

COMMUNICATION

Transplantation (rein, foie) et grossesse

MOTS-CLÉS : TRANSPLANTATION RÉNALE. TRANSPLANTATION HÉPATIQUE. FEMMES ENCEINTES

Kidney or liver transplantation and pregnancy

KEY-WORDS (Index medicus): KIDNEY TRANSPLANTATION. LIVER TRANSPLANTATION. PREGNANT WOMEN

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêt en relation avec le contenu de l'article.

François-René PRUVOT *

RÉSUMÉ

La transplantation de rein ou de foie permet de restaurer la fertilité chez les femmes en âge de procréer. Dans la majorité des cas les grossesses sont possibles avec un bon pronostic maternel ou fœtal. Mais le risque de complications comme la pré-éclampsie, la prématurité et un petit poids à la naissance est élevé. Il n'y a en général pas d'impact sur la greffe si la situation avant greffe est stable et dans les limites habituelles du suivi de greffe. Cependant, les femmes greffées ont statistiquement une surmortalité par rapport à la population générale et la morbidité associée à la greffe et son traitement peut empêcher la femme greffée de prendre soin de son enfant dans de bonnes conditions. De telles grossesses, symboles de la qualité de vie retrouvée, doivent être encadrées par une équipe multidisciplinaire.

SUMMARY

Fertility returns quickly after kidney or liver transplantation in women of reproductive age, and most pregnancies are associated with good fetal and maternal outcomes. These pregnancies are nonetheless at a high risk of preterm delivery, preeclampsia, and low birthweight. Pregnancy has no specific impact on the graft if its function is stable prior to conception. Transplanted patients are at higher risk of death than the general population, and morbidity associated with the graft and related treatments may prevent transplanted

* Chirurgie Digestive et Transplantation, Hôpital Huriez — CHU, Boulevard du Pr Leclercq — 59037 Lille Cedex ; e-mail : français-rene.pruvot@chru-lille.fr

Tirés-à-part : Professeur François-René PRUVOT, même adresse

Article reçu le 27 octobre 2013, accepté le 18 novembre 2013

women from caring normally for their children. Pregnancies in transplanted women must be managed by multidisciplinary teams.

GÉNÉRALITÉS

Les patientes greffées retrouvent le plus souvent des cycles menstruels normaux rapidement après la greffe (1 à 2 mois). Lorsqu'une patiente transplantée envisage une grossesse il convient de l'informer sur les conséquences de la grossesse sur le greffon, et des conséquences de la transplantation et surtout des traitements immunosuppresseurs sur la grossesse et en particulier sur le développement fœtal. Une majorité de femmes greffées ne sont pas informées de la possibilité d'une grossesse après greffe [1].

Une grande partie des traitements immunosuppresseurs est néphrotoxique [2]. La protection rénale constitue donc une priorité en particulier chez les patientes à risque d'insuffisance rénale (insuffisance rénale pré-greffe ou péri-opératoire, diabète).

Toutes les molécules habituellement utilisées passent la barrière placentaire. Il est donc recommandé d'ajuster le traitement afin de déterminer les posologies minimales efficaces. Néanmoins, dans la majorité des cas, le traitement immunosuppresseur n'a pas besoin d'être modifié pendant la grossesse. Le taux de rejet aigu n'est pas augmenté pendant la grossesse.

L'accouchement par voie basse est recommandé chez les patientes transplantées.

Cependant, en raison des complications maternelles ou fœtales, le taux de césarienne est augmenté par rapport à la population générale dans la plupart des séries [3, 4].

LA GROSSESSE APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE

La première grossesse rapportée après greffe de rein date de 1958 [1], chez une greffée familiale, et la première après greffe de rein et de pancréas date de 1986 [1].

Pré-requis avant grossesse chez une transplantée rénale

La Société américaine de Néphrologie a émis des recommandations [5] :

- être au moins 2 ans post-greffe ;
- avoir une fonction rénale stable ;
- pas d'épisode de rejet aigu récent ou évolutif ;
- pression artérielle normale ;
- absence de protéinurie ;
- échographie normale du greffon ;
- traitement immunosuppresseur sans MMF ni Sirolimus (ou arrêtés depuis > 6 semaines).

La plupart des données sont issues de registres nationaux [6, 7, 8, 9] (Tableau 1).

Risque fœtal

Selon le registre britannique 50 % des enfants vont naître prématurément, terme moyen 35 semaines, avec un poids < 2 500 g (poids moyen 2 316+/-80 grammes) versus 3 226 en moyenne nationale. Les facteurs prédictifs sont une fonction rénale altérée (> 150 mmol/l) et une HTA traitée. L'ancienneté de la greffe et l'âge de la patiente ne sont pas prédictifs.

L'allaitement est déconseillé sous cyclosporine mais les taux chez l'enfant sont en général indétectables. On considère que ce risque doit être mis en balance avec le bénéfice de l'allaitement maternel pour l'enfant.

Le taux d'avortement spontané est élevé (9-11 % à 15-19 %), surtout si la grossesse survient dans la 1^{re} année post-greffe (→ 47 %-55 % dans une étude Medicare américaine) [2].

Le risque théorique de malformation est élevé [tableau 2]. En pratique le nombre de cas de malformations recensées est faible [10].

Risque maternel

20 % des femmes greffées garderont une altération significative de la fonction rénale après grossesse. L'incidence de la pré-éclampsie est la même que chez une femme insuffisante rénale et proportionnel à l'altération de la fonction rénale. Jusqu'à 70 % des femmes transplantées enceintes ont une HTA qui pré-existe à la grossesse [11].

Le risque de rejet n'est pas augmenté sauf en post-partum où le greffon ne bénéficierait plus du statut immunologique de la grossesse. Il est de 2-4 %.

Les transplantées enceintes ont un risque d'infection urinaire jusqu'à 40 %, ce qui fait préconiser un ECBU mensuel.

Selon les études et les registres, le taux de perte de greffons est de 4 à 14 % dans les deux ans qui suivent la grossesse [12]. Mais, il n'y a pas de différence de survie greffon au long terme, par rapport à une population témoin de transplantées n'ayant pas eu de grossesse [9].

LA GROSSESSE APRÈS TRANSPLANTATION HÉPATIQUE

L'insuffisance hépatocellulaire de la cirrhose entraîne très fréquemment des irrégularités menstruelles et une aménorrhée secondaire est notée chez 30 à 50 % des patientes dans l'année qui précède la TH [13]. Néanmoins, les patientes en âge de procréer retrouvent le plus souvent des cycles menstruels normaux et la possibilité d'envisager une grossesse dans les premiers mois suivants la greffe [14].

Planification et suivi de la grossesse

La plupart des équipes recommande d'attendre un minimum d'une année avant d'envisager une grossesse après TH en raison du risque de complications post-opératoires et de la gestion du traitement immunosuppresseur nécessitant des ajustements thérapeutiques fréquents. Le projet de grossesse doit être accompagné dès que le désir de grossesse est déclaré afin d'instaurer de façon précoce une surveillance spécifique et ce projet ne devrait s'envisager qu'en cas de stabilité de la fonction hépatique et du schéma immunosuppresseur. Le suivi d'une patiente enceinte transplantée hépatique doit être multidisciplinaire associant l'équipe de transplantation, gynécologue-obstétricien et anesthésistes. Cette grossesse doit être considérée comme à haut risque, et justifie un suivi dans une maternité de niveau III. La datation de la grossesse doit être aussi précise que possible. Le suivi devra être bimensuel au cours des 6 premiers mois puis hebdomadaire en l'absence de complication. Cette surveillance, très astreignante, nécessite une coopération totale de la patiente. Elle doit permettre d'éviter ou de dépister précocement les complications maternelles ou fœtales.

Impact de la greffe et du traitement immunosuppresseur sur la grossesse [tableau 3]

Dans la plupart des études, le taux d'avortement spontané n'est pas plus important chez les transplantées que dans la population générale. Quand la grossesse évolue, les complications les plus fréquentes sont l'HTA, la prééclampsie, les infections et la prématurité [15, 16].

- Une HTA est mise en évidence chez 14 à 44 % des patientes contre 4 à 10 % dans la population générale. Vingt à 30 % des patientes vont présenter une prééclampsie. Le traitement de l'HTA et de la prééclampsie ne comporte pas de spécificité par rapport aux patientes non greffées [13, 15].
- Les immunosuppresseurs favorisent les infections bactériennes urinaires et vaginales potentiellement responsables d'infections néo-natales. Le risque infectieux viral est également augmenté chez le fœtus en particulier pour le cytomégalo-virus. Il n'existe pas de données actuellement disponibles sur le risque de transmission du VHC dans la population de femmes transplantées hépatiques.
- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et la prématurité sont les complications fœtales les plus fréquentes (10-55 %). Vingt à 55 % des naissances sont prématurées. L'âge gestationnel moyen de naissance est proche de 36-37 SA. On note un taux de 15 à 20 % de RCIU et 30 % des enfants ont un poids de naissance inférieur à 2 500 g [17, 18].

La plupart des complications fœtales sont liées au traitement immunosuppresseur

Toutes les molécules habituellement utilisées passent la barrière placentaire. Il est recommandé d'ajuster les doses afin de déterminer leurs posologies minimales efficaces. Actuellement, dans la plupart des centres, le schéma immunosuppresseur

standard repose sur l'association d'une molécule à activité anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus) avec un inhibiteur de la synthèse des acides nucléiques (mycophénolate mofetyl) et des corticoïdes. La plupart des traitements immunosuppresseurs sont tératogènes dans l'espèce animale. Cependant, dans la littérature, le taux de malformations fœtales n'apparaît pas significativement augmenté dans l'espèce humaine, aux doses habituellement utilisées. Quelques grossesses sous mycophénolate mofetyl ont été décrites avec quelques cas de malformations fœtales publiés (fente labio-palatine, agénésie du corps calleux, anomalies des oreilles, des doigts). Cette molécule est tératogène chez l'animal et possède une demi-vie longue. Le recul plus faible avec cette molécule amène à la prudence et il est donc recommandé de l'arrêter au moins 6 semaines avant la conception.

Accouchement et allaitement

L'accouchement par voie basse est recommandé chez les patientes transplantées hépatiques [19]. Une antibioprophylaxie est indiquée pendant le travail. En raison des complications maternelles ou fœtales, le taux de césarienne est cependant augmenté par rapport à la population générale dans la plupart des séries (30 à 70 %) [19]. La plupart des traitements immunosuppresseurs passent dans le lait par diffusion passive et leur concentration est liée à la concentration maternelle mais aussi au poids moléculaire de la molécule, à sa liposolubilité et à sa liaison aux protéines plasmatiques. Il n'existe pas de consensus clair sur les risques liés à l'allaitement maternel. Le principe de précaution s'applique donc pour la plupart des molécules et l'allaitement est contre-indiqué par la majorité des auteurs [20, 21].

Impact de la grossesse sur le greffon hépatique

Une cholestase biologique et un prurit clinique sont plus fréquemment constatés par rapport à la population générale. Une cytolyse hépatique est objectivée chez 35 à 40 % des patientes sans conséquences cliniques dans la plupart des cas. En général, le risque de rejet aigu n'est pas augmenté lors de la grossesse vraisemblablement en raison du certain degré de « tolérance immunitaire » constatée en cours de grossesse. Le poids et le terme de naissance sont plus faibles en cas de rejet en cours de grossesse. Dans la plupart des séries, le rejet est traité avec succès en cours de grossesse et aucun cas de perte de greffon n'a été décrit.

CONSIDÉRATIONS ÉTHIQUES

L'aspect particulier de la grossesse déconseillée

Face à une demande d'avis sur une grossesse après greffe, des recommandations (voir *supra*) encadrent ce qui le plus souvent se définit comme une grossesse à risque. Mais, quelle attitude si la grossesse paraît faire courir un risque excessif pour le

greffon ou pour la patiente ? Quels ressorts animent l'équipe de greffe, quels sont ses devoirs, ses limites ? Ce risque est-il clair ? Une patiente greffée peut-elle passer outre l'avis éventuellement défavorable de l'équipe de suivi de greffe ? [22]

1. Droit à l'information, devoir d'informer

Le médecin peut-il imposer sa décision, a-t-il le droit d'interdire à une jeune patiente greffée une grossesse ? Si la question concerne l'autorité médicale, la légitimité et les limites du pouvoir médical, elle concerne également le droit d'information du patient à partir des connaissances et expériences acquises par le médecin.

Du point de vue légal et déontologique, le médecin ne peut pas imposer une telle interdiction.

En revanche, l'information constitue une obligation légale et déontologique, entendu ici l'information sur les risques encourus. C'est la loi du 4 mars 2002 qui érige cette information comme le préalable indispensable au principe du choix éclairé dévolu au patient de l'ensemble des décisions concernant sa santé (pour un patient acteur dans la démarche de soins). Cf. Articles L 1111-2 et L1111-4 du Code de la Santé Publique et Article 35 du Code de déontologie.

2. Risques pour la grossesse et ou pour la greffe — consentement éclairé

Le questionnement s'inscrit dans une situation certitude-incertitude. Il existe des risques maternels et fœtaux statistiquement paramétrés, mais aussi des grossesses inopinées, parfois en situation de sur-risque, qui se terminent bien. L'incertitude n'est pas rare en médecine puisque l'on passe de connaissances à partir de cohortes à des expériences avec des individus. La liberté de choix du malade est d'autant plus déterminante que l'incertitude médicale est grande. Quels risques une équipe de suivi de greffe peut-elle accepter ? Quels risques une patiente greffée est-elle prête à prendre ? Le désir d'une grossesse peut-il intégrer la perte d'un greffon ? En s'engageant dans un processus de soin, une patiente greffée s'est-elle engagée à ne prendre aucun risque ? Il ne s'agit pas ici de demander conseil pour la pratique d'un sport ou la reprise d'une activité professionnelle. Le désir de grossesse correspond fondamentalement à un besoin biologique, un élan, une impulsion vitale. Il y a là une dimension à la fois essentielle et existentielle qui touche le sens et la valeur de la vie. Dans ce contexte, plusieurs acteurs sont impliqués : bien évidemment la patiente, l'équipe de suivi, mais aussi la famille de la patiente, son époux, l'enfant à naître. Les conséquences sont à prendre en compte pour chacun d'entre eux et l'on pourrait parler de responsabilité étendue notamment vis-à-vis de l'enfant à naître.

3. Enjeux du suivi de greffe — confiance

Le questionnement s'inscrit également dans le cadre du suivi d'une patiente, jeune le plus souvent, avec laquelle des liens ont été construits ou se construiront, si bien que l'on peut s'interroger sur la place dans le questionnement de cet attachement et de la

représentation de cette patiente pour l'équipe. Après avoir tenu le discours commun à celui que l'on tient aux malades en suivi de greffes (« vous allez bien, vous pouvez vivre normalement » [23]), l'équipe de greffe est en position de changer le discours dans le fond et la forme, dans sa teneur et sa tonalité (« nous vous déconseillons la grossesse car vous êtes greffée ») ; ce qui vient briser un certain équilibre. Quelle place pour le point de vue de la patiente, d'autant qu'il ne s'agit pas de n'importe quel désir ?

L'équipe médicale est confrontée à une situation ambiguë : se pose le risque de casser la dynamique de stabilisation actuelle de la maladie en s'opposant au projet de la patiente et de remettre une jeune femme devant l'incertitude de sa maladie et finalement de sa propre existence.

CONCLUSION

Une grossesse après greffe de rein ou de foie est un évènement qui symbolise le retour d'une patiente greffée à une qualité de vie exemplaire. Il s'agit aussi d'une grossesse à risque et d'un moment de morbidité possible pour le greffon lui-même. Cette possibilité de procréation des femmes transplantées est bien étudiée par de nombreux rapports et registres qui objectivent le taux de prématurité, de pré-éclampsie, de retards de croissance mais aussi de perturbation de la fonction rénale, de risque de rejet. Ces risques sont dans leur ensemble plus élevés après greffe de rein qu'après greffe de foie. Les immunosuppresseurs ont un risque tératogène théorique et certains doivent être substitués en cas de souhait de grossesse. L'éventualité d'une grossesse chez une transplantée doit être anticipée autant que possible et encadrée au sein d'une prise en charge pluridisciplinaire. Les enjeux éthiques relèvent de la légitimité et des limites du pouvoir médical, de la pérennité de la confiance des patientes greffées envers l'équipe de suivi, et du respect de l'autonomie du patient. La responsabilité de l'équipe de suivi est d'éclairer la patiente autant que possible et, si la décision médicale reste que le danger pourrait être trop important, pour la patiente ou pour l'enfant à naître, cette même responsabilité oblige également, réglementairement, déontologiquement et moralement l'équipe multidisciplinaire, à accompagner la patiente greffée dans ce choix.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] FRENCH V.A., DAVIS J.S., SAYLES H.S. *et al.* — Contraception and Fertility awareness among women with solid organ transplants. *Obstetrics and Gynecology*, 2013, 122, 809-814.
- [2] BROSENS I., PIJNENBORG R., BENAGIANO G. — Risk of obstetrical complications in organ transplant recipients. *Transplantation*, 2013, 96(3), 227-233.

- [3] JOSEPHSON M.A. — Considerations in the management of pregnancy in transplant recipients. *Adv. Chronic Kidney Dis.*, 2007, 14, 156-67.
- [4] BLUME C., SENSOY A., GROSS M.M. *et al.* — A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. *Transplantation*, 2013, 95(1), 222-227.
- [5] MC KAY D.B., JOSEPHSON M.A. — Pregnancy after kidney transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, 3(suppl2), s117.
- [6] COSCIA L.A. — Report from the National transplantation pregnancy registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin. Transpl.*, 2009, 103-122.
- [7] LEVODOPTIS V., CHANG S., McDONALD S. — Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, 20, 2433-2440.
- [8] SIBANDA N., BRIGGS J.D., DAVISON J.M. *et al.* — Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK transplant pregnancy register. *Transplantation*, 2007, 83(10), 1301-1307.
- [9] ARMENTI V.T., CONSTANTINESCU S., MORINETZ M.J. *et al.* — Pregnancy after transplantation. *Transplantation reviews*, 2008, 22, 223-240.
- [10] MCKAY D.B., JOSEPHSON M.A. — Pregnancy in recipients of solid organs-effects on mother and child. *New Engl. J. Med.*, 2006, 354, 1281-1293.
- [11] RICHMAN K., GOHH R. — Pregnancy after renal transplantation: a review of registry and single-center practices and outcomes. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2012, 27, 3428-3434.
- [12] DESHPANDE N.A., JAMES N.T., KUCIRKA L.M., *et al.* — Pregnancy outcomes in kidney-transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Transplant.*, 2011, 11, 2388.
- [13] CANNESON A., BOLESLAWSKI E., DECLERCK N. *et al.* — Vie quotidienne, grossesse, qualité de vie après transplantation hépatique. *Presse Med.*, 2009, 38, 1319-1324.
- [14] MASS K., QUINT E.H., PUNCH M.R. *et al.* — Gynecological and reproductive function after liver transplantation. *Transplantation*, 1996, 62, 476-9.
- [15] DESHPANDE N.A., JAMES N.T., KUCIRKA L.M. *et al.* — Pregnancy outcomes in liver-transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant*, 2012, 18, 621.
- [16] ARMENTI V.T., HERRINE S.K., RADOMSKI J.S. *et al.* — Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transplant.*, 2000, 6, 671-85.
- [17] RAAKOW R., NEUHAUS R., BUSCHER U., SCHMIDT S., RAYES N., GLANEMANN M., *et al.* — Parenthood following liver transplantation. *Transplant Proc.*, 2001, 33, 1450-2.
- [18] LAIFER S.A., GUIDO R.S. — Reproductive function and outcome of pregnancy after liver transplantation in women. *Mayo Clin. Proc.*, 1995, 70, 388-94.
- [19] MILLER J.C., MASTROBATTISTA J.M., KATZ A.R. — Obstetrical and neonatal outcome in pregnancies after liver transplantation. *Am. J. Perinatol.* 2000, 17, 299-302.
- [20] THIRU Y., BATEMAN D.N., COULTHARD M.G. — Successful breast feeding while mother was taking cyclosporin. *BMJ*, 1997, 315, 463.
- [21] NYBERG G., HALJAMAE U., FRISENETTE-FICHIC C. *et al.* — Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation*, 1998, 65, 253-5.
- [22] ESPACE ÉTHIQUE HOSPITALIER ET UNIVERSITAIRE DE LILLE. Avis n° 6. Disponible sur : <http://www.eehu-lille.fr/commissions/commission-consultative/avis-de-la-commission> (consulté le 26 novembre 2013).
- [23] CROWLEY-MATOKA M. — Desperately seeking “ normal ”: the promise and perils of living with kidney transplantation. *Social Science & Medicine*, 2005, 61, 821-831.

TABLEAU 1. — Complications obstétricales après greffe de rein [10]

	<i>Registre américain [6]</i>	<i>Registre australien [7]</i>	<i>Registre britannique [8]</i>
n	709	577	188
Enfants vivants	72-80 %	76.9 %	79 %
prématurité	48-54 %	-	50 %
Poids <2500g	43-48 %	-	54 %
césarienne	42-61 %	-	72 %
Morts-né	1-3 %	-	0
HTA	52-68 %	-	50 %
Pré-éclampsie	28-31 %	27 %	-
Créatinine avant grossesse	106-123 $\mu\text{mol/L}$ *	99 $\mu\text{mol/L}$ **	125 $\mu\text{mol/L}$ **
Créatinine après grossesse	123-141 $\mu\text{mol/L}$ *	109 $\mu\text{mol/L}$ **	129 $\mu\text{mol/L}$ **
Perte de greffon < 2 ans après accouchement	8-11 %	-	6 %

* moyenne ; **médiane

TABLEAU 2. — Risque tératogène des immunosuppresseurs [3, Centre de Référence sur les Agents Tératogènes 2008]

	FDA	Teratogénicité		malformations	Effets indésirables
		animal	homme		
Corticoïde	B	+	-	3,50 %	Rupture Prématurée des Membranes, Insuffisance surrénale aigue du nouveau-né (rare)
Azathioprine	D	+	risque faible		Atrophie thymique, troubles hématologiques
Cyclosporine-	C	+	risque non exclu	4,10 %	hypotrophie, prématurité, HTA, pré-éclampsie, diabète
Tacrolimus	C			5,60 %	
Mycophénolate	C	+	+	26,70 %	Fente labiopalatine, Malformation Face
Sirolimus	C	-	risque non exclu		

FDA: A. absence de risques lors d'études contrôlées. B. absence de preuves pour un risque chez l'homme. C. risques ne pouvant être exclus. D. preuve positive pour l'existence d'un risque.

TABLEAU 3. — Complications obstétricales après greffe d'organes [2, 12, 15]

	<i>Rein</i> [12]	<i>Foie</i> [15]	<i>Population générale</i> *
Grossesses, n	4706	450	
Enfant vivant, %	73.5	76.9	66.7
Fausse couche, %	14.0	15.6	17.1
Avortement, %	9.5	6.2	-
Mort-né, %	2.5	0.9	-
GEU, %	0.6	0.4	-
HTA, %	54.2	27.2	-
Pré-éclampsie, %	27.0	21.9	3.8
Prématurité, %	45.6	39.4	12.5
Poids de naissance, g	2420	2866	3298

* USA