 1999. p. 241–2.
50. Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rossetti M. Pregnancy in kidney transplantation: satisfactory outcomes and harsh realities. *J Nephrol.* 2003 Dec;16(6):792–806.
51. Rance F., Abbal M., Didier A. Allergies et hypersensibilités. CHR Toulouse;
52. Constantinescu S, Pai A, Coscia LA, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Breast-feeding after transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Nov;28(8):1163–73.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire pédiatrique :

Date de recueil :
Interlocuteur (père/mère) :

Nom enfant :
Prénom enfant :
Date de Naissance :
Age de l'enfant :

Nom mère :
Prénom mère :
Date de naissance mère :
Téléphone :

I. Evaluation psycho motrice indirecte :

1. En quelle classe est votre enfant ?
.....
2. Votre enfant pratique-t-il des activités péri scolaires telles que du sport, de la musique ou autre ?
.....
3. A quel âge a-t-il marché ? (en mois)
.....
4. A quel âge a-t-il tenu assis ?
.....

II. Suivi Médical :

5. Votre enfant est-il suivi par un ou plusieurs spécialistes ? (ORL, Endocrino, neurologue,...)
.....
6. Votre enfant a-t-il bénéficié du schéma vaccinal standard ?
.....

7. Combien de fois votre enfant a-t-il été hospitalisé depuis sa naissance ?
Pour quelles raisons ?

.....

8. Avez-vous allaité votre enfant ? O / N
Combien de temps ?

.....

9. Quel était le mode de garde avant scolarisation ?

.....

10. Votre enfant est-il exposé au tabagisme passif ?

.....

III. Evaluation de la croissance :

	Poids	Taille	PC
Naissance			
1 an			
4 ans			

IV. Evaluation risque infectieux et immunologique

11. Combien de fois votre enfant a-t-il reçu des antibiotiques au cours de sa première année de vie ?

.....

12. Votre enfant présente-t-il une allergie alimentaire ? O / N
Si oui, à quel(s) aliment(s) ?

.....

13. Votre enfant présente-t-il l'une des maladies suivantes :

- Asthme du nourrisson : O / N

- Intolérance au gluten : O / N
- Diabète : O / N
- Maladie auto immune telle que lupus, spondylarthrite : O / N

Annexe 2 : Caractéristiques de la transplantation

Patientes	Néphropathie initiale	Année de greffe	Age lors de la greffe (ans)	Rejet	Intervalle greffe-rejet (mois)
1	Malformation/reflux	1986	19.8		
2	Malformation/reflux	1989	25.6		
3	Malformation/reflux	1989	14.9		
4	Malformation/reflux	1990	30.5		
5	Malformation/reflux	1991	33.2		
6	Lupus	1994	27.7	Rejet aigu	1
7	SHU	1995	12.5	Rejet aigu	3
8	Malformation/reflux	1996	21.6		
9	GN indéterminée	1997	23.8		
10	Indéterminée	1997	25.3		
11	GN indéterminée	1999	27.4		
12	GN indéterminée	1999	25.4		
13	Malformation/reflux	1999	20		
14	Indéterminée	2000	27.9		
15	HSF	2001	14.7	Border line	4
16	GNRP	2003	21.5		
17	GN IgA	2003	31.1		
18	SHU	2003	19.7		
19	Lupus	2004	19.7		
20	Lupus	2004	30.1	Border line	3
21	Lupus	2006	26		
22	GNMP	2007	17.2		
23	HSF	2007	24.9		
24	PKAD	2007	22		
25	Malformation/reflux	2008	26		
26	Malformation/reflux	2008	31		
27	Malformation/reflux	2009	25		

Annexe 3 : Adéquation aux critères de bon pronostics

Patientes	Int Greffe- Grossesse (années)	Créatininémie (mg/l)	Protéinurie (g/24h)	TA (tt)	IS	Ac anti HLA
1	0,8	11	0	13/8 (l)	CT-CsA	Non
2a	1,2	19	0	12/7 (l)	CT-CsA	Non
2b	4,1	18	0,15	12/8 (l)	CT-CsA	Non
3a	12,5	17	0,01	13/9 (1)	CT-CsA-AZA	Oui NC
3b	2	12	0	10/6 (1)	CsA	Non
4	1,5	10	0	12/8 (l)	CT-CsA	Non
5	1,1	15,5	0,06	13/8 (l)	CT-CsA	Non
6	1,4	12	0	12/8 (2)	CT-CsA-AZA	Non
7	5,9	12	0,05	9/6 (l)	CT-CsA-AZA	Non
8	3,6	13	0	12/8 (l)	CT-CsA	Non
9	0,8	9	0	13/8 (1)	CT-CsA	Non
9b	3,4	11	0,12	14/9 (1)	CT-CsA	Non
10	3,8	16	0	13/8 (l)	CT-CsA	Non
11a	3,2	12	0	12/8 (l)	CT-CsA	Non
11b	8,9	13	0,10	13/8 (l)	CT-CsA	Non
12	9,3	10	0,01	12/7 (l)	CT-CsA	Non
13a	8,1	16	0,04	12/8 (1)	CT-CsA-AZA	Non
13b	13	19	0	13/8 (l)	CT-CsA-AZA	Non
14a	2,0	9,5	0	13/8 (l)	CT-MMF	Non
14b	5,5	12	0	13/8 (l)	CT-FK	Non
15	4,7	12	0,13	12/8 (1)	CT-FK-MMF	Non
16	4,1	10	0,04	13/8 (l)	CT-CsA	Non
17	3,3	15	0,1	12/8 (1)	CT-FK-AZA	Non
18a	5,7	10	0,05	11/7 (l)	CT-FK	Non
18b	6,7	10	0,06	11/8 (l)	CT-FK	Non
19	2,6	15,5	0,01	13/8 (l)	CT-CsA-AZA	Non
20	2,3	15	0,19	12/8 (l)	CT-FK	Non
21	6	8	0,2	12/8 (1)	FK-AZA	Non
22	3,8	9	0,07	12/7 (1)	CT-CsA-MMF	Non
23	1,9	18	0,21	10/7 (l)	FK	Non
24	2	17	0	11/6 (l)	CT-FK-AZA	Oui B37
25	3	11	0	13/8 (l)	FK-AZA	Non
26	2	8	0	11/7 (l)	FK-AZA	Non
27	5	11	0	11/6 (l)	CT-AZA-FK	Oui DR4-DR8

Annexe 4 : Complications per-partum

Patientes	HTA ant.	HTA grav.	Prot. U	Créat. >20%	PE	VA	Terme	PN
1	non	oui	oui	oui	oui	C	34	1980
2a	non	non	non	non	non	nd	36	nd
2b	non	oui	oui	non	oui	nd	39	nd
3a	oui	non	oui	non	non	C	38	3170
3b	oui	non	non	oui	non	C	39	2900
4	non	non	non	non	non	VB	39	3060
5	non	non	non	non	non	VB	38	2950
6	oui	non	non	non	non	C	32	MFIU
7	non	non	oui	oui	non	C	32	1440
8	non	non	non	non	non	C	38	3100
9	oui	oui	non	oui	non	C	38	2310
9b	oui	oui	oui	non	non	C	36	2560
10	non	oui	non	non	non	C	38	3250
11a	non	non	oui	non	non	C	30	1400/1410
11b	non	non	oui	oui	non	C	37	2860
12	non	non	oui	non	non	VB	38	3230
13a	oui	oui	oui	non	oui	C	32	1950
13b	non	oui	oui	non	non	C	35	2740
14a	non	non	non	non	non	C	37	2830
14b	non	oui	non	non	non	C	37	3700
15	oui	oui	oui	non	oui	C	41	2820
16	non	non	non	non	non	VB	38	2730
17	oui	non	non	non	non	C	37	2380
18a	non	non	non	non	non	VB	36	2330
18b	non	non	non	non	non	VB	41	3540
19	non	oui	non	non	non	C	25	500
20	non	non	oui	non	non	C	37	2250/1870
21	oui	oui	oui	non	oui	C	29	860
22	oui	non	oui	non	non	C	37	3060
23	non	non	oui	non	non	VB	34	1940
24	Non	oui	oui	non	non	VB	32	MFIU
25	Non	non	non	non	non	VB	40	3650
26	non	non	non	non	non	VB	40	3170
27	non	oui	oui	non	oui	C	30	1085

Annexe 5 : Comparaison des différentes études sous ACN :

	Etude	N	P	Pré- éclampsie (%)	HTA gravidique (%)	Terme (SA)	Poids (g)	Prématurés (%)	Poids <2500g	Rejet aigu (%)	Perte greffon 2 ans (%)
Registres (Adaptations non précisées)	NTPR 2014 (13)	1697	979	34	48	35,8	2587	50	41	1,3	7
	Desphande 2011 (4)	4706	3570	27	52	35	2420	45,6	NC	4	8
	UK 2013 (10)	105	101	24	NC	36	NC	52	48	2	6
ACN doses adaptées	NTPR 2014										
	<i>CsA</i>	<i>822</i>	<i>482</i>	<i>32</i>	<i>60</i>	<i>35,8</i>	<i>2507</i>	<i>52</i>	<i>44</i>	<i>1</i>	<i>7</i>
	<i>FK</i>	<i>427</i>	<i>254</i>	<i>35</i>	<i>53</i>	<i>35,4</i>	<i>2522</i>	<i>52</i>	<i>42</i>	<i>2</i>	<i>9</i>
	Kim 2015 (18)	88	75	NC	NC	36	2627	NC	30	NC	0
	<i>CsA</i>	<i>68</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>36,9</i>	<i>2688</i>	<i>NC</i>	<i>22</i>	<i>NC</i>	<i>0</i>
	<i>FK</i>	<i>20</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>NC</i>	<i>35,8</i>	<i>2493</i>	<i>NC</i>	<i>60</i>	<i>NC</i>	<i>0</i>
	Aktürk 2015 (19)	12	16	16	NC	NC	2450	36	45	8	8
ACN doses non adaptées	Lille 2016	34	27	17	38	35,6	2447	44	46	0	3,8
	<i>CsA</i>	<i>22</i>	<i>16</i>	<i>13,6</i>	<i>36</i>	<i>32,7</i>	<i>1710</i>	<i>47</i>	<i>45</i>	<i>0</i>	<i>6</i>
	<i>FK</i>	<i>12</i>	<i>11</i>	<i>25</i>	<i>41</i>	<i>36</i>	<i>2481</i>	<i>38</i>	<i>50</i>	<i>0</i>	<i>0</i>
	Jain 2004 (23)	19	13	10,5	5	34,7	2450	47	66	0	0

AUTEUR : PERCHE Juliette

Date de Soutenance : 02/02/2016

Titre de la Thèse : Evolution des grossesses menées sous anticalcineurines en transplantation rénale

Thèse - Médecine - Lille 2016

Cadre de classement : Thèse de médecine

DES : Néphrologie

Mots-clés : Transplantation rénale – grossesse - anticalcineurines

Contexte : Les grossesses en transplantation rénale restent plus risquées, ce pourquoi elles sont encadrées de recommandations. Il est notamment conseillé d'adapter les posologies d'anticalcineurines (ACN) à leurs résiduels sériques, qui diminuent per-partum cependant sans preuve d'une baisse d'efficacité thérapeutique. Ce travail rapporte les caractéristiques et étudie le devenir de 34 grossesses au cours desquelles les posologies d'ACN n'ont pas été modifiées.

Méthodes : Nous avons collecté rétrospectivement les données néphrologiques et obstétricales de grossesses menées chez des patientes transplantées rénales sous ACN et suivies au CHRU de Lille entre 1987 et 2014. L'évolution pédiatrique était évaluée au travers d'un questionnaire parental téléphonique.

Résultats : 34 grossesses chez 27 patientes ayant donné naissance à 36 enfants étaient incluses. Les âges moyens au moment de la transplantation et de la grossesse étaient respectivement de 23.5 (± 5.4) et 28.5 (± 4.7) ans. La créatininémie moyenne avant grossesse était de 12.8 (± 1.65) mg/l. Douze grossesses étaient menées sous tacrolimus et 22 sous ciclosporine. Les tacrolémies et ciclosporinémies résiduelles moyennes diminuaient de 48 et 55% (nadir : 30 semaines d'aménorrhée, SA). Aucun rejet aigu ne survenait per-partum. Une allo-immunisation anti-HLA était identifiée chez 6 patientes (23%) à 1 an et 15 (55%) à 4 ans, de type *Donor Specific Antigen* dans respectivement 1 et 3 cas. Huit patientes (30%) avaient une dysfonction du greffon à 2 ans, rattachée à un processus immunologique, à une toxicité des ACN, ou sans cause identifiée chez respectivement 2, 2 et 4 d'entre elles. Hypertension artérielle gravidique et pré-éclampsie survenaient chez 13 (38%) et 6 (18%) patientes. Le poids de naissance moyen était de 2447 grammes (500-3650) et le terme moyen de 35.6 (± 3.7) SA. Une prématurité et une hypotrophie étaient rapportées dans 44% et 46% des cas. Deux enfants sur 19 présentaient un épisode infectieux grave et 1 avait un retard psychomoteur.

Conclusion : Ce travail suggère que l'absence de majoration per-partum de la posologie des ACN n'est pas pourvoyeuse de rejet aigu ou de dysfonction chronique du greffon, et le taux de complications vasculo-rénales apparaît même plus bas que dans la littérature. Ainsi, cette attitude thérapeutique ne semblerait pas délétère.

Composition du Jury :

Président : Pr Christian NOËL

Assesseurs : Pr Marc HAZZAN, Pr Philippe DERUELLE, Dr Marie FRIMAT, Dr Charlotte SAMAILLE