

Grossesse après transplantation rénale : l'expérience de l'Hôpital Erasme

Pregnancy after kidney transplantation : the Erasme Hospital experience

Y. Deroover¹, K.M. Wissing² et C. Kirkpatrick¹

¹Service de Gynécologie-Obstétrique, ²Service de Néphrologie, Dialyse et Transplantation, Hôpital Erasme

RESUME

La transplantation rénale permet de restaurer la fertilité des femmes en insuffisance rénale chronique leur offrant ainsi la possibilité d'avoir des enfants. Toutefois, la grossesse après greffe rénale est associée à une morbidité materno-fœtale élevée. Le but de cette étude était d'évaluer le devenir de ces grossesses à l'Hôpital Erasme.

Il s'agit d'une étude cas-contrôle rétrospective portant sur 18 grossesses survenues chez 14 patientes greffées rénales entre 1990 et 2003. Chaque grossesse a été appariée pour l'âge, la gestité et la parité à 2 témoins. Les analyses réalisées concernaient la présence de facteurs de risques à la conception, le devenir de la grossesse et la survenue de complications materno-fœtales.

Chez les cas, il y avait significativement plus d'infections (50 % versus 11 %), d'anémies (28 % versus 3 %), de césariennes (72 % versus 14 %), de RCIU (39 % versus 3 %), de prématurité (44 % versus 8 %) et de petits poids de naissance (50 % versus 8 %). Par ailleurs, les complications hypertensives montraient une tendance plus élevée chez les cas. Un bébé d'une mère greffée est décédé. Aucune altération de la fonction rénale ni aucun décès maternel ne sont survenus. En conclusion, les taux de complications fœto-maternelles des grossesses après transplantation rénale retrouvés dans notre hôpital sont semblables à ceux de la littérature et en font des grossesses à haut risque. Néanmoins, en respectant certains critères, la plupart se terminent avec succès.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 83-90

ABSTRACT

Kidney transplantation can restore the fertility of women with chronic renal insufficiency, allowing them to bear children. Yet, pregnancy after renal graft is associated with high maternal and fetal morbidity. The purpose of this case-controlled retrospective study was to evaluate maternal and fetal outcomes of pregnancies in renal transplant recipients, and to compare the results to a control population.

We studied 18 pregnancies in 14 renal grafted patients, between 1990 and 2003. Each pregnancy was paired for age, number of pregnancies and parity with 2 controls. The analyses concerned the presence of risk factors at the conception, the outcome of the pregnancy and the occurring of maternal-fetal complications.

There were significantly more infections (50 % versus 11 %), anaemia (28 % versus 3 %), caesarean sections (72 % versus 14 %), intra-uterin growth restriction (39 % versus 3 %), premature babies (44 % versus 8 %) and small weights at birth (50 % versus 8 %) in the transplanted women and a trend to an increased incidence of hypertensive complications. One baby of a transplanted mother died. No deterioration of renal function nor any maternal death occurred.

In conclusion, the rates of maternal-fetal complications in pregnancies after kidney transplantation found in our hospital are similar to those of the literature and in comparison with controls, make them high-risk pregnancies. Nevertheless, by respecting certain criteria, the majority have a successful outcome.

Rev Med Brux 2007 ; 28 : 83-90

Key words : kidney transplantation, pregnancy, immunosuppression

INTRODUCTION

Les succès dans la transplantation d'organes et dans la prévention des rejets ont permis non seulement une amélioration de l'espérance de vie des patients greffés, mais également de leur qualité de vie. L'insuffisance rénale chronique entraîne chez la plupart des femmes en âge de procréer une dysfonction menstruelle avec des cycles irréguliers anovulatoires, une aménorrhée et de l'infertilité. Ces troubles sont liés à des anomalies de la production des gonadotrophines et à une élévation des taux de prolactine. Par ailleurs, une diminution de la libido est souvent rapportée¹⁻³. Parfois, la dialyse permet d'améliorer la fertilité mais lorsque des grossesses surviennent, elles sont pour la majorité d'entre elles compliquées d'une dégradation sévère de la fonction rénale, d'hypertension gravidique et de prééclampsie, d'anémie, de prématurité sévère, de retard de croissance intra-utérin (RCIU), d'hydramnios, d'une réduction de la survie fœtale et d'une élévation du taux de césariennes. L'augmentation des fréquences de dialyse pourrait en améliorer l'issue^{1,4,5}.

La transplantation, qui est le traitement de choix des maladies rénales en phase terminale, offre la possibilité à ces femmes d'avoir des enfants. En effet la fonction rénale, le statut endocrine et la libido s'améliorent rapidement après la greffe rénale et la majorité des patientes retrouvent un cycle menstruel normal endéans les 1 à 12 mois. On estime que 5 à 12 % des femmes en âge de procréer avec un transplant fonctionnel auront une grossesse selon les séries. Toutefois, celles-ci sont associées à une augmentation de la morbidité maternelle et fœtale⁶⁻⁹. Beaucoup de femmes transplantées ne sont pas conscientes de la restauration de leur fertilité et il est important de les informer sur les diverses méthodes de contraception permises. Ce sont les contraceptifs oraux combinés faiblement dosés et les méthodes barrières qui sont recommandés. L'efficacité des dispositifs intra-utérins peut être réduite en raison du climat anti-inflammatoire des agents immunosuppresseurs et de plus, le risque d'infections est augmenté. Selon certains auteurs, la ligature tubaire est une option à envisager lors de la greffe^{8,10}.

Dans la littérature, on observe que ~ 35 % des grossesses ne progressent pas au-delà du premier trimestre, ceci étant le résultat d'avortements soit spontanés (~ 15 %, taux similaire à la population générale) soit thérapeutiques et volontaires, plus fréquents que dans la population générale (~ 20 %). Pour les grossesses se poursuivant au delà du premier trimestre, > 90 % se terminent avec succès^{10,11}. Les risques principaux sont, pour la mère : les infections (surtout urinaires), l'hypertension artérielle (HTA) gravidique, la prééclampsie et la progression des dommages rénaux ; pour le fœtus : la prématurité, le petit poids à la naissance et le RCIU^{9,11-13}.

Les recommandations généralement admises pour avoir le meilleur pronostic ont été émises par

J.M. Davison et sont reprises dans le Tableau 1^{2,6,7,14}. L'immunosuppression est maintenue pendant toute la grossesse. Les combinaisons d'agents immunosuppresseurs les plus souvent retrouvées impliquent l'azathioprine (antimétabolite), la ciclosporine (inhibiteur de la calcineurine), la prednisone (glucocorticoïde) et parfois le tacrolimus (inhibiteur de la calcineurine). Les données de la littérature concernant ces médicaments potentiellement tératogènes montrent que le nombre d'anomalies congénitales observé chez les enfants des mères greffées ne diffère pas de celui observé dans la population générale. Cependant, elles sont associées à certaines complications telles la prématurité, les infections, la prééclampsie, le RCIU et le petit poids de naissance^{9,12,15,16}. En raison du passage de ces drogues dans le lait maternel, l'allaitement maternel est déconseillé^{2,10,12}.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer, de manière contrôlée, les taux de complications obstétricales maternelles (prééclampsie/HTA gravidique, infections, anémie, césarienne) et fœtales (prématurité, RCIU, petit poids de naissance, malformations congénitales et mortalité fœtale) survenant lors de la grossesse de femmes transplantées rénales à l'Hôpital Erasme. Les objectifs secondaires ont été de comparer la fonction rénale avant et après la grossesse chez les patientes greffées et d'observer les complications survenant dans des sous-groupes exposés à certains facteurs de risque.

Tableau 1 : Critères de bon pronostic pour la grossesse après transplantation rénale.

1. Attendre au moins deux ans après la greffe mais ne pas dépasser cinq ans.
2. Etat général compatible avec un bon pronostic obstétrical.
3. Protéinurie absente ou minimale (< 0,5 g/24 h).
4. Pression artérielle ≤ 140/90 mmHg éventuellement sous un traitement antihypertenseur minimal.
5. Pas d'épisode récent ou actuel de rejet aigu ou chronique.
6. Greffon normal aux ultrasons.
7. Fonction rénale stable avec une créatinine sérique < 2 mg/dl.
8. Traitement immunosuppresseur réduit à des niveaux stables de maintenance (prednisone < 15 mg/j, azathioprine ≤ 2 mg/kg/j, ciclosporine ≤ 5 mg/kg/j et tacrolimus à des niveaux thérapeutiques).
9. Le mycophénolate mofetil et le sirolimus sont contre-indiqués et devraient être remplacés 6 semaines avant la conception par l'azathioprine et la ciclosporine respectivement.
10. Le vaccin anti-rubéole devrait être administré avant la transplantation.

METHODES

Type d'étude

Il s'agit d'une étude cas-témoin rétrospective portant sur les données de 18 grossesses provenant de 14 patientes transplantées rénales ayant accouché, au-delà de 20 semaines de gestation, à l'Hôpital Erasme entre 1990 et 2003. Quatre femmes ont eu deux grossesses après leur greffe. Chaque cas a été apparié à deux contrôles pour l'âge (± 2 ans), pour la gestité ainsi que pour la parité. Ces contrôles avaient

une fonction rénale normale et ont été choisis chronologiquement et de manière consécutive à leur cas dans le registre des accouchements de la maternité. Cet appariement permet de rendre les groupes comparables vis-à-vis de ces facteurs confondants potentiels qui influencent les taux de prééclampsie et d'HTA gravidique, de RCIU, de prématurité, de césarienne et de mortalité maternelle et périnatale^{17,18}.

Données

Les informations étudiées proviennent de la base de données obstétricales et médicales de l'Hôpital Erasme et concernent : l'âge maternel lors des dernières règles ; l'intervalle de temps entre la transplantation et la date des dernières règles ; le type d'allogreffe (donneur vivant ou rein de cadavre) ; la présence d'une hypertension artérielle ou de toute autre pathologie chronique au moment de la conception ; le traitement immunosuppresseur ; la maladie rénale initiale ; la fonction rénale avant, pendant et après la grossesse (approchée selon les dosages de créatinine sérique) ; l'âge gestationnel (calculé selon les données menstruelles et échographiques) ; le poids de naissance ; le mode de présentation du fœtus ; le type d'allaitement ; le sexe du bébé et enfin les complications obstétricales maternelles et fœtales.

Les données concernant les complications obstétricales maternelles incluent le nombre de prééclampsies (définies comme une hypertension artérielle - c'est-à-dire une pression artérielle $\geq 140/90$ mmHg - survenant après 20 semaines d'aménorrhée et accompagnée d'une protéinurie > 300 mg/24 h), d'hypertensions gravidiques, de rejets du greffon (diagnostic histologique), d'infections maternelles (les infections urinaires ayant été diagnostiquées sur base de la culture des urines), de menaces d'accouchements prématurés (≥ 5 contractions/30 minutes avec modification du col au toucher vaginal ou à l'échographie) et d'anémies (hémoglobine < 10 mg/dl) ainsi que le mode d'accouchement.

Les données concernant les complications fœtales incluent la prématurité (< 37 semaines de gestation), la présence d'un petit poids (< 2.500 g à la naissance), d'un RCIU (biométrie fœtale $<$ percentile 10 pour l'âge gestationnel) et de malformations congénitales, les paramètres évaluant l'état de santé à la naissance (le score d'Apgar à 1 et 5 minutes et la clarté du liquide amniotique ; les données relatives au pH à la naissance n'ont pas pu être étudiées par manque d'information dans la base de données), la survenue d'un sepsis néonatal et les taux de mortalité périnatale, néonatale et infantile.

Six sous-groupes de patientes greffées ont fait l'objet d'analyses séparées : les patientes n'ayant pas observé le délai recommandé entre la greffe et la grossesse (soit < 2 ans, soit > 5 ans), celles qui avaient une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl lors de la conception,

les hypertendues chroniques (contrôlées et non contrôlées), les patientes étant tombées 2 fois enceintes après la transplantation et celles dont le rein provenait d'un donneur vivant.

Les données ont été analysées à l'aide du programme STATA sur Windows XP. Le test du Chi² a été appliqué pour analyser les variables discrètes. Pour les variables continues, c'est la régression logistique conditionnelle qui a été utilisée. Une valeur de $p < 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS (Tableaux 2, 3, 4 et 5)

Caractéristiques générales

Les pathologies rénales qui ont amené les patientes en insuffisance rénale terminale sont reprises dans le Tableau 2. Douze patientes ont reçu un rein de cadavre (89 %) et deux un rein de donneur vivant (11 %). Toutes les patientes greffées ont continué à recevoir leur thérapie immunosuppressive pendant la grossesse. Celle-ci consistait en : ciclosporine, azathioprine et prednisone pour 11 patientes (61,1 %), ciclosporine et prednisone pour 3 patientes (16,7 %), azathioprine, tacrolimus et prednisone pour 2 patientes (11,1 %), tacrolimus et prednisone pour une patiente (5,5 %), et azathioprine et prednisone pour une patiente (5,5 %).

L'âge moyen des femmes transplantées rénales lors de la date des dernières règles était de $32,7 \pm 4,8$ ans (de 25 à 41 ans) contre $32,2 \pm 4,6$ ans (de 24 à 41 ans) pour les non transplantées (différence non significative). Treize des 18 (72 %) grossesses sont survenues chez des patientes nullipares. L'intervalle moyen entre la transplantation et la conception était de $5 \pm 3,2$ ans (de 1 à 11,6 ans avec une médiane de 4,2 ans). Trois femmes (17 %) ont eu leur grossesse endéans les 2 ans suivant la greffe, et 6 autres (33 %) ont attendu plus de 5 ans. Lors de la conception, parmi les greffées, 10 femmes (55,5 %) étaient normotendues, 7 (38,9 %) présentaient une hypertension contrôlée par une thérapie antihypertensive (5 par bêtabloquants et 2 par antagonistes calciques) et une (5,5 %) souffrait d'une hypertension non contrôlée, traitée par méthyldopa. A partir de 1995, toutes les patientes greffées (16 patientes sur 18) ont reçu 100 mg/j d'aspirine, de 12 à 34 semaines de grossesse.

Dans le groupe des cas, le taux moyen de créatinine sérique était de $1,22 \pm 0,34$ mg/dl (de 0,6 à 2,1 mg/dl) lors des dernières menstruations, de $1,24 \pm 0,30$ mg/dl (de 0,9 à 2,1 mg/dl) pendant la grossesse et de $1,31 \pm 0,37$ mg/dl (de 0,8 à 2,3 mg/dl) un an après l'accouchement. Les taux avant et après la grossesse ne différaient pas de manière significative. Quatre mères (22 %) ont débuté leur grossesse avec une créatinine sérique $\geq 1,5$ mg/dl. L'âge gestationnel moyen lors de l'accouchement était de $35,8 \pm 3$ semaines (de 28 à 39 semaines) chez les cas et de $39,1 \pm 2,2$ semaines (de 31 à 42 semaines) chez les contrôles. Le poids moyen des enfants des mères

transplantées était de 2.406 ± 699 g (de 640 à 3.650 g) contre 3.226 ± 594 g (de 1.320 à 4.140 g) chez les non-greffées. Ces deux différences sont statistiquement significatives. Le taux d'allaitement maternel était de 11 % chez les cas et de 86 % chez les témoins. Un tiers des grossesses parmi les cas sont survenues chez des patientes porteuses d'une hépatite C, ce qui était significativement différent de la population témoin.

Aucune patiente transplantée n'est décédée pendant un suivi de 1 à 13 ans (médiane de 5 ans) après l'accouchement.

Complications obstétricales maternelles

Dans le groupe des greffées rénales, 3 grossesses (17 %) ont été compliquées de prééclampsie et 1 d'hypertension gravidique (5 %), avec un taux global de 22 % pour ces deux complications, contre 11 % chez les témoins, ce qui n'est pas significativement différent. La moitié des patientes transplantées a fait au moins une infection durant la grossesse, alors que le taux retrouvé chez les témoins était de 11 % ($p < 0.05$). La majorité de ces infections étaient urinaires, tant chez les témoins (100 %) que chez les cas (78 %). Pour le reste, il s'agissait d'une gastro-entérite, d'un virage sérologique pour la toxoplasmose à 27 semaines d'aménorrhée traité par rovamycine et d'un zona thoracique à 32 semaines d'aménorrhée traité par aciclovir. Une anémie a été diagnostiquée chez 5 patientes greffées (28 %) et chez une patiente (3 %) non greffée ($p < 0.05$). Quant au taux de menace

Tableau 2 : Etiologies de l'insuffisance rénale terminale (n = 14).

Glomérulonéphrites chroniques	7
Maladies de Berger	2
Glomérulonéphrites membrano-prolifératives de type 1	2
Glomérulonéphrite membrano-proliférative de type 2	1
Glomérulonéphrite post-streptococcique	1
Néphropathie diabétique (type 1)	1
Néphrites tubulo-interstitielles chroniques	4
Néphropathies de reflux/pyélonéphrites récidivantes	2
Sarcoïdose	1
Néphropathie toxique	1
Néphropathies d'étiologie indéterminée	3

Tableau 3 : Caractéristiques générales.

	Greffées (n = 18)	Non greffées (n = 36)	P value
Age moyen (années)	32,7	32,2	NS
Gestité (médiane) [étendue]	2 [1-5]	2 [1-5]	NS
Parité (médiane) [étendue]	0 [0-1]	0 [0-1]	NS
Age gestationnel moyen (semaines)	35,8	39,1	< 0.005
Poids de naissance moyen (g)	2.406	3.226	< 0.01
Sexe masculin (%)	61	39	NS
Présentation sommet (%)	76	92	NS
Allaitement maternel (%)	11	86	< 0.001
Grossesse HBV+ (%)	6	3	NS
Grossesse HCV+ (%)	33	6	< 0.05

NS : statistiquement non significatif.

Tableau 4 : Complications maternelles et fœtales.

	Greffées (n = 18)	Non greffées (n = 36)	P value
Complications obstétricales maternelles	100 %	31 %	< 0.001
Prééclampsie/HTA gravidique (%)	22	11	NS
Infection (%)	50	11	< 0.05
Infection urinaire (%)	39	11	< 0.05
Anémie (%)	28	3	< 0.05
MAP (%)	17	6	NS
Césarienne (%)	72	14	< 0.001
Complications fœtales	61 %	25 %	< 0.05
Apgar à 1 min. (médiane) [étendue]	9 [5-10]	9,25 [6-10]	NS
Apgar à 5 min. (médiane) [étendue]	10 [8-10]	10 [7-10]	NS
LAC (%)	88	81	NS
Prématurité (%)	44	8	< 0.05
PPN (%)	50	8	< 0.05
RCIU (%)	39	3	< 0.001
Malformation congénitale (%)	11	6	NS
Sepsis néonatal (%)	0	3	NS
Mortalités périnatale et néonatale (%)	0	0	NS
Mortalité infantile (%)	6	0	NS

NS : statistiquement non significatif ; MAP : menace d'accouchement prématuré ; LAC : liquide amniotique clair ; PPN : petit poids de naissance ; RCIU : retard de croissance intra-utérin.

Tableau 5 : Analyses en sous-groupes.

	Prématurité	RCIU	Petit poids ¹	Prééclampsie/ HTA gravidique	Césarienne
< 2 ans greffe-conception (n = 3)	3/3	1/3	3/3	2/3	3/3
> 5 ans greffe-conception (n = 6)	2/6	2/6	2/6	2/6	5/6
Créatinine ≥ 1,5 mg/dl ² (n = 4)	1/4	2/4	1/4	1/4	3/4
Donneur vivant (n = 2)	2/2	2/2	2/2	0/2	2/2
HTA contrôlée ³ (n = 7)	4/7	5/7	5/7	2/7	5/7
HTA non contrôlée ⁴ (n = 1)	0/1	0/1	0/1	1/1	1/1
Seconde grossesse (n = 4)	2/4	2/4	2/4	1/4	3/4

¹à la naissance ; ^{2,3,4}au moment des dernières règles.

d'accouchement prématuré, il n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Enfin, 72 % des femmes transplantées ont eu une césarienne alors que ce taux était de 14 % chez les témoins ($p < 0.01$). Les indications chez les cas étaient les suivantes : 4 pour siège, 2 pour dyscinésie, 2 pour RCIU, 1 pour prééclampsie, 1 pour décollement placentaire et 1 pour raison indéterminée. Un lâchage de paroi est venu compliquer la césarienne d'une patiente après que les fils de suture aient été retirés. Aucun rejet n'a été diagnostiqué pendant la grossesse et ce jusqu'à un an *post-partum*.

Complications fœtales

L'Apgar moyen à 1 minute et à 5 minutes, le mode de présentation ainsi que la clarté du liquide amniotique lors de l'accouchement ne différaient pas significativement entre les deux groupes. Huit bébés (44 %) sont nés prématurément dans le groupe des patientes transplantées alors que le taux de prématurité chez les témoins était de 8 %. Par ailleurs, la moitié des nouveau-nés de mères greffées avaient un petit poids de naissance, et 39 % ont présenté un retard de croissance intra-utérin, contre 8 % et 3 % respectivement chez les témoins. Ces trois complications montrent une différence statistiquement significative. Deux bébés (11 %) avaient une malformation congénitale dans le groupe des cas, 2 dans le groupe des témoins (6 %), ce qui n'en fait pas non plus une différence significative. Ces malformations consistaient en un reflux vésico-urétéral bilatéral et une duplication rénale droite avec reflux vésico-urétéral bilatéral, chez les fœtus de patientes qui étaient sous prednisone, azathioprine et ciclosporine. Enfin, un bébé d'une mère transplantée est décédé, tandis qu'aucun décès n'est survenu chez les bébés des femmes non greffées. Il s'agissait d'une grossesse rentrant en tous points dans les critères de bon pronostic dont le fœtus a présenté au 5^{ème} mois une biométrie altérée à l'échographie. A 7 mois, une dégradation sévère du doppler placentaire avec souffrance fœtale aiguë a été mise en évidence et une césarienne a été réalisée, mettant au monde un bébé de 640 g. Intubé et ventilé, il est décédé après 39 jours.

Analyses des sous-groupes

Parmi les 3 patientes qui n'ont pas attendu 2 ans après la greffe pour avoir leur grossesse, toutes ont

donné naissance à des bébés prématurés par césarienne. Un tiers de celles qui ont attendu plus de 5 ans ont développé des complications hypertensives et ont enfanté des prématurés en retard de croissance. Parmi les 4 patientes qui avaient une créatinine ≥ 1,5 mg/dl lors de la conception, une seule a développé une prééclampsie, et deux d'entre elles ont donné naissance à 1 enfant en RCIU. Aucune dégradation de la fonction rénale ultérieure n'a été objectivée. Les 2 patientes qui avaient bénéficié d'un greffon provenant d'un donneur vivant ont toutes les deux mis au monde des bébés prématurés et en RCIU. Parmi les 7 patientes qui avaient une HTA contrôlée lors des dernières règles, 2 ont développé une prééclampsie et plus de la moitié des bébés sont nés prématurément et en RCIU. La seule patiente qui avait une hypertension non contrôlée au début de sa grossesse a développé une prééclampsie. Les données concernant les 4 femmes ayant eu deux grossesses ne semblent pas différer des valeurs obtenues pour l'ensemble de l'échantillon étudié.

DISCUSSION

La transplantation rénale offre la possibilité aux femmes en insuffisance rénale chronique de donner la vie. Depuis la première de ces grossesses rapportée par Murray en 1963, on sait que, si elles sont souvent couronnées de succès en termes de survie, elles sont associées à des complications fœto-maternelles. Trois critères parmi ceux édictés par Davison semblent être capitaux pour déterminer le devenir de la grossesse des femmes transplantées rénales : le taux de créatinine et la présence d'une HTA lors de la conception, ainsi que l'intervalle de temps entre la greffe et la grossesse^{6,19,20}. 7 grossesses sur les 18 étudiées (38,9 %) présentaient au moins un de ces facteurs de risque, ce qui est semblable aux autres études^{13,21}.

Les infections sont plus fréquentes chez les patients transplantés et particulièrement les infections urinaires chez les greffées rénales enceintes¹¹. Dans la littérature, on estime que 19 à 40 % de ces patientes en développeront une pendant la grossesse^{7,9,13}, ce qui correspond à la situation observée dans cette étude. Cette prédisposition aux infections s'explique par une série de facteurs dont la grossesse elle-même qui affaiblit la réponse immunitaire, les traitements immunodépresseurs, les manipulations opératoires du

système urinaire et la maladie rénale initiale. A ce propos, la distribution de l'étiologie des néphropathies primaires était semblable aux autres études^{7,9,12}. Un tiers des grossesses chez les cas s'accompagnaient d'une hépatite C. Toutefois, diverses études ont montré que dans cette situation, la grossesse et l'accouchement n'étaient grevés d'aucune complication particulière si ce n'est le risque de transmission de l'infection de la mère à l'enfant (cette donnée n'était pas disponible pour être étudiée)^{9,22,23}.

Les taux de prééclampsie et d'hypertension gravidique dans cette population correspondent à ce qui est rapporté dans la littérature, ceux-ci variant de 25 à 40 % selon les études, comparé à ~ 10 % dans la population générale^{7,9,13,24,25}. Par ailleurs, les analyses contrôlées pour l'âge et la parité ne montraient pas de différence significative mais bien une tendance plus élevée chez les cas. Celle-ci pourrait s'expliquer par l'existence d'autres facteurs tels leur pathologie rénale initiale, la présence d'une HTA chronique, des antécédents de prééclampsie, etc.²⁵. Bien qu'il n'existe encore aucune étude démontrant l'efficacité de l'administration prophylactique d'aspirine à faible dose pour la prévention de la prééclampsie chez les greffées rénales, il semble opportun de leur en donner²⁴.

En ce qui concerne la fonction rénale, le consensus actuel est que la grossesse n'a pas d'effet délétère sur la fonction du greffon et sa survie, pour peu que la créatinine sérique soit < 1,5 mg/dl avant la conception, que la pression artérielle soit contrôlée et que l'intervalle de 2 ans soit respecté. Les taux de rejets aigus rapportés dans la littérature sont les mêmes que ceux des femmes greffées non enceintes, variant de 3 à 14 %. Concernant le rejet chronique, l'effet de la grossesse est moins bien connu^{7,10,13,24}. L'absence d'altération de la fonction rénale ou de rejet aigu observée dans cette étude est probablement liée à l'adhérence des patientes aux critères de bon pronostic, ainsi qu'à la prise en charge efficace des infections urinaires. Il est à noter que les diagnostics de prééclampsie et de rejet peuvent être difficiles à poser chez les femmes greffées rénales. En effet, une protéinurie sans signification pathologique est souvent observée chez ces patientes en fin de grossesse¹⁰; de plus, l'association d'une HTA et d'une protéinurie peut tout aussi bien être le résultat d'un rejet que d'une prééclampsie et nécessite, en cas de doute, une ponction-biopsie rénale guidée par échographie²³. Dans notre série, les cas présentaient significativement plus d'anémie que les témoins. Cette complication chez les greffées rénales enceintes est peu discutée dans la littérature, pourtant il semblerait que l'érythro-poïèse soit altérée chez ces patientes⁷.

Lors de l'accouchement, la voie vaginale est recommandée mais une césarienne est réalisée dans au moins 50 % des cas (72 % dans cette série). Cette dernière ne devrait être effectuée que pour des raisons strictement obstétricales, et c'est ce que l'on observe dans notre étude. En effet, malgré sa localisation pelvienne, le transplant ne constitue pas un obstacle

au passage du bébé et la voie basse ne cause pas de traumatisme au transplant. La césarienne peut être rendue difficile en raison des interventions chirurgicales préalables. Par ailleurs, il faut être vigilant à ne pas léser le greffon et l'uretère lors de l'incision (une médiane de préférence) et par après, à ne pas retirer trop tôt les fils afin d'éviter les lâchages de plaie dans un contexte de corticothérapie^{11,14,21,23}.

Le taux élevé de prématurité que l'on retrouve chez les enfants des greffées rénales (40 à 60 % selon les études, soit entre 5 et 10 fois plus que dans la population générale^{7,9,13,19,24}, cette série ne faisant pas exception) s'explique de différentes manières. L'accouchement peut être provoqué prématurément en cas de complications maternelles comme la prééclampsie, l'HTA gravidique et l'altération de la fonction rénale ou de complications fœtales comme le RCIU (éventuellement accompagné de souffrance fœtale chronique) parfois induit par certains traitements hypotenseurs ; le taux élevé d'infections chez ces patientes peut également rendre compte d'une incidence plus élevée de prématurité spontanée. Par ailleurs, l'usage sur le long terme d'une corticothérapie favorise la rupture prématurée des membranes^{9,19-21}. Cette étude confirme que les bébés des mères greffées naissent plus souvent avec un petit poids comparativement aux témoins, les taux avancés dans la littérature variant de 5 à 45 %. Ceci s'explique par la prématurité et le RCIU, mais aussi par les traitements immunosuppresseurs et hypotenseurs^{7,9,19,20,24}. On sait que les risques pour le nouveau-né sont inversement corrélés à l'âge gestationnel et au poids de naissance, toutefois la plupart des enfants de mères greffées naissent assez proches du terme¹³. Une complication majeure de la grossesse chez les patientes greffées rénales est le développement d'un RCIU chez le fœtus. Cette série le confirme et correspond à un taux identique à celui retrouvé dans la littérature (20-35 %) ^{7,9,13,19}. Les traitements hypotenseurs et immunosuppresseurs, la maladie rénale initiale, les complications hypertensives, par leur effet sur la vascularisation du placenta, et l'anémie sévère en sont les principaux responsables^{9,18,21}.

Nos données témoignent du fait que le taux de malformation congénitale n'est pas différent de celui de la population générale. De plus, aucune anomalie congénitale systématique associée au traitement immunosuppresseur ne semble se dégager. Cependant, les deux malformations observées concernaient les voies urinaires, ce qui va dans le même sens que l'étude de Willis¹² dans laquelle le taux de malformations urinaires observé à l'échographie chez des enfants de mères greffées rénales était de 10 % ; constat qu'ils expliquaient par une transmission génétique probable des anomalies urinaires de la mère à l'enfant. Dans ce contexte, les maladies rénales respectives des deux mères étaient une néphropathie de reflux bilatérale et une glomérulonéphrite membrano-proliférative de type 1. Par ailleurs, au-delà des manifestations évidentes de malformations morphologiques, la possibilité de défauts plus subtils du développement et

de l'immunité de ces enfants reste à étudier^{7,10,12,26}. Enfin, pour ce qui concerne le taux de mortalité néonatale, il varie de 2 à 2,8 % selon les registres européen et américain de transplantations, ce qui est légèrement supérieur (0,58 %) aux taux retrouvés dans la population générale²⁶. Dans notre série, un seul bébé est décédé, et ce en dehors de la période néonatale. Il s'agissait d'un grand prématuré.

Pour les analyses réalisées dans les sous-groupes de cas exposés à certains facteurs de risques potentiels, il est impossible de tirer des conclusions sur de si petits nombres de patientes. Toutefois, les facteurs prédictifs d'un mauvais pronostic semblent se vérifier en ce qui concerne le délai de 2 ans entre la greffe et la grossesse et l'existence d'une hypertension artérielle à la conception. Cette période de 2 ans permet la récupération de la chirurgie ainsi que la stabilisation de la fonction rénale et des traitements immunosuppresseurs, ce qui a pour conséquence de diminuer l'ensemble des risques liés à ces grossesses (rejet, prématurité, prééclampsie, RCIU, infections)⁹. La situation des 4 femmes ayant eu 2 grossesses ne diffère pas de celle des cas en général. Ceci rejoint les observations selon lesquelles les grossesses répétées après transplantation rénale ne semblent pas altérer la fonction du greffon ni le développement fœtal²⁷. L'analyse des complications liées au type de traitement immunosuppresseur n'a pas été pertinente. Dans la littérature, la seule différence significative que l'on retrouve entre les divers traitements (ciclosporine, azathioprine, tacrolimus) est que les grossesses sous ciclosporine sont associées à de plus petits poids de naissance, mais sans augmentation de la morbidité et mortalité néonatale^{13,16}. Les effets de nouveaux agents tel le mycophénolate mofétil (inhibiteur de la synthèse des purines) pendant la grossesse ne sont pas encore bien connus à l'heure actuelle et ils ne sont donc pas recommandés^{28,29}.

En conclusion, les résultats obtenus dans notre hôpital - à savoir des taux plus élevés d'infections à prédominance urinaire, d'anémie, de césarienne, de prématurité, de RCIU et de petit poids de naissance chez des patientes greffées rénales gravides par rapport à une population témoin appariée pour l'âge et la gestité/parité - confirment les données retrouvées dans la littérature. Malgré leur relativement bon pronostic, ces grossesses doivent être considérées comme à haut risque et être planifiées et surveillées par une équipe multidisciplinaire comprenant des obstétriciens, des néphrologues et des pédiatres. Ainsi, en respectant un certain nombre de critères, la plupart de ces grossesses sont bien tolérées même si la majorité des fœtus naissent prématurément. Quelques auteurs insistent sur le fait que l'espérance de vie de ces patientes est réduite et que certaines ne pourront pas élever leur enfant^{7,10}. Enfin, les techniques de procréation médicalement assistée et leurs complications sont peu connues chez ces patientes et restent à investiguer³⁰.

BIBLIOGRAPHIE

- Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Gilstrap LC, Hauth JC, Wenstrom KD : Renal and urinary tract disorders. Williams Obstetrics, USA. International Edition, 21th ed, 2001 : 1265-6
- Lessan-Pezeshki M : Pregnancy after renal transplantation : points to consider. Nephrol Dial Transplantation 2002 ; 17 : 703-7
- Palmer BF : Sexual dysfunction in uremia. J Am Soc Nephrol 1999 ; 10 : 1381-8
- Jones DC, Hayslett JP : Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. N Engl J Med 1996 ; 335 : 226-32
- Hou S : Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. Am J Kidney Dis 1999 ; 33 : 235-52
- Pezeshki M, Taherian AA, Gharavy M, Ledger L : Menstrual characteristics and pregnancy in woman after renal transplantation. Int J Gynecol Obstet 2004 ; 85 : 119-25
- Stratta P, Canavese C, Giacchino F, Mesiano P, Quaglia M, Rosetti M : Pregnancy in kidney transplantation : Satisfactory outcome and harsh realities. J Nephrol 2003 ; 16 : 792-806
- Lessan-Pezeshki M, Ghazizadeh S, Khatami MR *et al* : Fertility and contraceptive issues after kidney transplantation in woman. Transplant Proc 2004 ; 36 : 1405-6
- Byrd P, Donnai R, Gokal L : Outcome of pregnancy following renal transplantation. J Obstet Gynaecol 2000 ; 20 : 15-8
- Davison JM : Pregnancy in renal allograft recipients : problems, prognosis and practicalities. Bailleres Clin Obstet Gynaecol 1994 ; 8 : 501-25
- Legendre C : Transplantation rénale et grossesse. Ann Med Int 1999 ; 5 : 394-6
- Willis FR, Findlay CA, Gorrie MJ, Watson MA, Wilkinson AG, Beattie TJ : Children of renal transplant recipient mothers. J Paediatr Child Health 2000 ; 36 : 230-5
- 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 ; 57 : 502-6
- Davison JM : Dialysis, transplantation and pregnancy. Am J Kidney Dis 1991 ; 17 : 127-32
- Bar J, Stahl B, Hod M, Wittenberg C, Pardo J, Merlob P : Is immunosuppression therapy in renal allograft recipients teratogenic ? A single-center experience. Am J Med Genet 2003 ; 116A : 31-6
- Jain AB, Shapiro R, Scantlebury VP *et al* : Pregnancy after kidney transplantation and kidney-pancreas transplantation under tacrolimus : a single center's experience. Transplantation 2004 ; 77 : 897-902
- van Katwijk C, Peeters LLH : Clinical aspects of pregnancy after the age of 35 years : a review of the literature. Hum Reprod Update 1998 ; 4 : 185-94
- Bernstein PS, Divon MY : Etiologies of Fetal Growth Restriction. Clin Obstet Gynecol 1997 ; 40 : 723-9
- Bar J, Fisch B, Wittenberg C *et al* : Prednisone dosage and pregnancy outcome in renal allograft recipient. Nephrol Dial Transplant 1997 ; 12 : 760-3
- Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA *et al* : Variables affecting birth weight and graft survival in 197 cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. Transplantation 1995 ; 59 : 476-9

21. Thompson BC, Kingdom EJ, Tuck SM, Fernando ON, Sweny P : Pregnancy in renal transplant recipients : the Royal Free Hospital experience. *Q J Med* 2003 ; 96 : 837-44
22. Alric L, Costedoat N, Piette JC, Duffaut M, Cacoub P : Hépatite C et grossesse. *Rev Med Int* 2002 ; 23 : 283-91
23. Berrada R, Bouguerne H, Ettayebi Z *et al* : Transplantation rénale et grossesse. A propos d'un cas. *Ann Urol* 2001 ; 35 : 193-7
24. EBPG - European best practice guidelines for renal transplantation : Section IV : Long-term management of the transplant recipient. *Nephrol Dial Transplant* 2002 ; 17 (Suppl 4) : 50-5
25. Duckitt K, Harrington D : Risk factors for pre-eclampsia at antenatal booking : systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005 ; 330 : 565-72
26. Sgro MD, Barozzino T, Mirghani HM *et al* : Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology* 2002 ; 65 : 5-9
27. Ehrich JH, Loirat C, Davison JM *et al* : Repeated successful pregnancies after kidney transplantation in 102 women. *Nephrol Dial Transplantation* 1996 ; 11 : 1314-7
28. Sivaraman P : Management of pregnancy in transplant recipients. *Transpl Proc* 2004 ; 36 : 1999-2000
29. Le Ray C, Coulomb A, Elefant E, Frydman R, Audibert F : Mycophenolate mofetil in pregnancy after renal transplantation : case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 2004 ; 10 : 1091-4
30. Khalaf Y, Elkington N, Anderson H, Taylor A, Braude P : Ovarian hyperstimulation syndrome and its effect on renal function in a renal transplant patient undergoing IVF treatment. *Hum Reprod* 2000 ; 15 : 1275-7

Correspondance et tirés à part :

Y. DEROOVER
Chaussée d'Alseberg 361
1190 Bruxelles

Travail reçu le 17 février 2006 ; accepté dans sa version définitive le 24 avril 2006.