



HAL
open science

**La grossesse au cours des maladies rénales chroniques:
revue de la littérature et étude rétrospective de
quarante cas de grossesse sur l'île de la Réunion entre
1976 et 2001**

Daphné Boyon

► **To cite this version:**

Daphné Boyon. La grossesse au cours des maladies rénales chroniques: revue de la littérature et étude rétrospective de quarante cas de grossesse sur l'île de la Réunion entre 1976 et 2001. Sciences du Vivant [q-bio]. 2004. hal-01733802

HAL Id: hal-01733802

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733802>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

Double

174 527

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ NANCY 1
2004

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N° 58

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Daphné BOYON

Le premier juin 2004



LA GROSSESSE AU COURS DES MALADIES RÉNALES CHRONIQUES

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ÉTUDE RÉTROSPECTIVE
DE QUARANTE CAS DE GROSSESSE SUR L'ÎLE DE LA RÉUNION
ENTRE 1976 ET 2001

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Présidente

Mr le Professeur Pierre LEDERLIN

Juge

Mme le Professeur Patricia BARBARINO-MONNIER

Juge

Mr le Docteur Luc FRIMAT

Juge

Mr le Docteur Bruno BOURGEON

Juge et Directeur de thèse

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 229489 6

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ NANCY 1
2004

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY
N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Daphné BOYON

Le premier juin 2004

LA GROSSESSE AU COURS DES MALADIES RÉNALES CHRONIQUES

REVUE DE LA LITTÉRATURE ET ÉTUDE RÉTROSPECTIVE
DE QUARANTE CAS DE GROSSESSE SUR L'ÎLE DE LA RÉUNION
ENTRE 1976 ET 2001

Examineurs de la thèse :

25 JUIN 2004

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Présidente

Mr le Professeur Pierre LEDERLIN

Juge

Mme le Professeur Patricia BARBARINO-MONNIER

Juge

Mr le Docteur Luc FRIMAT

Juge

Mr le Docteur Bruno BOURGEON

Juge et Directeur de thèse



UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Patrick NETTER

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Hervé VESPIGNANI

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Jacques ROLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT
Philippe CANTON – Bernard LEGRAS – Pierre MATHIEU – Jean-Marie POLU
Antoine RASPILLER – Gilbert THIBAUT – Michel WEBER – Gérard FIEVE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET – Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LÉCOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET – Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Anniek BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET - Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Francis PENIN – Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Bernard NAMOUR – Docteur Marc MERTEN

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur François ALLA

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)

Docteur Pierre GILLOIS

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT
Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT – Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Philippe CANTON – Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Gilbert THIBAUT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIENSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

Remerciements

À NOTRE PRÉSIDENTE DE JURY,
MADAME LE PROFESSEUR MICHÈLE KESSLER,
PROFESSEUR DE NÉPHROLOGIE,
CHEVALIER DANS L'ORDRE DES PALMES ACADÉMIQUES

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites de présider notre jury de thèse.

Nous sommes particulièrement reconnaissants de l'intérêt que vous nous avez porté durant toutes nos études, en suivant notre parcours universitaire au fil des années en tant que tutrice, depuis notre deuxième année de faculté. Vous nous avez également aimablement guidé dans l'élaboration de notre travail.

Nous tenons à rendre hommage à vos compétences professionnelles et humaines.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre plus profond respect.

À NOTRE JURY DE THÈSE,

À MONSIEUR LE PROFESSEUR PIERRE LEDERLIN,
PROFESSEUR DE MÉDECINE INTERNE

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail, qui n'est pas directement en lien avec votre spécialité médicale.

Depuis notre passage en tant qu'externe dans votre service durant notre sixième année d'études, vous êtes resté pour nous un exemple d'humanité au contact des patients.

Nous tenons à saluer respectueusement vos grandes compétences professionnelles et humaines.

Veillez trouver ici l'expression de notre reconnaissance et de notre vive admiration.

À MADAME LE PROFESSEUR PATRICIA BARBARINO-MONNIER,
PROFESSEUR DE GYNÉCOLOGIE ET OBSTÉTRIQUE

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail. Nous sommes sensibles à l'intérêt que vous portez à ce sujet sur la grossesse au cours des maladies rénales chroniques. Nous vous remercions pour la qualité de l'enseignement reçu durant nos études.

Recevez nos plus sincères remerciements.

À MONSIEUR LE DOCTEUR LUC FRIMAT,
PRATICIEN HOSPITALIER,
SERVICE DE NÉPHROLOGIE

Nous vous sommes reconnaissants d'accepter de juger notre travail qui n'est pas celui d'un néphrologue, mais plus simplement celui d'un médecin généraliste qui s'est intéressé à la néphrologie et aux possibilités de donner la vie chez les femmes porteuses d'une maladie rénale chronique. Nous sommes touchés de l'intérêt que vous portez à ce sujet.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude.

A MON DIRECTEUR DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR BRUNO BOURGEON,
PRATICIEN HOSPITALIER,
CHEF DU SERVICE DE NÉPHROLOGIE - HÉMODIALYSE,
CENTRE HOSPITALIER DÉPARTEMENTAL FÉLIX GUYON,
SAINT-DENIS DE LA RÉUNION

Vous m'avez accueilli au sein de votre service à la Réunion de novembre 2000 à avril 2001. A vos côtés, j'ai appris à mieux connaître la néphrologie et la transplantation rénale, et surtout toute l'originalité de l'île de la Réunion dans ce domaine. Vous m'avez très vite accordé votre confiance dans la gestion des dossiers cliniques au sein de votre service, ainsi que dans la réalisation d'actes techniques, et je vous en remercie vivement.

Suite à la naissance d'un enfant d'une jeune dialysée créole durant mon stage, vous m'avez proposé ce thème de travail dans lequel je me suis d'emblée sentie impliquée. Puis vous m'avez guidée dans mes recherches et mes analyses, sur place puis par le biais d'internet après mon retour en métropole. J'ai pu à de nombreuses reprises apprécier l'étendue de vos connaissances ainsi que vos grandes compétences professionnelles. Lors de notre travail en commun au sein du service ou pour ma thèse, je n'ai jamais pu douter de la franchise (parfois redoutable!) de vos avis et de vos remarques, et je vous en remercie sincèrement.

Je regrette que vous ne puissiez être présent à la soutenance de ma thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

Je remercie également tous ceux qui ont contribué à l'élaboration de ce travail :

Les Docteurs Paul FINIELZ, Robert GÉNIN, Hafsa ATCHIA, Reechad NOOR-DALY, José GUISERIX, néphrologues à la Réunion qui m'ont aidé à recenser les grossesses concernées par mon étude, m'ont permis d'accéder aux dossiers, et qui ont toujours aimablement répondu à mes questions,

Les Docteurs Eric ORVAIN, Fabrice CUILIER, Thierry ABOSSOLO et Patrick DANCOISNE, gynécologues-obstétriciens au CHD Félix Guyon, aux côtés desquels j'ai eu la chance de travailler durant un semestre, et qui m'ont renseignée sur le suivi et la prise en charge des complications des grossesses de mon étude,

Le Docteur Corinne RICARD, responsable du laboratoire de typage HLA de Saint Denis de la Réunion, qui m'a permis d'accéder aux dossiers de son service,

Le Docteur Susan HOU, du département de néphrologie du *Loyola University Medical Center of Chicago*, qui m'a procuré certains de ses nombreux articles sur le sujet par le biais d'internet. J'ai été très touchée par la simplicité de son contact et par sa disponibilité, et je l'en remercie vivement,

Les secrétaires médicales des services de néphrologie-hémodialyse et gynécologie-obstétrique du CHD Félix Guyon, compétentes et dévouées, avec une mention toute particulière pour Daisy RODOT en hémodialyse. Elles m'ont été d'une aide très précieuse dans le recensement des cas de l'étude personnelle, et dans la recherche (quasi-paléontologique parfois!) des dossiers en vue du recueil de données,

Toutes les femmes de mon étude, en particulier celles que j'ai pu rencontrer et qui ont accepté de me confier leurs expériences. Elles m'ont montré que la vie peut être plus forte que tout, et rappelé qu'il faut garder espoir, en particulier celui de devenir mère, même en présence de la maladie,

Madame Yvanie CAILLÉ, jeune femme transplantée rénale, pour les informations et les expériences recueillies sur son site internet (<http://www.renaloo.com>), et sa collaboration pour la mise en ligne d'informations pratiques sur la grossesse au cours des maladies rénales chroniques, à destination des nombreuses femmes concernées et très demandeuses. Grâce à elle, mon travail aura une utilité modeste mais concrète auprès de quelques patientes, ce qui a toujours été l'un de mes objectifs.

Enfin, je tiens à remercier de tout cœur :

Hervé, ami de longue date et informaticien hors pair, pour son aide technique très précieuse et le temps consacré à la mise en forme de ce document,

Magali, Alexandra et Nathalie, qui ont relu mon travail et m'ont permis de l'améliorer grâce à leurs remarques avisées et leurs critiques constructives, et qui ne manquent jamais de m'encourager en toute situation,

Bérénice, ma sœur aînée, pour son affection, ses encouragements, et son soutien sans faille sur lequel je sais pouvoir toujours compter,

Marie-Thérèse, ma belle-maman, un modèle de gentillesse et de dévouement, à qui je dois parmi tellement d'autres choses, d'avoir gardé fréquemment nos enfants pour me permettre de disposer de davantage de temps pour rédiger ce travail. Je la remercie infiniment, et lui redis ici tout mon respect et toute mon affection,

Stéphane, mon mari, qui est une présence et un soutien inconditionnel de chaque instant depuis de nombreuses années et pour très longtemps encore. Je le remercie de m'avoir encouragée et soutenue tout au long de l'élaboration de ce travail. Je le remercie de partager avec moi les joies comme les moments difficiles. Je le remercie simplement d'être là, à mes côtés,

Ethel et Louve, nos deux filles, qui malgré leur très jeune âge ont compris qu'il fallait par moment « laisser Maman rédiger sa thèse » au lieu de jouer avec elle ! Je les remercie de leur patience et de leur compréhension d'enfants, et je les embrasse tendrement.

Enfin, je ne sais exactement à qui adresser ce dernier remerciement, pourtant peut-être le plus essentiel... À la Providence ?

Je lui adresse en tout cas ma plus profonde et sincère reconnaissance pour m'avoir insufflé, dès mon plus jeune âge, cette véritable vocation médicale qui m'anime, et qui j'espère ne me quittera jamais.

Quel métier unique et formidable ! Encore mille mercis...

*À Stéphane, Ethel et Louve.
Vous êtes mes raisons de vivre et d'avancer...*

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

Abréviations	1
Introduction	3
Partie I Revue de la littérature	5
Chapitre 1 Physiologie de la grossesse normale. Conséquences rénales	6
1.1 Modifications anatomiques du rein et des voies génito-urinaires	6
1.2 Modifications hémodynamiques	7
1.2.1 Hémodynamique générale	7
1.2.2 Hémodynamique rénale	8
1.2.3 Conséquences de ces modifications	9
1.3 Modifications hydro-électrolytiques	10
1.3.1 Régulation des volumes et des espaces liquidiens	10
1.3.2 Balance électrolytique	10
1.4 Modifications hématologiques	11
Chapitre 2 Grossesse et insuffisance rénale chronique	14
2.1 Insuffisance rénale chronique et conception	14
2.1.1 Perturbations de l'axe gonadotrope	14
2.1.2 Troubles de la fonction sexuelle chez l'IRC	15
2.1.3 Fertilité de la femme insuffisante rénale chronique	16
2.1.4 Traitements proposés	17
2.1.5 La contraception de l'IRC	17
2.2 Influence de la grossesse sur la néphropathie maternelle	18
2.2.1 Influence de la grossesse sur la protéinurie et la pression artérielle	18

2.2.2	Influence de la grossesse en cas d'insuffisance rénale légère	19
2.2.3	En cas d'insuffisance rénale modérée	20
2.2.4	En cas d'insuffisance rénale sévère	20
2.2.5	Variations évolutives en fonction du type de néphropathie initiale	21
2.2.6	Cas particulier de la néphropathie diabétique	21
2.2.7	Cas particulier du lupus érythémateux disséminé	22
2.3	Influence de la maladie rénale sur le déroulement de la grossesse	24
Chapitre 3 Grossesse chez la patiente dialysée chronique		25
3.1	Description des différentes techniques de dialyse	25
3.1.1	L'hémodialyse	26
3.1.2	La dialyse péritonéale	28
3.2	Dialyse et conception	30
3.2.1	Perturbations biologiques	31
3.2.2	Troubles du cycle menstruel en dialyse	31
3.2.3	Hypofertilité des femmes en dialyse	32
3.2.4	Traitements améliorant la fertilité des dialysées	33
3.2.5	Survenue d'une grossesse en dialyse	35
3.3	Stratégies de dialyse et mesures médicales adjuvantes	37
3.3.1	Adaptations techniques spécifiques chez la dialysée enceinte . .	37
3.3.2	Adaptations thérapeutiques adjuvantes	39
3.4	Complications maternelles, obstétricales et pédiatriques	41
3.4.1	Conséquences maternelles	41
3.4.2	Complications obstétricales	43
3.4.3	Modalités d'accouchement	44
3.4.4	Complications fœtales	44
3.4.5	Post-partum	46
Chapitre 4 La grossesse chez la transplantée rénale		48
4.1	La transplantation rénale	48
4.1.1	Court historique	48
4.1.2	Technique chirurgicale de greffe rénale	49
4.1.3	Les immuno-suppresseurs	49
4.2	Transplantation rénale et conception	50
4.2.1	Fertilité de la femme transplantée	50

4.2.2	Contraception	51
4.2.3	Suivi gynécologique de la femme greffée rénale	52
4.2.4	Les conseils pré-conceptionnels à une femme transplantée rénale	52
4.2.5	Choix des immuno-supprimeurs	54
4.2.6	Cas particulier du lupus érythémateux disséminé	57
4.3	La grossesse en transplantation rénale	57
4.3.1	Fréquence de survenue, et issues des grossesses	57
4.3.2	Modalités du suivi maternel à effectuer	58
4.3.3	Influence de la gravidité sur la fonction du greffon	60
4.3.4	Rejets de greffe	61
4.3.5	Surveillance fœtale	62
4.3.6	Complications obstétricales	62
4.3.7	Modalités d'accouchement	63
4.3.8	Conséquences pour les enfants nés d'une mère transplantée rénale	64
4.3.9	Post-partum	66
 Partie II Etude personnelle		67
 Chapitre 1 Introduction		68
 Chapitre 2 Epidémiologie à la Réunion		70
2.1	Présentation de l'île	70
2.2	Epidémiologie locale	70
2.2.1	Généralités	70
2.2.2	Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale	70
2.2.3	L'IRCT et la transplantation rénale à la Réunion	72
2.2.4	La dialyse à la Réunion	73
2.2.5	L'étude REDIA (Réunion-diabète)	73
2.2.6	Autres particularités réunionnaises	76
2.3	En conclusion	78
 Chapitre 3 Objectifs et modalités de l'étude		79
3.1	Objectifs de l'étude	79
3.2	Matériel et méthode	79
3.2.1	Prise de contact	79

3.2.2	Etude rétrospective, difficultés rencontrées	79
3.2.3	Critères d'inclusion	80
3.2.4	Recueil des données	80
Chapitre 4 Premiers résultats		81
4.1	Taux de réussite	81
4.2	Agés moyens	83
4.3	Néphropathies initiales	83
Chapitre 5 Présentation des dossiers des patientes de l'étude		85
Chapitre 6 Analyse des cas de grossesses en IRC		101
6.1	Remarques générales	101
6.2	Age moyen et taux de réussite	101
6.3	Issues des gestations débutées	102
6.4	Traitements reçus	102
6.5	Complications obstétricales	102
6.6	Complications fœtales	103
6.7	Evolution de la fonction rénale	103
6.8	Conclusion	104
Chapitre 7 Analyse des cas de grossesses en hémodialyse		105
7.1	Profils des patientes, issues des gestations	105
7.2	Stratégies de dialyse des femmes enceintes	107
7.3	Evolution du poids de base	108
7.4	Incidents survenus en dialyse	108
7.5	Traitements médicamenteux adjuvants	109
7.6	Poursuite de la grossesse	109
7.7	Complications obstétricales	110
7.8	Accouchement	110
7.9	Conséquences fœtales	111
7.10	Suites de couches	112
7.11	Reprise des hémodialyses	112
7.12	Protocole de corticothérapie et surveillance	113
7.13	Conclusion	114

Chapitre 8 Analyse des cas de grossesses chez les transplantées	115
8.1 Présentation générale	115
8.2 Age moyen des mères et issues des gestations	115
8.3 Conception après transplantation rénale	116
8.4 Traitements reçus	117
8.4.1 Traitements divers	117
8.4.2 Traitements immuno-suppresseurs	118
8.5 Survenue et diagnostic de la grossesse	119
8.6 Complications obstétricales	119
8.7 Accouchement	120
8.8 Conséquences fœtales	121
8.9 Post-partum	122
8.10 Grossesse et évolution de la fonction rénale du greffon	123
8.10.1 Fonction rénale respectée	123
8.10.2 Retours en dialyse	124
8.10.3 Dégradation partielle	126
8.11 Conclusion	128
Chapitre 9 Conclusion de l'étude personnelle	129
Partie III Discussion	131
Discussion	132
1 La grossesse en insuffisance rénale chronique	132
2 La grossesse en dialyse	134
3 La grossesse en transplantation rénale	137
Conclusion	141
Bibliographie	143
Annexe	153
Annexe A Formule de Cockcroft	153
Annexe B Modèle de fiche de recueil de données	154

Résumé

159

Abstract

160

Abréviations

ADH : Hormone anti-diurétique,
ASDR : Association pour les soins à domicile à la Réunion,
AURAR : Association des Utilisateurs du Rein Artificiel à la Réunion,
CEC : Circulation extra-corporelle,
CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée,
CMV : Cytomégalovirus,
DFG : Débit de filtration glomérulaire,
DIU : Dispositif intra-utérin,
DOM : Département d'Outre-mer,
DPCA : Dialyse péritonéale continue ambulatoire,
DPCC : Dialyse péritonéale continue cyclique,
DP : Dialyse péritonéale,
DSR : Débit sanguin rénal,
EFG : Etablissement Français des Greffes,
Epo : Erythropoïétine,
FAV : Fistule artério-veineuse,
FCS : Fausse-couche spontanée,
FSH : Hormone folliculo-stimulante,
GEU : Grossesse extra-utérine,
HBPM : Héparine de bas poids moléculaire,
HD : Hémodialyse,
HELLP : Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets,
HLA : Human Lymphocyte Antigen,
HPV : Human Papilloma virus,
HRP : Hématome rétro-placentaire,
HTA : Hypertension artérielle,
IRCT : Insuffisance rénale chronique terminale,
IRC : Insuffisance rénale chronique, insuffisant(e) rénal(e) chronique,

IVG : Interruption volontaire de grossesse,
LEAD : Lupus érythémateux aigu disséminé,
LH : Hormone lutéinisante,
MAP : Menace d'accouchement prématuré,
MFIU : Mort fœtale in utero,
MMF : Mycophénolate mofétil,
NFS : Numération formule sanguine,
NO : Monoxyde d'azote,
OAP : Oedème aigu du poumon,
RCIU : Retard de croissance intra-utérin,
RPM : Rupture prématurée des membranes,
SA : Semaines d'aménorrhée,
TAD : Tension artérielle diastolique,
TAS : Tension artérielle systolique,
TRDV : Transplantation rénale avec rein de donneur vivant,
TR : Transplantation rénale,
UF : Ultra-filtration,
UIV : Urographie intra-veineuse,
rHuEpo : Erythropoïétine recombinante humaine,

Introduction

La prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte d'une pathologie rénale chronique se révèle être un véritable défi pour les néphrologues, les obstétriciens et les néonatalogistes qui interviennent alors en étroite collaboration.

Autrefois exceptionnelle, la grossesse est devenue un évènement presque routinier chez les patientes transplantées rénales. Elle peut se produire assez fréquemment chez les femmes en insuffisance rénale non terminale, et survenir occasionnellement chez les femmes en dialyse.

Les gestations chez ces trois catégories de patientes ont en commun : un moindre taux de réussite par rapport à la population générale, une tension artérielle maternelle difficile à contrôler, une fréquence accrue des complications obstétricales (syndrome vasculaire, éclampsie), ainsi qu'une proportion accrue des complications fœtales parfois sévères (retard de croissance intra-utérin, prématurité, mort fœtale in utero).

Chez les femmes en insuffisance rénale légère à modérée comme chez les transplantées, nous savons que la grossesse peut, dans certains cas, endommager irréversiblement et totalement la fonction rénale et les conduire en dialyse. Pour les greffées, s'ajoute le problème de l'immuno-suppression elle-même (fœto-toxicité de certaines molécules), et des infections opportunistes qui peuvent survenir plus facilement sur un terrain immuno-déprimé. Même s'il persiste des risques maternels et fœtaux dans ces deux groupes, les femmes peuvent actuellement espérer être enceintes puis mener leurs grossesses dans des conditions acceptables, et surtout, avoir le bonheur de donner naissance à un enfant en bonne santé dans un grand nombre de cas.

Par contre, la situation est beaucoup plus précaire pour les dialysées et les insuffisantes rénales sévères et pré-terminales. Le taux de survenue et les chances de réussite de leurs grossesses sont nettement plus faibles, même s'ils sont en augmentation grâce aux progrès médicaux permanents. De plus, la prise en charge technique de la dialysée enceinte est très lourde à subir et à organiser.

La confiance et la collaboration étroite entre la patiente et l'équipe multi-disciplinaire qui la suit participent à la réussite de ces grossesses.

Chacun de ces thèmes sera abordé dans notre travail.

Dans une première partie, nous effectuerons un court rappel des modifications physiologiques induites par l'état de grossesse sur un organisme indemne de toute néphropathie. Puis, grâce à une revue personnelle de la littérature internationale, nous envisagerons successivement les circonstances de survenue, le déroulement, la prise en charge pratique, ainsi que les conséquences maternelles et fœtales de la grossesse, chez les femmes en insuffisance rénale chronique non terminale, chez les dialysées, puis chez les transplantées rénales.

La seconde partie de notre travail fera état de l'épidémiologie tristement originale de l'île de la Réunion concernant certaines pathologies comme le diabète et l'insuffisance rénale, qui atteignent là-bas des prévalences exceptionnelles. Puis nous présenterons les résultats de l'analyse rétrospective personnelle de quarante cas de grossesses observés chez dix-neuf femmes de ce département d'Outre-mer, concernées par des pathologies rénales, et survenues entre 1976 et 2001.

L'un des objectifs de notre travail est d'observer s'il existe, ou de tenter de définir, une réponse pratique adaptée à fournir à des patientes à différents stades de leurs maladies rénales chroniques, qui expriment devant nous le désir d'avoir un enfant.

Nous nous permettons d'insister sur le point suivant : notre travail n'est pas celui d'un néphrologue, mais simplement celui d'un médecin généraliste qui s'est intéressé aux possibilités et aux conditions de transmission de la vie, dans une population particulière de femmes réputées hypofertiles voire infertiles. En effet, la question de pouvoir donner naissance un jour à un enfant reste centrale dans l'esprit des jeunes femmes concernées. Malheureusement, cette préoccupation existentielle reste souvent de l'ordre du non-dit, ou embarrasse les intervenants médicaux non spécialistes (c'est-à-dire la majorité d'entre nous) par manque de réponses éclairées à fournir. C'est pourquoi nous nous proposons de faire le point sur les données actuelles disponibles sur ce sujet sensible et à ne pas négliger.

Première partie
Revue de la littérature

Chapitre 1

Physiologie de la grossesse normale. Conséquences rénales

Au cours de la grossesse normale chez une femme indemne de toute néphropathie, l'adaptation de l'organisme maternel aux besoins et à la présence du fœtus se traduit par de nombreuses modifications au niveau :

- de l'anatomie des voies urinaires
- de l'hémodynamique générale et rénale
- des volumes liquidiens de la mère
- de la composition sanguine maternelle.

C'est ce que nous nous proposons de récapituler dans ce chapitre.

1.1 Modifications anatomiques du rein et des voies génito-urinaires

- Les reins s'accroissent d'environ 1 cm sur leur plus grand axe durant la grossesse. Cette augmentation de volume du rein est probablement liée à la majoration de la perfusion rénale et de l'espace interstitiel.
- On observe une modification de l'équilibre vésico-sphinctérien, caractérisée par une chute de la pression urétrale qui s'aggrave avec l'âge de la grossesse, et une altération de la qualité des tissus susceptibles de la transmettre.
Ceci explique la fréquence de l'incontinence urinaire en fin de grossesse : 30% des femmes en souffrent au neuvième mois.
- Toutefois, la principale modification anatomique est la dilatation des voies urinaires. On constate une augmentation physiologique du volume des calices, des bassinets et des uretères, avec une diminution de leur péristaltisme. Elle est souvent plus marquée à droite. Le mécanisme de cette dilatation urétérale n'est pas connu avec certitude. Elle est vraisemblablement mécanique d'une part, liée à la compression des uretères par l'utérus gravide, en parallèle à une possible diminution du tonus des fibres

musculaires lisses des voies excrétrices, sous influence hormonale.

- La conséquence majeure est une **stase urinaire** dans les cavités excrétrices qui peut favoriser une infection urinaire haute avec risque de *pyélonéphrite*. Ce fait rend nécessaire la recherche systématique d'une bactériurie au cours de la grossesse, car elle est souvent asymptomatique. Généralement, les infections urinaires hautes (uretères, bassins) ont peu de traduction clinique, contrairement aux infections urinaires basses qui se manifestent bruyamment par une dysurie et une pollakiurie.

Leur manifestation initiale est donc très souvent une pyélonéphrite, fébrile, franche, classiquement à droite. Si elle n'est pas diagnostiquée et traitée rapidement, les risques maternels sont majeurs : septicémie avec choc septique (souvent à Gram négatif) voire destruction rénale (pyonéphrose, pyélonéphrite chronique). Les accidents obstétricaux qui en résultent sont eux aussi très graves : mort in utero (en particulier au cours des septicémies), prématurité et hypotrophie fœtale.

1.2 Modifications hémodynamiques

1.2.1 Hémodynamique générale

Augmentation du débit cardiaque

- *Le débit cardiaque maternel augmente de 30 à 50%* au cours du premier trimestre de la grossesse, puis se stabilise jusqu'au terme autour de 6 litres par minute en moyenne. Il compense ainsi l'augmentation nécessaire de flux sanguin au niveau utéro-placentaire et le débit sanguin rénal (noté DSR).
- La fréquence cardiaque augmente de 15 à 20 battements par minute pour atteindre 75 à 95 battements par minute.
- L'augmentation de débit est plus importante en décubitus latéral gauche. Inversement, la position debout peut le diminuer de 25 à 30% en raison de la compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide, ce qui entraîne une diminution substantielle du retour veineux au cœur.
- L'augmentation du débit cardiaque résulte de la modification de deux facteurs importants le déterminant :
 - la précharge est augmentée car la rétention d'eau et de sel lors de la gravidité aboutit à une véritable expansion volémique
 - la post-charge est réduite en raison de la diminution des résistances vasculaires systémiques (dont le mécanisme sera explicité plus loin).
- L'effet direct de la grossesse sur la contractilité ventriculaire reste controversé.
- L'intervention du système nerveux sympathique n'est pas modifiée.

Diminution de la résistance vasculaire, et baisse de la pression artérielle

- *La pression artérielle diminue* typiquement dès les premières semaines de la gestation, d'environ 10 mmHg, *s'abaissant jusqu'à 105/60 mm.Hg en moyenne*, avec des chiffres

toujours inférieurs à 140 mmHg pour la systolique, et 75 mmHg pour la diastolique. Idéalement, sa mesure doit être effectuée en décubitus latéral gauche, les jambes repliées, pour être optimale. A défaut, elle sera réalisée en position assise après quelques minutes de repos, mais en aucun cas debout ni en décubitus dorsal, à cause des phénomènes de compression cave décrits précédemment.

- **Cette baisse de la pression artérielle est induite par une diminution de la résistance vasculaire systémique.**

Les mécanismes de cette vasodilatation sont encore mal connus, mais on sait que la gravité induit une diminution de la réponse vasculaire à l'effet presseur de l'angiotensine II et de la noradrénaline. Le rôle possible d'hormones comme les prostaglandines vasodilatatrices, les œstrogènes et la prolactine dans l'induction de cette vasodilatation n'est pas encore parfaitement établi [Hannedouche, 2000].

On incrimine dans d'autres études [Medline, 1999; Reims, 2000], l'augmentation de la synthèse de prostacyclines et de PGE2, et la diminution de la synthèse d'endothélines.

- **Au cours de la grossesse, il existe aussi une stimulation du système rénine angiotensine** jusqu'à la vingtième semaine, puis un plateau est atteint. On constate alors une augmentation de l'angiotensinogène plasmatique, de la rénine, de l'angiotensine II, et de l'aldostérone plasmatique. Mais, comme on l'a déjà évoqué, la gestation induit une certaine *résistance à l'angiotensine II*, par une possible inefficacité sur ses récepteurs physiologiques.

On n'a pas encore réussi à établir si cette baisse de résistance vasculaire par vasodilatation est médiée ou non par le même facteur que celui à l'origine de l'hypotonie des voies excrétrices.

Expansion volémique

- **La baisse de la pression artérielle est accompagnée par une rétention physiologiquement régulée de 900 à 1000 millimoles de sodium, et de 6 à 8 litres d'eau.** Une partie de ce fluide est nécessaire au fœtus et au placenta, mais il existe une véritable expansion volémique de 30 à 40%, et des œdèmes modérés sont habituellement observés lors de la grossesse, sans caractère pathologique. La répartition de cette eau se fait donc au profit surtout de l'eau extra-cellulaire, du volume plasmatique, et à un moindre degré du volume interstitiel par hypoalbuminémie et diminution de la pression oncotique plasmatique.

1.2.2 Hémodynamique rénale

- Conséquence de l'augmentation du débit cardiaque, le débit sanguin rénal (noté DSR) est lui aussi très accru durant la gestation, ainsi que le débit de filtration glomérulaire (noté DFG). Ils augmentent dans les mêmes proportions.
- L'augmentation du DFG peut être mise en évidence dès le premier mois de la gros-

sesse, et atteint un pic de 40 à 50% au-dessus des valeurs habituelles à la fin du premier trimestre. Le DFG diminue d'environ 20% au cours du troisième trimestre, pour revenir aux valeurs pré-gravidiques dans les trois mois suivant l'accouchement.

- **Le mécanisme de cette augmentation de la filtration glomérulaire au cours de la gestation n'est pas non plus parfaitement établi**, mais a été beaucoup étudié lors d'études expérimentales sur la rate gestante [Jungers and Chauveau, 2000; Medline, 1999].

Le rôle du monoxyde d'azote (noté NO) vasodilatateur a été prouvé, l'inhibition de la production du NO étant associée au développement d'une HTA et d'une pré-éclampsie. Une autre hypothèse [Hannedouche, 2000] fait intervenir l'hormone ovarienne *relaxine*, dont la concentration augmente au cours de la grossesse, un effet médié par l'augmentation parallèle de la gonadotrophine chorionique humaine (notée bétaHCG). Expérimentalement, l'administration chronique de relaxine induit des modifications hémodynamiques rénales similaires à celles de la grossesse, c'est-à-dire une majoration de 20 à 40% du DSR et du DFG.

1.2.3 Conséquences de ces modifications

Baisse de la créatininémie

- L'hyperfiltration glomérulaire aboutit à une réduction de la concentration plasmatique de créatinine à 50-60 $\mu\text{mol/L}$ au cours des deuxième et troisième trimestres de la gestation, pour une valeur moyenne normale de 75 $\mu\text{mol/L}$ avant grossesse. Ainsi, une créatininémie à 75 $\mu\text{mol/L}$, qui serait normale hors grossesse, peut traduire une insuffisance rénale débutante chez une femme enceinte. Cela revient à dire qu'il faut considérer comme pathologique toute créatininémie supérieure à 100 $\mu\text{mol/L}$ chez la femme enceinte.
- De même la clairance de la créatinine qui est augmentée durant la gravidité, doit être considérée comme pathologique si elle devient inférieure à 120 mL/min, pour une femme d'une surface corporelle moyenne de 1,73 m².
- Il est important à noter que la formule de Cockcroft et Gault ¹, qui permet usuellement de calculer la clairance de la créatinine à partir de l'âge, du poids et de la créatininémie des patients, N'EST PAS applicable durant la grossesse du fait de la modification du DFG et de l'expansion du secteur extra-cellulaire. Elle sera néanmoins utilisée parfois dans ce travail à titre comparatif.

Diminution de l'urémie

Le taux d'urée plasmatique diminue dans des proportions encore plus importantes que la créatininémie, d'une part par dilution de l'urée dans un volume hydrique supérieur, d'autre part par augmentation de la synthèse protéique et de la clairance de l'urée.

¹voir formule développée en annexe

Baisse de l'uricémie

L'uricémie baisse au cours de la grossesse par hémodilution simple, et par diminution de la réabsorption tubulaire de l'acide urique. La valeur pronostique d'une augmentation de l'uricémie est considérable dans la mesure où elle témoigne d'une diminution des volumes extra-cellulaires, ayant pour corollaire la baisse de la perfusion fœtale avec ses risques d'atrophie et de mort in utero.

L'hyperuricémie est l'un des paramètres biologiques annonçant la pré-éclampsie.

Protéinurie accrue

L'augmentation de la filtration glomérulaire explique l'augmentation de l'excrétion de certains acides aminés et de certaines protéines. *Le taux normal de protéines dans les urines doit donc être reconsidéré à la hausse : jusqu'à 300 mg/24 heures, voire 500 mg/24 heures, en fonction des publications [Pierre and Bertrand, 2000; Reims, 2000].*

1.3 Modifications hydro-électrolytiques

1.3.1 Régulation des volumes et des espaces liquidiens

L'augmentation physiologique du poids de la future maman pendant la grossesse est de 10 à 12 Kg en moyenne sur les neuf mois. Cette prise de poids est due essentiellement à une rétention de 6 à 8 litres d'eau, dont 4 à 6 litres sont répartis dans l'espace extra-cellulaire.

Cette augmentation du volume extra-cellulaire est régulée, et est à respecter à tout prix. Les œdèmes gravidiques sont physiologiques. Il ne faut en aucun cas tenter de les faire diminuer par un régime désodé ou par un traitement diurétique, car la baisse du volume extra-cellulaire entraînerait une baisse de la perfusion fœtale, fort préjudiciable à l'enfant à naître. D'ailleurs, on constate qu'un apport sodé supplémentaire ne produit pas d'expansion volémique additionnelle.

1.3.2 Balance électrolytique

Alcalose respiratoire chronique (pH voisin de 7,44)

Elle résulte d'une hyperventilation persistante (fréquente chez la femme enceinte), attribuée à la stimulation directe des centres respiratoires par le taux gestationnel accru de progestérone, additionnée à la diminution de réabsorption tubulaire de bicarbonates.

Hyponatrémie

- L'osmolarité plasmatique diminue. La concentration plasmatique de sodium baisse d'environ 5 millimoles/L au cours de la grossesse, une réponse qui représente un ajustement de l'osmostat vers le bas.

- Cette baisse de la natrémie est corrélée de façon forte avec l'augmentation du taux de bétaHCG, qui pourrait agir soit directement, soit par l'intermédiaire de la relaxine, comme on l'a évoqué pour l'augmentation du DFG rénal au paragraphe 1.2.2, page 8.
- Comme nous l'avons mentionné, la correction de cette hyponatrémie est à la fois inutile et vaine. La modification du seuil de l'osmostat implique que la natrémie est régulée pour des valeurs précises qui ne sont pas altérées par les apports d'eau et de sodium. La natrémie réaugmente spontanément pour retrouver ses valeurs pré-gravidiques 1 à 2 mois après l'accouchement.

Fonctions tubulaires modifiées

Les mécanismes de réabsorption tubulaire du glucose diminuent et peuvent être saturés par l'augmentation de la filtration glomérulaire, d'où une diminution du seuil d'excrétion du glucose, et une glycosurie parfois considérable, en l'absence de toute anomalie métabolique glucidique. De plus, on trouve fréquemment du lactose dans les urines des femmes enceintes au cours du troisième trimestre, ainsi que du fructose et d'autres sucres. Cette baisse de réabsorption tubulaire est également observée pour certains acides aminés et pour l'acide urique (cf paragraphe 1.2.3, page 10).

Polyurie liée au diabète insipide gestationnel physiologique

La libération de vasopressinase d'origine placentaire entraîne une augmentation d'environ 400% du catabolisme de l'ADH. Néanmoins, la polyurie est rare au cours de la grossesse car la plupart des femmes augmentent la libération et la synthèse d'ADH de façon à maintenir une activité anti-diurétique suffisante.

Lorsqu'elle survient, elle est généralement transitoire et se résout spontanément dans les semaines suivant l'accouchement.

1.4 Modifications hématologiques

Éléments figurés du sang

Des variations interviennent au niveau de l'hémogramme. On retiendra principalement :

- la baisse de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine aux premier et deuxième trimestres, puis la légère réaugmentation au troisième trimestre et en post-partum.
- le taux de plaquettes légèrement diminué durant toute la grossesse, mais restant dans les limites de la normale.
- le taux de leucocytes croissant pendant les six premiers mois, puis stable ou en baisse au dernier trimestre.

Le tout se normalisera dans les deux mois qui suivent la naissance.

Métabolisme du fer

Le besoin en fer au cours de la gestation est en moyenne de 4 mg par jour, passant de 2,5 mg/j en début de grossesse à 6,6 mg/j au troisième trimestre.

La carence en fer au cours de cette période se fait en 3 étapes :

- on assiste d'abord à une déplétion des stocks de fer, démasquée par une baisse de la ferritinémie. C'est la première valeur biologique perturbée en cas de carence martiale. Inférieure à 12 microg/L, elle correspond à l'absence totale de réserve.
- Puis on peut observer la baisse du fer sérique, et de la capacité de fixation de la transferrine.
- Et enfin seulement, le taux d'hémoglobine diminue.

Une supplémentation en fer est de règle pour toutes les femmes durant le troisième trimestre, afin d'éviter l'anémie.

Métabolisme des folates

La grossesse s'accompagne d'une balance négative des folates, même en l'absence de toute carence nutritionnelle. Alors que l'association carence en folates/petit poids de naissance est à présent démontrée en cas de dénutrition, celle entre anomalie du tube neural et carence en folates péri-conceptionnelle est fortement suspectée.[Pierre and Bertrand, 2000]

Les folates plasmatiques s'abaissent à environ la moitié de leur valeur initiale, passant de 10 microg/L à 4 microg/L au troisième trimestre, mais les taux sont fluctuants.

Une supplémentation en folates peut être proposée dans certains cas, en particulier chez la femme dialysée enceinte.

Coagulation

Elle subit elle aussi des modifications dès le début de la gestation.

Sans entrer trop dans le détail des différents facteurs de coagulation incriminés, **on observe au total un processus favorisant l'action coagulante**, peut-être pour répondre à une demande importante et rapide des facteurs hémostatiques au moment de la délivrance en cas d'hémorragie, mais ces modifications favorisent également la tendance à la coagulation intra-vasculaire disséminée (notée CIVD).

Les facteurs VII, VIII, X, et le fibrinogène sont très augmentés.

Le facteur XI et l'activité fibrinolytique du plasma sont abaissés.

On assiste dans ce domaine aussi à une normalisation des facteurs de la coagulation

après la délivrance.

Voici à présent exposés les phénomènes physiologiques se produisant chez toute femme enceinte à fonction rénale normale.

Chapitre 2

Grossesse et insuffisance rénale chronique

Nous rappelons que l'on définit plusieurs stades d'insuffisance rénale, en fonction de la valeur de la clairance de la créatinine exprimée en millilitres par minute, et calculée selon la formule de Cockcroft développée en annexe (équation A.1 page 153) :

- *L'insuffisance rénale légère ou débutante : clairance de la créatinine comprise entre 60 et 100 ml/min*
- *L'insuffisance rénale modérée : clairance comprise entre 30 et 60 ml/min*
- *L'insuffisance rénale sévère : clairance comprise entre 10 et 30 ml/min*
- *L'insuffisance rénale terminale, nécessitant le recours à la dialyse : clairance inférieure à 10 mL/min.*

2.1 Insuffisance rénale chronique et conception

Nous allons aborder dans cette partie différents points qui se situent « en amont » de la grossesse, en décrivant d'abord les perturbations biologiques (notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope) dues à l'insuffisance rénale chronique (notée IRC), qui sont à l'origine ou concomitantes de la survenue d'importants troubles de la fonction reproductive, et source d'infertilité.

2.1.1 Perturbations de l'axe gonadotrope

- L'insuffisance rénale chronique cause d'importantes perturbations neuro-endocrines marquées notamment par un *dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope* [Handelsman and Dong, 1993]. Les perturbations sont réversibles si une transplantation a lieu, mais en revanche, la dialyse ne les améliore pas systématiquement, voire les aggrave dans certains cas. Cette dysfonction gonadique se manifeste

chez la femme IRC par un retard de puberté (chez la jeune fille), des irrégularités du cycle menstruel, une baisse de la libido, une anovulation, **l'ensemble concourant à une hypofertilité ou à une infertilité.**

- Depuis les années 1980, la principale hypothèse étiologique de ces désordres centraux repose sur **l'hyperprolactinémie** observée chez la plupart des IRC [Hou *et al.*, 1985]. Cette hyperprolactinémie urémique semble elle-même corrélée à une déplétion en zinc plasmatique et érythrocytaire [Caticha *et al.*, 1996]. Depuis, d'autres études [Forêt, 2001] ont montré que c'est davantage le *syndrome urémique* par lui-même, engendré par la néphropathie qui est en cause. On parle même d'*hypogonadisme hypergonadotrope urémique*.

2.1.2 Troubles de la fonction sexuelle chez l'IRC

Il nous paraît nécessaire et intéressant, avant même d'envisager la survenue de la grossesse chez la femme IRC, de parler d'abord de l'importance des troubles des fonctions sexuelles qu'elle présente. C'est un sujet rarement abordé car méconnu, ou laissé volontairement de côté par les soignants et les patientes elles-mêmes.

« Etat des lieux »

- Les troubles de la sexualité se retrouvent dans la majorité des maladies chroniques et ne sont pas l'apanage de l'IRC. Chez la femme, il s'agit principalement de la *diminution de la libido et de la lubrification vaginale* [Palmer, 1999; Binik and Mah, 1994] secondaire à une diminution de l'imprégnation œstrogénique.
- Les résultats d'une enquête sur la qualité de vie effectuée en 1992 [Forêt, 2001] et publiés dans la revue NEPHRON [Laupacis, 1992] révèlent que les patients jugent prioritaire la nécessité d'être « heureux, satisfaits et contents de leur vie privée ». Or la vie sexuelle fait partie intégrante de la vie privée. On peut donc considérer que le problème est réel, et que la demande de prise en charge des troubles sexuels existe de façon implicite.

Cas de l'insuffisance rénale légère à modérée

- Les troubles s'installent progressivement, en parallèle à la détérioration de la fonction rénale, mais sont peu relatés en cas d'insuffisance rénale légère à modérée. Il n'existe pas d'étude épidémiologique portant spécifiquement sur la fonction sexuelle.
- L'activité sexuelle du sujet atteint d'IRC fait pourtant partie des aspects psychologiques et sociaux qui sont évalués par les échelles de qualité de vie. Ces dernières sont nombreuses, mais l'approche de l'activité sexuelle est un item peu retenu par les intéressés eux-mêmes (5,3% des cas) [Laupacis, 1992] et peu mentionné dans les dossiers des patients. On constate une certaine tolérance du couple qui oublie progres-

sivement l'acte sexuel, qui fait pourtant partie de leur vie et qui devrait être maintenu.

- Et enfin, il faut reconnaître qu'il n'est pas aisé de confier ce genre de problèmes à un thérapeute, d'autant plus que la plupart des patients pensent qu'il n'est pas possible d'y remédier.

Cas de l'insuffisance rénale chronique sévère à terminale

Globalement, l'ensemble des études citées s'accorde sur le fait que 70% des patients atteints d'IRCT souffrent de troubles sexuels, ce qui représente une fréquence très élevée. Ils sont de même nature et posent le même problème de dépistage que dans le cas de l'insuffisance rénale légère à modérée.

Etiologies des troubles sexuels de l'insuffisante rénale chronique

L'origine des troubles est pluri-factorielle où s'imbriquent des facteurs somatiques : âge avancé, asthénie, pathologies associées (diabète, atteintes vasculaires), anémie, troubles endocriniens, et des facteurs psychogènes : perte de l'élan vital, incertitude de l'avenir.

2.1.3 Fertilité de la femme insuffisante rénale chronique

La dysfonction ovarienne s'installe parallèlement à la dégradation de la fonction rénale. Comme on l'a vu au début de ce chapitre, les femmes atteintes d'insuffisance rénale sont *hypofertiles voire infertiles*, en raison principalement des changements hormonaux consécutifs à la perturbation de la régulation de l'axe gonadotrope. Ainsi, on observe biologiquement [Schmidt and Holley, 1998; Palmer, 1999] :

- un taux bas d'œstradiol pendant tout le cycle
- un taux anormalement élevé de LH
- un taux de FSH normal ou sensiblement augmenté
- et surtout : l'absence de pic pré-ovulatoire d'œstradiol et de LH, responsable d'une anovulation.

Il en résulte une *irrégularité menstruelle* voire une *aménorrhée* chez ces patientes. De plus, lorsque les cycles existent, ils sont le plus souvent *anovulatoires*.

Toutes ces anomalies et leurs conséquences cliniques sont les mêmes chez la femme insuffisante rénale sévère et chez la dialysée, et seront à ce titre abordées plus en détail dans le chapitre correspondant.

Nous rappellerons aussi que les mécanismes exacts à l'origine de cette dysfonction sexuelle et de cette hypofertilité restent encore peu clarifiés. Peu d'études récentes ou à venir sont menées sur le sujet.

2.1.4 Traitements proposés

- **Progestatifs**

Il est possible de proposer aux femmes la prise de progestatifs : en deuxième partie de cycle pour celles en aménorrhée qui désirent avoir des règles à nouveau, ou en continu durant tout le cycle chez celles qui présentent au contraire des ménorragies qui contribuent à aggraver l'anémie, afin de les mettre artificiellement en aménorrhée.

- **Traitement martial ou par érythropoïétine recombinante humaine (rHuEpo)**

Le contrôle de l'anémie par supplémentation en fer peut également contribuer à restaurer la fertilité en améliorant l'oxygénation tissulaire et en diminuant l'asthénie. Chez les IRC pré-terminales et les dialysées, on a recours aux injections d'érythropoïétine par voie sous-cutanée ou intra-veineuse [Mann, 1999].

- **Œstrogénothérapies locale et générale**

Localement, elle est proposée, ainsi que les lubrifiants pour lutter contre l'atrophie et la sécheresse vaginale, et limiter les dyspareunies. Par voie générale, elle pourrait être prescrite à des patientes ayant des taux circulants d'œstradiol très bas.

- **Bromocriptine.**

Son administration pourrait aider à améliorer la fertilité des patientes hyperprolactinémiques, mais ses effets n'ont pas encore été réellement étudiés dans ce cadre.

- **Testostérone**

Certains auteurs ont suggéré son emploi à des faibles doses, censé accroître le désir sexuel, mais cette thérapeutique n'est qu'exceptionnellement mise en oeuvre du fait d'une toxicité potentielle.

- **Transplantation rénale !**

In fine, soulignons ici encore que le meilleur remède à cette hypofertilité chez l'IRC reste la transplantation rénale, lorsque celle-ci est possible, car elle restaure une homéostasie satisfaisante.

2.1.5 La contraception de l'IRC

Il va de soi que chez la femme insuffisante rénale légère à modérée, ou lorsque l'insuffisance rénale chronique est prise en charge avec succès et précocement, les cycles

menstruels peuvent être ovulatoires. Il ne faut donc surtout pas oublier de proposer un moyen de contraception à la patiente qui ne souhaite pas de grossesse, ou chez qui une gestation mettrait directement en péril la fonction rénale. Ces éléments seront repris plus loin.

2.2 Influence de la grossesse sur la néphropathie maternelle

Si l'on considère les effets de la grossesse sur la maladie rénale, il est important de distinguer d'une part les manifestations cliniques souvent transitoires, et d'autre part l'aggravation possible et irréversible à long terme de la néphropathie.

La protéinurie s'accroît dans environ 50% des cas, et l'hypertension artérielle se déclare ou s'aggrave dans 25% des cas.

Une HTA sévère peut apparaître, pouvant être à l'origine de conséquences maternelles sérieuses pouvant aller jusqu'à la toxémie gravidique, l'accouchement prématuré, voire à la mort fœtale in utero. Une femme porteuse d'un syndrome néphrotique peut voir ses œdèmes s'aggraver notablement durant sa grossesse.

Fort heureusement, ces modifications sont passagères, et la situation rentre dans l'ordre juste après l'accouchement ou dans les semaines qui suivent dans la plupart des cas.

D'une façon générale, les effets de la gestation sur la fonction rénale varient en fonction du degré d'insuffisance rénale au moment de la conception, et de la coexistence éventuelle d'une maladie systémique (diabète, lupus...)

2.2.1 Influence de la grossesse sur la protéinurie et la pression artérielle

Une majoration transitoire et parfois considérable de la protéinurie est fréquente au cours de la grossesse chez les femmes atteintes de maladie rénale. C'est notamment le cas dans les néphropathies glomérulaires où une augmentation significative de la protéinurie est observée dans environ la moitié des cas. Elle est due en majeure partie aux modifications hémodynamiques induites par la grossesse (augmentation du DFG), ce qui explique sa réversibilité après l'accouchement (cf paragraphe 1.2.3, page 10).

Cette anomalie, si elle reste isolée sans élévation de la pression artérielle ni baisse franche de l'albuminémie, est banale et ne doit pas être tenue pour un signe d'aggravation de la maladie sous-jacente.

Par ailleurs, la grossesse par elle-même ne provoque pas de reprise évolutive d'une néphrose lipôidique ou une poussée évolutive d'une glomérulonéphrite chronique primitive : la rechute d'un syndrome néphrotique antérieur en rémission au moment de la conception

n'est habituellement pas observée au cours de la gestation.

La majoration d'une HTA pré-existante, traitée ou non, est observée dans près de 20% des cas. L'apparition d'une HTA (pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mmHg en cours de grossesse est plus rare, observée dans 10 à 20% des cas seulement : l'HTA tend alors soit à persister après l'accouchement, soit à réapparaître quelques années plus tard après un retour temporaire à des chiffres tensionnels normaux.

A long terme, l'installation d'une HTA permanente est plus fréquente chez les patientes ayant présenté une HTA gravidique que chez celles qui étaient restées normotendues au cours des gestations. *La grossesse apparaît ainsi comme révélatrice d'une tendance hypertensive latente, ou comme facteur majorant une HTA déjà établie*, ce fait paraissant particulièrement fréquent au cours de la glomérulonéphrite à Ig A ou maladie de Berger.

Parfois, il est assez difficile de faire la différence entre une maladie rénale ponctuelle liée à la grossesse (toxémie gravidique) et une néphropathie chronique, lorsque ces anomalies sont découvertes en cours de grossesse.

Schématiquement, la constatation avant le sixième mois d'une protéinurie associée ou non à une HTA, aussi bien chez une primipare que chez une multipare, doit faire suspecter l'existence d'une néphropathie sous-jacente, surtout si la majoration de la protéinurie précède celle de l'HTA.

En effet, dans la toxémie gravidique pure l'apparition de l'HTA précède habituellement celle de la protéinurie. De même, toute pré-éclampsie de début précoce suggère la possibilité d'une néphropathie sous-jacente. Enfin, la persistance d'une protéinurie ou d'une HTA au-delà de 3 à 6 mois après la fin de la grossesse suggère aussi vivement l'existence d'une néphropathie pré-existante à la grossesse ou ayant débuté au cours de celle-ci, mais cette information n'est évidemment recueillie qu'a posteriori.

2.2.2 Influence de la grossesse en cas d'insuffisance rénale légère

- Lorsque la créatininémie est normale ou légèrement augmentée, c'est-à-dire *inférieure ou égale à 132 $\mu\text{mol/l}$ (soit 15 mg/l)* au moment de la conception, on observe un déclin irréversible de la fonction rénale dans 0% à 10% des cas [Hou *et al.*, 1985; Rose *et al.*, 2000]. Dans tous les autres cas, l'aggravation n'aura été que transitoire durant la grossesse.
- Une étude française [Jungers and Chaveau, 1997] publiée en 1997 relate le suivi à long terme d'une cohorte de 360 patientes porteuses d'une glomérulonéphrite chronique à fonction rénale sensiblement conservée. *171 d'entre elles ont mené à bien une ou plusieurs grossesses, tandis que 189 autres n'ont pas conçu d'enfants.*

Le suivi à 30 ans de toutes ces femmes ne met en évidence aucune différence significative d'évolution de fonction rénale entre les deux groupes. On note que celles porteuses concomitamment d'une HTA ont été plus enclines à voir leur néphropathie progresser, mais ceci indépendamment de toute gravidité.

2.2.3 En cas d'insuffisance rénale modérée

- Il n'en va pas de même chez les femmes présentant une insuffisance rénale modérée, c'est-à-dire avec une *créatininémie comprise entre 132 et 225 $\mu\text{mol/l}$ (soit 15 à 29 mg/l)*. On constate en général une *amélioration transitoire de la fonction rénale au cours de la première moitié de la grossesse*, due à l'augmentation très importante du débit de filtration glomérulaire qui est jusqu'à 50% plus élevé. Mais *en deuxième partie de grossesse, les taux de créatinine atteignent voire dépassent leur niveau antérieur à la conception.*

- Exemple : Une étude [Jones and Hayslett, 1996] relate le suivi de 76 femmes enceintes ayant une créatininémie moyenne de base (c'est-à-dire au moment de la conception) à 168 $\mu\text{mol/l}$ (soit 19 mg/l).

Au troisième trimestre de la grossesse, leurs taux avaient augmentés en moyenne à 223 $\mu\text{mol/l}$ (soit 25 mg/l). Les instigateurs de l'étude ont observé que parmi ces femmes, celles dont les valeurs de créatininémie se situaient au départ entre 124 et 168 $\mu\text{mol/l}$ (soit entre 14 et 19 mg/l) avaient environ 40% de chance de voir leur néphropathie s'aggraver. Par ailleurs sur cette même étude, 10% des patientes se sont vues précipitées vers une IRC terminale, donc en dialyse chronique.

Le risque d'accélération de la néphropathie était plus élevé (33 contre 2) chez celles dont la créatininémie de départ était supérieure à 177 $\mu\text{mol/l}$ (soit supérieure à 20 mg/l).

- *Le risque de dégradation irréversible de la fonction rénale peut dépasser les 50% chez les patientes présentant de surcroît une HTA non contrôlée.*

2.2.4 En cas d'insuffisance rénale sévère

- Lorsque la *créatininémie de base dépasse 265 $\mu\text{mol/l}$ (soit plus de 30 mg/l)*, la situation n'est plus du tout la même. Car la plupart des patientes à ce stade de leur néphropathie sont en aménorrhée ou ont des cycles anovulatoires, et sont donc hypofertiles voire infertiles. La situation rénale étant plus précaire, leurs chances de concevoir et de mener une grossesse à terme sont très minces.
- Même si les grossesses restent possibles pour elles, et parfois dans de bonnes conditions et avec une issue favorable [Hassan *et al.*, 2001], la probabilité d'être précipitées en dialyse durant la gestation ou dans le post-partum immédiat est considérable [Jones, 1997], en particulier dans les pays les moins développés médicalement [Bhatla *et al.*, 2001].

Au total, une HTA et une créatininémie supérieure à 132 $\mu\text{mol/l}$ majorent nettement le risque d'aggravation permanente d'une néphropathie sous-jacente.

2.2.5 Variations évolutives en fonction du type de néphropathie initiale

Certains auteurs, dans des publications parues il y a une vingtaine d'années [Surian *et al.*, 1984; Katz and Lindheimer, 1985; Packham *et al.*, 1988] ont suggéré que le type de néphropathie initiale pouvait influencer l'évolution de la fonction rénale maternelle durant la grossesse; ainsi, les femmes porteuses d'une glomérulonéphrite membrano-proliférative, d'une glomérulosclérose focale et d'une néphropathie de reflux seraient plus exposées à une détérioration de leur fonction rénale. En revanche, des travaux récents montrent que la grossesse n'a pas d'effet néfaste significatif à long terme sur la fonction rénale ni sur la survie de la patiente diabétique de type II, atteinte de néphropathie diabétique [Rossing *et al.*, 2002].

Mais la plupart des auteurs actuels s'accordent à dire que ce n'est finalement pas le type de néphropathie initiale (mis à part dans le cas du lupus érythémateux disséminé, noté LEAD) qui détermine de façon prépondérante les risques d'aggravation de la fonction rénale, mais davantage le niveau d'insuffisance rénale pré-existant à la grossesse, et la présence ou non d'une HTA.

Au cours des maladies systémiques, le pronostic de la grossesse est plus réservé qu'au cours des maladies rénales primitives. En effet, aux facteurs de risques généraux que constituent la protéinurie, l'HTA et l'atteinte de la fonction rénale, s'ajoutent les manifestations extra-rénales de la maladie de système, et éventuellement le risque de déclenchement d'une poussée évolutive. Nous envisagerons le cas de la néphropathie diabétique et de la néphropathie lupique.

2.2.6 Cas particulier de la néphropathie diabétique

Au cours du diabète de type I et II, en l'absence d'atteinte rénale patente, les progrès de la diabétologie et de l'obstétrique sont allés de pair avec une réduction de la prématurité et du taux de malformations fœtales graves.

Si une euglycémie a été obtenue dans la période pré-conceptionnelle et dans les quatre premières semaines de la vie embryonnaire, le taux de malformations est identique à celui de la population générale. Les risques de macrosomie et d'immaturation pulmonaire sont également atténués par le bon contrôle glycémique.

Chez la mère, une majoration de la microalbuminurie est fréquemment observée au cours de la grossesse. Lorsqu'il existe avant la conception une atteinte

rénale patente définie par une protéinurie supérieure à 0,3 g/l, ou un syndrome néphrotique, une pré-éclampsie complique environ la moitié des grossesses et compromet le pronostic fœtal. Lorsque la créatininémie d'une femme porteuse d'une néphropathie diabétique dépasse 130 à 150 $\mu\text{mol/l}$, c'est-à-dire une valeur inférieure à la valeur seuil au cours des néphropathies primitives, il existe un risque élevé d'aggravation irréversible de l'insuffisance rénale maternelle.

2.2.7 Cas particulier du lupus érythémateux disséminé

- Peu d'études contrôlées ont été réalisées au sujet des grossesses chez les lupiques néphropathes, mais la littérature relate une fréquence d'aggravation de la néphropathie qui varie avec le statut du lupus au moment de la conception [Huong *et al.*, 2001].

On observerait de 7% à 33% de détériorations de la fonction rénale (transitoire ou non) chez les femmes en rémission de leur maladie depuis six mois au moment de la conception, contre 61% à 67% de détériorations chez celles dont la maladie auto-immune est active en début de gestation.

Mais il est toutefois impossible de préciser si ces exacerbations sont liées à la grossesse ou à la maladie lupique par elle-même.

On conseille à ces femmes d'avoir un lupus reconnu comme inactif depuis au moins six mois à un an avant d'envisager la mise en route d'une grossesse, car même si elles restent rares, les atteintes rénales irréversibles existent.

- Sur le plan obstétrical, la patiente s'expose à un *risque accru de pré-éclampsie, à une prématurité de son enfant, voire à une mort in utero*, comme on la vu dans les autres situations.
- Une poussée lupique est observée environ une fois sur deux, à n'importe quel terme de la gestation ou dans le post-partum immédiat. Une fois sur dix il s'agit d'une poussée sévère, éventuellement associée à une toxémie ou à un HELLP syndrome (hémolyse, cytolysé hépatique, thrombopénie).
- En ce qui concerne le bébé, il existe un risque cardiaque de bloc auriculo-ventriculaire fœtal ou néo-natal chez les enfants de mère lupique ayant un anticorps anti-Ro (anti-SSA), mais il est très faible et ne justifie pas une corticothérapie importante pour le prévenir.

*En revanche, le risque de mort fœtale chez les lupiques ayant un syndrome des anticorps anti-phospholipides est considérablement réduit par l'association d'aspirine à faible dose et d'héparine durant toute la grossesse [Rai *et al.*, 1997].*

- La patiente lupique enceinte s'expose également à une aggravation des manifestations extra-rénales de sa maladie (articulaires, cardiaques, cutanées...), durant la grossesse et en post-partum, puisque comme cité précédemment, on constate une poussée dans 50% des cas.
- Bien que l'efficacité n'en soit pas prouvée, on propose pour diminuer les manifestations lupiques du post-partum de majorer la corticothérapie en post-partum immédiat, et de traiter les manifestations lupiques actives suivant l'accouchement comme chez toute autre patiente.
- En revanche, le traitement des poussées lupiques qui se produiraient *pendant* la grossesse n'est pas bien défini. En l'absence de véritable consensus, on emploie habituellement la corticothérapie orale aux doses de 30 à 60 mg par jour, sachant que cette thérapeutique peut accroître le risque d'HTA maternelle, de diabète gestationnel, et de rupture prématurée des membranes. De plus, les effets sur le fœtus lui-même sont mal connus.
Certaines équipes [Jungers and Chauveau, 2000] sont même favorables à la mise en place de la corticothérapie de façon systématique chez ces patientes depuis la deuxième moitié de la grossesse jusqu'à 3 à 4 mois après la naissance afin d'éviter la survenue de poussées. En l'absence de signes cliniques d'évolutivité lupique, 10 mg/jour leurs semblent une dose appropriée.
- **Biopsie rénale durant la grossesse** : les indications sont rares, et se limitent à l'apparition brutale et inexplicée d'une insuffisance rénale ou d'un syndrome néphrotique très important, avant 32 semaines de grossesse. Elle est fortement déconseillée après ce terme. Elle peut être pratiquée dans de bonnes conditions techniques si la patiente ne présente pas de troubles de la coagulation, et si sa tension artérielle est bien contrôlée.

Au total, on ne doit pas forcément interdire strictement une grossesse à une femme atteinte de lupus érythémateux disséminé et dont la fonction rénale n'est pas ou peu altérée [Huong *et al.*, 2001], car les aggravations à long terme restent très rares chez elles. Néanmoins ce sont des grossesses à très haut risque de pré-éclampsie, de prématurité, et de complications maternelles graves. Les échecs restent malheureusement la règle dès lors qu'il pré-existe une atteinte rénale, même modérée. On peut presque dire que la patiente lupique néphropathe ne pourra avoir un enfant, qu'à condition de pouvoir bénéficier d'une transplantation rénale un jour.

2.3 Influence de la maladie rénale sur le déroulement de la grossesse

- Le diagnostic même de la grossesse est parfois difficile chez l'insuffisante rénale chronique modérée à sévère, car le taux sanguin de bétaHCG peut chez elle être élevé en dehors de toute grossesse. Un test de grossesse sanguin ou urinaire peut s'avérer faussement positif. De plus, les manifestations cliniques de début de grossesse : nausées, tension mammaire, douleurs pelviennes, ne sont pas forcément présentes chez toutes les femmes. En cas de doute, c'est l'échographie qui confirme ou infirme une gestation débutante et détermine l'âge gestationnel.
- L'influence d'une pathologie rénale pré-existante sur le déroulement de la grossesse est actuellement mieux connue. Si le taux de réussite, c'est-à-dire le nombre de naissances vivantes, dépasse les 90% en dehors de toute néphropathie, il est discrètement plus faible si l'insuffisance rénale est légère mais reste bon, sous réserve d'un bon contrôle tensionnel.
- Comme nous l'avons vu au fil des paragraphes précédents, la coexistence d'une grossesse et d'une néphropathie expose à deux risques principaux obstétricaux :
 - **La mort fœtale in utero** : sa survenue est particulièrement augmentée durant le troisième trimestre. Elle est d'autant plus fréquente lorsque la tension artérielle n'est pas ou est mal contrôlée. Des auteurs français [Jungers and Chaveau, 1997] ont estimé ce risque significativement supérieur chez les femmes présentant une tension artérielle excessive au moment de la conception, par rapport à celles spontanément normotendues ou bien contrôlées par leur traitement anti-hypertenseur. L'incidence de nouvelles HTA est également accrue en cas de grossesse chez l'IRC.
 - **La prématurité de l'enfant** : elle est aussi plus souvent observée chez ces patientes, en particulier chez celles dont la créatininémie excède 124 $\mu\text{mol/L}$ (soit 14 mg/L), à hauteur de 59% des cas contre 10% des cas dans la population générale [Jones and Hayslett, 1996]. Elle est due principalement aux fréquents retards de croissance intra-utérins (notés RCIU) observés et à l'apparition d'une pré-éclampsie chez la mère, obligeant à mettre un terme prématurément et dans l'urgence à la grossesse en cours. Par conséquent, les bébés issus de ces grossesses ont presque constamment des petits poids de naissance [Cunningham *et al.*, 1990].

En conclusion, les conséquences maternelles et obstétricales parfois dramatiques de la coexistence d'une grossesse et d'une néphropathie amènent à envisager une prise en charge très précoce, si possible auté-conceptionnelle, de la patiente par une équipe multi-disciplinaire composée de néphrologues, d'obstétriciens et de néo-natologistes, afin d'augmenter les chances d'issues favorables pour la mère et l'enfant.

Chapitre 3

Grossesse chez la patiente dialysée chronique

La dialyse est une technique d'épuration extra-rénale du sang par une machine, employée lorsque le rein n'est plus capable d'assurer lui-même sa fonction de filtre. Elle est absolument nécessaire quand la clairance de la créatinine devient inférieure à 5 ou 10 ml/min, c'est-à-dire quand l'insuffisance rénale est dite « terminale ».

Les femmes dialysées en âge de procréer (15 à 45 ans) sont le plus souvent hypofertiles voire infertiles, comme nous l'avons vu pour celles en IRC non terminale [Gipson *et al.*, 1999]. Néanmoins, depuis l'amélioration des techniques de dialyse et le développement de nouvelles thérapeutiques (Epo), les grossesses chez ces patientes ne sont plus exceptionnelles et leur nombre va croissant depuis 30 ans.

C'est Confortini [Confortini *et al.*, 1971] qui a relaté le premier cas de grossesse couronnée de succès chez une patiente en hémodialyse en 1971. Depuis, de très nombreux enfants sont nés de mères hémodialysées et dialysées péritonéales. Mais il faut garder à l'esprit que les échecs, notamment au premier trimestre, restent fréquents (environ 50%), et que ces gestations sont à très haut risque et nécessitent là encore une prise en charge multi-disciplinaire, une surveillance très rigoureuse, et des séances de dialyse intensives.

3.1 Description des différentes techniques de dialyse

Il nous semble essentiel de décrire un minimum les techniques de dialyse, compte-tenu qu'il s'agit d'un domaine très spécialisé que chaque lecteur de ce travail n'est pas censé connaître. L'objectif est d'en comprendre les grands principes afin de cerner les adaptations nécessaires à une femme enceinte subissant ces traitements. Nous nous efforcerons d'être les plus explicites et les plus succints possibles.

3.1.1 L'hémodialyse

Principes généraux

- L'hémodialyse périodique est un mode d'épuration extra-rénale qui a pour objectif de rétablir l'équilibre du milieu intérieur grâce à un traitement discontinu (en général trois séances de 3 à 5 heures par semaine), réalisé en centre lourd (centre hospitalier ou clinique) ou dans des structures plus légères (centre d'autodialyse, dialyse à domicile), selon l'état général et les pathologies associées du patient. La dialyse à domicile n'est pas requise pour la femme enceinte.
- L'épuration du sang s'effectue au travers d'une membrane semi-perméable à partir de deux grands principes : *la diffusion* des solutés selon un gradient de concentration, et *la convection ou l'ultrafiltration (UF)* de l'eau plasmatique selon un gradient de pression. Ces deux formes d'épuration s'effectuent simultanément. L'hémodialyse (notée HD) se réalise grâce à un circuit extra-corporel du sang et d'un liquide de dialyse appelé dialysat. Les échanges se font entre le sang et le dialysat au travers de la membrane. Ce liquide de dialyse est fabriqué de manière extemporanée par un *générateur de dialysat*.

Le circuit sanguin

- Une HD efficace nécessite un circuit sanguin extra-corporel de bonne qualité. *L'abord vasculaire* est essentiel dans le bon déroulement d'une séance d'HD. **L'abord le plus utilisé est la fistule artério-veineuse (notée FAV)** consistant usuellement en une anastomose termino-latérale de l'artère radiale et de la veine radiale superficielle au niveau du poignet, réalisée de façon chirurgicale.
- Le circuit sanguin extra-corporel :
 - Grâce à la ponction de la FAV avec des aiguilles de gros calibre, ou à un autre type d'abord vasculaire, le sang est acheminé par un circuit extra-corporel vers le dialyseur, aidé par une pompe aspirante qui assure un débit sanguin de 250 ml/min au minimum, mais qui peut monter jusqu'à des valeurs de 350 à 400 ml/min si la qualité de l'abord vasculaire le permet.
 - Le sang traverse ensuite le dialyseur, qui est le rein artificiel à proprement parler, selon un trajet inverse de celui du dialysat afin d'optimiser les échanges par gradient de concentration. Le retour du sang au malade s'effectue par un trajet qui comporte des pièges à bulles dont le but est de prévenir tout risque d'accident par embolie gazeuse.
 - Il est à noter que cette circulation extra-corporelle induit un risque de contamination virale (hépatites, VIH), que l'on essaye de diminuer au maximum par l'usage de tubulures stériles à usage unique, et une désinfection soigneuse et poussée de

l'appareil entre chaque séance et chaque patient.

Le circuit du dialysat

- Le générateur de dialysat assure un mélange d'eau ultra-pure avec un dialysat concentré livré en bidon au centre de dialyse, selon une proportion de 1 volume de concentré pour 33 volumes d'eau. Pendant très longtemps, pour une raison de stabilité, l'acétate a été utilisé comme tampon dans cette solution. Depuis une quinzaine d'années, l'acétate a été abandonné au profit du *tampon bicarbonates*, mieux toléré et plus physiologique, ce qui prend tout son intérêt chez la dialysée enceinte comme nous le reverrons.
- Circuit du dialysat : à la sortie du générateur, le dialysat passe à l'intérieur du dialyseur où se réalisent les échanges avec le sang. En créant un gradient de pression entre le secteur sanguin et le secteur dialysat grâce à la pompe, on obtient une ultrafiltration dont le volume peut être programmé pour enlever au patient la quantité d'eau et de sels accumulée entre deux séances de dialyse.
- La prise de poids inter-dialytique est d'autant plus importante que le patient a perdu toute diurèse. Cette prise de poids ne devrait pas excéder 2 à 3 kg, afin d'assurer une bonne tolérance hémodynamique à l'UF, c'est-à-dire au volume de la soustraction liquidienne, au cours de la séance. **Le patient doit bien connaître son *poids de base ou poids sec*, défini comme le niveau pondéral en dessous duquel il présentera des signes de déshydratation (hypotension artérielle, crampes, pli cutané).** Ce poids de base doit être régulièrement réévalué.

Le dialyseur

- Il renferme une membrane semi-perméable naturelle (en cellulose) ou synthétique (en sulfate de polyacrylonitrile, polysulfone, polycarbonate, polyamide, polyméthylméthacrylate), qui sépare le compartiment sanguin du compartiment dialysat.
- *La biocompatibilité des membranes* est définie par certains critères biologiques, en particulier l'importance de la réaction inflammatoire qu'elles engendrent au contact du sang. **Les membranes synthétiques sont davantage biocompatibles que les membranes en cellulose, et sont donc préférentiellement utilisées, en particulier chez la dialysée enceinte.**

Déroulement d'une séance d'hémodialyse standard

Ci-après se trouve décrit le déroulement d'une séance d'hémodialyse chez un patient tout venant, hors contexte de grossesse.

- L'HD est un traitement discontinu et périodique. Les séances se répètent en moyenne 3 fois par semaine, et leur durée varie entre 3 et 6 heures. Les séances les plus courtes

sont réalisées chez les patients les plus jeunes qui ont une diurèse conservée et/ou qui supportent des débits sanguins élevés (350 à 400 ml/min). Au cours d'une séance, le débit sanguin est généralement compris entre 250 et 300 ml/min, et celui du dialysat est à 500 ml/min.

Nous verrons dans une prochaine partie que la stratégie de dialyse de la femme enceinte est plus complexe et beaucoup plus intensive.

- *La tolérance cardio-vasculaire.* : l'hypotension artérielle est fréquente au cours d'une séance d'HD (10% des séances). Elle est la conséquence d'une hypovolémie relative liée à un retard de remplissage vasculaire. L'eau plasmatisée enlevée par UF est immédiatement remplacée par l'eau transférée du secteur extra-cellulaire ou interstitiel dans le secteur vasculaire. Chez certains patients fragilisés, ce transfert est plus lent que l'UF conduite par le générateur.
- Cette hypotension artérielle, lorsqu'elle est brutale, peut être compliquée de signes neurologiques avec perte de connaissance et convulsions. Pour prévenir une telle complication, il est recommandé de ne pas dépasser un débit d'ultrafiltration de 800 ml/heure. Cette chute tensionnelle est une complication redoutable pour la dialysée enceinte, car elle provoque une hypoperfusion placentaire et donc une hypoxie fœtale qui peut être fort préjudiciable à l'enfant.

3.1.2 La dialyse péritonéale

Cette technique est moins souvent employée chez la femme enceinte.

Rappels de physiologie

- Le péritoine est un feuillet membraneux qui tapisse la paroi abdominale (péritoine pariétal) et qui se réfléchit sur les viscères abdominaux (péritoine viscéral) pour former une cavité virtuelle appelée *cavité péritonéale*.
- Cette membrane péritonéale représente une vaste surface d'échanges, voisine de la surface corporelle (qui est en moyenne de 1,73 m²). Comme en hémodialyse, le transport des molécules à travers le péritoine repose sur deux principes physiques : diffusion et ultrafiltration. Etant donné que la membrane péritonéale est une membrane vivante, sa perméabilité n'est donc pas constante mais varie d'un malade à l'autre, et même dans le temps chez un même malade.

Principes de fonctionnement

On infuse le dialysat dans la cavité abdominale et on le renouvelle régulièrement une fois celui-ci saturé en urée, créatinine, et autres molécules à éliminer, le tout par le biais d'un cathéter implanté à demeure dans cette cavité. Il existe de nombreuses modalités de dialyse péritonéale (notée DP) : continue ou discontinue, intermittente, nocturne, fluctuante, etc... La plus fréquemment utilisée est la dialyse péritonéale continue ambulatoire

ou DPCA qui correspond à l'infusion abdominale de 4 poches de 2 litres pendant la journée, et d'une poche durant la nuit. Mais nous n'approfondirons pas ce point.

Les complications de la DP

▷ Complications mécaniques :

– L'hyperpression abdominale

La présence du dialysat entraîne une augmentation de la pression intra-abdominale. Elle peut être à l'origine de *hernies* : inguinales, ombilicales, ou au site d'implantation du cathéter. Les *fuites de dialysat* sont plus rares : autour du cathéter, dans la paroi, dans les bourses ou dans la plèvre. Cette hyperpression abdominale peut devenir gênante pendant la grossesse car elle s'exerce sur l'utérus gravide et provoque des contractions utérines.

– Les mauvais drainages

Ils sont dus à des bouchons de fibrines dans l'orifice du cathéter, ou à l'interposition d'une anse intestinale au contact du cathéter. C'est souvent la constipation qui est à l'origine de cette complication. Préventivement, il est recommandé de donner des laxatifs (en particulier chez la femme gestante) afin d'augmenter le péristaltisme.

▷ Affections du péritoine :

– Péritonite aiguë

Sa prévention demeure une préoccupation essentielle en DP. Un liquide de drainage trouble et des signes généraux classiques suffisent à poser le diagnostic. Le traitement repose sur un lavage abdominal abondant et une antibiothérapie adaptée au germe identifié.

– Péritonite chronique

Elle est encapsulante ou sclérosante, avec des adhérences multiples et perte de la capacité fonctionnelle du péritoine obligeant à un transfert en hémodialyse.

▷ Autres complications

- Hypotension artérielle : elle se produit si la dose d'UF est trop importante, mais c'est très rare en pratique en DP.
- Une sous-dialyse se manifeste par la réapparition de l'ensemble des signes urémiques caractérisant l'IRCT.
- Il est important de noter que la DP peut être à l'origine de diverses complications d'ordre psychologique : altération du schéma corporel, troubles sexuels, syndrome anxio-dépressif...

Particularités de la DP chez les femmes non enceintes et enceintes

Même si la majorité des femmes qui débute une dialyse est déjà ménopausée, un certain contingent de patientes est jeune et en âge de procréer : de 15 à 45 ans. La dialyse péritonéale chez le sujet féminin révèle quelques particularités intéressantes, que nous allons exposer.

▷ Hémopéritoine :

- Le cathéter péritonéal sert de véritable fenêtre sur la cavité abdominale, si bien qu'un liquide de DP hématique alerte immédiatement sur l'existence d'un hémopéritoine. Seuls 2 ml de sang suffisent à teinter de rouge le dialysat.
- *Il est présent chez 10% des femmes en âge de procréer traitées par DP.* La plupart du temps chez ces dernières, l'hémopéritoine se manifeste en période menstruelle ou péri-ovulatoire. Il correspond plus rarement à la rupture d'un kyste ovarien, ce qui est plus sérieux. Le plus souvent, il est donc bénin et ne nécessite pas d'investigation complémentaire. Il est très vraisemblable que cet hémopéritoine existe chez la même proportion de femmes non dialysées en restant complètement asymptomatique et ignoré.
- En revanche, si un hémopéritoine survient chez une jeune dialysée prépubère, chez une femme ménopausée, (ou chez un homme d'ailleurs), il convient d'en rechercher activement l'étiologie, qui est fréquemment préoccupante. Les causes habituellement retrouvées sont : digestives (pancréatites, rupture d'ulcère duodénal, péritonite,...), iatrogènes (surdosage en anti-coagulant, lésion tissulaire due au cathéter), ou carcinologique abdominale.

▷ Troubles de la fertilité, du cycle menstruel, et troubles sexuels

Ils sont rigoureusement superposables à ceux rencontrés en hémodialyse [Hou, 1994b], et seront exposés dans le paragraphe correspondant.

Au total, la dialyse péritonéale présente des particularités techniques par rapport à l'hémodialyse. Mais pour tous les autres points : modifications hormonales, hypofertilité, modifications nécessaires de la stratégie de dialyse pendant la grossesse, les deux techniques se rejoignent.

3.2 Dialyse et conception

La première naissance d'un enfant vivant né d'une femme hémodialysée chronique a été relatée dans la littérature il y a plus de 30 ans [Confortini *et al.*, 1971].

Mais malgré de nombreux progrès techniques, la grossesse en dialyse est encore de nos jours un évènement peu fréquent. De plus, elle reste très aléatoire dans ses résultats et très contraignante dans sa réalisation.

Néanmoins presque tous les pays qui pratiquent la dialyse, y compris ceux aux infrastructures médicales moins développées qu'en France, ont décrit des cas de grossesses en dialyse couronnés de succès, dans des proportions variables toutefois : au Japon [Toma *et al.*, 1999], en Israël [Gafer *et al.*, 1990], en Pologne [Milkowski *et al.*, 2000], en Arabie Saoudite [Souqiyeh *et al.*, 1992], au Maroc, en Uruguay [Vidal *et al.*, 1998], et une grossesse gémellaire à Taiwan [Chang *et al.*, 1999], pour ne citer qu'eux. Les départements d'Outre-Mer français ne sont pas en reste non plus, puisque la deuxième partie de ce travail s'intéressera à des grossesses survenues notamment chez des femmes dialysées de l'île de la Réunion.

3.2.1 Perturbations biologiques

Comme nous l'avons exposé au paragraphe 2.1.1 page 14, l'insuffisance rénale chronique s'accompagne de perturbations biologiques, notamment hormonales, concourant à une irrégularité menstruelle et à une hypofertilité. Ces dysfonctionnements sont presque les mêmes chez l'hémodialysée, encore plus marqués pour certains d'entre eux. L'HD ne corrige pas le taux de prolactine ni de LH par exemple.

Nous rementionnerons :

- l'hyperprolactinémie, corrélée à une déplétion en zinc
- l'hypogonadisme hypergonadotrope : taux élevé de LH et absence de pic pré-ovulatoire (qui signe l'anovulation), taux bas d'œstradiol pendant tout le cycle, progestérone basse [Diez *et al.*, 1995]
- l'augmentation des Béta HCG : elle est permanente, ce qui rend difficile le diagnostic de grossesse, et fausse le test biologique de dépistage de la trisomie 21 (HT21) effectué vers 15 SA (dosage conjoint de l'alpha-fœtoprotéine et des Béta HCG) [Cheng *et al.*, 1999]
- l'anémie.

3.2.2 Troubles du cycle menstruel en dialyse

- Plusieurs études [Huriet *et al.*, 1974; Wass *et al.*, 1978; Lemire, 1989; Kawashima *et al.*, 1998] confirment les anomalies du cycle chez les femmes dialysées en période d'activité génitale, elles-mêmes consécutives aux variations biologiques énoncées plus haut. Il en ressort que presque toutes les femmes étaient normalement et régulièrement réglées avant l'IRC, que leurs cycles sont devenus de plus en plus longs et irréguliers au fil de la progression de la néphropathie, et davantage encore à la mise en dialyse où bon nombre d'entre elles a vu s'installer une aménorrhée secondaire.

- Pour d'autres femmes, moins nombreuses, la mise en route de la dialyse a restauré des cycles menstruels, alors qu'elles étaient devenues aménorrhéiques en insuffisance rénale pré-terminale. Certaines retrouvent des cycles ovulatoires, comme en témoignent les courbes ménothermiques biphasiques effectuées par certaines équipes. La meilleure preuve de ce retour possible de fertilité est que des grossesses sont observées, puisque c'est l'objet même de ce chapitre d'une grande partie de notre travail !
- Il est constaté que ce sont les patientes qui ont les taux de prolactine les plus élevés qui sont davantage en aménorrhée, et dans tous les groupes étudiés, on observe un taux anormalement élevé de LH.
- L'arrivée de l'Epo à la fin des années 1980 a été à l'origine de grands bouleversements en ce domaine. Ainsi, les données accumulées autour des années 1980 notaient que seulement 10% des dialysées avaient des menstruations normales. Depuis la généralisation de l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante, la fréquence des menstruations avoisine les 42% [Hou, 1999]. Une partie de l'explication est que, l'anémie étant moins fréquente et mieux contrôlée, l'organisme maternel est mieux oxygéné et recouvre certaines capacités perdues. Mais nous n'avons pas trouvé d'argument indiquant que l'Epo permettait directement de faire baisser la prolactinémie.
- Comme chez l'IRC pré-terminale, (cf paragraphe 2.1.2, page 15), à l'infertilité s'ajoutent de véritables troubles de la fonction sexuelle avec une perturbation du schéma corporel, une perte de confiance en l'avenir, une baisse de la libido, une dyspareunie, etc... [Milde *et al.*, 1996; Milne *et al.*, 1977].
- L'étude CODIT [CODIT, 2002] publiée en 2002 par Novartis Pharma, portant sur la répercussion de la dialyse (et de la greffe rénale) sur la vie des patients et sur leur entourage, a eu le mérite de poser précisément la question, concernant la vie sexuelle. Les réponses obtenues mettent en évidence une réduction ou un arrêt des relations sexuelles chez près de 60% des patients dialysés, même parmi les plus jeunes.

3.2.3 Hypofertilité des femmes en dialyse

- Comme les insuffisantes rénales chroniques, les hémodialysées sont très hypofertiles puisque leurs cycles sont anovulatoires dans la plupart des cas, et que l'imprégnation hormonale des annexes n'est pas satisfaisante pour permettre la viabilité d'un œuf [Huriet *et al.*, 1974].
- Toutefois, on peut dire que la réapparition des règles et de l'ovulation chez une patiente dialysée signe une bonne qualité de dialyse, c'est-à-dire une excellente épuration des déchets sanguins, permettant une homéostasie acceptable.

- Il y a vraisemblablement davantage de grossesses que celles officiellement recensées chez les dialysées, car des avortements spontanés très précoces, fréquents chez ces femmes, passent souvent inaperçus du fait de l'irrégularité menstruelle à laquelle la patiente est habituée. Elle pense avoir ses règles, alors qu'en réalité elle expulse un produit de conception très jeune et non viable.
- Il est difficile de recueillir des données satisfaisantes concernant l'incidence des grossesses chez les HD, car le plus souvent, les différents centres de dialyse font leurs études individuellement et ne mettent pas leurs données en commun. On ne peut donc pas les exploiter statistiquement en réalisant des échantillons représentatifs.
- Il est néanmoins indubitable que depuis 30 ans, on observe un taux croissant de gestations en dialyse, qu'elle soit sanguine ou péritonéale. Cela signifie que des progrès ont été faits, permettant de restaurer partiellement la fertilité des patientes, notamment grâce à l'utilisation d'Epo, comme nous allons le développer.

3.2.4 Traitements améliorant la fertilité des dialysées

Erythropoïétine

Nous pouvons dire que de tous les traitements proposés, ce sont les injections d'Epo qui ont été une véritable révolution en la matière.

- Depuis environ 15 ans, on administre aux patients en IRC pré-terminale et aux dialysés de petites doses répétées d'érythropoïétine pour lutter contre l'anémie inhérente à la dysfonction rénale. En effet, l'Epo produite naturellement par le rein est devenue insuffisante voire inexistante chez ces patients pour faire assurer à la moëlle osseuse une érythropoïèse normale. Il se surajoute un phénomène d'hémolyse due aux toxines urémiques.
- Il s'agit d'érythropoïétine recombinante humaine (notée rHuEpo) commercialisée en France depuis 1988 (sous le nom d'EPREX[®] au départ pour ce qui est de L'Epo alpha), administrée par voie sous-cutanée ou intra-veineuse lors des séances de dialyse. C'est un facteur de croissance protéique qui stimule la formation des hématies au niveau de la moëlle osseuse.
- L'Epo corrige l'anémie et de ce fait améliore la qualité de vie, la fonction sexuelle et la fertilité des femmes IRC et en dialyse. [Matuszkiewicz-Rowinska *et al.*, 1996; Macdougall *et al.*, 1999; Castillo *et al.*, 1999]. Il semble que les taux de prolactine se normalisent chez les patientes qui bénéficient de ce traitement, engendrant une meilleure fertilité de cette population de femmes [Schaefer *et al.*, 1989]. D'ailleurs, on a objectivement constaté que c'est justement depuis la généralisation de l'Epo que les grossesses se sont multipliées chez les dialysées, ce qui constitue un argument fort [Holley *et al.*, 1997].

- Avant la commercialisation de l'rHuEpo, les rares grossesses observées en dialyse nécessitaient des transfusions sanguines itératives [Guiserix, 1996] et parfois massives pour lutter contre l'anémie. Ainsi, le cas d'une grossesse en 1983 [Lavaud *et al.*, 1988] confirme que pas moins de 20 culots globulaires furent nécessaires pour maintenir l'hémoglobine maternelle entre 8 et 9 g/dl au cours de la gestation ! Cette observation fait frémir rétrospectivement lorsqu'on sait les risques de contamination virale liés à la transfusion sanguine dans ces années-là ...
- Nous n'avons trouvé aucune publication relatant des complications fœtales ou maternelles attribuables à l'utilisation de l'Epo durant la gestation ; au contraire les recherches en ce sens sont en tous points rassurantes [Braga *et al.*, 1996; Hou *et al.*, 1993].
- Nous verrons un peu plus bas qu'il est constamment nécessaire de majorer les doses d'Epo durant la grossesse de la dialysée, les besoins en Epo étant augmentés de 50% dans cette situation clinique.

Autres thérapeutiques

- Nous l'avons mentionné à plusieurs reprises, l'hyperprolactinémie observée chez les insuffisants rénaux est systématiquement accompagnée d'une déplétion en Zinc. Logiquement, certains auteurs ont proposé d'instaurer une **supplémentation en Zinc** chez les patients concernés. Mais leurs travaux ne montrent, in fine, aucun bénéfice significatif de ce traitement sur la fonction sexuelle [Brook *et al.*, 1980; Mahajan *et al.*, 1982].
- Pour d'autres, c'est l'hyperparathyroïdie des patients IRC et en HD qui porte la plus grande part de responsabilité dans les troubles de la reproduction. Des essais de **supplémentation en vitamine D** (1,25 dihydroxycholécalférol) ont été réalisés qui, là encore, se sont révélés sans action notable et donc sans intérêt clinique [Blumberg *et al.*, 1980].

Qualité de la dialyse

C'est la bonne qualité de la dialyse, qu'elle soit sanguine ou péritonéale, qui assure un retour à une homéostasie correcte et à une meilleure qualité de vie : en particulier avec le retour de cycles menstruels ovulatoires. Respect du poids de base adapté, qualité du tampon, durée et nombre suffisant de séances, supplémentation en calcium, et injections d'Epo sont des éléments capitaux.

Contraception et surveillance gynécologique de la femme en dialyse

- Compte-tenu du retour de fertilité, il est licite de proposer aux femmes dialysées en âge de procréer une contraception efficace si elles ne souhaitent pas avoir d'enfants. **La lit-**

térature relate que moins de 40% d'entre elles utilisent une contraception, et que 13% seulement ont eu une conversation sur les risques de grossesse et de la nécessité d'une contraception avec leur néphrologue [Holley *et al.*, 1997].

- Le suivi gynécologique standard de ces femmes ne devrait pas différer de celui de toute femme de la population, en matière de frottis cervical et de mammographie, quelquesoit l'âge. Elles peuvent et doivent se voir proposer un traitement hormonal substitutif de la ménopause le moment venu, même si ses effets chez la dialysée n'ont pas encore été étudiés en détail, et même si ce type de traitement est actuellement remis en cause du fait des risques de cancer du sein. Elle est d'ailleurs libre de le refuser comme toute autre femme.
- Malheureusement dans la pratique, cette surveillance gynécologique se révèle être plutôt erratique, sans que l'on comprenne bien pourquoi : moins de consultations gynécologiques, moins de frottis, et moins de mammographies par femme. Seulement 5% des dialysées de plus de 55 ans reçoivent un traitement hormonal substitutif de la ménopause [Holley *et al.*, 1997].

3.2.5 Survenue d'une grossesse en dialyse

Fréquence

Malgré les progrès en la matière sus-évoqués, la fréquence de conception chez les dialysées en âge de procréer reste très faible : de 0,3% par an en Belgique [Bagon *et al.*, 1998], à 0,5% par an aux Etats-Unis [Hou, 1999], ou encore 1,4% par an en Arabie Saoudite [Souqiyeh *et al.*, 1992]. Les valeurs annoncées semblent différer nettement en fonction des études et des pays. Malheureusement, il ne nous est pas possible de fournir des chiffres exacts pour la France métropolitaine, car aucun registre ne recense les grossesses observées dans chaque centre.

Toutefois, par extrapolation, on peut considérer que cette fréquence de conception en métropole est voisine de celle des Etats-Unis (soit 0,5% par an), et que celle de la Réunion approche la valeur observée en Arabie Saoudite (soit 1,4% par an) [Guiserix, 1996], compte-tenu de leurs « proximités culturelles » respectives.

Cette fréquence est toutefois sous-estimée du fait des avortements précoces passant inaperçus et donc non comptabilisés dans l'incidence des grossesses.

On observe deux à trois fois plus de grossesses en hémodialyse qu'en dialyse péritonéale, et le pronostic foetal est plus mauvais lorsque la femme est en dialyse depuis plus de 5 ans.

Diagnostic de la grossesse

- Il est difficile, et souvent fait à un stade tardif, en moyenne à 13 SA avec des extrêmes allant de 4 à 31 SA [Gaudry, 1998].

- Comme on l'a déjà dit, le diagnostic n'est pas aisé du fait d'un taux anormalement élevé de Béta-HCG en dehors de toute grossesse, et des irrégularités menstruelles. Le test urinaire n'est pas valable, même chez les patientes non amuriques. C'est l'échographie pelvienne qui fera le diagnostic en cas de doute clinique, et précisera l'âge conceptionnel.
- Dans plusieurs cas, c'est la résistance apparente à l'Epo et l'augmentation des doses devenue soudain nécessaire pour maintenir l'hémoglobine à son taux habituel, qui a attiré l'attention et permis de poser le diagnostic de grossesse [Maruyama *et al.*, 1998].

Poursuite et issues de la grossesse

- La poursuite de la grossesse chez la dialysée est très contraignante (intensification de la dialyse, surveillance et médicalisation accrue) et le résultat reste encore très incertain (avortements spontanés fréquents, morts in utero, grande prématurité, morts périnatales).

Les chances de succès sont minces même si elles s'accroissent au fil des années : moins de 50% des gestations aboutiront à la naissance d'un enfant vivant actuellement, contre 23% en 1980. Ce taux de succès doit cependant être pondéré à la baisse du fait de la sous-estimation de l'incidence des grossesses déjà évoquée. Il est en réalité plus proche des 30 à 40 % de réussite.

- C'est pourquoi il convient d'expliquer longuement et à plusieurs reprises à la patiente et au couple, le détail et la lourdeur de la prise en charge de cette situation et la grande incertitude de son issue, afin qu'ils décident en pleine connaissance de cause et en harmonie avec les équipes néphrologiques et obstétricales de la poursuite ou non de la gestation. Il n'est pas rare que l'interruption volontaire ou thérapeutique de grossesse soit requise par la femme ou le couple. Cela signifie aussi que la grossesse est probablement survenue accidentellement, par méconnaissance même du risque, ce qui est fort regrettable.
- En revanche, les patientes très motivées par la venue d'un enfant accepteront vite les risques et les contraintes de cette nouvelle situation, parfois contre l'avis des médecins, et collaboreront de leur mieux avec l'équipe médicale qui les suit [Jungers and Chauveau, 2000].

Le conseil de rigueur dans toutes les équipes est de patienter jusqu'à une greffe rénale réussie pour planifier une grossesse [Abbassi *et al.*, 2001]. Mais certaines femmes ne pourront jamais bénéficier d'une transplantation pour diverses raisons : hyperimmunisation, échecs de greffes antérieures, pathologies lourdes associées, et préfèrent donc tenter leur ultime chance d'être maman alors qu'elles sont en dialyse, malgré les contraintes et les risques que cela implique.

3.3 Stratégies de dialyse et mesures médicales adjuvantes

3.3.1 Adaptations techniques spécifiques chez la dialysée enceinte

Dialyse péritonéale

- La dialyse péritonéale reste compatible avec la grossesse, mais sa tolérance peut devenir difficile au cours des derniers mois du fait de la place occupée par l'utérus gravide. La fin de grossesse en DP nécessite une diminution du volume des échanges et une augmentation de leur nombre, afin de majorer globalement la dose de dialyse. En général, on combine une DPCA le jour (= dialyse continue avec changement de poche toutes les 4 heures) avec une DPCC nocturne (= DP par cycles courts automatisés durant la nuit) [Davison, 1991].
- La solution la plus séduisante est sans doute l'association des deux techniques DP et HD, qui a donné de bons résultats. Mais elle est particulièrement lourde à organiser et à subir, même si c'est pour une durée limitée.
- La DPCA offre plusieurs avantages : un milieu biochimique extra-cellulaire plus constant pour le fœtus, et moins d'a-coups tensionnels.
- Par contre, certains inconvénients de cette technique sont à noter :
 - **dysfonctionnement du cathéter** dont l'extrémité doit être placée latéralement pour éviter la gêne au drainage que peut provoquer la présence d'un gros utérus. Intérêt des laxatifs pour éviter la constipation gravidique et les interpositions intestinales entraînant un mauvais drainage [Castillo *et al.*, 1999].
 - **gêne fonctionnelle importante** chez certaines patientes, liée au remplissage de la cavité abdominale en fin de grossesse qui conduit à diminuer le volume du dialysat. Cette gêne a même été une indication à Césariser une patiente à 35 SA [Gaudry, 1998]. L'hyperpression abdominale engendre une irritabilité utérine aux deuxième et troisième trimestres, avec un risque non négligeable d'accouchement prématuré [Hou, 2001].
 - **plusieurs cas de péritonite aiguë** ont été rapportés, avec parfois un déclenchement prématuré du travail voire une mort fœtale, sans parler des difficultés à traiter cette infection sans avoir recours aux antibiotiques contre-indiqués pendant la grossesse [Tison *et al.*, 1996].
 - **la surcharge hydro-sodée est plus difficile à contrôler** en DP, d'où un risque (théorique) d'HTA plus important, auquel on est rarement confronté en pratique.

Hémodialyse intensive

- La principale adaptation repose sur une majoration importante du temps de dialyse hebdomadaire (+ 50 à 65% environ), dès le début de la grossesse. On recommande un minimum de 20 heures de dialyse par semaine, réparties en 5 à 6 séances (en général tous les jours sauf le dimanche), au lieu de 12 heures en 3 séances hors grossesse.
- Le premier but de cette intensification est de diminuer les prises de poids interdialytiques, afin de ne devoir soustraire qu'un volume d'UF faible à chaque séance, ce qui réduit le risque d'hypotension artérielle préjudiciable au fœtus.
- Le deuxième but est de maintenir l'urée sanguine maternelle au-dessous de 17 voire 15 mmol/l, pour éviter l'apparition d'un polyhydramnios par diurèse osmotique fœtale cf paragraphe 3.4.4, page 44 [Jungers and Chauveau, 2000; Hou, 1999; Simon *et al.*, 1996; Rose *et al.*, 2000; Davison, 1991; Okundaye *et al.*, 1998].
- L'héparinisation du circuit d'hémodialyse doit être poursuivie, (mais non majorée), d'autant que la gravité favorise l'hypercoagulabilité et que le risque de thrombose (notamment au niveau de la fistule artério-veineuse) est grand. On avait autrefois proposé de supprimer les HBPM pour ces patientes pour éviter tout incident hémorragique au niveau du placenta (hématome rétro-placentaire). Mais cela est inenvisageable en pratique car il ne faut pas que le sang coagule sur les tubulures de la circulation extra-corporelle. De plus, les HBPM ne franchissent pas la barrière fœto-placentaire et ne sont pas tératogènes [Hou and Firanek, 1998].
- Le débit d'ultra-filtration doit être lent pour éviter les a-coups tensionnels. Le débit de la pompe à sang doit être compris entre 250 et 300 ml/min.
- Le débit du dialysat peut être diminué, mais sera réglé en moyenne entre 500 et 600 ml/min maximum.
- On préfère utiliser une membrane à haute perméabilité la plus biocompatible possible, en pratique : en polysulfone.
- Utilisation d'un tampon aux bicarbonates, mieux toléré sur le plan hémodynamique que les anciens tampons à l'acétate.
- Comme la dialyse est quotidienne, il est préférable de modifier légèrement la composition du bain de dialyse :
 - augmenter le taux de potassium à 3 mEq/l car le risque d'hyperkaliémie est moindre
 - baisser le taux du calcium à 2,5 voire 1,5 mEq/l, au lieu du bain standard à 3,5, pour éviter l'hypercalcémie.

- Bicarbonates : l'adaptation est plus délicate car le dialysat standard à 35 mEq/l est prévu pour contrôler une production d'acide de 48 heures, et par ailleurs la grossesse engendre une tendance à l'alcalose. On préférera maintenir la dialysée enceinte à un taux de bicarbonates plasmatiques de 18 à 20 mEq/l plutôt que 25 mEq/l habituellement. Une adaptation individuelle du bain peut être nécessaire.
- **L'adaptation régulière du poids de base est capitale.** Elle est plus ou moins empirique et varie selon les centres. Il augmente progressivement au fil de la grossesse en essayant de suivre globalement la prise de poids moyenne idéale d'une femme enceinte lambda.

En pratique, il augmente de 0,5 Kg par semaine ou tous les 15 jours, selon la tension artérielle et la tolérance hémodynamique de la patiente. En moyenne, on majore le poids de base de 10 à 15 kg en 35 semaines de gestation.

Si le poids de base est trop élevé, la surcharge volémique peut jouer un rôle dans l'HTA et il faut dans ce cas augmenter l'UF au cours des séances .

S'il est au contraire sous-évalué, on risque d'induire une hypovolémie responsable d'une hypoperfusion fœto-placentaire délétère.

- Il est important d'informer la patiente des risques d'hypotension, et de lui apprendre à en reconnaître les symptômes afin qu'elle puisse le signaler le cas échéant à la séance suivante [Hou and Firanek, 1998].
- D'une façon générale, on réévalue à chaque séance la tolérance hémodynamique, et on surveille l'apparition éventuelle de complications maternelles et fœtales.

3.3.2 Adaptations thérapeutiques adjuvantes

- **Erythropoïétine** : majoration des doses en fonction du suivi (au minimum hebdomadaire) de la numération formule sanguine. Elle est inoffensive pour le fœtus car ne passe pas la barrière fœto-placentaire.
- **Fer** : une supplémentation est nécessaire par voie orale, ou intra-veineuse à l'occasion des séances d'HD.
- **Calcium** : poursuite de la supplémentation orale habituelle en carbonate de calcium.
- **Acide folique** : il est donné à la dose de 5 mg/j, afin de diminuer le risque de malformations neurologiques .
- **Régime** : L'apport protéique et calorique doit être suffisant pour ne pas induire de carences. Un minimum de 1,2 g/kg/j de protéines est requis (au lieu d'1 g/kg/j

hors grossesse). Et 30 à 35 kcal/kg/j sont nécessaires. Un bon régime alimentaire améliore l'issue de la grossesse. L'intégration d'un nutritionniste-diététicien est souhaitable dans l'équipe multi-disciplinaire qui prend en charge la future maman [Vidal *et al.*, 1998].

- **Traitement anti-hypertenseur** : l'HTA étant source de complications fréquentes et majeures lors de ces grossesses, on comprend tout l'enjeu d'une excellente maîtrise du niveau tensionnel maternel. L'insuffisance rénale ou la dialyse ne modifient pas significativement les précautions à prendre dans le maniement des anti-hypertenseurs au cours de toute gestation.
 - **Les anti-hypertenseurs centraux sont recommandés en première intention** par les experts. En effet, l'alpha-méthylidopa (ALDOMET[®]) bénéficie de plus de 40 ans d'expérience sans encombre pendant la grossesse. On peut donc l'utiliser en toute confiance à la dose de 500 à 1500 mg/j.
 - **Les bêta-bloquants** : le pindolol (VISKEN[®]), le métoprolol (SELOKEN[®]), l'acébutolol (SECTRAL[®]) et l'oxyprénolol (TRASICOR[®]), peuvent également être utilisés en première ou en deuxième intention, associés ou non à l'alpha-méthylidopa, à doses modérées, pour éviter l'apparition d'un RCIU. Un essai thérapeutique a suggéré que l'aténolol (TENORMINE[®]) favorisait l'hypotrophie fœtale, si bien que son emploi doit être évité.
 - **Le labétolol (TRANDATE[®])**, qui associe une action alpha et bêta-bloquante, peut aussi être employé en première ou deuxième intention, associé ou non à l'alpha-méthylidopa.
 - **Les inhibiteurs calciques sont également employés, mais la tératogénicité de beaucoup d'entre eux en fait déconseiller l'utilisation au premier trimestre.** Par contre, ils sont particulièrement intéressants en fin de grossesse du fait de leur effet tocolytique. La préférence de plusieurs auteurs va à l'emploi de la nicardipine (LOXEN[®]), et de l'isradipine (ICAZ[®]) en raison de leur effet thérapeutique qui n'est pas trop brutal. Pour cette même raison, l'usage de la nifédipine sublinguale (ADALATE[®]) est fortement déconseillé, car d'action très brutale.
 - **Quant aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (notés IEC), ils sont formellement contre-indiqués pendant toute la grossesse, en tout cas de façon absolue au-delà du premier trimestre.** En effet, ils sont tératogènes chez l'animal ; et chez les humains, ils ont été rendus responsables d'oligoamnios sévères, d'anuries néo-natales parfois fatales, de mort-nés, de dysplasies rénales et de morts néo-natales par hypoplasie pulmonaire. Une interruption de grossesse peut même être proposée à une femme qui aurait malencontreusement reçu des IEC durant le premier trimestre, du fait de la probabilité importante de surve-

nue de complications fœtales.

- Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont aussi contre-indiqués.
- Les diurétiques : leur usage doit être restreint aux situations où le volume extra-cellulaire est manifestement excessif.
- On peut s'aider d'une majoration de la déplétion hydro-sodée lors des séances de dialyse comme nous l'avons vu, pour essayer de mieux faire baisser la tension artérielle.

Au total, les modifications des paramètres de la dialyse ainsi que les traitements médicamenteux et les mesures hygiéno-diététiques, permettent d'après toutes les équipes néphrologiques et obstétricales d'optimiser les chances de réussite de la grossesse en dialyse.

3.4 Complications maternelles, obstétricales et pédiatriques

3.4.1 Conséquences maternelles

Les grossesses en dialyse sont considérées comme des grossesses à haut risque de complications et bénéficient à ce titre d'une surveillance médicale accrue. L'optimisation du pronostic fœtal et maternel implique une approche multidisciplinaire, avec prise en charge de la patiente dans une unité d'obstétrique expérimentée et disposant d'une unité de néonatalogie attenante, et une coopération étroite avec l'équipe néphrologique.

La plus grande attention sera donnée à la tension artérielle qui ne devra pas excéder globalement 140/90 mmHg, et en particulier pas plus de 80 à 90 mmHg pour la diastolique. Malheureusement, il est fréquent que la dialyse et les anti-hypertenseurs ne suffisent pas à atteindre cet objectif, en tout cas pas en permanence. Ainsi on a observé [Hou and Firanek, 1998] que 80% des femmes avaient une tension artérielle supérieure à 140/90 mmHg à un moment de leur grossesse, et que chez 40% d'entre elles les valeurs dépassaient parfois 170/100 mmHg. Par conséquent, toutes ces femmes, et plus particulièrement celles qui effectuent leur dialyse à domicile ou en autodialyse, doivent savoir et pouvoir contrôler leur tension artérielle elles-mêmes pour adapter la dialyse à leur hémodynamique.

Une HTA maligne ou une pré-éclampsie souvent graves peuvent apparaître

et contraindre les médecins à interrompre la grossesse, avec viabilité ou non de l'enfant en fonction du terme auquel elles se produisent. Cette toxémie sera diagnostiquée principalement sur une HTA notable résistante aux thérapeutiques mises en œuvre, et/ou l'apparition d'œdèmes. Le pronostic vital de la maman est également mis en jeu avec malheureusement quelques cas de décès maternels relatés.

On constate une aggravation de l'anémie, constante, qui est partiellement contre-carrée par l'administration d'Epo. Comme nous l'avons vu, la gestation favorise l'hypercoagulabilité majeure le risque de thrombose, notamment de la FAV chez l'hémodialysée; un cas de coagulation intra-vasculaire disséminée a été relaté [Abbassi *et al.*, 2001].

A l'opposé, des accidents hémorragiques maternels (cérébraux, abdominaux, hémorragies du post-partum) ont été décrits par surdosage en HBPM dans le circuit de dialyse, ou pour des raisons restées inconnues [Hou, 1994a].

Il existe un risque d'acido-cétose chez les patientes diabétiques, chez qui il convient de veiller au plus strict équilibre glycémique péri-conceptionnel, ainsi que durant toute la gestation pour minimiser le risque malformatif et le risque de mort in utero du troisième trimestre. Cela implique nécessairement une planification de la grossesse. Dans ce cas, le diabétologue doit faire partie intégrante de l'équipe multi-disciplinaire, et il est nécessaire d'ajuster les doses d'insuline au jour le jour et de respecter scrupuleusement les consignes diététiques. Par ailleurs, une cholestase gravidique est fréquemment observée.

La complication de telles grossesses sur laquelle nous souhaitons davantage insister est le risque d'*HYPERIMMUNISATION MATERNELLE*. C'est une conséquence immunologique majeure car elle engage en partie l'avenir de la dialysée, qui le plus souvent est inscrite sur une liste d'attente de greffe rénale. Le fait de porter un fœtus dont la moitié du patrimoine génétique de chaque cellule est issue du papa et lui sont étrangères, provoque chez la jeune mère une production naturelle d'anticorps anti-HLA, qui ne gênent pas directement la grossesse mais retarderont et compliqueront notoirement la greffe rénale ultérieure. Car le greffon qui lui sera destiné devra être exempt de ces antigènes, sans quoi le risque de rejet de greffe sera accru. C'est également pour cette raison que l'on conseille aux dialysées en âge de procréer d'attendre d'être transplantées pour être enceintes.

Vécu psychologique de la grossesse pour la future maman : sa motivation doit être forte et sa coopération maximale avec l'équipe qui la suit. Elle doit être soutenue et écoutée par les médecins et par sa famille. Il n'est pas évident pour elle de subir des dialyses quotidiennes pendant plusieurs mois, des traitements et une surveillance parfois lourde, tout en sachant que la grossesse n'aboutira à la naissance d'un bébé vivant que dans 40% des cas environ, que le nouveau-né sera vraisemblablement prématuré avec toutes les conséquences que cela peut avoir sur sa santé et sa vie, et que cette gestation peut avoir des répercussions graves sur sa propre santé et compromettre une greffe à venir.

Elle doit donc avoir été totalement informée de cela dès le diagnostic de grossesse, et bien connaître les signes d'alerte évoquant l'apparition d'une complication.

3.4.2 Complications obstétricales

Il y en a deux principales.

Le Polyhydramnios : très fréquent chez la femme dialysée, il est mentionné dans 55% à 70% des cas dans la littérature. Il est en général précoce, survenant en moyenne à 24 SA et noté parfois dès 13 SA. Il s'explique par la charge osmotique maternelle provoquée par l'insuffisance rénale, qui bien sûr est la même dans le sang fœtal, et induit chez le bébé, dont les reins fonctionnent normalement, une augmentation de son volume urinaire par **diurèse osmotique**, et donc une majoration du volume du liquide amniotique. On peut logiquement en conclure que l'augmentation de la quantité de dialyse délivrée à la patiente peut éviter la survenue du polyhydramnios, ou en limiter l'importance. Les ponctions de liquide amniotique ne sont pas efficaces dans cette situation.

La menace d'accouchement prématuré (notée MAP) : il s'agit de la survenue prématurée du travail, responsable de la majorité des fausses couches tardives et des accouchements très précoces. Ces deux complications sont d'ailleurs étroitement liées, le polyhydramnios entraînant presque constamment l'apparition de contractions utérines. Dans une série [Gaudry, 1998], 75% des patientes dialysées enceintes ont eu une MAP (toutes étiologies confondues), survenant en moyenne à 28 SA. Parmi celles qui avaient un polyhydramnios, 90% ont présenté également une MAP. Il apparaît d'autant plus capital de corriger ou d'éviter l'excès de liquide amniotique.

Par ailleurs, plusieurs auteurs [Guiserix, 1996; Hou, 2003] signalent une **coïncidence entre la survenue de contractions utérines et les séances d'hémodialyse**. Deux explications ont été avancées : soit la baisse du taux plasmatique de progestérone éliminé par la dialyse, soit l'augmentation de la calcémie libre en fin de dialyse, le dialysat habituellement utilisé ayant une teneur en calcium plus élevée que la calcémie libre de ces patientes.

Les tocolytiques habituels (salbutamol et indométacine) peuvent être utilisés [Hou *et al.*, 1993], mais on donne la préférence aux inhibiteurs calciques qui associent cet effet à leur action anti-hypertensive, comme on l'a déjà vu.

A titre purement anecdotique, nous mentionnerons ici la survenue d'un accouchement en pleine séance de dialyse en Turquie en 2000! [Erturk *et al.*, 2000]

En lien avec la MAP, nous notons la **fréquence des ruptures prématurées des membranes** (notée RPM), responsables de nombreuses fausses couches tardives ou d'accouchements prématurés.

Les autres complications obstétricales : hématomes rétro-placentaires, hémorragies de la délivrance, ne sont notées que de manière ponctuelle.

3.4.3 Modalités d'accouchement

Les indications de césarienne ne doivent résulter que de critères purement obstétricaux et non de critères néphrologiques. **En pratique, environ la moitié des naissances se fait par césarienne.** La cause est parfois obstétricale (placenta prævia, non progression de la dilatation), mais souvent en rapport avec une complication maternelle (poussée hypertensive, pré-éclampsie) ou fœtale (souffrance fœtale aiguë). Certains centres décident de provoquer systématiquement l'accouchement entre les 34^{ème} et 36^{ème} semaines d'aménorrhée, en tout cas de ne pas dépasser 38 SA. Aucune cause purement néphrologique ne contre-indique l'accouchement par voie basse chez la dialysée. Une patiente sous dialyse péritonéale qui a subi une césarienne peut reprendre ses séances de DP dans les 48 à 72 heures qui suivent l'accouchement.

3.4.4 Complications fœtales

Les grossesses débutées chez les femmes dialysées chroniques donnent en moyenne les issues suivantes :

- 41,5% d'enfants vivants
- 20% d'avortements spontanés au premier trimestre
- 12,2% d'avortements spontanés au deuxième trimestre
- 13,2% d'interruptions médicalisées de grossesse
- 7,5% de morts néo-natales
- 5,6% d'enfants morts-nés

La proportion d'enfants vivants est nettement plus faible chez les femmes qui conçoivent plus de 5 ans après leur mise en dialyse [Nakabayashi *et al.*, 1999]. Le taux d'avortements spontanés des deux premiers trimestres est très supérieur à celui de la population générale (32,2% contre environ 13%).

- **La prématurité est constante dans cette population.** Si l'on s'en réfère à une étude récente [Chao *et al.*, 2002], l'âge gestationnel moyen à la naissance est de 32 SA (pour des valeurs extrêmes allant de 23 à 36 SA). Elle est liée aux différentes complications maternelles et obstétricales énoncées auparavant : polyhydramnios, RPM, pré-éclampsie. Cette prématurité parfois très sévère est responsable de la plupart des décès constatés dans les heures, les semaines, voire les mois qui suivent la naissance.
- **Le retard de croissance intra-utérin (noté RCIU) et l'hypotrophie sont également quasi-systématiques chez ces bébés** [Davison, 1991]. Dans cette même étude [Chao *et al.*, 2002], le poids de naissance moyen des nouveaux-nés était de 1542g,

(l'ensemble des poids constatés allant de 512g à 1660g). Si l'hypertension artérielle maternelle est à éviter à tout prix, l'hypotension artérielle est presque aussi redoutable en raison de l'hypoxie fœtale chronique qui en résulte. Ce sont ces perturbations tensionnelles qui induisent le RCIU.

- **Malformations fœtales** : le taux d'enfants malformés n'est pas significativement supérieur à celui de la population générale. Les patientes involontairement exposées à des substances tératogènes (notamment aux IEC) sollicitent fréquemment une interruption thérapeutique de grossesse, et les équipes sont en droit d'accéder à leur demande.
- **Conséquences sur la surveillance** : la surveillance régulière de la croissance fœtale est fondamentale en raison du risque accru de RCIU. Elle impose au minimum les trois échographies usuellement préconisées vers 12-14 SA, 22-24 SA et 32-34 SA. Si un RCIU est décelé, des évaluations répétées de l'état fœtal et de l'index amniotique sont faites. L'enregistrement doppler de l'artère ombilicale et des artères cérébrales du bébé aident à reconnaître une souffrance et à décider de l'extraction de l'enfant.
- Il n'y a pas vraiment de consensus sur la fréquence des monitoring fœtaux à réaliser. En général, on recommande un premier enregistrement vers 30 SA, puis un enregistrement par semaine jusqu'au terme, effectué à domicile par une sage-femme quand tout se passe bien. Certaines équipes effectuent de temps en temps un monitoring pendant les séances de dialyse. Si la grossesse présente des complications, on conseille une hospitalisation en milieu obstétrical dès le terme de viabilité de l'enfant, c'est-à-dire dès 26 SA. Les enregistrements sont quotidiens ou pluri-quotidiens dans ce cas.
- Si un accouchement prématuré est pressenti, on préconise l'administration anté-natale à la mère de glucocorticoïdes pendant deux jours pour hâter la maturation du bébé, notamment pulmonaire. Ceci réduit considérablement le nombre de détresses respiratoires néo-natales, d'hémorragies cérébrales, et de leucomalacies péri-ventriculaires.
- **Surveillance néo-natale** : L'enfant d'une dialysée naît avec un taux d'urée et de créatinine identique à celui de sa mère au moment de l'accouchement et peut présenter une diurèse osmotique dans les heures qui suivent la naissance. Les urines peuvent être très abondantes et entraîner une déshydratation rapide du bébé, dont la masse corporelle est faible. La surveillance de la diurèse et du poids doit être précise afin de compenser la perte hydrique si besoin. Pour les néonatalogistes, ce problème s'ajoute à celui de la grande prématurité et du faible poids de naissance.

Il est préférable, dans la mesure du possible, que la dernière séance de dialyse précède de peu l'accouchement afin que les taux sanguins d'urée et de créatinine soient au plus bas au moment du clampage du cordon.

On sera attentif à la calcémie du nourrisson, car un nouveau-né exposé à une hy-

percalcémie risque de faire une hypocalcémie réactionnelle avec tétanie.

Les paramètres hématologiques doivent être surveillés car les conséquences de l'Epo chez le bébé ne sont pas encore complètement connues.

Par ailleurs, si les sérologies maternelles notamment aux hépatites B et C étaient positives, on peut proposer une vaccination rapide au bébé s'il est négatif (pour l'hépatite B) et une surveillance adéquate, comme pour tout autre nouveau-né dans cette situation.

- Ces enfants séjournent le plus souvent en service de néo-natologie voire en réanimation pendant quelques temps. Malheureusement, quelques-uns (7,5%) décèdent de leur grande prématurité ou des complications néo-natales.

3.4.5 Post-partum

L'allaitement maternel est presque systématiquement déconseillé voire interdit en raison des traitements médicamenteux (notamment anti-hypertenseurs) reçus par la maman, ou des problèmes de possible transmission virale (Hépatites B et C, VIH). Il se présente aussi des difficultés d'ordre « logistique » lorsque les horaires des têtées chevauchent ceux des séances de dialyse.

Pour la jeune maman, les séances de dialyse peuvent reprendre au rythme antérieur à la grossesse, le jour même ou plutôt le lendemain de l'accouchement. Le nouveau poids de base sera évalué sur des critères cliniques comme la tension artérielle ou les œdèmes des membres inférieurs. La reprise des séances ne pose en général aucun problème technique. Comme on l'a vu, suite à une césarienne, les dialysées péritonéales sont autorisées à reprendre leurs séances dès 48 à 72 heures après le geste opératoire. Dans l'intervalle, elles bénéficieront d'une hémodialyse. Il faudra être chez elles extrêmement attentif au risque de péritonite inhérent au geste opératoire.

Sur le plan obstétrical pur, rien ne diffère d'un post-partum lambda. Les suites de couches sont simples en règle générale. Les femmes sont placées sous bromocriptine (200mg, 2 fois par jour, à raison d'1/2 comprimé matin et midi et 1 le soir) pour empêcher la lactation.

Alors peut commencer pour la femme dialysée une « nouvelle vie », centrée et rythmée par le nouveau-né, et non plus seulement par les séances itératives de dialyse.

Au total, la grossesse chez la dialysée est fortement déconseillée, car considérée comme à haut risque pour la mère et l'enfant, avec un faible taux de naissances vivantes (environ 40%). Mais sa survenue est le plus souvent inattendue par méconnaissance d'un retour de fertilité possible à la mise en dialyse. Son diagnostic est souvent tardif, et sa prise en charge technique est très lourde pour la patiente et pour l'équipe multi-disciplinaire qui la suit. De plus, elle peut provoquer une hyperimmunisation maternelle préjudiciable à une greffe rénale future. De l'étroite collaboration et de la motivation des différents acteurs dépend aussi l'issue de la gestation. Aussi, est-il vivement conseillé à la femme dialysée d'attendre d'avoir été transplantée avec succès pour planifier une grossesse.

Chapitre 4

La grossesse chez la transplantée rénale

L'espoir de toutes les jeunes dialysées est de bénéficier d'une transplantation rénale, pour de nombreuses raisons bien compréhensibles, mais notamment dans le but de pouvoir assouvir un jour un désir d'enfant bien légitime. Les grossesses chez les femmes greffées rénales sont devenues plus fréquentes et leur prise en charge est de mieux en mieux codifiée. Elles doivent être considérées comme un complément voire un aboutissement de la « réinsertion sociale » de la femme, ce qui est tout sauf superflu.

4.1 La transplantation rénale

4.1.1 Court historique

- Avant 1950, des chirurgiens avaient tenté des greffes de rein de cadavre sur un bras humain, et des greffes rénales chez des animaux. Les techniques d'anastomoses vasculaires se sont petit à petit perfectionnées. C'est le Professeur René Küss, accompagné de Charles Dubost et de Marceau Servelle, chirurgiens français, qui mirent en place la technique chirurgicale de transplantation rénale avec rein de cadavre en 1951. Cette technique est encore celle utilisée de nos jours. Les résultats fonctionnels n'étaient pas excellents à l'époque, non pas à cause de la technique chirurgicale en elle-même, mais en raison de phénomènes immunitaires [Caillé, 2004].
- En 1952, le Professeur Jean Hamburger réalise la première greffe rénale avec un rein de donneur vivant sur le jeune Marius Renard, âgé alors de 16 ans. Ce dernier, suite à un grave accident, avait dû subir une néphrectomie d'hémostase sur rein malheureusement unique de naissance. Promis à une mort certaine, il a pu recevoir un rein de sa mère et survivre trois semaines. Il est décédé d'un rejet de greffe, car on ne connaissait pas encore les mécanismes de compatibilité tissulaire.
- Ce n'est qu'en 1958 que le biologiste Jean Dausset met en évidence les groupes tissulaires HLA et leur rôle dans la lutte d'un organisme contre un greffon étranger. Monsieur Terasaki découvre un peu plus tard le « crossmatch », qui permet d'élimi-

ner les donneurs et les receveurs strictement incompatibles avant une greffe.

- En 1972, le Professeur Borel met à jour les propriétés immuno-suppressives de la ciclosporine. Cette découverte transforme radicalement les perspectives des greffes et la durée de vie des greffons. Dès 1983, la ciclosporine est commercialisée car on sait à présent la synthétiser à grande échelle.
- Il s'ensuit une multiplication des programmes de transplantation en France et dans le monde entier. Depuis les années 1980, de nombreuses avancées immunologiques et un perfectionnement des techniques chirurgicales (de prélèvement d'organes et de greffe) ont encore eu lieu, améliorant sans cesse les conditions techniques des transplantations, leurs résultats, la durée de vie des greffons et donc la survie des patients.

4.1.2 Technique chirurgicale de greffe rénale

Le rein transplanté est issu d'un cadavre en état de mort encéphalique, ou d'un donneur vivant apparenté ou non. Le greffon est positionné dans une fosse iliaque du receveur. Il est implanté sur l'artère et la veine iliaques du même côté. L'anastomose de l'uretère est le plus souvent urétéro-vésicale, parfois urétéro-urétérale. Cette technique est restée la même que celle élaborée par le Professeur Küss en 1951.

4.1.3 Les immuno-suppresseurs

Leur but

L'immuno-suppression a pour but de contrôler la réponse immunologique du receveur vis à vis des antigènes du donneur. Les immuno-suppresseurs actuellement disponibles ne sont pas spécifiques, en ce sens qu'ils n'agissent pas spécifiquement sur les antigènes d'un greffon donné. Diminuant voire supprimant les réponses immunologiques du sujet vis à vis de *tous* les antigènes, ils peuvent induire un syndrome d'immunodéficience, avec un risque d'infection opportuniste et de carcinogenèse. En plus de cette toxicité immunologique sur le système lymphoïde, chaque produit a une toxicité extra-immunologique (rein, moëlle osseuse, cerveau) en général dose-dépendante [Fries, 2001].

Leur nature

Les immuno-suppresseurs actuellement utilisés en transplantation sont soit des agents pharmacologiques, soit des agents biologiques. De nouveaux produits sont en cours d'évaluation.

Les agents pharmacologiques sont :

- Corticostéroïdes : CORTANCYL[®] notamment.
- Anti-métabolites
 - à action anti-proliférative non sélective : azathioprine (IMUREL[®])

- à action sélective sur les lymphocytes : mycophénolate mofétil (noté MMF, appelé CELLCEPT[®])
- Ceux qui se lient aux immunophilines : ciclosporine (NEORAL[®], SANDIMMUN[®]), tacrolimus (PROGRAF[®]), sirolimus (RAPAMUNE[®]).

Les agents biologiques sont des anticorps anti-lymphocytaires :

- Polyclonaux : lymphoglobulines (issues du cheval) et thymoglobulines (issues du lapin).
- Monoclonaux : dont l'OKT 3.

Leurs effets indésirables principaux

Les effets aduerses sont malheureusement très nombreux pour ces médicaments hautement indispensables en prévention du rejet de greffe. Les principaux effets indésirables communs à presque toutes les molécules sont :

- Infections opportunistes, parfois sévères (candidoses cutanéomuqueuses, virémies, herpès)
- Toxicité hématologique (thrombopénie et leucopénie non rares)
- Apparition possible de tumeurs malignes (Hodgkin, syndromes lymphoprolifératifs, tumeurs cutanées)
- Diarrhée.

4.2 Transplantation rénale et conception

4.2.1 Fertilité de la femme transplantée

- La majorité des femmes en âge de procréer qui reçoivent une greffe de rein, constate un retour de leurs cycles menstruels normaux, avec retour d'une ovulation et donc de la capacité à concevoir. Ceci se produit entre un et douze mois après la transplantation. On peut donc dire que **la transplantation restaure la fertilité féminine** [Santamaria-Saber *et al.*, 1995].
- Si la fonction du nouveau greffon est correcte, l'urémie décroît, et avec elle le taux de prolactine qui était trop élevé et rendu en partie responsable des perturbations de l'axe gonadotrope.
- Dans les deux à trois semaines qui suivent la transplantation, on observe encore des manifestations d'hypogonadisme, mais ceci est suivi par une **normalisation du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire gonadotrope** ensuite. De même, les taux d'hormones sexuelles reviennent à la normale au bout de 6 mois

environ [Saha *et al.*, 2002; Hou, 2003].

- Toutefois, certaines femmes ont encore des règles très irrégulières, voire une hypofertilité persistante, en raison des thérapeutiques immuno-suppressives qu'elles sont contraintes de prendre (corticoïdes notamment) [Vidal, 2003; Janssen and Genta, 2000].

4.2.2 Contraception

Compte-tenu de ce retour de fertilité, les femmes transplantées doivent se voir proposer un moyen de contraception. Aucune méthode contraceptive n'est parfaite, mais le thérapeute doit pourtant faire un choix.

- Il est relativement délicat de proposer une **stérilisation chirurgicale** (électro-coagulation des trompes) au moment du geste opératoire de la greffe proprement dite, surtout si la femme est en âge de procréer! Toutefois, dans certaines situations : famille déjà très nombreuse ne souhaitant plus s'agrandir, avec demande expresse du couple, on peut tout de même l'envisager.
- La contraception orale progestative et œstro-progestative peut provoquer ou aggraver une HTA, majorer les risques thrombo-emboliques. Cela ne contre-indique pas son usage pour autant. **La contraception par progestatifs est même la solution la plus fréquemment employée : soit macrodosés de façon discontinue (LUTERAN[®]), soit microdosés en continu (MICROVAL[®], CERAZETTE[®]).**
- Quant au dispositif intra-utérin (noté DIU), il peut favoriser l'irrégularité menstruelle et par conséquent masquer les anomalies précoces de la grossesse, comme les menaces de fausses-couches par décollement ovulaire ou les grossesses extra-utérines (notées GEU), qui se manifestent souvent par des métrorragies. **Le stérilet représente avant tout un risque important d'infection pelvienne chez une femme sous immuno-suppresseurs.** En effet, même chez une femme en bonne santé, sa pose ou son remplacement sont accompagnés d'une bactériémie incriminant un germe d'origine vaginale, dans 13% des cas. C'est pourquoi ces gestes ne doivent être envisagés que sous couvert d'une antibiothérapie. Par ailleurs, l'efficacité contraceptive du DIU est amoindrie par la prise d'anti-inflammatoires et/ou d'immuno-suppresseurs.
- Il convient donc de ne pas négliger de proposer une contraception à toute patiente transplantée en âge de procréer, surtout durant les 2 premières années suivant la greffe, qui sont les plus à risque pour le greffon, et/ou si elle ne souhaite pas avoir d'enfant. Il faudra choisir avec elle le moyen le plus adapté à sa situation clinique et à ses facteurs de risque [Davison, 1991].

4.2.3 Suivi gynécologique de la femme greffée rénale

Il est extrêmement important. Les symptômes liés à une authentique pathologie pelvienne ne doivent pas être faussement et systématiquement attribués au greffon, eu égard à sa localisation. Il faut savoir s'en souvenir devant toute symptomatologie pelvienne.

Comme nous l'avons évoqué, les patientes sous immuno-suppresseurs ont un risque nettement accru de développer des tumeurs malignes, notamment au niveau du tractus génital. Ceci est dû à plusieurs facteurs : à la perte de vigilance immunitaire des cellules, à l'immuno-suppression chronique favorisant la prolifération tumorale, et/ou à une stimulation antigénique prolongée du système réticulo-endothélial.

Par conséquent, un suivi gynécologique régulier (annuel ou biennal) comprenant au minimum un examen clinique, un frottis cervical et une mammographie, est essentiel en vue de dépister ces possibles néoplasies à un stade très précoce. Les dysplasies du col (en relation ou non avec le Human Papilloma virus) apparaissent après un délai moyen de 50 mois de traitement (soit environ 4 ans). Les lésions mammaires apparaissent en moyenne après 60 mois de traitement (soit 5 ans) [Filippo, 2001]. Ce suivi fait partie des recommandations dans tous les centres lors de la prise en charge de telles patientes [Davison, 1991].

En cas d'apparition d'une lésion cancéreuse sur un terrain immuno-déprimé de façon iatrogène, on n'améliore malheureusement pas le pronostic ni la survie en réduisant ou en stoppant les immuno-suppresseurs.

Pour les patientes ayant des antécédents de néoplasie mammaire et/ou utérine avant la transplantation, il a été constaté que la récurrence de cancer du sein est plus fréquente pendant les deux premières années suivant la greffe. Quant à la récurrence du cancer du col de l'utérus, elle est quasi-constante... La vigilance doit donc être extrême [Filippo, 2001; Davison, 1991].

4.2.4 Les conseils pré-conceptionnels à une femme transplantée rénale

La grossesse chez ces patientes est considérée comme étant à haut risque, même si c'est devenu un événement moins exceptionnel. L'idéal est de pouvoir planifier cette conception, afin qu'elle se produise à un moment propice pour la femme et son greffon, et en concertation avec l'équipe néphro-obstétricale [Hou, 1999; Davison, 1991; Rose *et al.*, 2000; Transplantation, 2002; Jungers and Chauveau, 2000; BenAïssia *et al.*, 2003].

L'ensemble des auteurs s'accordent à préconiser :

- Un bon état général depuis un à deux ans après la greffe. Pour éviter les rejets aigus, le délai d'attente conseillé, selon les équipes, est de au moins deux ans après la transplantation si le greffon est issu d'un donneur cadavérique, et au moins un an s'il s'agit d'un rein de donneur vivant apparenté, où le risque de rejet est moins important.
- Absence de signe actif de rejet du transplant.
- Créatininémie inférieure ou égale à 180 $\mu\text{mol/l}$, voire inférieure à 135 $\mu\text{mol/l}$, selon les équipes.
- Protéinurie nulle ou minime, inférieure à 500 mg par 24 heures.
- Normotension artérielle ou HTA modérée aisément contrôlée par le traitement.
- Absence de dilatation pyélo-calicielle du greffon à l'UIV, et normalité des examens échographiques et doppler sur le greffon.
- Traitement immuno-suppresseur à doses d'entretien et non à doses d'attaque. C'est-à-dire prednisone ≤ 15 mg/jour, azathioprine ≤ 2 mg/kg/jour, ciclosporine A ≤ 5 mg/kg/jour.

Ce sont donc les principales conditions nécessaires pour envisager une grossesse suite à une transplantation rénale.

Il est également capital, au cours de ces consultations de conseil pré-conceptionnel, d'aborder avec le couple les risques inhérents à une telle gestation. Car s'ils désirent un enfant, il est licite qu'ils en mesurent toutes les implications. Comme nous l'exposerons plus loin, une dégradation de la fonction rénale du greffon, parfois irréversible, peut avoir lieu avec retour possible en dialyse. Et un sujet aussi délicat que l'espérance de vie potentiellement limitée de la mère doit être évoqué [Legendre, 1999].

Une piste de recherche actuelle est de mieux identifier les facteurs de risque pré-conceptionnels afin d'affiner ces conseils, et de progresser encore dans la prise en charge de la grossesse pour en assurer le meilleur résultat possible, c'est-à-dire la naissance d'un enfant vivant dans de bonnes conditions et la préservation de la fonction du greffon à long terme [Armenti *et al.*, 1998b].

En pratique, en cas de désir de grossesse, il faudra également :

- S'assurer que la vaccination contre la rubéole a bien été effectuée préalablement à la transplantation, puisque l'injection d'un vaccin vivant est contre-indiquée en post-greffe.
- Informer une femme qui est de groupe sanguin rhésus négatif et qui aurait reçu un greffon d'un donneur Rhésus positif (situation inhabituelle), en raison du risque d'allo-

immunisation foeto-maternelle.

- S'assurer que la femme présente une morphologie compatible avec une grossesse, d'un point de vue obstétrical.
- Modifier le cas échéant la stratégie immuno-suppressive à la faveur de molécules reconnues compatibles avec une gestation (cf chapitre suivant). Par exemple, on pourra changer le mycophénolate mofétil en azathioprine.

4.2.5 Choix des immuno-suppresseurs

Les immuno-suppresseurs ne sont pas des thérapeutiques anodines, et aucun ne doit être utilisé pendant la grossesse sans que les risques et les bénéfices n'aient été soigneusement évalués. Néanmoins, le recul clinique permet de dire que certaines molécules peuvent être administrées sans grand danger connu pour la mère et surtout pour le fœtus. C'est le cas des corticoïdes, de la ciclosporine A, et de l'azathioprine. En ce qui concerne les molécules plus récentes : tacrolimus, sirolimus ou MMF, la plus grande prudence reste de mise.

Prednisone (CORTANCYL[®]) et prednisolone (SOLUPRED[®])

Elles traversent le placenta, mais le rapport sang maternel/sang du cordon est de 10 pour 1. Il a été recensé des cas d'insuffisance surrénalienne et d'hypoplasie thymique fœtales, mais ces complications ne sont pas observées si la posologie est ramenée à 15 mg par jour ou moins. Il est donc autorisé de poursuivre les corticoïdes pendant la gestation [Vidal, 2003].

Azathioprine (IMUREL[®])

Il traverse le placenta, mais le foie immature du fœtus ne possède pas l'enzyme convertissant le produit en 6-mercaptopurine, métabolite potentiellement toxique.

- Bien qu'il soit tératogène chez la souris à fortes doses (6 mg/kg), le risque d'anomalies congénitales en rapport avec ce produit n'a pas été retenu pour des milliers de grossesses ainsi traitées.
- Toutefois, des leucopénies et des thrombopénies ont été décrites chez des prématurés dont les mères ont reçu de l'azathioprine pendant la grossesse.
- Des RCIU et des accouchements prématurés ont été rapportés lors de l'association azathioprine - prednisolone. Et une altération temporaire de la fonction immunitaire de l'enfant a été remarquée après exposition in utero à l'association azathioprine - prednisone.
- *Les conséquences à long terme de ces propriétés de l'azathioprine ne sont pas connues, mais de nombreux enfants ayant été exposés à ces produits in utero ont maintenant vécu pendant plus de 10 ans sans avoir présenté de problèmes particuliers [Vidal, 2003].*

Ciclosporine A (NEORAL[®])

- Les études bien conduites menées sur plusieurs espèces animales, et le recul clinique dans l'espèce humaine n'ont pas mis en évidence d'effet malformatif [Vidal, 2003].
- Par contre, la ciclosporine majorerait le risque de RCIU et d'accouchement prématuré, peut-être en raison de la plus grande fréquence de l'HTA et/ou de l'élévation de la créatininémie lors du traitement par cette molécule durant la grossesse. Paradoxalement, la ciclosporine est néphrotoxique.
- Une pré-éclampsie est observée dans 25% des gestations sous ciclosporine, or on sait qu'elle augmente la production de thromboxane et d'endothéline, qui sont toutes deux incriminées dans la pathogénie de la pré-éclampsie. Toutefois, la part de responsabilité respective du traitement et de la maladie elle-même n'est pas évaluable.
- Le taux de ciclosporine dans le sang maternel est abaissé pendant la grossesse, sans qu'il soit observé davantage de rejet, et sans qu'il soit forcément nécessaire de réajuster la posologie à la hausse. Par contre, toutes les équipes néphrologiques ne se rejoignent pas sur ce point, et certaines préfèrent majorer les posologies de ciclosporine afin que le taux se trouve malgré tout en zone thérapeutique durant cette période.
- *Au total, l'utilisation de la ciclosporine durant la grossesse de la transplantée rénale est possible, et c'est même l'une des principales molécules prescrites dans cette situation.* [Vidal, 2003; Haugen, 2002; Bar *et al.*, 2001; Little *et al.*, 2000; Gaughan *et al.*, 1996]

Tacrolimus (PROGRAF[®])

- Au cours des études animales, le tacrolimus s'est révélé tératogène chez le lapin et embryolétal chez le rat. Les données dans l'espèce humaine montrent que cette molécule traverse le placenta. On a signalé des cas d'hyperkaliémie et d'anurie transitoire chez les enfants.
- Toutefois, de plus larges séries *in vivo* ont été réalisées [Kainz *et al.*, 2000], où l'on constate 70% d'issues favorables des gestations, mais un taux de prématurité de 59% avec 10% de RCIU, parfois sévères.
- Le cas d'une grossesse gémellaire chez une transplantée rénale sous tacrolimus est fréquemment repris dans la littérature [Vyas *et al.*, 1999]. Sur les deux bébés nés très prématurément à 32 SA, l'un a survécu après un long séjour en service de réanimation néo-natale, mais l'autre jumeau est décédé d'une dégénérescence myocardique, attribuée directement au tacrolimus.
- Nous citerons également la survie exceptionnelle d'un bébé de 358 grammes, né à 28 SA d'une mère greffée à fonction rénale normale, traitée par tacrolimus. Ce très sévère RCIU a été attribué à cet immuno-suppresseur [Satchell *et al.*, 2000].
- *En conclusion, le tacrolimus n'est pas formellement contre-indiqué pendant la grossesse puisque de nombreux cas de dénouements favorables ont été relatés, mais néanmoins, son emploi par rapport à la ciclosporine doit être sérieusement motivé.*

Sirolimus (RAPAMUNE[®])

Comme il s'agit d'un produit assez récent, nous ne disposons pas encore de données adéquates ni d'un recul suffisant concernant son utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (hypofertilité) et une embryo-fœto-toxicité (mortalité in utero et réduction du poids fœtal). Le risque potentiel chez l'humain n'est pas connu. La prise de sirolimus doit être évitée tant que possible lors de la grossesse. Selon les recommandations officielles du laboratoire qui le commercialise, une contraception efficace doit être utilisée pendant tout le traitement, ainsi que durant douze semaines après l'arrêt de celui-ci.

Le sirolimus est excrété dans le lait maternel, et l'allaitement sous ce traitement est contre-indiqué [Vidal, 2003].

Mycophénolate mofétil (CELLCEPT[®])

Le MMF est embryotoxique chez l'animal. Des cas de grossesses normales sous ce produit sont déjà rapportés [Pergola *et al.*, 2001], mais la prudence quant à son emploi dans cette situation s'impose. D'ailleurs, les mentions légales stipulent là aussi qu'une contraception efficace doit être prescrite avant le début du traitement, et poursuivie six semaines après son arrêt. [Vidal, 2003]

Anticorps polyclonaux et OKT 3

Il est connu que ces produits traversent le placenta, et que des enfants dont les mères ont reçu ces traitements sont nés sans problèmes ultérieurs. Mais très peu de données sont disponibles à ce propos [Hou, 2003].

Au total, la plupart des femmes transplantées rénales enceintes reçoivent une bi- ou une trithérapie basée sur une combinaison d'azathioprine (≤ 2 mg/kg/jour), et/ou de ciclosporine (≤ 5 mg/kg/jour), et de corticoïdes (≤ 15 mg/jour). Ce sont les trois principales molécules conseillées [Gandhour *et al.*, 1998; Armenti *et al.*, 1998a; Ramsey-Golman and Schilling, 1997]. Ces posologies sont celles dites d'entretien, et ne concernent pas le traitement éventuel d'un rejet de greffe en cours de grossesse.

Le tacrolimus est peu recommandé.

Le MMF et le sirolimus sont à éviter.

A titre anecdotique, nous citerons le cas exceptionnel de cette femme américaine de 30 ans, ayant reçu dix ans auparavant le rein d'un donneur vivant apparenté avec 6 compatibilités HLA. Elle a mené à bien en 1998 une grossesse sans complication majeure, alors qu'elle avait stoppé d'elle-même son traitement immuno-suppresseur deux ans auparavant pour des raisons financières. Sa fonction rénale est restée normale pendant et après la gestation. Aucun rejet n'a été observé, malgré l'absence d'immuno-suppression.

Elle n'a pas repris non plus son traitement après l'accouchement. [Josephson *et al.*, 1998]. C'est peut-être la parfaite compatibilité tissulaire du greffon et de l'hôte qui a permis cet « exploit immunitaire ».

4.2.6 Cas particulier du lupus érythémateux disséminé

La greffe rénale est presque la seule chance pour une femme porteuse d'un lupus avec atteinte rénale de pouvoir concevoir un enfant.

Non traitée, elle n'a malheureusement aucune chance de voir se conclure favorablement une grossesse. Si elle est traitée médicalement par une association de corticoïdes, aspirine, fer et anti-hypertenseurs, les chances grimpent timidement à 10%.

Par contre, il n'a pas été constaté de différence significative de survie foetale ou de perte de greffon entre les greffées rénales à cause de leur lupus, et celles transplantées pour un autre diagnostic [McGrory *et al.*, 2003].

D'où l'immense intérêt pour cette population particulière, d'attendre de pouvoir bénéficier d'une greffe, avant d'envisager de fonder une famille.

4.3 La grossesse en transplantation rénale

4.3.1 Fréquence de survenue, et issues des grossesses

- Ces grossesses sont devenues fréquentes puisqu'elles sont observées actuellement chez environ 15% des transplantées rénales en âge de procréer. Certaines d'entre elles ont même mené à terme sans encombre des grossesses multiples, et/ou des grossesses répétées [Ehrich *et al.*, 1996; Furman *et al.*, 1999].
- C'est en 1958 que la première gestation couronnée de succès a été relatée, chez une jeune femme ayant reçu un rein de sa sœur jumelle homozygote [Murray *et al.*, 1963]. En 1966, c'est le premier succès chez une transplantée ayant bénéficié d'une greffe de rein de donneur vivant apparenté (non jumeau homozygote). Et enfin, en 1970, naît le premier bébé issu d'une mère ayant reçu un rein de donneur cadavérique [Caillé, 2004]. Depuis, des milliers d'autres naissances ont été rendues possibles.
- Le premier trimestre de gestation reste la période la plus critique, puisque 30 à 40% des grossesses s'arrêtent là en raison d'avortements spontanés ou thérapeutiques. Plus de 90% des grossesses qui franchissent avec succès le cap des trois premiers mois aboutissent à la naissance d'un enfant vivant.
- Les GEU sont observées dans 0,5% des cas. Le diagnostic peut d'ailleurs en être difficile en raison de l'irrégularité menstruelle persistante chez certaines femmes greffées. Comme nous l'avons signalé précédemment, les symptômes de GEU peuvent être à

tort attribués au greffon, en raison de son positionnement en fosse iliaque. Il faut savoir y être attentif, d'autant plus que ces patientes sont susceptibles de présenter des adhérences péritonéales pelviennes, du fait de la mise en place chirurgicale du greffon, d'une éventuelle dialyse péritonéale antérieure, ou d'une pathologie inflammatoire pelvienne ancienne, connue ou méconnue.

4.3.2 Modalités du suivi maternel à effectuer

Fonction rénale

En principe, la grossesse n'altère pas la fonction du greffon, si cette dernière est normale lors de la conception. Mais il est essentiel de monitorer la créatininémie à intervalles très réguliers, car une détérioration est toujours possible, parfois irréversible. Ce point fait l'objet d'un paragraphe ultérieur (cf paragraphe 4.3.3, page 60).

Tension artérielle

Pour l'IRC comme pour la dialysée, le contrôle tensionnel est un élément-clé de la surveillance de la grossesse. Pour la transplantée, les objectifs sont les mêmes : TAS \leq 140 mmHg et TAD \leq 90 mmHg. La surveillance doit être mensuelle ou bi-mensuelle, avec un renforcement de la vigilance au troisième trimestre. La prescription des anti-hypertenseurs obéit aux mêmes principes que ceux énoncés pour les dialysées au chapitre 3.3.2, page 40. Les plus utilisés sont donc les anti-hypertenseurs centraux, les bêta-bloquants, et les inhibiteurs calciques.

Quand une HTA apparaît ou s'aggrave au troisième trimestre, il est souvent malaisé de différencier un rejet de greffe, une pré-éclampsie débutante, ou une aggravation de l'HTA pré-existante. La pré-éclampsie se déclare chez 30% de ces patientes, en particulier chez celles dont l'HTA pré-existait à la grossesse.

Hémogramme

Une anémie apparaît et peut s'accroître, atteignant des chiffres inférieurs à ceux de l'anémie physiologique habituellement constatée lors de la grossesse. En effet, ces femmes ont un taux sérique d'Epo trop bas et leur érythropoïèse est diminuée sans qu'il y ait de carence en vitamine B12, en folates, ni même en fer. Toutefois, la totalité des causes de cette anémie plus marquée n'est pas encore connue.

Le recours aux injections d'Epo devient nécessaire quand l'hématocrite s'abaisse en dessous de 30%, sans qu'il soit noté de complications fœtales particulières en lien avec ce traitement [Shohaib, 1999; Magee *et al.*, 2000; Vidal, 2003]. La leucopénie et la thrombopénie parfois observées sont le plus souvent en relation avec des effets indésirables des traitements immuno-suppresseurs de la patiente.

Infections urinaires

Le contrôle bactériologique régulier des urines est impératif, et toute bactériurie, même asymptomatique, doit être traitée par des antibiotiques. Une pyélonéphrite du greffon peut compromettre le pronostic rénal et obstétrical. Un ECBU sera effectué mensuellement ou plus souvent en cas d'antécédents d'infections urinaires.

Autres infections

▷ Infections à Cytomégalovirus (CMV)

Il faut surveiller le taux d'anticorps anti-CMV. Si la femme a respecté le délai de deux ans après transplantation pour démarrer sa grossesse, celle-ci survient alors en dehors de la période de risque. En effet, si une femme séro-négative pour le CMV reçoit un greffon CMV positif, elle peut développer une infection primaire à CMV dans les 24 mois qui suivent, ce qui chez une femme enceinte entraîne une infection fœtale dans 20 à 40% des cas. Or 10% des enfants faisant une infection congénitale à CMV développent une maladie sévère entraînant le décès, une microcéphalie ou un retard mental. L'efficacité du ganciclovir (CYMEVAN[®]) pour prévenir la maladie fœtale n'est pas établie [Hou, 1999; Hou, 2003].

▷ Infections à Human Papilloma virus, ou HPV

Ces infections, notamment celles à HPV 16 et 18, ont un rôle dans le processus de carcinogénèse du cancer du col utérin. Elles sont sexuellement transmissibles.

▷ Herpès

La baisse iatrogène des défenses immunitaires de la future maman peut provoquer une réactivation herpétique. Si elle est génitale et qu'elle se produit proche du terme, on pratiquera un accouchement par césarienne afin d'éviter que l'enfant ne se contamine lors du passage dans la filière génitale, et ne développe un herpès néo-natal. Par ailleurs, la future mère pourra recevoir sans danger de l'aciclovir (ZOVIRAX[®]) pendant la grossesse [Hou, 1999; Hou, 2003].

▷ Toxoplasmose

Ici aussi, une infection congénitale peut survenir après réactivation chez une patiente immuno-déprimée, justifiant d'autant plus la surveillance sérologique mensuelle durant la gestation.

▷ Hépatites

On ne fera que mentionner le risque de transmission verticale des hépatites B et C au moment de l'accouchement. La prise en charge de cette éventualité est la même que pour tout autre cas.

▷ Prévention

Tout geste chirurgical pendant la grossesse, si minime soit-il, doit être sécurisé par une antibiothérapie pour éviter les infections.

Protéinurie - Poids

L'apparition ou la majoration d'une protéinurie et/ou des œdèmes peut signer une dégradation de la fonction rénale, une pré-éclampsie, ou un rejet aigu du greffon. C'est un faisceau d'arguments clinico-biologiques, voire la biopsie du greffon, qui feront la différence.

Comme pour la tension artérielle et la fonction rénale, la surveillance du poids et de la protéinurie doit être mensuelle ou bi-mensuelle pendant les deux premiers trimestres, avec un renforcement des contrôles au troisième trimestre, période durant laquelle la majorité des complications surviennent. **Dans 40% des cas, l'augmentation de la protéinurie au troisième trimestre n'est que transitoire et isolée, et elle retrouve son taux pré-gravidique dans les trois mois qui suivent l'accouchement.**

Dilatation pyélo-calicielle

La compression ou l'obstruction urétérale par l'utérus gravide est rare, mais peut être en cause en cas d'hydramnios. Les images d'hydronéphrose à l'échographie sont difficiles à interpréter. En effet, le rein greffé est souvent le siège d'une minime hydronéphrose, cette dernière étant de toute façon de règle en cas de grossesse. D'où l'intérêt d'avoir une échographie du greffon en début de grossesse, à but comparatif. Par ailleurs, on note que la capacité du greffon à se dilater diminue avec la détérioration de la fonction rénale [Hou, 1999; Levine *et al.*, 1995; Rose *et al.*, 2000].

Calcium

Il a été observé un taux de calcium sanguin plus élevé chez les transplantées rénales, causé par un défaut d'élimination rénale, sans que cela ait une implication physiopathologique connue [Czajkowski *et al.*, 2003]. Il y a également des modifications minimes du phosphore et du magnésium sanguins. Ces taux seraient influencés par les doses d'immuno-suppresseurs et une fonction rénale altérée.

4.3.3 Influence de la gravidité sur la fonction du greffon

- Si les conditions requises énoncées plus haut dans le cadre du conseil pré-conceptionnel sont respectées, le risque de perte fonctionnelle du greffon est très faible. La grossesse se passe alors de façon tout à fait normale, avec même une amélioration transitoire de la fonction rénale en raison de l'augmentation physiologique du DFG aux deux premiers trimestres, comme pour toute femme non néphropathe (voir paragraphe 1.2.2 page 8).
- De très nombreuses études ont été menées afin d'évaluer l'impact d'une grossesse, voire de plusieurs grossesses successives sur la fonction rénale et la survie du greffon

à court, moyen et à long terme. Dans l'ensemble, il apparaît que si la fonction rénale est satisfaisante en début de gestation (créatininémie inférieure à $150 \mu\text{mol/l}$), il n'y a pas de différence significative d'évolution entre les groupes témoins n'ayant pas eu de grossesses en transplantation, et les femmes ayant conçu en greffe, même avec un recul de 10 à 15 ans. Quelques auteurs suggèrent néanmoins un rôle plus délétère de la deuxième ou de la troisième gestation au décours d'une transplantation rénale, par rapport à la première [Rose *et al.*, 2000].

- Tout est radicalement différent si la créatininémie excède $150 \mu\text{mol/l}$ au moment de la conception. Pour les femmes dont le taux dépasse $200 \mu\text{mol/l}$, on observe malheureusement une détérioration de la fonction du greffon en cours de grossesse et dans le post-partum, avec la plupart du temps la perte du transplant dans les deux ans qui suivent la naissance. Lorsque la fonction rénale commence à décliner, il n'y a malheureusement aucun moyen de freiner cette évolution. C'est dans cette situation que de nombreux retours en dialyse ont été rapportés.
- Une étude [Kozłowska-Boszko *et al.*, 1996] argumente qu'il faudrait évaluer de façon combinée le taux de créatinine ET la protéinurie anté-conceptionnels de la patiente, afin de pouvoir plus finement prédire le devenir du transplant. Selon ces mêmes auteurs, le taux de protéinurie serait davantage annonciateur d'un rejet chronique et donc de la possible perte du greffon, que la créatininémie.
- Chez 15% des patientes, l'altération fonctionnelle du greffon perdure après l'accouchement. Mais comme ce type d'évolution se produit également chez les greffées hors contexte de grossesse, dans les mêmes proportions et sur une même période de temps, il est difficile de définir le rôle exact joué par la gestation.

Au total, les très nombreuses données collectées concourent à rassurer les patientes et les équipes néphro-obstétricales, car si les consignes pré-conceptionnelles sont respectées, la fonction du greffon et son avenir restent intacts, en dépit de la gestation [Crowe *et al.*, 1999; Tissier *et al.*, 1999; Jungers and Chauveau, 2000; Sturgiss and Davison, 1995; Davison, 1991].

4.3.4 Rejets de greffe

Rejets aigus

Des rejets aigus sévères sont observés dans 9% à 14,5% des cas, ce qui est un taux non significativement différent de celui observé chez les transplantées rénales témoins non enceintes. Mais le rejet pendant la grossesse reste un événement plutôt rare. La grossesse est connue pour être une période où les défenses immunitaires

sont amoindries, ce qui permet à l'organisme de ne pas se défendre contre la présence du fœtus, et par voie de conséquence de mieux tolérer le greffon qui lui est étranger [Fischer *et al.*, 1996]. D'ailleurs, comme nous l'avons déjà mentionné, le taux sanguin maternel de ciclosporine baisse durant la gestation, sans qu'il y ait forcément la nécessité d'augmenter les posologies, et sans qu'il soit observé davantage de rejets. Immunologiquement parlant, la grossesse est un événement favorable pour le greffon.

Les rejets aigus sont observés principalement dans le post-partum, justement car l'extraction fœtale a mis fin à cette situation de tolérance immunitaire, et que l'organisme maternel retrouve ses capacités de réponse immunitaire antérieures. Pour éviter la survenue de cette complication et la formation d'anticorps anti-HLA, on propose de majorer la corticothérapie en post-partum immédiat à 1 mg/kg/jour, puis de redescendre progressivement cette posologie pour atteindre la posologie antérieure à la grossesse au bout d'un mois.

Rejets chroniques

Un rejet chronique peut également se produire, après s'être annoncé infra-cliniquement par une discrète protéinurie. C'est davantage le phénomène d'hyperfiltration glomérulaire (inhérent à la grossesse) imposé aux néphrons, qu'un mécanisme immunitaire qui est incriminé dans le processus de rejet chronique.

Quoi qu'il en soit, le diagnostic de rejet (aigu ou chronique) est très difficile à poser. C'est là encore, un faisceau d'arguments clinico-radio-biologiques (fièvre, oligurie, majoration de la créatininémie et de la protéinurie, augmentation de volume du greffon, dans le cas du rejet aigu) qui permettra de poser ce diagnostic. C'est la biopsie rénale qui permet en tout état de cause d'obtenir la certitude diagnostique. Une thérapie anti-rejet ne saurait être débutée sans cette certitude anatomo-pathologique.

4.3.5 Surveillance fœtale

La surveillance du bébé au cours de la grossesse diffère peu de celle d'une grossesse normale. On sera toutefois davantage attentif à sa croissance en raison du risque accru de RCIU.

4.3.6 Complications obstétricales

- Les complications d'ordre obstétrical sont peu nombreuses. Nous ne ferons que mentionner la fréquence de la pré-éclampsie qui survient dans 30% des cas.
- Les échecs du premier trimestre restent fréquents : 30 à 40%.

- Contrairement aux grossesses en dialyse, il n'est pas observé de proportion accrue de polyhydramnios.
- L'accouchement prématuré est extrêmement courant, puisque environ 45 à 60% des enfants naissent avant 37 SA. La cause en est une rupture prématurée des membranes dans 27% des cas, due elle-même fréquemment à des phénomènes infectieux.
- Les immuno-suppresseurs sont également parfois mis en cause dans ces naissances prématurées [Tan *et al.*, 2002].

4.3.7 Modalités d'accouchement

- L'accouchement par voie basse doit être l'objectif. Les problèmes obstructifs de type obstacle prævia que constituerait le transplant dans le pelvis, et les dégâts mécaniques occasionnés au greffon par le passage du bébé, sont en pratique exceptionnels. Cette voie doit donc être privilégiée.
- Il est cependant nécessaire de s'assurer durant la gestation que la voie basse est effectivement techniquement envisageable. En effet, de très rares cas d'ostéodystrophie pelvienne contre-indiquant la voie basse ont été relatés. Cette pathologie est consécutive à l'insuffisance rénale antérieure prolongée, ou à la dialyse, et/ou à une corticothérapie prolongée, en particulier si elle a eu lieu avant la puberté. Il est essentiel de penser à dépister ces éléments et d'en évaluer leur retentissement possible sur la naissance.
- En l'absence de complication obstétricale, il est préconisé d'attendre la mise en route spontanée du travail. Ce dernier devra faire l'objet d'une surveillance rapprochée, notamment l'évolution de la tension artérielle et de la température. Chaque geste obstétrical à risque infectieux, comme la rupture artificielle de la poche des eaux ou l'épisiotomie, devra être réalisé de la façon la plus stérile possible, accompagné d'une couverture antibiotique (par amoxicilline par exemple). La cavité vaginale devra être stérilisée soigneusement, notamment pour éviter d'exposer le fœtus au streptocoque, germe bien toléré sur le plan vaginal chez la mère, mais source de complications importantes pour le bébé.
- Certaines équipes proposent de majorer les corticoïdes dès le début du travail, afin d'éviter la formation d'anticorps anti-HLA.
- *L'indication de césarienne doit procéder d'arguments obstétricaux uniquement, ici encore. Dans la pratique, cette voie d'accouchement représente plus de la moitié des cas, le plus souvent dans l'urgence pour une pré-éclampsie ou une complication fœtale.*
- Il est recommandé que l'obstétricien qui est censé procéder à la césarienne ait pris préalablement connaissance de la technique chirurgicale de transplantation rénale, afin

d'être certain de la localisation du greffon et de l'uretère et de n'y causer aucun dommage en césarisant. L'idéal serait que ces informations soient placées en permanence dans le dossier prénatal de la patiente, avec par exemple le compte-rendu opératoire de la greffe, accompagné d'un schéma des anastomoses fait par le chirurgien qui a procédé à la transplantation (situation idéale...). Ainsi, même en cas de césarienne pratiquée dans l'urgence par un obstétricien de garde qui ne connaîtrait ni la patiente, ni la technique de greffe rénale, ces informations seraient disponibles à tout moment dans le dossier médical. Toutefois, nous n'avons retrouvé aucune mention dans la littérature d'incident de ce type. Bien entendu, la plus stricte asepsie est à respecter lors de la césarienne, quelque soit la patiente, mais tout particulièrement chez ces patientes immuno-déprimées.

- Chez ces femmes, le chirurgien pratiquera de préférence une *incision médiane verticale* (au lieu d'une classique *incision sus-pubienne horizontale*) afin d'éviter d'endommager le greffon, et dans l'espoir que cette zone soit moins le siège d'adhérences péritonéales consécutives à la chirurgie urologique antérieure, et qui pourraient gêner l'intervention par l'abord habituel.
[Bitker, 1996; Rose *et al.*, 2000; Davison, 1991]

4.3.8 Conséquences pour les enfants nés d'une mère transplantée rénale

- Une étude très récente [Hou, 2003] montre que malgré une fréquence très élevée des naissances prématurées (de 45 à 55%), un peu plus de 80% des grossesses aboutissent à la naissance d'un enfant vivant actuellement.
- Le taux de fausses-couches spontanées du premier trimestre est significativement supérieur à celui de la population générale (16% pour 10%). Les morts in utero sont aussi plus courantes.
- Le taux de prématurité est très nettement supérieur à celui de la population générale (55% contre 11%). La prématurité est d'autant plus fréquente que la grossesse est précoce après la transplantation [Jungers and Chauveau, 2000].
- Le retard de croissance intra-utérin concerne 21% des fœtus.
- Parmi ces bébés prématurés et hypotrophes, il est noté un petit poids de naissance (inférieur à 1500g = LBW = low birth weight) dans 50% des cas (contre 5 % dans la population générale), un très petit poids de naissance (inférieur à 1000g = VLBW = very LBW) dans 17,5% des cas (contre 1%), et un très très petit poids de naissance (inférieur à 500g = VVLBW = very very LBW) dans 10% des cas (contre 0,25%). Malgré cela, la grande majorité des enfants survit [Miniero *et al.*, 2002; Sgro *et al.*, 2002; Hou, 2003].

- Les malformations fœtales sont rares, et sont attribuées en général aux traitements immuno-suppresseurs. Mais leur prévalence n'est pas significativement supérieure à celle attendue. Nous avons cité précédemment un cas de cardiopathie due au tacrolimus. Il a été décrit également de discrètes erreurs de morphogénèse, ou des anomalies du type : pouce rudimentaire, hypospadias, et anomalies du tractus urinaire [Bar *et al.*, 2003; Little, 1997].
- Plus préoccupantes sont les complications immunitaires que l'on pourrait imaginer à long terme chez ces enfants, en raison de leur exposition in utero aux drogues immuno-suppressives qui passent la barrière hémato-placentaire .
En réalité, à la lumière d'un suivi de parfois plus de 15 ans, leur devenir à court, moyen et long terme est strictement comparable à la normale. Certaines études plus approfondies mériteraient néanmoins d'être menées [Bitker, 1996; Prevot *et al.*, 2002; Ersay *et al.*, 1995; Giudice *et al.*, 2000]. Une équipe conseille de différer les premiers vaccins chez ces nouveaux-nés, au-delà du premier mois de vie, par crainte des effets indésirables et d'une réponse insuffisante aux vaccins vivants atténués chez eux [Schen *et al.*, 2002].
- Aux États-Unis en 2002 [Scott *et al.*, 2002] a été publié le cas d'une jeune femme de 23 ans, dont la mère avait été greffée rénale et qui avait donc subi une exposition in utero à de l'azathioprine (75 mg/jour) et de la prednisolone (5 mg/jour). Durant sa première grossesse, cette jeune femme a développé de multiples auto-anticorps, un syndrome de Raynaud, et son bébé est mort in utero à 20 SA. Sa deuxième grossesse a été compliquée par un lupus érythémateux disséminé, une pré-éclampsie, et a abouti à la naissance prématurée d'un petit garçon. Il n'est pas certain que toutes ces manifestations auto-immunes soient liées à sa propre exposition in utero aux thérapeutiques immuno-suppressives reçues par sa mère. Néanmoins, ce cas soulève des interrogations et nous suggère que des études complémentaires sont préférables avant de se prononcer avec certitude.
- Par contre, il persiste le problème de la transmission des maladies héréditaires source d'insuffisance rénale, comme la polykystose rénale par exemple, ou les maladies rares telles que la maladie de von Hippel-Lindau ou le syndrome d'Alport, dont les parents doivent avoir conscience. Une consultation de conseil génétique peut les aider dans leur décision.
- Des troubles de la fertilité ont été rapportés chez les enfants exposés in utero à de l'azathioprine, ainsi que des anomalies chromosomiques à l'origine de phénomènes de dégénérescence maligne.
- Au total, les principales conséquences fœtales sont la prématurité et le

faible poids de naissance.

4.3.9 Post-partum

- Les suites de couches sont simples sur le plan gynécologique le plus souvent. On surveillera tout particulièrement la température et l'apparition de signes infectieux.
- Il convient de ne pas omettre de majorer la corticothérapie à la dose de 1 mg/kg/jour dès l'accouchement afin de prévenir le rejet aigu et la formation d'anticorps anti-HLA comme nous l'avons déjà évoqué.
- Les antibiotiques instaurés seront poursuivis quelques jours si un geste obstétrical ou chirurgical a eu lieu.
- **L'allaitement maternel est fortement déconseillé, voire contre-indiqué en raison des traitements immuno-suppresseurs, qui sont retrouvés dans le lait maternel.** Seuls les corticoïdes administrés en monothérapie pourraient permettre un allaitement en toute sécurité pour l'enfant. Mais cette option thérapeutique n'est jamais utilisée car insuffisante pour prévenir le rejet. Même si des allaitements sous azathioprine et ciclosporine ont été décrits [Moretti *et al.*, 2003; Ramsey-Golzman and Schilling, 1997] sans complications décelables pour le nouveau-né, l'attitude actuelle des équipes néphro-obstétricales est de ne pas autoriser l'allaitement maternel.

Facteur essentiel de réhabilitation, la grossesse concerne actuellement 15% des transplantées rénales en âge de concevoir. Elle reste considérée comme une grossesse à haut risque et bénéficie à ce titre d'une surveillance spécifique et accrue. La gravidité n'altère en rien la fonction ni la survie du greffon si certains conseils de prudence sont respectés, notamment un délai d'attente de un à deux ans après la greffe. Elle doit tant que possible être planifiée avec les thérapeutes, et le couple qui désire l'enfant doit être averti des risques inhérents à cette gestation, qui peuvent être lourds de conséquences. Pour les éclairer dans leur décision, il faut aussi avoir le courage d'évoquer avec eux le délicat problème de l'espérance de vie possiblement limitée de la future mère, qui pourrait ne pas voir longtemps grandir cet enfant qu'elle a porté.

Lorsque pour la femme et pour le devenir de son greffon sont réunies HTA, protéinurie, dysfonction rénale, et/ou lorsqu'une grossesse antérieure a conduit la femme en dialyse, le risque est tel qu'il convient de déconseiller vivement la mise en route d'une grossesse.

Deuxième partie
Etude personnelle

Chapitre 1

Introduction

Au cours de notre cursus universitaire, nous avons eu la chance d'exercer durant une année en tant qu'interne de médecine générale au centre hospitalier Félix Guyon de Saint Denis de la Réunion (de novembre 2000 à octobre 2001). Notre premier semestre s'est déroulé au sein du service de néphrologie-hémodialyse, puis le second dans le service de gynécologie-obstétrique.

A ce titre, nos rencontres avec des femmes insuffisantes rénales, dialysées et transplantées rénales ont été nombreuses et enrichissantes. Elles nous ont parfois confié le témoignage de leurs expériences de grossesses (aux issues heureuses mais parfois tragiques), et l'expression de leur désir d'enfants (souvent inassouvi). Et c'est enfin et surtout la naissance durant notre séjour sur l'île de deux enfants nés de mères l'une hémodialysée (dossier 16) et l'autre transplantée (dossier 1) qui nous ont convaincu de nous préoccuper de ce sujet rarement abordé.

Aucun registre ne recense les grossesses au sein de cette population particulière, ni à la Réunion, ni en métropole. Mais nos recherches ont dénombré 40 gestations chez des créoles réunionnaises : 9 chez des insuffisantes rénales pré-terminales, 12 chez des hémodialysées, et 19 chez des transplantées, survenues entre 1976 et 2001. Ainsi nous avons observé entre autres : quel était le taux de réussite des grossesses au sein des trois populations concernées par notre sujet, les modalités techniques de prise en charge dans chaque situation clinique, s'il existe ou non des protocoles standardisés de prise en charge à la Réunion, s'il y a des spécificités réunionnaises concernant les néphropathies, la dialyse ou la transplantation...

Préalablement à la présentation des résultats de notre étude, il nous paraît essentiel de décrire l'épidémiologie hors du commun de l'île de la Réunion concernant certaines pathologies, notamment le diabète et l'insuffisance rénale. D'autre part, nous exposerons certaines particularités régionales de mode de vie et de comportement de ses habitants (fatalisme, alcoolisation chronique, analphabétisation), afin de cerner au mieux le véritable fléau que représente l'insuffisance rénale chronique à la Réunion, et toute la difficulté de la prise en charge de la population créole, relativement inaccessible à un discours de pré-

vention.

Nous nous permettons de souligner ici que notre travail est celui d'un médecin généraliste et non d'un néphrologue ou d'un statisticien. Notre objectif est davantage d'observer s'il existe d'ores et déjà des attitudes standardisées de prise en charge à la Réunion, et de savoir quel conseil avisé donner à une patiente en âge de procréer à tout stade de sa maladie rénale sur l'île ou en métropole, et qui exprimerait devant nous le souhait de démarrer une grossesse. Plus loin dans la discussion, nous comparerons les données obtenues au cours de nos observations personnelles avec les recommandations et les expériences retrouvées dans la littérature.

Chapitre 2

Epidémiologie à la Réunion

2.1 Présentation de l'île

L'Île de la Réunion est un département français d'Outre-mer (DOM) situé dans l'Océan Indien, à 10 000 kilomètres de Paris dans l'hémisphère sud. Sa population est jeune et a connu un formidable essor depuis 1950, date de sa départementalisation. Ainsi on dénombrait 274 000 habitants en 1954, et plus de 700 000 en 1998 [Catteau, 2001].

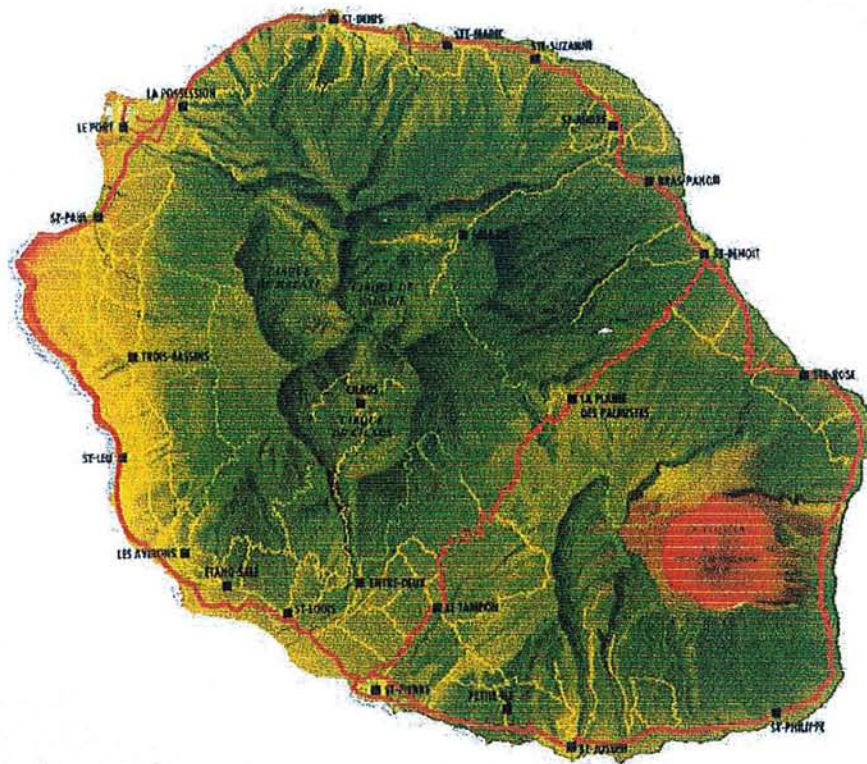


FIG. 2.1 – Île de la Réunion

2.2 Epidémiologie locale

2.2.1 Généralités

La Réunion ne se distingue malheureusement pas seulement par ses paysages et son climat exceptionnels. A la différence des Antilles et de la Guyane française, cette île est relativement épargnée par les maladies infectieuses de type dengue, paludisme et SIDA. *Mais elle est pourtant le DOM où l'espérance de vie est la plus faible : 78,5 ans pour les femmes et 70 ans pour les hommes, soit des valeurs de trois ans inférieures à la métropole* [Bazely and Catteau, 2001; Eta, 1999].

On y observe une prévalence extrêmement importante, très supérieure à la France métropolitaine, des maladies cardio-vasculaires et du diabète, et donc de toutes les complications qui en découlent, en particulier de l'insuffisance rénale. Les chiffres parlent d'eux-mêmes et sont préoccupants [Vial, 2001] :

- 10% des réunionnais sont diabétiques connus et traités, et même 18% dans la tranche d'âge 30-69 ans, soit trois fois plus que la moyenne métropolitaine
- 20% des réunionnais sont hypertendus connus
- L'IRC touche 1 réunionnais sur 650.

2.2.2 Prévalence de l'insuffisance rénale chronique terminale

Les premiers résultats d'une enquête nationale sur la prévalence de l'IRCT traitée par dialyse, réalisée par la Caisse Nationale d'Assurance Maladie, ont été communiqués début janvier 2004. Les chiffres de prévalence (*standardisée sur l'âge et le sexe*) sont édifiants [CNAM, 2004].

La France métropolitaine affiche une prévalence de 498 dialysés par million d'habitants (soit un total de 29 156 dialysés).

La Réunion quant à elle, avec ses 834 dialysés, affiche une prévalence record de 1989 dialysés par million d'habitants. On peut faire remarquer toutefois que ce chiffre de 1989 est obtenu par projection et ajustement statistique sur des populations d'âge similaire. Triste record, puisque la prévalence réunionnaise est QUATRE fois plus élevée qu'en métropole ! La prévalence réelle, non ajustée sur l'âge est toute de même de 1528 dialysés par million d'habitants.

À cela ont été avancées plusieurs hypothèses. Mais c'est l'énorme prévalence du diabète (majoritairement de type 2) qui en est la principale cause. Il est d'ailleurs impossible de parler d'insuffisance rénale chronique sans parler du diabète sur cette île. Entre 40% et 50% des dialysés créoles sont diabétiques [Jussieu, 2000; Albitar *et al.*, 1998].

Le diabète sévit à la Réunion comme un véritable fléau, comme nous allons le développer plus loin.

2.2.3 L'IRCT et la transplantation rénale à la Réunion

- *Au cœur de l'Océan Indien, l'île de la Réunion est la seule à avoir une activité de transplantation rénale.* Les patients réunionnais, mais aussi mahorais (Mayotte), comoriens, malgaches, mauriciens et seychellois bénéficient de cette activité, sans conteste valorisante pour ce département d'Outre-mer français.
- Nous l'avons dit, l'insuffisance rénale est à la Réunion, comme le diabète, un véritable drame en terme de santé publique. Sa prévalence est de 1989 par million d'habitants, soit 4 fois plus importante qu'en France métropolitaine. *Ce qui caractérise cette insuffisance rénale, c'est la jeunesse de ses victimes, à l'image de la jeunesse de la population de l'île.* Son importance est essentiellement due, comme nous allons longuement le développer plus loin, à une prévalence très accrue de diabète de type 2 et d'hypertension artérielle. C'est la raison pour laquelle les équipes médicales de l'île se sont engagées très tôt dans l'aventure de la transplantation rénale [Angelini, 2003].
- En effet, la greffe de rein est une alternative thérapeutique à la dialyse, moins coûteuse, et qui apporte surtout une bien meilleure qualité de vie personnelle, sociale et professionnelle. Les deux premiers prélèvements de rein ont eu lieu en 1984. *Et la première transplantation a eu lieu le 4 juillet 1985. Depuis, 301 personnes dont 121 femmes, ont pu bénéficier à ce jour d'une greffe de rein à la Réunion.*
- Environ 280 sujets en état de mort encéphalique ont été prélevés, permettant de transplanter sur place mais aussi en métropole, car la Réunion s'associe à la solidarité nationale en matière de don d'organes, depuis le début de son implication. Ainsi dans la majorité des cas, lorsque deux reins sont prélevés localement, l'un est attribué à un patient réunionnais en attente de greffe, et l'autre part immédiatement pour la métropole pour un receveur métropolitain (soit 11 heures d'avion, donc d'ischémie froide supplémentaire, dans un container spécial).
- Comme sur le continent, c'est l'établissement français des greffes (noté EFG) qui organise et gère toutes l'activité de transplantation : règles de bonne pratique, prélèvements, registre national des refus, règles de répartition des greffons, et promotion du don d'organes. La cellule de coordination locale de l'EFG est basée au CHD de Saint-Denis.
- Dans la pratique, les prélèvements d'organes sont effectués par les équipes chirurgicales de Saint-Pierre et de Saint-Denis. Les transplantations et le suivi post-greffe immédiat (les trois premiers mois) sont assurés par les équipes médico-chirurgicales de CHD de Saint-Denis. Le suivi ultérieur est assuré par le service de néphrologie le plus proche du domicile du patient (Saint-Pierre, Saint-Paul, Saint-Benoit, Saint-Denis).

2.2.4 La dialyse à la Réunion

Sur les 834 dialysés chroniques, 24 (soit 3%) sont en dialyse péritonéale, et 810 en hémodialyse. Ils sont pris en charge pour moitié en milieu hospitalier public et privé pour les patients les plus fragiles et/ou les plus âgés. L'autre moitié est prise en charge : par l'AURAR (Association des Utilisateurs du Rein Artificiel à la Réunion) qui est une association loi de 1901 pour le traitement à domicile de l'IRC [Boyer, 2000], ainsi que par l'ASDR (Association pour les soins à domicile à la Réunion) qui prend en charge de la dialyse et des soins palliatifs. L'AURAR répartit ses patients entre hémodialyse à domicile, dialyse péritonéale et autodialyse assistée en centre. Il existe actuellement 9 centres d'autodialyse sur l'île.

Une étude épidémiologique [Albitar *et al.*, 1998] locale de 1998 recensant les étiologies de l'IRCT chez les dialysés réunionnais retrouvait trois étiologies principales : les néphropathies hypertensives et diabétiques, et les glomérulonéphrites. Cette situation est la même qu'aux Etats-Unis.

2.2.5 L'étude REDIA (Réunion-diabète)

Même si les néphropathies diabétiques ne sont pas représentées dans les étiologies des insuffisances rénales des patientes de notre étude de cas, nous tenons à présenter les résultats de l'enquête REDIA, afin que notre lecteur puisse mieux comprendre le contexte très particulier dans lequel sévit l'IRC sur le sol réunionnais.

Présentation de l'enquête

Le diabète a été étiqueté depuis quelques années comme étant un problème majeur de santé publique là-bas. A la demande des médecins réunionnais, une étude spécifique très complète a été menée sur le sujet en 2001. Il s'agit de l'étude REDIA (Réunion-diabète) [Papoz, 2001] qui s'est présentée comme « l'étude des facteurs cliniques et comportementaux liés au diabète et à son contrôle dans la population multiculturelle de la Réunion ».

Elle a comporté deux phases. Une première phase de dépistage à été réalisée au domicile de 3600 patients recrutés par échantillonnage statistique dans trois villes (Saint Pierre, Saint André, Le Tampon) : réalisation d'un dosage de glycémie et d'hémoglobine glycosylée (HbA1c), détection de protéinurie à la bandelette urinaire, et mesures anthropométriques. Puis une deuxième phase de bilan complémentaire s'est déroulée en milieu hospitalier, et a concerné les personnes diabétiques connues incluses dans l'étude, et celles ayant présenté des valeurs suspectes de glycémies lors du dépistage. L'ensemble des données obtenues a été comparé à une population témoin de non diabétiques.

Résultats

- *La prévalence du diabète connu à la Réunion est, comme pour la dialyse, multipliée par un facteur 4 par rapport aux données métropolitaines issues de l'Assurance Ma-*

ladie. Ce facteur multiplicatif est encore plus élevé en-dessous de 50 ans. La moyenne d'âge observée des diabétiques réunionnais est de 54 ans, ce qui semble indiquer un début de diabète en moyenne plus précoce. Cette tendance est confirmée par un âge moyen au moment du diagnostic de 45 ans, inférieur de 5 ans à celui observé dans une étude nationale métropolitaine [Papoz, 2001].

- Chez les diabétiques réunionnais étudiés, le niveau moyen des glycémies capillaires (1,70 g/l) est du même ordre que dans l'étude métropolitaine, mais on observe des valeurs maximales élevées dans des proportions non négligeables (60% \geq 1,40 g/l et 26% \geq 2 g/l).
- Les données collectées indiquent la gravité de la situation diabétologique à la Réunion : excès global considérable du nombre de sujets atteints, en particulier chez les femmes de plus de 60 ans, fréquence de l'obésité (20% de femmes et 10% des hommes), absence totale de traitement suivi chez un patient sur 15.
- Au total, c'est 30% de la population réunionnaise qui présentent soit un diabète, soit une intolérance au glucose. Une projection statistique estime qu'en régime démographiquement stationnaire, c'est 1 réunionnais sur 3 qui deviendra diabétique au cours de sa vie.
- La prévalence de la protéinurie a également été évaluée lors de cette étude, puisqu'elle peut être un marqueur d'insuffisance rénale latente ou déclarée. Ont été retenues comme positives les valeurs supérieures ou égales à 1 g/l mesurées à la bandelette urinaire. Il existe une différence hautement significative entre les non diabétiques témoins (protéinuriques dans 4,6% des cas) et les diabétiques connus et dépistés (protéinuriques dans 16,1% des cas). Cette constatation contribue à expliquer la prévalence accrue de l'IRC à la Réunion en raison du grand nombre de néphropathies diabétiques. [Albitar *et al.*, 1998; Guiserix *et al.*, 1994]
- La prévalence de l'hypertension artérielle est accrue également, avec au minimum 20% de la population créole hypertendue connue et traitée. A ce chiffre s'ajoutent environ 20 à 25% d'HTA non traitées. Or nous rappelons qu'il existe une forte corrélation entre HTA et diabète, bien connue.
- Les phénomènes d'alcoolisation chronique (démasqués par des Gamma-GT augmentées lors de l'étude) apparaissent aussi très liés au diabète de type 2.
- Les créoles réunionnais ont un goût prononcé pour l'alimentation sucrée, voire très sucrée. Cette constatation est faite sans explication vraiment rationnelle pour ce penchant. Par exemple : les aliments comme les yaourts ou les boissons gazeuses qui sont destinés à être commercialisés sur l'île, ont été conçus avec une teneur en sucre supérieure aux produits de mêmes marques vendus en métropole ou ailleurs

dans le monde, afin de s'adapter au goût des créoles. Il est évident que cette consommation massive de sucres ne peut être totalement étrangère à la forte prévalence des intolérances au glucose et des diabètes authentiques.

- Les changements des habitudes alimentaires des réunionnais lors de leur immigration sur l'île, ainsi que des étiologies génétiques (mutations, consanguinité) ont aussi été évoquées pour expliquer ce taux local anormalement élevé de diabétiques. Mais l'essentiel des causes reste encore obscur actuellement.
- Au vu de l'étude REDIA, il apparaît que le diabète et ses anomalies associées (HTA, protéinurie, adiposité) constituent un phénomène en pleine expansion qui pourrait échapper très rapidement au système de santé si rien n'est fait au niveau de la prévention. Plusieurs actions sont actuellement conduites en ce sens sur l'île [Papoz, 2001; DRASS, 2002].

En conclusion : les résultats de l'étude REDIA ont dépassé de loin les prévisions initiales des investigateurs en terme de morbidité et de gravité de la situation diabétologique à la Réunion. Le diabète diagnostiqué atteint 11,2% des sujets âgés de 30 à 69 ans, soit une prévalence nettement supérieure à celle estimée lors d'une enquête précédente datant d'une dizaine d'années, et 4 fois plus élevée que celle évaluée récemment en métropole. On note une *nette prédominance féminine* de cette pathologie sur l'île [Guiserix *et al.*, 1994]. Un diabétique sur trois n'est pas diagnostiqué, ce qui porte la prévalence à 17,7%. A cela s'ajoutent toutes les intolérances au glucose, qui sont des diabètes en puissance. Le diabète atteint actuellement une personne sur trois entre 60 et 69 ans.

Des projections statistiques annoncent qu'un 1 réunionnais sur 3 deviendra diabétique au cours de sa vie.

Cette maladie touche essentiellement les sujets ayant des antécédents familiaux de diabète, les personnes obèses avec un rapport taille/hanche élevé, et aussi des personnes à très faible corpulence, probablement malnutries, ce qui n'est pas rare dans ce DOM.

2.2.6 Autres particularités réunionnaises

Alcoolisation chronique

A la Réunion, entre 15 et 34 ans, les hommes meurent 9 fois plus d'alcoolisme et 6 fois plus de cirrhose qu'en métropole, et les femmes 7 fois plus d'alcoolisme et 7 fois plus de cirrhose. Le rhum est le principal alcool consommé, même si les boissons consommées ont tendance à se diversifier. L'alcoolisme est aussi responsable directement ou indirectement de nombreuses morts violentes (suicides, homicides, accidents de la voie publique), et de l'apparition de maladies cardio-vasculaires [Catteau, 2001].

Tabagisme et toxicomanies

Ces consommations sont fréquentes et souvent banalisées. Toutefois, l'importance de la mortalité qui leur est imputée est voisine de celle de la métropole [Catteau, 2001].

Interruption volontaire de grossesse

Le recours à l'IVG chez les réunionnaises est plus fréquent qu'en métropole [Catteau, 2001]. Le taux d'IVG chez les femmes en âge de procréer est de 25 pour mille (soit le nombre d'IVG dans l'année pour mille femmes âgées de 15 à 49 ans), soit 2 fois le taux métropolitain qui est de 13 pour 1000. Cependant cette différence est moindre si l'on rapporte ces IVG à l'ensemble des conceptions : le niveau de recours à l'IVG à la Réunion est alors de 20,4% contre 18% en métropole. Avant 35 ans, les femmes créoles n'emploient pas beaucoup la contraception et utilisent l'IVG comme un recours facile à la grossesse non désirée [Catteau, 2001].

Le fatalisme créole !

En vivant aux côtés de la population réunionnaise, on comprend vite que le fatalisme est une attitude profondément enracinée dans les mentalités. En effet, les créoles attribuent tous leurs événements de vie (et donc de santé) à la volonté du destin, à une sorte de fatalité contre laquelle il est impossible et inutile de lutter.

La grande majorité des créoles n'hésite pas à consulter le corps médical en cas de problème de santé (à l'exception des mahorais et des comoriens qui font preuve d'une véritable « nonchalance » voire négligence, que l'on retrouve chez les sujets d'origine africaine).

Tous ont déjà entendu parler du diabète, puisque chacun d'entre eux possède un ou plusieurs parents proches ou amis qui est diabétique. Cette pathologie est tellement répandue, qu'être diabétique leur apparaît comme quelque chose d'inévitable, de « logique » au même titre que l'on peut être atteint de presbytie, d'hypoacousie ou d'arthrose en vieillissant...

De plus, même lorsqu'ils sont suivis médicalement et qu'un traitement leur est prescrit, on constate malheureusement une *inobservance thérapeutique caractérisée* quasi-constante, avec une méconnaissance certaine des risques encourus.

Lorsqu'ils se traitent, notamment par insuline, leur désinvestissement dans leur santé se manifeste par une absence d'autonomie de prise en charge : presque aucun diabétique réunionnais n'est autonome pour la réalisation de ses contrôles de glycémies capillaires, ni pour ses injections d'insuline. Tous ces gestes doivent être réalisés par des infirmières libérales, ce qui engendre un surcoût pour la collectivité, et des problèmes de manque de personnels para-médical sur l'île.

Par exemple dans l'étude REDIA, nous constatons que même parmi les diabétiques

connus et traités depuis plus de dix ans, 25% sont incapables de citer ne serait-ce qu'une seule des complications chroniques liée au diabète, telles que l'atteinte des artères, des nerfs, de la rétine ou des reins.

Lorsqu'on les interroge sur les causes possibles de leur diabète, les réponses sont évasives voire farfelues, mettant à jour une vraie inculture médicale. La faiblesse des connaissances sur le sujet à la Réunion est en partie due à la croyance que les réunionnais sont historiquement exposés au diabète en raison de l'exploitation de la canne à sucre sur leur île ! Et d'autre part, ils mettent en relation de la maladie avec les événements de la vie (stress, soucis, malheurs, incidents divers). Le rôle des facteurs familiaux est à juste titre mentionné par les patients. Par contre, il est intéressant de noter que ni l'excès de poids, ni de manque d'exercice physique n'apparaissent comme pouvant jouer un rôle dans le développement de la maladie, même dans l'analyse des réponses des patients diabétiques depuis plus de 10 ans.

Au total, les facteurs invoqués se réfèrent massivement à des faits indépendants de la volonté des patients, qui se sentent frappés par un malheur inévitable. Le diabète n'est pour la plupart d'entre eux rien d'autre qu'une *fatalité*.

2.3 En conclusion

L'île de la Réunion détient donc le triste record des prévalences les plus élevées de diabète et d'IRCT sur le territoire français, qui sont quatre fois supérieures à la métropole (avec 1989 dialysés par million d'habitants, contre 498 pmh). Les femmes sont davantage touchées que les hommes. Les raisons de cette situation préoccupante sont loin d'être entièrement élucidées. Même si les réunionnais considèrent souvent cet état de faits avec détachement et fatalisme, de nombreux programmes de prévention sont mis en place à leur intention dans le but de freiner ces prévalences galopantes : éducation nutritionnelle, dépistage des intolérances au glucose et du diabète, incitation à la pratique régulière d'une activité physique. Mais malheureusement, le fort taux d'analphabétisation des réunionnais (environ 20%) ne facilite pas leur accessibilité à un discours de santé publique.

Le « décor » étant planté, voyons à présent comment se déroulent les grossesses chez les réunionnaises concernées.

Chapitre 3

Objectifs et modalités de l'étude

3.1 Objectifs de l'étude

Il s'agit d'une **étude rétrospective** dont le but est d'analyser la prise en charge, le déroulement et les conséquences de la grossesse du point de vue néphrologique et obstétrical. Elle a été réalisée au sein d'une cohorte de femmes insuffisantes rénales, dialysées, et transplantées rénales de l'île de la Réunion. Nous nous intéresserons également aux conséquences de telles situations cliniques sur leurs fœtus.

Les données ont été recueillies sur une période de 25 années, allant de 1976 (date de la première grossesse observée de notre étude) à 2001 (période de début de la réalisation de l'étude).

3.2 Matériel et méthode

3.2.1 Prise de contact

Initialement, tous les néphrologues et tous les gynécologues-obstétriciens hospitaliers de l'île ont été contactés par écrit. L'objectif était de les informer de l'existence et du but de notre travail, et d'obtenir leur accord afin d'accéder aux dossiers hospitaliers des patientes concernées. Tous ont également aimablement répondu à nos questions sur place lors du recueil de données dans les différents centres, ainsi que par téléphone et par E-mail le cas échéant.

3.2.2 Etude rétrospective, difficultés rencontrées

Comme il n'existe aucun registre établi à ce sujet, le recensement des grossesses dans la population de patientes concernées a été réalisé grâce aux efforts de mémoire des médecins et des secrétaires des différents services de néphrologie de l'île. La majorité de ces personnes occupant déjà leur poste depuis le début de la période d'étude, nous pouvons espérer avoir été exhaustive et n'avoir omis aucune grossesse dans notre étude.

Plusieurs difficultés se sont présentées à nous :

- Comme dans toute étude rétrospective, nous nous sommes heurtée à l'absence de certaines données recherchées, car elles n'avaient pas été consignées dans les dossiers.
- Les fausses-couches spontanées précoces passent souvent inaperçues chez ces femmes et ne sont donc pas systématiquement mentionnées dans les dossiers, donc non comptabilisables. Ceci peut être à l'origine d'un petit biais dont nous reparlerons.
- Certaines réunionnaises, notamment des femmes qui avaient été transplantées en métropole, ont préféré être suivies pour le dernier trimestre de grossesse et accoucher dans le centre métropolitain qui les avait greffées. Là encore, certaines données chiffrées métropolitaines n'ont pu être recueillies.

3.2.3 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans l'étude ont été : avoir débuté une ou des grossesse(s) :

- avec une fonction rénale altérée (ayant conduit ou non à la dialyse chronique)
- en cours d'hémodialyse chronique
- après une transplantation rénale

Et ce entre 1976 (date du début de l'essor de la néphrologie à la Réunion, et de la première grossesse en IRC relatée sur l'île) et 2001 (période de réalisation de l'étude).

3.2.4 Recueil des données

Les données ont été recueillies dans les lieux suivants :

- Centre hospitalier départemental (CHD) Félix Guyon de Saint Denis, au sein du service de néphrologie-hémodialyse, du service de gynécologie-obstétrique, et du laboratoire d'immunologie (typage HLA)
- Groupement Hospitalier Sud Réunion (GHSR) de Saint Pierre, dans le service de néphrologie-dialyse
- AURAR Bagatelle de Saint Denis
- Nous avons pu rencontrer et interroger directement certaines femmes de l'étude.

Les données recueillies ont été consignées au fur et à mesure dans un dossier conçu à cet effet et présenté en annexe B page 154.

Important : la population de cette étude n'est pas statistiquement représentative, et son effectif total est assez réduit : 19 dossiers, 40 gestations. Les chiffres seront donc exprimés la plupart du temps en pourcentage ET en valeur absolue. Cette étude est une photographie rétrospective du sujet traité, et ne prétend pas avoir de représentativité statistique absolue.

Chapitre 4

Premiers résultats

4.1 Taux de réussite

- 19 dossiers ont été recensés.
- Ces 19 dossiers totalisent 40 grossesses, soit une moyenne légèrement supérieure à 2 grossesses par femme (soit 2,1), avec des extrêmes allant de 1 à 6 gestations par patiente.
- Sur 40 gestations, nous en avons étudié :
 - 9 chez des IRC (7 femmes concernées)
 - 12 chez des dialysées (8 femmes concernées)
 - 19 chez des transplantées (12 femmes concernées)
- Un petit nombre de patientes a présenté des grossesses successives dans deux voire trois des situations cliniques étudiées. Ceci explique que le nombre total de femmes concernées soit supérieur au nombre de dossiers retenus.
Par exemple, dans le dossier 11 : la patiente a mené successivement deux grossesses en IRC, dont la seconde l'a conduite en hémodialyse. Sa troisième grossesse a eu lieu en dialyse chronique. Puis la quatrième s'est déroulée après sa transplantation rénale réussie.
- Sur 40 gestations, nous observons un taux moyen de réussite de 62,5%, soit 25 bébés nés vivants (donc 37,5% d'échecs). Mais il y a des variations en fonction des sous-groupes étudiés. Ainsi, ce taux va de 50% de réussite chez les dialysées, à 66,6% chez les IRC et même 68,4% chez les greffées. Les échecs de grossesses sont plus fréquemment observés chez les dialysés et sont à attribuer principalement aux fausses-couches spontanées et aux IVG.

		Bébés nés vivants	MFIU	FCS	IVG	ITG	Total	
Grossesses en insuffi- sance rénale chronique	N'ayant pas conduit en dialyse	1	1	0	0	0	2	9
	Ayant conduit en dialyse	5	1	0	1	0	7	
Grossesses en dialyse		6	0	3	2	1	12	
Grossesses en trans- plantation rénale	Fonction rénale intacte après grossesse	11	0	2	1	1	15	19
	Dégradation de la fonction ré- nale sans perte de greffon	1	0	0	1	0	2	
	Retour en dia- lyse consécutif à la grossesse	1	0	1	0	0	2	
Total		25	2	6	5	2	40	

TAB. 4.1 – Tableau récapitulatif de l'étude personnelle.

4.2 Ages moyens

Pour l'ensemble de la cohorte, l'âge moyen au moment de la conception est de 27,5 ans. Au sein des sous-groupes, il est de 23,7 ans pour les IRC, de 25,2 ans pour les dialysées, et de 28,8 ans pour les transplantées. L'âge moyen est donc le plus faible pour les IRC et le plus élevé pour les greffées. Ceci est logique dans la mesure où c'est souvent une première grossesse en insuffisance rénale qui démasque ou déclenche la détérioration de la fonction rénale, et qui conduit vers la dialyse puis la transplantation. Ces gestations en situation d'IRC non terminale sont donc observées chez des femmes globalement plus jeunes.

A contrario, l'âge moyen des gestantes transplantées est au-dessus de la moyenne de l'étude : il leur aura fallu attendre une greffe pendant quelques mois voire quelques années, puis constater le bon fonctionnement du greffon durant deux ans minimum avant de concevoir un enfant, ce qui explique cet âge plus élevé.

4.3 Néphropathies initiales

Dans notre étude, les étiologies des néphropathies initiales se répartissent comme suit :

- reflux vésico-rénal, 10,5% (2 cas)
- tubulopathie interstitielle, 15,7% (3 cas)
- hyalinose segmentaire et focale, 21% (4 cas)
- glomérulonéphrite chronique, 52,6% (10 cas) réparties en
 - maladie de Berger 26,3% (5 cas)
 - GNC hypertensives 5,2% (1 cas)
 - GN extra-capillaires 5,2% (1 cas)
 - GNC membrano-proliférative 5,2% (1 cas)
 - GNC d'origine indéterminée 10,4% (2 cas)

Tous ces diagnostics ont été confirmés par ponction biopsie rénale.

Comme nous l'avons développé précédemment avec l'étude REDIA, le diabète est la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale chronique sur l'île de la Réunion, compte-tenu de sa prévalence extrêmement élevée. Toutefois, nous n'avons recensé aucune néphropathie diabétique chez les 19 patientes incluses dans notre étude. Ceci est dû au « jeune âge » des patientes de notre cohorte, composées de femmes en âge de procréer (15 à 45 ans). Le diabète se déclarant en moyenne à 45 ans à la Réunion, ce n'est donc pas dans cette tranche de population que les néphropathies diabétiques se trouveront représentées.

Dans l'effectif de notre cohorte, les GNC sont la cause la plus fréquente d'insuffisance rénale (52,6% des cas, soit 10 cas sur 19). La maladie de Berger

est en cause une fois sur deux, et provoque à elle seule 26,3% des IRC des femmes de l'étude. La prévalence des GNC sur l'île est 2,5 fois plus élevée qu'en métropole, où on en comptabilise 20% en moyenne [CNAM, 2004]. Nous notons qu'il n'a été observé aucune grossesse chez les néphropathes lupiques à la Réunion durant la période d'étude.

Malheureusement, les diagnostics sont fréquemment posés au stade pré-terminal voire terminal, du fait du manque de suivi médical, et surtout de l'inobservance thérapeutique, et du non-respect des recommandations médicales. Ceci est particulièrement vrai dans les catégories les moins favorisées de la population réunionnaise. Pour illustrer ce propos, voici deux exemples très parlants, extraits de notre étude :

- **Dossier 17** : chez cette femme, une protéinurie avait été découverte fortuitement lors d'une séance de vaccination dès l'âge de 9 ans. Mais elle n'a pu être explorée car la jeune patiente a fugué de l'hôpital où elle avait été admise pour un bilau ! A l'âge de 18 ans, la mise en évidence d'une HTA et d'une protéinurie fait instaurer un traitement par alpha-méthyl-dopa. La jeune femme prend ce traitement pendant deux mois puis l'interrompt d'elle-même. A 21 ans, lors de sa première grossesse, on constate à nouveau une protéinurie à 0,80 g/L ainsi qu'une HTA gravidique, et une rétinopathie hypertensive. L'IRC est déjà présente avec une créatininémie à 340 $\mu\text{mol/L}$. Mais la patiente sort d'hospitalisation contre avis médical avec une prescription d'aténolol, dihydralazine, furosémide et potassium. A nouveau, elle ne suit pas son traitement... Pour finir, elle est hospitalisée en urgence à l'âge de 22 ans, dans un tableau d'OAP et de poussée hypertensive (TA 200/130 mmHg), avec acutisation de son insuffisance rénale (créat = 1217 $\mu\text{mol/L}$) et rétinopathie hypertensive de stade IV. La mise en dialyse est bien sûr immédiate. Si cette jeune créole avait suivi dès le départ les traitements anti-hypertenseurs prescrits, sa GNC hypertensive n'aurait vraisemblablement pas évolué si vite.

- **Dossier 14** : cette jeune patiente d'origine comorienne en IRCT a été placée en famille d'accueil en métropole pour bénéficier d'une transplantation rénale en 1985. Dès son retour à la Réunion, elle perd son premier greffon par inobservance thérapeutique de son traitement anti-rejet. En 1998, alors qu'elle a eu la chance de pouvoir bénéficier d'une seconde greffe rénale, l'histoire malheureuse se répète et elle perd ce deuxième greffon suite à une grossesse et parce qu'elle ne prend plus ses immuno-suppresseurs...

Ces deux dossiers mettent en évidence le manque de responsabilisation et l'inconscience auxquels nous pouvons être confronté lors de la prise en charge de patients de l'île. Toutefois, les deux situations décrites restent des cas extrêmes, et nous ne souhaitons pas non plus laisser entendre que tous les créoles réunionnais font de même, car tel n'est heureusement pas le cas.

Chapitre 5

Présentation des dossiers des patientes de l'étude

Nous allons présenter un résumé clinico-biologique de chacun des dix-neuf dossiers étudiés. Leur lecture in extenso se révèle, certes, quelque peu fastidieuse. Mais son but est davantage de pouvoir s'y référer au besoin lors de la lecture de l'analyse de l'étude qui suivra. En effet, certains dossiers sont assez complexes, et d'autres plus simples. Mais chacun à sa manière présente une particularité intéressante, et évoque une tranche de vie parfois troublante. Si bien qu'il nous semblait important de n'en omettre aucun. Afin de préserver l'anonymat des patientes, les dossiers sont simplement numérotés et présentés dans un ordre aléatoire.

Dossier 1 (2 grossesses en transplantation rénale avec donneur vivant, dont 1 FCS)

- Patiente créole de phénotype caucasien, née le 28/07/1970
- Néphropathie initiale : reflux vésico-rénal bilatéral
- Transplantation rénale avec rein de donneur vivant (de sa sœur) à Paris en 1993 ; jamais dialysée, HTA traitée depuis la greffe
- Grossesses : 1ère en avril 1999 : fausse-couche spontanée à 2 mois et demi. 2ème en août 2001 : déclenchement de l'accouchement pour syndrome vasculaire à 36 SA et 3 jours. Finalement, une césarienne est pratiquée pour échec de déclenchement
- Naissance d'un petit garçon de 2060g, soit un RCIU au 3ème percentile
- Pas de modification de la fonction rénale pendant ni à distance de la grossesse.

Dossier 2 (1 grossesse en TR)

- Patiente créole de phénotype africain, née le 20/07/1970
- Néphropathie initiale : glomérulonéphrite indéterminée
- Transplantée avec rein de donneur cadavérique à Paris en 1995
- Antécédents : HTA traitée, diabète traité par metformine
- Grossesse : une seule en 1999 (suivie en métropole : peu de données)
- Complications obstétricales : diabète insulino-traité durant la gestation, et poussées d'HTA gravidique. Prise de poids de 14 kg
- Accouchement : par césarienne pour bassin étroit à 36 SA et demi
- Bébé : poids de naissance 2510g, donc pas de RCIU
- Fonction rénale : majoration de la créatininémie (passée de 68 à 128 $\mu\text{mol/l}$) et de la protéinurie (passée de nulle à 0,21 g/l) suite à la grossesse

Dossier 3 (1 grossesse en TR)

- Patiente créole de phénotype africain, née le 31/03/1962
- Néphropathie initiale : tubulopathie interstitielle
- Transplantée rénale à la Réunion en 1997
- Antécédents : HTA traitée
- Grossesse : une seule en 1999
- Complications obstétricales : prise de poids de 16 kg ; dysgravidie dès 27 SA avec HTA difficile à équilibrer et œdèmes de membres inférieurs ; infection urinaire à 33 SA ; rupture prématurée des membranes à 34 SA ; césarienne pratiquée pour souffrance fœtale chronique démasquée par un rythme cardiaque fœtal micro-oscillant
- Bébé : petit garçon de 2140g né prématurément à 34 SA (soit un RCIU modéré au 25ème percentile), ayant bénéficié d'une surveillance en service de néo-natologie en raison de la souffrance in utero et de la cystite maternelle 7 jours avant la naissance. In fine, pas de complication
- Fonction rénale : aucune altération suite à la gestation

Dossier 4 (2 grossesses en TRDV, dont 1 FCS)

- Patiente créole de phénotype africain, née le 18/10/1970
- Néphropathie initiale : maladie de Berger
- Hémodialysée durant 4 ans et demi avant la greffe
- Transplantation rénale de donneur vivant en 1998 sur l'île
- Antécédents : HTA traitée, infections urinaires à répétition depuis la greffe
- Grossesses : la 1ère en mars 1999 s'est révélée être un œuf clair aboutissant à une FCS du premier trimestre. La deuxième en 2000
- Complication obstétricale : majoration de l'HTA symptomatique à 34 SA ; dysgravie débutante à 33 SA et 3 jours avec doppler ombilical perturbé, mais doppler cérébral foetal normal
- Accouchement : par césarienne pour bassin étroit à 36 SA et 3 jours
- Bébé : fillette de 1830g, soit un RCIU très sévère en dessous du 3ème percentile. Elle a présenté un malaise banal avec désaturation à 75% deux heures après la naissance, vraisemblablement dû à une régurgitation ; bonne reprise après aspiration. Porteuse d'un foramen ovale perméable sans conséquence
- Fonction rénale : majoration de la créatininémie et de la protéinurie en 1999 après la première gestation (passage de 128 à 141 $\mu\text{mol/l}$, et de 0,08 à 0,31 g/l respectivement). Puis stabilisation suivie d'une partielle régression de ces chiffres entre les deux grossesses, pour aboutir à une créatininémie à 136 $\mu\text{mol/L}$ et une protéinurie à 0,24 g/l en fin de seconde gestation

Dossier 5 (1 grossesse en TR)

- Patiente africaine, d'origine mahoraise, née le 01/12/1969
- Néphropathie initiale : hyalinose segmentaire et focale, diagnostiquée en 1986
- Hémodialysée pendant 2 ans avant la greffe
- Antécédents : HTA traitée ; condylomes cervicaux et vaginaux ainsi qu'un sarcome de Kaposi déclenchés par l'immuno-suppression
- Transplantée à Dijon en 1990

-
- Grossesse : une seule en 1995
 - Complications obstétricales : prise de poids de 8 kg, hospitalisée au premier trimestre pour hyperthermie : l'azathioprine est incriminé et les médecins lui conseillent (à tort!) de stopper cet immuno-suppresseur... Réhospitalisée à 30 SA pour bilan de tension artérielle limite. Présence de contractions utérines non ressenties, traitées par salbutamol. Protéinurie et uricémie augmentées avant même la grossesse, donc peu interprétables lors du suivi de la gestation
 - Accouchement : césarienne pour échec de déclenchement et hypertonie utérine à 38 SA
 - Enfant : garçon de 2690g à 38 SA (soit un RCIU entre le 10ème et le 25ème percentile), au score d'Apgar et à l'adaptation excellents. Il a présenté un épisode unique de trémulations d'éveil à J2, avec calcémie normale. Le « sevrage » d'un traitement maternel a été évoqué. Sortie possible avec sa maman dès J7
 - Fonction rénale : la créatinine reste stable aux alentours de 160 $\mu\text{mol/l}$, et la protéinurie augmente de 0,83 à 1,17 g/l en post-partum. Actuellement en 2004 : créatininémie à 250 $\mu\text{mol/l}$.

Dossier 6 (3 grossesses en TR dont 1 IVG)

- Patiente créole de phénotype caucasien, née le 24/08/1964
- Néphropathie initiale : GNC + dysplasie rénale congénitale bilatérale diagnostiquée en 1982
- Transplantations rénales : première greffe à Bordeaux début mai 1988 suivie d'un rejet hyper-aigu et d'une transplantectomie le jour même. Deuxième greffe dans la foulée fin mai 1988, avec deux rejets aigus successifs (à J6 et à 5 mois) jugulés par les traitements
- Antécédents : HTA traitée
- Grossesses : les trois grossesses ont été prises en charge au CHU de Bordeaux. Première en 1991 sans problème particulier ; 1 IVG en 1992 ; 3ème en 1998 avec une souffrance fœtale chronique
- Complications obstétricales : lors de la 3ème gestation, apparition en fin de grossesse d'un hématome rétro-placentaire, à l'origine d'une souffrance fœtale chronique à 35 SA
- Accouchements : par césarienne pour présentation par le siège en 1991, à nouveau par césarienne en 1998 à titre itératif et à cause de l'HRP

-
- Enfants : une fille de 2120g à 35 SA et 3 jours (RCIU au 10ème percentile) sans autre problème, puis un garçon de 1830g à 35 SA et 4 jours (RCIU au 3ème percentile) sans complication notable
 - Fonction rénale : restée intacte après les trois gestations
 - Actuellement : la patiente envisage un troisième enfant !

Dossier 7 (3 grossesses : 2 en IRC dont une a conduit en dialyse + 1 en TRDV)

- Créole de phénotype caucasien, née le 26/07/1960
- Néphropathie initiale : maladie de Berger diagnostiquée en 1974
- Grossesses en IRC : 1ère en 1984 (dégradation partielle de la fonction rénale), 2ème grossesse (gémellaire : 1 fœtus + 1 œuf clair) en 1986 avec accentuation nette de la dégradation de la fonction rénale, aboutissant à une MFIU ; mise en dialyse en 1989
- Transplantations : échec d'une première greffe en 1990 ; transplantation en mars 2000 du rein de son frère HLA identique à Nantes
- Grossesse en TRDV : enceinte en septembre 2000, soit 6 mois seulement après la greffe... Par chance, le CELLCEPT[®] (contre-indiqué chez la femme enceinte) avait été remplacé par l'IMUREL[®] en raison d'une intolérance digestive, 10 jours seulement avant la conception ! Prise de poids de 11 kg
- Complications obstétricales : MFIU à 32 SA lors de la 2ème grossesse, dans un contexte de pré-éclampsie ; les deux autres gestations ont eu des évolutions normales
- Accouchements : césarienne pour souffrance fœtale aiguë en 1984 ; expulsion par voie basse en 1986 de l'enfant mort-né ; nouvelle césarienne en 2001 pour utérus cicatriciel (+ ligature de trompes effectuée sur demande de la patiente)
- Enfants : premier bébé de 2250g à 36 SA (RCIU 10ème percentile), bébé mort-né de 1000g à 32 SA (RCIU sévère inférieur au 3ème percentile), fille de 2660g à 38 SA (RCIU au 10ème percentile) ; sans complication particulière pour les deux enfants vivants
- Fonction rénale : les deux premières grossesses en IRC ont dégradé la fonction rénale maternelle, notamment la deuxième en 1986, aboutissant à une IRCT et à la mise en dialyse deux ans et demi après. Pour la grossesse en transplantation, la fonction du greffon est restée parfaitement intacte en post-partum et à distance.

Dossier 8 (1 grossesse en TR)

- Patiente créole caucasienne, née le 15/09/1979
- Néphropathie initiale : glomérulonéphrite extra-capillaire, diagnostiquée en 1992
- Hémodialysée durant 3 ans et demi
- Transplantation réalisée en octobre 1998 à la Réunion
- Antécédents : HTA traitée depuis la greffe, hépatite C chronique dépistée en 1995 (contage transfusionnel probable en dialyse entre 1992 et 1993)
- Grossesse : une seule en TR, ardemment désirée (arrêt CELLCEPT[®] en prévision, remplacé par l'IMUREL[®]) ; grossesse d'évolution normale
- Naissance : en novembre 2001 à 37 SA par voie basse d'un bébé de 2700g (poids au 25ème percentile), sans aucun problème à signaler
- Fonction rénale du greffon inchangée pendant et après la gestation
- Actuellement : étudie la possibilité d'une deuxième grossesse

Dossier 9 (2 grossesses : 1 en IRC ayant conduit à la dialyse + 1 FCS en dialyse)

- Patiente créole de phénotype caucasien, née le 26/01/1964
- Néphropathie initiale : maladie de Berger découverte en juillet 1999
- Antécédents : HTA traitée, obésité (130 kg pour 1,67 m). Elle a eu précédemment 3 grossesses d'un premier conjoint : 2 naissances à terme par voie basse de bébés eutrophiques (en 1982 et 1985), puis une IVG. Ces gestations n'ont pas été incluses dans notre étude car la mère ne présentait alors aucune insuffisance rénale
- 4ème grossesse, en IRC : la patiente a débuté sa grossesse avec une créatinine à 213 $\mu\text{mol/l}$ et une protéinurie très abondante à 8g/jour (syndrome néphrotique pré-existant à la gravidité). La situation rénale s'est dégradée en cours de gestation : créatinine à 300 $\mu\text{mol/l}$ et protéinurie à 4,28g/jour à 29 SA, mais surtout en post-partum : créat à 479 le lendemain de la naissance, à 715 trois semaines après, à 900 quatre mois après, et à 1046 cinq mois après, contraignant à la mise en dialyse en juillet 2000, soit 5 mois après la naissance
- Complications obstétricales et foetale dues à l'IRC : le syndrome néphrotique majeur a été à l'origine d'œdèmes des membres inférieurs importants, et d'une anémie (Hb

à 7,7 g/dl) sévère malgré le traitement par Epo. Une dysgravidie a été constatée tôt dans la grossesse, avec HTA mal équilibrée. Le bébé présentait un sévère RCIU et des dopplers pathologiques avec reverse flow sur l'artère ombilicale

- Accouchement : cette situation quasi-catastrophique a imposé une extraction foetale de sauvetage par césarienne à 29 SA et 1 jour, en février 2000
- Enfant : une toute petite fille de 700g (RCIU en-dessous du 3ème percentile) a donc vu le jour très prématurément après moins de 6 mois et demi de vie intra-utérine. Elle a été prise en charge en réanimation néo-natale durant de nombreuses semaines. Son développement ultérieur a montré un retard de croissance somatique (qui reste encore actuellement au 5ème percentile), mais aucun retard psycho-moteur. Actuellement, elle a 4 ans et se porte très bien
- 5ème grossesse, en dialyse : alors que la patiente est en hémodialyse depuis peu, une grossesse gémellaire arrêtée à 12 SA est découverte et spontanément expulsée à 16 SA, fin 2000
- Fonction rénale : comme nous l'avons décrit, la fonction rénale de la mère a été détruite par la 4ème conception, qui l'a irrémédiablement précipitée en dialyse. Compte-tenu de la connaissance de l'IRC et des mauvais bilans biologiques avant la gestation, cette femme avait été dûment informée par son néphrologue du très mauvais pronostic de la grossesse, tant pour le fœus que pour le rein maternel. Mais le désir d'enfant a été le plus fort...
- Depuis : la patiente a été transplantée avec succès à la Réunion le 28 août 2002 et va très bien. Sa créatininémie actuelle est proche de 150 μ mol/l.

Dossier 10 (1 grossesse en dialyse)

- Patiente créole de phénotype africain, née le 07/11/1966
- Néphropathie initiale : ponction-biopsie rénale très évocatrice d'une maladie de Berger, découverte en janvier 1997 au stade terminal
- Mise en hémodialyse dès le diagnostic. On déplore malheureusement une hyperimmunisation HLA suite à une transfusion sanguine lors de l'initiation de la dialyse en 1997, ce qui compromet fortement une transplantation rénale future
- Grossesses antérieures : la patiente a eu 3 grossesses auparavant, 1 IVG et 2 accouchements normaux à terme d'enfants eutrophiques entre 1984 et 1994. Elles n'ont pas été incluses dans l'étude, car il n'y avait aucune notion d'IRC à ce moment
- Grossesse en dialyse : diagnostiquée en 1998, elle aboutit à une interruption médicale de grossesse à 14 SA, car ni la patiente ni les équipes médicales qui la suivent

ne jugent cette grossesse de bon pronostic

- Actuellement, la patiente est encore en dialyse où tout se passe bien. Elle est inscrite sur liste d'attente de greffe, bien qu'hyperimmunisée.

Dossier 11 (5 grossesses : 2 en IRC + 1 en HD + 2 en TR)

- Patiente créole de phénotype caucasien, née le 10/04/1956
- Néphropathie initiale : imprécise, probable hypoplasie rénale congénitale avec reflux, dont le diagnostic a été fait en 1976 pendant sa première grossesse lors d'une poussée hypertensive
- Grossesses en IRC : la 1ère en 1976 s'est compliquée d'une éclampsie grave et d'un coma maternel de 24 heures, provoquant une MFIU, et amenant à poser le diagnostic d'IRC. La 2ème en 1977 a précipité la jeune mère en IRCT et en dialyse, mais a quand même permis la venue au monde d'une fillette de 1500g née prématurément à 34 SA par césarienne (RCIU au 3ème percentile).
- Grossesse en dialyse : naissance prématurée par césarienne (itérative) d'un enfant hypotrophe (qui mourra en 1983 d'une shigellose, décès sans aucun rapport avec l'IRC maternelle)
- Transplantation rénale : elle a lieu à Paris (Kremlin-Bicêtre) le 24/01/1980, et son greffon est encore actuellement fonctionnel. **Cette patiente est à ce jour la doyenne des greffés réunionnais, avec un greffon fonctionnel depuis 24 ans !**
- Grossesses en TR : en mars 1987, elle donne naissance à une fille de 2650g à 36 SA (pas de RCIU) par césarienne (itérative). Puis elle subit une nouvelle césarienne en août 1988 pour la naissance de son quatrième enfant, ainsi qu'une ligature des trompes. Les bébés n'ont présenté aucune complication
- Fonction rénale du greffon restée intacte après les gestations. Sa créatininémie actuelle est à 148 $\mu\text{mol/l}$.

Dossier 12 (1 grossesse en TR ayant conduit à un retour en dialyse)

- Patiente créole de phénotype caucasien, née le 28/07/1966
- Néphropathie initiale : hyalinose segmentaire et focale (notée HSF) découverte en 1985, avec syndrome néphrotique important cortico-résistant

-
- Dialysée péritonéale pendant 3 ans avant la greffe (de 1986 à 1989)
 - Transplantation rénale à Dijon en 1989, avec récurrence progressive d'HSF sur le greffon
 - Grossesse : débutée en 1993, soit 4 ans après la greffe
 - Complications obstétricales : elles ont été nombreuses en lien avec la néphropathie récidivante et les traitements immuno-suppresseurs. Le syndrome néphrotique s'est dramatiquement aggravé au fil des semaines, amenant à procéder à des perfusions itératives d'albumine pour compenser les pertes rénales massives (protéinurie à 7 g/l en fin de gestation). L'anémie s'est accentuée (Hb à 5,3 g/dl), nécessitant la transfusion de 6 culots globulaires peu de temps avant la naissance. Les œdèmes des membres inférieurs étaient très importants. De surcroît, des crises de goutte des deux pieds se sont déclarées, attribuées aux effets indésirables de la ciclosporine. Enfin, une MAP a été constatée à 29 SA, traitée par tocolyse intra-veineuse (salbutamol), sans succès
 - Accouchement : il n'a pu être évité à 30 SA en raison des contractions utérines. Il a eu lieu par voie basse et a été très rapide
 - Enfant : une fillette prématurée de 1280g est née à 30 SA (RCIU entre le 10ème et le 25ème percentile) avec un score d'Apgar à 5/7/8. Elle a présenté une maladie des membranes hyalines sévère, et n'a été extubée qu'à J9. Elle a présenté également une infection nosocomiale à Staphylocoque lors de sa deuxième semaine de vie. Elle a pu quitter l'hôpital à J46.
 - Créatininémie et protéinurie : respectivement à 100 $\mu\text{mol/l}$ et 0,3g/l avant grossesse, puis 103 $\mu\text{mol/l}$ et 2,5 g/l au premier trimestre, puis 162 $\mu\text{mol/l}$ et 7 g/l en fin de grossesse, puis 220 $\mu\text{mol/l}$ et 8,5 g/l cinq mois après la naissance. Cette détérioration irrémédiable a conduit au retour en dialyse en 1995, soit 12 mois après l'accouchement
 - Actuellement, la patiente est encore dialysée et ne souhaite pas entendre parler de nouvelle transplantation

Dossier 13 (1 IVG en IRCT)

- Patiente métissée afro-malbare, née le 31/12/1975
- Néphropathie initiale : néphropathie tubulo-interstitielle évoluée, découverte en octobre 2000 au stade pré-terminal
- Antécédents : HTA traitée

-
- Mise en hémodialyse en décembre 2000 durant 2 mois, puis en dialyse péritonéale (DPCA) depuis fin janvier 2001
 - Grossesse : cette conception spontanée non désirée a eu lieu en IRCT dans les quelques semaines qui ont précédées la mise en dialyse. Compte-tenu de la situation d'emblée précaire et défavorable, la patiente et les équipes ont opté pour une interruption de grossesse fin janvier 2000
 - Pas de formation d'anticorps anti-HLA suite à cette IVG. Actuellement, la patiente est encore en attente de greffe

Dossier 14 (2 grossesses en TR : 1 ITG + 1 FCS, ayant abouti à la perte du greffon)

- Patiente comorienne née le 08/04/1977, vivant dans une contexte socio-économique très défavorable (situation déjà évoquée au paragraphe 4.3 page 84)
- Néphropathie initiale : hyalinose segmentaire et focale diagnostiquée en 1982.
- Mise en dialyse péritonéale en 1984
- Transplantations rénales : la 1ère à Dijon en 1985. Elle séjourne 4 ans en famille d'accueil en métropole, où tout se passe pour le mieux. Dès son retour à la Réunion, elle perd son premier greffon par arrêt thérapeutique de ses immuno-suppresseurs. Une transplantectomie et le retour en dialyse se font début 1989. Elle bénéficie d'une deuxième transplantation à la Réunion en octobre 1996. Un rejet à J16 est jugulé et sa créatininémie se stabilise à 110-120 $\mu\text{mol/l}$ à J25
- Grossesses : la première est diagnostiquée « fortuitement » en mai 1997 à 13 SA lors d'une hospitalisation pour douleurs abdominales et nausées, 6 mois à peine après la seconde greffe... Elle donne lieu à une IVG. Faute de contraception suivie, la deuxième gestation est encore non souhaitée, découverte fin 1998 à 12 SA. La patiente décide de garder ce bébé. Malheureusement, cette grossesse trouve son issue dans une fausse-couche spontanée à 17 SA, alors que rien ne la laissait prévoir lors d'une échographie réalisée à 15 SA.
- Fonction rénale : l'IVG de 1997 n'a pas altéré la fonction du greffon. En revanche en 1998, le post-abortum adjoint à l'inobservance thérapeutique des immuno-suppresseurs (une nouvelle fois) ont entraîné une ascension de la créatininémie : 170 au moment de la FCS, 223 quatre mois après, 442 six mois après, 552 un an après. Le retour en dialyse n'a pu être évité en novembre 1999, soit 13 mois après la FCS de 1998. La biopsie rénale objectivait un rejet chronique. Une transplantectomie a eu lieu en mai 2001 en raison d'une nécrose du greffon.

-
- A l'heure actuelle, cette jeune patiente souhaite être greffée à nouveau, mais compte-tenu de la mauvaise observance thérapeutique, cela semble assez risqué. De plus, elle est à présent hyperimmunisée.

Dossier 15 (2 grossesses : 1 en IRC + 1 en HD)

- Patiente créole de phénotype africain née le 14/01/1977
- Néphropathie initiale : maladie de Berger, découverte en novembre 1999 au stade pré-terminal
- Mise en hémodialyse en avril 2000
- Antécédents : HTA traitée
- Grossesse non incluse : en 1995, avec accouchement normal à terme d'un garçon eutrophique de 3300g par voie basse. Grossesse d'évolution normale, sans notion d'IRC
- Grossesse en IRC : en 1998, poussées d'HTA gravidique et majoration progressive d'une protéinurie. La patiente ne prend pas le traitement anti-hypertenseur prescrit, et néglige la prise en charge de sa protéinurie en post-partum... Naissance à 38 SA par voie basse d'une fille de 2180g (RCIU au 3ème percentile). Cette grossesse a considérablement accéléré l'évolution vers l'IRCT, et la dialyse a débuté en 1999
- Grossesse en hémodialyse : cette gestation spontanée et désirée a été découverte à 12 SA. La patiente a refusé l'interruption de grossesse suggérée, acceptant la lourdeur du protocole des femmes enceintes dialysées, et les risques d'une telle grossesse. Elle a bénéficié du protocole standard du CHD de Saint Denis (décrit dans la première partie de notre travail) avec une HD quotidienne (sauf dimanche) dès le troisième mois. La prise de poids totale a été de 13,1 kg. On ne déplore aucun incident grave lors des dialyses
- Complications obstétricales de la gestation en HD : poussées d'HTA dès 33 SA, et pré-éclampsie à 36 SA imposant l'extraction fœtale. Une ligature de trompe a été réalisée à la demande de la patiente lors de la césarienne
- Naissance d'une fille de 2690g à 36 SA (poids entre le 25ème et le 50ème percentile) sans complication
- Ensuite, les séances d'hémodialyse ont repris dès le lendemain. Un protocole de corticothérapie a débuté dès le jour de l'accouchement à raison de 60 mg/jour (soit 1 mg/Kg/j), avec un schéma de décroissance progressive par paliers de 3 jours. La recherche des éventuels anticorps anti-HLA formés suite à la grossesse a été effectuée à J7, J15, J30 et J45. Elle s'est révélée négative pour cette patiente qui a pu bénéficier d'une transplantation dans l'année qui a suivi (le 17 février 2003). Actuellement son

greffon fonctionne parfaitement, elle se porte bien et ses enfants aussi.

Dossier 16 (1 grossesse en HD)

- Patiente créole de phénotype africain, née le 12/03/1969
- Néphropathie initiale : glomérulonéphrite membrano-proliférative avec syndrome néphrotique impur diagnostiquée en 1982
- Mise en dialyse en février 1984
- Antécédents : HTA traitée depuis 1984, hépatite C chronique depuis 1992 (contage transfusionnel probable), adénocarcinome rénal sans extension opéré en 1996, syndrome des adénopathies atypiques inguinales et rétro-péritonéales en janvier 2000 (dû aux immuno-suppresseurs ?)
- Transplantations rénales : la 1ère en 1986 s'est soldée par un rejet et une transplantectomie 9 mois plus tard, et donc par un retour en dialyse. La seconde greffe a eu lieu à la Réunion en août 1998. Mais un nouveau rejet s'est produit, non jugulé par les traitements, entraînant un retour en dialyse en février 2000, suivi d'une transplantectomie en raison d'une nécrose du greffon en avril 2000
- Grossesse en hémodialyse : elle a été souhaitée, diagnostiquée dès 7 SA sur un retard de règles, chez cette patiente qui présentait des cycles menstruels assez réguliers en dialyse. Un polyhydramnios a été dépisté à 26 SA, amenant à intensifier légèrement et transitoirement l'hémodialyse. Si bien qu'au troisième trimestre, on a pu constater une quantité de liquide amniotique revenue à la normale aux échographies. Il n'y a eu aucun signe clinique ou biologique de toxémie gravidique durant cette gestation. Le fœtus, quoique présentant une hypotrophie harmonieuse, présentait des dopplers parfaitement normaux
- Protocole de dialyse : 6 séances par semaine, d'une durée de 3 heures, dès la fin du deuxième mois. Bain de dialyse tamponné aux bicarbonates, vitesse du dialysat 300 ml/min. Soustraction liquidienne à chaque séance de 1,5 litre en début de grossesse, à 2,5 voire 3 litres vers 33 SA. La prise de poids totale a été de 13,1 kg. Traitements associés : LOVENOX[®] 40 mg à chaque séance, EPREX[®] 3000 UI 3 fois par semaine les deux premiers mois, puis 2 fois par semaine jusqu'à l'accouchement. MALTOFER[®] à raison d'une ampoule par voie intra-veineuse par semaine lors des séances jusqu'au septième mois de grossesse, et ses anti-hypertenseurs habituels. On ne déplore que de rares hypotensions asymptomatiques, et aucun malaise lors des dialyses. Par contre, une asthénie importante s'est installée au fil des mois
- Accouchement : devant l'apparition d'une instabilité tensionnelle, un déclenchement a été décidé par l'équipe néphro-obstétricale. Mais le col a été jugé « indécouchable ». Une césarienne a donc été pratiquée à 34 SA et 3 jours

-
- Bébé : un petit garçon de 2000g (RCIU au 10ème percentile) est né (Apgar 10/10/10) sans aucune complication, notamment pas de diurèse osmotique. Un genu recurvatum droit réductible banal a été noté. Sa maman l'a allaité durant 11 jours, durée de son séjour à la maternité, puis a cessé en raison de son hépatite C avec virémie importante
 - Suites : les suites opératoires et les suites de couches ont été simples, sans hémorragies exagérées. La dialyse a repris le lendemain de la naissance, avec une suspension de l'héparinisation du circuit durant quelques jours pour éviter tout risque hémorragique
 - Actuellement : son fils a trois ans et va très bien. La patiente est encore en hémodialyse. Elle est malheureusement considérée comme non greffable, en raison des deux échecs de greffe antérieurs, de la présence d'anticorps anti-HLA polyspécifiques (suite à des transfusions), et surtout des dégénérescences malignes (adénocarcinome rénal et syndrome des adénopathies atypiques) qu'elle a développé sous immunosuppresseurs

Dossier 17 (6 grossesses : 1 en IRC + 5 en HD, dont 2 FCS et 2 IVG)

- Patiente créole de phénotype caucasien, née le 16/11/1960
- Néphropathie initiale : glomérulonéphrite hypertensive diagnostiquée suite à une première grossesse en 1981 puis négligée ensuite par la patiente (pour le détail de l'inobservance thérapeutique, se référer au paragraphe 4.3 page 84 ...)
- Antécédents : HTA, Hépatite C post-transfusionnelle
- Grossesse en IRC : émaillée par la découverte d'une HTA importante et d'une protéinurie. Naissance à terme d'une fillette de 2500g (RCIU important au 3ème percentile) par voie basse
- Mise en dialyse : la patiente ayant refusé de faire un bilan rénal, et ne prenant pas ses anti-hypertenseurs, la néphropathie a vite évolué en post-partum et la dialyse a débuté en 1982, moins d'un an après la naissance
- Transplantation rénale : à la Réunion en 1990, avec retour en dialyse en mars 1996
- Echecs de grossesse en dialyse : 2 IVG en 1984 et 1989 ; 2 FCS du premier trimestre en 1983 et 2000
- Grossesse réussie en hémodialyse : elle a fait l'objet d'une publication particulière [Guiserix, 1996] car c'était l'une des premières observées dans cette situation à la Réunion. Elle s'est déroulée en 1988. Elle a été diagnostiquée à 7 SA sur un retard de

règles, chez cette patiente qui avait des cycles réguliers de 28 jours en hémodialyse et aucune contraception. Le protocole de dialyse est détaillé dans l'article sus-cité, et a reposé sur une dialyse quotidienne (sauf dimanche) avec un bain tamponné à l'acétate (pas de bains aux bicarbonates sur l'île à cette époque). L'HBPM avait été stoppée et remplacée par un rinçage simple du circuit au bicarbonate isotonique, mais aucune coagulation de la CEC ne s'est produite. Le poids de base a été majoré au total de 16 kg. Il a été observé un épisode de métrorragies au premier trimestre, rien de particulier au deuxième trimestre hormis quelques contractions utérines en fin de séance et quelques hypotensions asymptomatiques.

Par contre, la patiente a dû être hospitalisée à 28 SA pour MAP et HTA, traitées par salbutamol et indométacine. L'échographie obstétricale a mis en évidence un hydramnios et une hypotrophie dysharmonieuse. Une anémie importante s'est aggravée au fil de la grossesse, et a amené à transfuser 10 culots de globules rouges durant la gestation... l'Epo n'était pas encore disponible à l'époque! La transfusion de deux flacons d'albumine a été également nécessaire

- Enfant : l'accouchement s'est effectué par voie basse très prématurément (tocolyse non efficace) à 32 SA et 3 jours, donnant le jour à une fille de 1680g (RCIU au 10ème percentile). Elle a présenté de graves complications : entérocolite ulcéro-nécrosante à J12, suivie d'une sténose serrée de l'angle colique gauche, opérée à J50. Elle n'a pu sortir d'hospitalisation qu'à J69

Dossier 18 (2 grossesses : 1 en IRC + 1 en HD)

- Patiente créole de phénotype caucasien, née le 01/05/1971
- Néphropathie initiale : néphropathie interstitielle secondaire à des infections urinaires récidivantes
- Antécédents : pyélonéphrites à répétition, HTA, dysplasie du col utérin, pneumocystose et infection à CMV sous immuno-suppresseurs
- Grossesse en IRC : l'insuffisance rénale pré-existait à la grossesse, et la jeune femme avait été informée de la très probable évolution vers une IRCT. Elle a souhaité poursuivre tout de même. Effectivement, cela s'est vérifié, puisque l'IRC était en stade pré-terminale... en fin de grossesse. Un petit garçon de 2040g est né en 1990 par voie basse à 36 SA (RCIU entre les 3ème et 10ème percentiles). La mise en dialyse a eu lieu dans les semaines qui ont suivi
- Transplantation rénale : à la Réunion en 1994. Rejet vasculaire 16 mois plus tard. Retour en hémodialyse et transplantectomie en 1995
- Grossesse en HD : découverte en 2000, avec HT21 très anormal, mais caryotype masculin normal. RCIU, polyhydramnios et souffrance fœtale (anomalies au mo-

nitoning) dépistés vers 26 SA, dans un contexte d'HTA maternelle mal contrôlée. Extraction fœtale à 28 SA d'un garçon de 810g, admis aussitôt en réanimation. Il a présenté une maladie des membranes hyalines sévère compliquée d'une broncho-dysplasie pulmonaire, ainsi qu'une rétinopathie, mais pas de complications en lien direct avec l'insuffisance rénale de sa maman. Les suites de couches ont été marquées par un hématome de paroi drainé par irrigation locale, et des poussées hypertensives qui ont amené à renforcer le traitement anti-hypertenseur de la patiente

- Dialyse pendant la grossesse : elle a bénéficié de 4 séances de 3 à 4 heures par semaine (maximum 15 heures par semaine). L'adaptation du poids de base a suivi le schéma habituel, pondéré par les signes cliniques présentés par la patiente. Bain tamponné au bicarbonate, vitesse du dialysat : 500 mL/min, pompe à sang à 250 mL/min. Le traitement habituel (ADALATE[®], TRANDATE[®] et Epo 3000 UI 3 fois par semaine) a été renforcé par du calcium et de la vitamine D. Un taux d'hémoglobine bas à 9,3g/dl a fait majorer les doses d'Epo. Cette grossesse en hémodialyse n'a pas posé de problème technique particulier
- Actuellement, la patiente est encore en dialyse, inscrite sur la liste d'attente en vue d'une nouvelle greffe

Dossier 19 (3 grossesses : 1 en IRC + 2 en TR dont 1 IVG)

- Patiente créole de phénotype caucasien, née le 03/10/1966
- Néphropathie initiale : hyalinose segmentaire et focale diagnostiquée en 1987, date de la mise en dialyse
- Antécédents : HTA traitée, valvulopathie mitro-aortique non chirurgicale, hépatite C, dysplasie du col utérin (CIN 2) conisée en 2000 avec récurrence en 2001, gammopathie monoclonale à IgG kappa (évolutive avec augmentation du pic monoclonal à 25g/l en mars 2003, 19% de plasmocytes au myélogramme en 1999)
- Grossesse en HD : comme pour le dossier 17, ce cas datant de 1989 a été détaillé dans une publication [Guiserix, 1996]. Le diagnostic est posé à 6,5 SA chez une femme habituellement réglée régulièrement, sans contraception, et qui désire un enfant depuis deux ans. Les séances d'hémodialyse ont été quotidiennes (sauf dimanche), soit 16 heures de dialyse hebdomadaire. En l'absence d'Epo, 11 culots globulaires ont été nécessaires pour maintenir l'hémoglobine aux alentours de 10g/dl. Une dose unique d'HBPM a héparinisé le circuit à chaque séance. Au second trimestre, un œdème pulmonaire survient, obligeant dans l'urgence à une séance d'UF, car la patiente a paradoxalement maigri, et son poids de base est donc surestimé. Des contractions utérines apparues à 20 SA obligent à une hospitalisation complète jusqu'au terme. L'accouchement a lieu par voie basse à 35 SA. Une petite fille naît, qui pèse 1820g (RCIU au 5ème percentile) et présente un score d'Apgar à 8/10/10. Hormis un pneumothorax spontané minime et une petite infection néo-natale, rapidement

résolutifs sous antibiotiques, ce bébé n'a pas présenté de complications particulières, et a pu quitter l'hôpital à J24

- Transplantation rénale : en novembre 1994
- Grossesses en greffe : la première en 1997, est diagnostiquée à presque 4 mois par le médecin traitant en raison d'une irrégularité menstruelle depuis 2 cycles. A 32,5 SA, un RCIU, des dopplers fœtaux pathologiques et un oligamnios sont notés à l'échographie. Une césarienne est pratiquée à 34 SA pour souffrance fœtale chronique, donnant le jour à un garçon prématuré de 1610g (hypotrophe au 3ème percentile), néanmoins d'Apgar 10/10/10. Son évolution n'a été émaillée d'aucune complication. En 1998, une deuxième gestation en greffe se solde par une IVG à 13 SA
- Fonction rénale du greffon : elle n'a pas été modifiée par la grossesse de 1997, et les chiffres de créatininémie sont restés voisins de 140 $\mu\text{mol/l}$. En revanche, l'IVG de 1998 associée à l'arrêt de l'IMUREL[®] (rendu nécessaire en raison de son hépatotoxicité sur un foie déjà atteint par une hépatite C active) ont conduit à un rejet aigu interstitiel (créatininémie à 200), peu amélioré par les bolus de corticothérapie (créatininémie à 175). Par la suite, la fonction rénale s'est encore dégradée pour atteindre 400 $\mu\text{mol/l}$ de créatininémie. La baisse des posologies de ciclosporine (néphrotoxique) a permis néanmoins une amélioration progressive : créatinine à 240 en août 2003. On notait par ailleurs la persistance d'une anémie sévère depuis cette IVG
- Décès inattendu : survenu le 10/10/2003 à domicile à l'âge de 37 ans. Ce matin-là, la patiente a présenté une dyspnée brutale avec toux. Elle est décédée avant l'arrivée des secours. Il n'y a pas eu d'autopsie. On ignore donc quelle en a été la cause exacte : étiologie cardiaque, gammapathie et hépatite évolutives ?

Nous allons à présent procéder à une analyse de ces grossesses, successivement chez les femmes en insuffisance rénale pré-terminale, puis celles en dialyse, et enfin celles transplantées.

Chapitre 6

Analyse des cas de grossesses en IRC

6.1 Remarques générales

Notre travail a recensé neuf grossesses menées chez sept patientes en situation d'insuffisance rénale chronique non terminale. Deux d'entre elles (dossiers 9 et 15) avaient déjà conçu des enfants avant d'être en insuffisance rénale chronique. Ces gestations antérieures n'ont donc pas été incluses dans notre étude personnelle.

Comme nous l'avons exposé dans la première partie de ce travail, la grossesse chez la femme IRC non terminale est à très haut risque pour le rein maternel et pour le fœtus. En effet, les fausses-couches spontanées sont pour elle plus fréquentes ; et la fonction rénale, si elle est déjà trop altérée au moment de la conception, peut se détériorer de façon totale et irréversible, aboutissant à la mise en dialyse en cours de gestation ou peu de temps après la naissance.

6.2 Age moyen et taux de réussite

Leur âge moyen au moment de la conception est de **23,7** ans. Les âges observés sont compris entre 19 et 36 ans.

L'étude retrouve un taux de réussite global de la grossesse chez ces patientes IRC de **66,6%** (soit **6** bébés nés vivants sur **9** gestations débutées). Aucune FCS ni aucune ITG n'est notée. Les 3 échecs sont attribués à 2 MFIU et à 1 IVG. Ce taux de réussite paraît acceptable, mais est en contradiction avec la littérature qui, sans jamais nous donner de chiffres précis dans cette population, nous laisse entendre qu'il est moindre, et surtout que les FCS sont plus fréquentes.

La raison la plus probable de cette petite discordance est que les FCS précoces passent souvent inaperçues et ne sont donc pas comptabilisées. D'autre part, elles ont vraisemblablement lieu sans que l'on ait connaissance du statut d'insuffisance rénale de la mère, par manque ou par absence de suivi médical d'une partie de la population réunionnaise. Toutes ces conceptions n'apparaissent pas dans notre étude et surestiment le taux de

réussite.

6.3 Issues des gestations débutées

Chez les IRC de l'étude, les grossesses donnent les issues consignées au sein du tableau 6.1 :

		Bébés nés vivants	MFIU	FCS	IVG	ITG	Total	
Grossesses en insuffi- sance rénale chronique	N'ayant pas conduit en dialyse	1	1	0	0	0	2	9
	Ayant conduit en dialyse	5	1	0	1	0	7	
Total		6	2	0	1	0	9	

TAB. 6.1 – Tableau récapitulatif des grossesses en IRC pré-terminale de l'étude.

La seule interruption volontaire de grossesse concerne une jeune femme de 25 ans en IRCT (dossier 13). Cette conception spontanée et non désirée s'est produite dans les quelques semaines précédant la mise en dialyse, et s'annonçait donc mal dès le départ.

6.4 Traitements reçus

Six mères sur sept (soit 85,7%) sont porteuses d'une hypertension artérielle au moment de la conception. Elles sont traitées par bêta-bloquants en monothérapie dans 50% des cas (3 sur 6), par inhibiteurs calciques seuls dans 16,6% des cas (1 sur 6), et par une association de bêta-bloquants et inhibiteurs calciques dans 33,3% des cas (2 sur 6). Les autres traitements reçus sont : du fer, de la vitamine D et des folates. Aucune n'a reçu d'Epo.

6.5 Complications obstétricales

Une dysgravidie (HTA et/ou œdèmes et/ou protéinurie) est survenue dans quatre cas sur neuf (soit 44,4% des cas), dont une pré-éclampsie et une éclampsie grave (avec coma maternel de 24 heures), ayant toutes deux conduites à une mort fœtale in utero.

La tension artérielle a été difficile à contrôler dans au moins quatre cas sur neuf, malgré

un traitement anti-hypertenseur adapté et une observance thérapeutique correcte. Cette situation a conduit à une surveillance en hospitalisation jusqu'au terme pour certaines patientes, ainsi qu'à un renforcement thérapeutique.

Aucun HRP ni aucune métrorragie n'ont été observés.

L'accouchement se déroule par voie basse dans 50% des cas (3 sur 6 accouchements). Sur les trois césariennes, une a été pratiquée en urgence pour souffrance fœtale aiguë, et les deux autres pour des dysgravidies avec des RCIU sévères.

6.6 Complications fœtales

En ce qui concerne les fœtus, un RCIU est constamment noté (100% des cas), même lors des MFIU. Ce retard de croissance est sévère (inférieur au 3ème percentile) dans au moins 50% des cas.

Les bébés sont nés prématurément quatre fois sur six (soit 66,6% de naissances prématurées). Leurs scores d'Apgar à la naissance sont satisfaisants.

On déplore deux MFIU, soit 25% des grossesses poursuivies (2 sur 8).

Le terme moyen de ces enfants est de 35 SA, avec des termes extrêmes allant de 29 à 38 SA.

Leur poids moyen à la naissance est de 1860g avec des poids extrêmes observés allant de 700g à 2500g.

Même si ces bébés nés de patientes IRC sont de faible poids de naissance et naissent souvent prématurément, ils n'ont pas présenté de malformations notables ni de complications majeures durant la période néo-natale. Le recul actuel (de plus de 20 ans pour certains enfants : dossiers 7 et 11) nous montre un développement psycho-moteur rigoureusement normal.

6.7 Evolution de la fonction rénale

Ces grossesses ont malheureusement conduit les mamans en dialyse dans sept cas sur neuf (soit 77,7% des cas), dans un délai de quelques jours à 18 mois après l'accouchement. Seules deux d'entre elles ont pu mener deux gestations successives en IRC (dossiers 7 et 11). Leurs fonctions rénales étaient détériorées mais encore satisfaisantes suite à leurs premières grossesses en IRC, mais les secondes les ont inéluctablement conduites vers l'IRCT et la dialyse.

6.8 Conclusion

Nos observations réunionnaises confirment que la grossesse chez la patiente IRC est une situation à très haut risque pour la mère et l'enfant. Le taux de réussite de 66,6% est très vraisemblablement surestimé en raison de la méconnaissance de l'insuffisance rénale maternelle lors de certaines fausses-couches spontanées. L'HTA gravidique est quasi-constante et difficile à équilibrer, entraînant parfois des conséquences redoutables (éclampsie). Les bébés sont fréquemment prématurés, constamment hypotrophes, mais sans malformation ni complication néo-natales graves. Ces gestations ont inéluctablement conduit les mères en dialyse, dès la première ou après la deuxième.

Chapitre 7

Analyse des cas de grossesses en hémodialyse

7.1 Profils des patientes, issues des gestations

- Sur la période d'étude, nous avons dénombré 12 grossesses survenues chez 8 patientes différentes. Sept de ces femmes ont eu une grossesse chacune, et la dernière en a eu 5, dont 4 échecs (dossier 17).
- Toutes bénéficiaient d'une hémodialyse ; nous n'avons recensé aucune grossesse en dialyse péritonéale.
- Deux grossesses se sont déroulées en hémodialyse avec succès en 1988 et 1989, avant l'ère de l'Epo (dossiers 17 et 19). Elles ont été décrites en détail par le Docteur Guiserix, néphrologue hospitalier de Saint-Pierre de la Réunion, dans un article paru en 1996 [Guiserix, 1996]. Il annonçait à l'époque un taux de succès des grossesses en dialyse de 30%, estimé sur une population Saoudienne [Souqiyeh *et al.*, 1992] comparable, selon lui, à celle de la Réunion (où la contraception est moindre, et le recours à l'ITG limité au risque vital maternel ou à une anomalie foetale grave). Alors que le Docteur Susan Hou aux Etats-Unis [Hou, 1994b] avançait un taux de réussite global de 37% sur la période 1981 à 1994, mais de 52% pour les grossesses déclarées après 1990, c'est-à-dire après la généralisation de l'utilisation de l'Epo chez les hémodialysés. Ce dernier taux est proche de celui de notre étude, comme nous allons le voir, et a nettement été amélioré par les progrès médicaux réalisés depuis quinze ans.
- Les issues des gestations de notre étude sont consignées dans le tableau 7.1 .
- L'âge moyen de nos patientes au moment de la conception en dialyse est de 25 ans, avec des âges extrêmes observés allant de 22 ans (dossier 11) à 40 ans (dossier 17).

	Bébés nés vivants	MFIU	FCS	IVG	ITG	Total
Grossesses en dialyse	6	0	3	2	1	12

TAB. 7.1 – Tableau récapitulatif des grossesses en hémodialyse de l'étude.

- La durée de l'hémodialyse avant la conception varie de 1 mois à 13 ans et demi (soit de 1 à 162 mois), avec une durée moyenne de 3 ans et 8 mois (soit 44 mois) d'hémodialyse avant le début de la grossesse.
- **Les femmes sont hypertendues dans 87,5% des cas (7 sur 8)**, traitées par bêta-bloquants seuls dans 42,8% des cas (3 fois sur 7), et par une association de bêta-bloquants et d'inhibiteurs calciques dans 57,1% des cas (4 fois sur 7).
- Deux d'entre elles sont porteuses d'une hépatite C post-transfusionnelle, contractée après la mise en dialyse (dossiers 16 et 19).
- *Aucune n'était diabétique au moment de la conception.* L'une d'entre elles a déclaré un diabète cortico-induit ultérieurement (dossier 11).
- Aucune ne prenait de contraception régulière, ni DIU, ni pilule. Il a été difficile de retrouver dans les dossiers des informations concernant leurs cycles menstruels, ces éléments étant rarement consignés par écrit. Toutefois en les interrogeant, **nous avons appris que certaines avaient des cycles menstruels en dialyse, parfois même très réguliers**, ce qui a permis chez elles un diagnostic de grossesse précoce (entre 6 et 7 SA) en raison d'un retard de règles (dossiers 16, 17, et 19). Pour celles dont le cycle était perturbé, la découverte a été plus tardive. Ainsi, dans le dossier 9 : découverte et expulsion d'une grossesse gémellaire à 16 SA, arrêtée à 12 SA. Dans le dossier 15 : diagnostic à 12 SA. D'autres grossesses ont été diagnostiquées presque fortuitement en raison de douleurs abdominales et de vomissements.
- Seuls 3 résultats de dépistage de la trisomie 21 (HT21) par dosage des marqueurs (béta-HCG et alpha-fœtoprotéine) ont été retrouvés dans les dossiers étudiés. L'un était normal avec un risque estimé à 1/1142 (dossier 15). Les 2 autres étaient pathologiques. Le risque estimé était de 1/34 dans le dossier 16. Mais après avis collégial des néphrologues, obstétriciens et généticiens, et compte-tenu que la clarté nuquale et la morphologie s'étaient révélées strictement normales lors des échographies successives, aucune investigation complémentaire n'a été menée et ce résultat d'HT21 a été qualifié d'« ininterprétable » au vu de l'IRC et du statut d'hémodialysée. Par contre dans le dossier 18, un HT21 à 1/10 a donné lieu à la réalisation d'une amniocentèse, dont le caryotype s'est révélé normal.

7.2 Stratégies de dialyse des femmes enceintes

- *L'autodialyse* a été possible pour quelques femmes en l'absence de complications durant les premier et deuxième trimestre. Par contre, toutes sans exception ont été prises en charge en centres lourds pour leur troisième trimestre de grossesse.
- **Le nombre de séance a été majoré dès 8 SA ou dès le diagnostic de grossesse lorsqu'il a été effectué à un terme plus tardif.** Les patientes ont bénéficié de 5 séances, puis rapidement de 6 séances hebdomadaires, afin d'obtenir au minimum 16 à 20 heures d'hémodialyse par semaine, dans le but de limiter les prises de poids inter-dialytiques trop importantes, et donc la quantité d'eau à soustraire à chaque séance (ultra-filtration).
- *La durée des séances* a été réduite à 3 heures en semaine, et laissée à 4 heures le samedi, dès que leur nombre a augmenté.
- Toutes ont été dialysées sur une fistule artério-veineuse, sans complication notable au niveau de cet abord : ni rupture, ni thrombose, ni infection locale.
- *Nature du tampon* : pour les trois patientes des dossiers 11, 17 et 19, dont les grossesses réussies en dialyse sur l'île sont les plus anciennes, les bains de dialyse étaient tamponnés à l'acétate, sans qu'aucune mauvaise tolérance n'ait été relatée. Toutes les autres femmes ont bénéficié d'un bain tamponné aux bicarbonates. Ces bains tamponnés aux bicarbonates n'ont été disponibles à la Réunion qu'au début des années 1990.
- *Paramètres de dialyse.* Les débits suivants ont été observés : pompe à sang de 200 à 250 ml/min, débit du dialysat de 300 à 500 ml/min. Ils sont restés dans certains cas les mêmes qu'en dehors de la grossesse.
- *Anti-coagulation du circuit.* Elle a consisté en une anti-coagulation continue à l'héparine standard pour les cas les plus anciens, puis une HBPM en dose unique à chaque séance par la suite. Dans le dossier 19, l'héparinisation générale a été remplacée au deuxième trimestre par un rinçage de circuit au bicarbonate de sodium isotonique. Il n'y a eu aucune coagulation de la CEC à déplorer pour cette patiente. On ne recense par ailleurs qu'un seul incident de coagulation dans le circuit de la CEC (dossier 16), sans conséquence.
- *Structure des dialyseurs* : dans les dossiers 17 et 19, un dialyseur de structure capillaire avec membrane en cuprophane a été utilisé au premier trimestre, puis un dialyseur en plaques avec membrane en polyacrylonitrile au cours des deuxième et troisième trimestres. Pour les autres pour lesquelles nous disposons de ces informations, le dialyseur était de structure capillaire avec une membrane biocompatible (dialyseur en polysulfone de haute perméabilité dans le dossier 16 par exemple).

7.3 Evolution du poids de base

Le poids de fin de dialyse a été ajusté sur des critères cliniques habituels : crampes, chute de pression artérielle, et sur des échographies cardiaques réalisées à la fin des séances d'hémodialyse pour observer une surcharge cardiaque éventuelle (dossiers 17 et 19). Il a été souvent difficile de retrouver cette évolution du poids sec au fil de la gestation dans les dossiers.

Néanmoins, nous en connaissons trois avec certitude :

- **Dossier 17** : + 16 kg en tout en 32 SA, qui se sont répartis comme suit : + 2 kg au premier trimestre, + 8,5 kg au deuxième trimestre, + 5,5 kg durant le troisième trimestre écourté par un accouchement prématuré à 7 mois de grossesse
- **Dossier 16** : + 14,5 kg au total en 34 SA et 3 jours. Répartition de la prise de poids : + 4,5 kg au premier trimestre, + 9 kg au deuxième trimestre, + 0,5 kg au troisième trimestre, lui aussi écourté par un accouchement prématuré à 7 mois et demi de grossesse
- **Dossier 15** : + 13,1 kg en 36 SA. Cette prise de poids s'est faite de façon très homogène, répartie sur les trois trimestres

Le poids de base a été majoré en moyenne de 14 kg au cours des grossesses étudiées, ce qui correspond tout à fait aux valeurs annoncées dans les exemples d'hémodialyse chez la femme enceinte, donné dans la partie théorique de notre travail.

7.4 Incidents survenus en dialyse

- *Anémie* : les deux principales grossesses qui ont eu lieu avant la généralisation de l'utilisation de l'érythropoïétine (dossiers 17 et 19) ont nécessité respectivement la transfusion de 10 et 11 culots globulaires tout au long de la grossesse afin de maintenir l'hémoglobine maternelle supérieure ou égale à 9 g/dl!
Dans tous les autres cas, aucune transfusion n'a été nécessaire. Les doses d'Epo ont été ajustées à la hausse en fonction des chiffres de surveillance (au minimum hebdomadaire) de la NFS . Dans un cas (dossier 18), l'hémoglobine maternelle est restée basse malgré la majoration des doses d'Epo.
- *Coagulation du circuit de CEC* : un seul cas retrouvé (dossier 16).
- *Chute de pression artérielle symptomatique et asymptomatique* : elles ont été observées à de nombreuses reprises pour presque toutes les femmes. Elle se manifestent par des vertiges et une sensation de malaise.

- *Oedème aigu du poumon* : dans le dossier 19 au cours du deuxième trimestre, un OAP a eu lieu car la patiente avait paradoxalement maigri, et son poids de base a donc été surestimé. Elle a dû bénéficier en urgence d'une séance d'ultrafiltration supplémentaire.
- *Asthénie* : elle est fréquemment décrite par les patientes, et signalée dans les dossiers. Elle est compréhensible compte-tenu de la lourdeur du protocole de dialyse, ajoutée à l'asthénie habituelle de gravidité.

7.5 Traitements médicamenteux adjuvants

- Vitamine D (UNALPHA[®])
- Carbonate de calcium (CALCIDIA[®])
- Fer : une ampoule de MALTOFER[®] par semaine, par voie intra-veineuse directe lors des séances
- Erythropoïétine alpha (EPREX[®]) : trois fois par semaine en IV lors des dialyses
- HBPM (LOVENOX 40 mg[®]) à chaque séance
- Anti-hypertenseurs : bêta-bloquants et/ou inhibiteurs calciques
- Perfusion d'albumine : dans le dossier 17 uniquement, en raison d'une protéinurie massive, 2 flacons ont été nécessaires.

7.6 Poursuite de la grossesse

Dans 2 cas, les patientes n'avaient pas du tout désiré cette grossesse, et n'ont pas souhaité en assumer les risques et les contraintes (dossiers 13 et 17). Elles ont donc opté pour l'interruption volontaire de grossesse (cf tableau récapitulatif en 7.1).

Une ITG a été pratiquée chez une patiente (dossier 10). En hémodialyse depuis 12 mois seulement, elle avait déjà formé de nombreux anticorps anti-HLA lors d'une transfusion sanguine au moment de sa mise en dialyse. Une gestation aurait pu compromettre encore davantage ses chances d'être un jour transplantée. L'ITG a eu lieu à 14 SA.

Trois FCS de fin de premier trimestre sont à déplorer, à 12 SA, à 14 SA et à 16 SA, dont l'une était gémellaire et arrêtée depuis 12 SA (une dans le dossier 9, et deux dans le dossier 17).

Aucune MFIU n'est notée.

Dans au minimum 3 cas sur les 6 grossesses ayant abouti à la naissance d'un enfant vivant (soit 50% des cas), l'arrivée du bébé était ardemment désirée par la patiente et le couple (dossiers 15, 16, et 19).

7.7 Complications obstétricales

- **Métrorragies** : observées dans un seul dossier (dossier 17) au premier trimestre; elles ont été sans conséquence fœtale et n'ont fait l'objet d'aucun traitement particulier
- **HTA et pré-éclampsie** : rappelons que 100% des six femmes qui ont poursuivi leurs grossesses en hémodialyse, étaient hypertendues traitées. La difficulté de l'équilibre tensionnel s'est présenté dans 3 cas sur 6 (soit 50% des grossesses poursuivies). Il s'agissait d'une forte instabilité tensionnelle dans 2 cas (dossiers 16 et 18), suffisamment préoccupante pour que l'équipe médicale soit amenée à faire naître l'enfant rapidement et prématurément respectivement à 34 SA et 3 jours, et 28 SA. Dans le troisième cas (dossier 15) une authentique pré-éclampsie a conduit à une césarienne en urgence à 36 SA.
- **Menace d'accouchement prématuré** : des contractions utérines surviennent fréquemment en fin de séance d'hémodialyse comme cela a été décrit dans la littérature (rôle de la calcémie libre?). Dans un cas (dossier 19) l'apparition de contractions utérines à 20 SA a imposé une tocolyse (par inhibiteurs calciques) ainsi qu'une hospitalisation complète jusqu'au terme (35 SA). Pour d'autres, la tocolyse s'est effectuée par bêta-mimétiques par voie orale (SALBUMOL[®]). Mais les MAP ne sont pas la cause effective de la naissance prématurée dans l'ensemble des dossiers étudiés.
- **Polyhydramnios** : il est présent dans la moitié des cas de notre étude. Il se constitue soit dès le deuxième trimestre, soit au cours du troisième trimestre. La ponction de liquide amniotique n'a été envisagée que dans un seul cas, mais n'a finalement pas été réalisée car l'intensification de l'hémodialyse a normalisé à elle seule la quantité de liquide amniotique.

7.8 Accouchement

Il a eu lieu par césarienne dans 66,6% des cas (4 fois sur 6), et par voie basse dans 33,3% des cas (2 fois sur 6). Les indications des quatre césariennes ont été une pré-éclampsie ou une instabilité tensionnelle dans 2 cas, une HTA maternelle assortie d'une souffrance fœtale aiguë dans 1 cas, et une césarienne itérative dans le dernier cas.

L'imminence de la naissance indiquée par les obstétriciens a amené pour chaque femme à intensifier la dialyse : allongement du temps de dialyse quotidien dans les quelques jours précédant la naissance (hors contexte de naissance en urgence). Le but est de faire baisser l'urémie maternelle, donc fœtale, afin d'éviter au maximum les complications pour l'enfant, de type diurèse osmotique notamment.

Aucune complication lors de l'accouchement en lui-même n'a été rapportée, pas même d'incidents hémorragiques malgré l'administration d'HBPM lors des séances proches de

la naissance.

7.9 Conséquences fœtales

- La prématurité est constante (6 cas sur 6), parfois sévère, (de 28 SA à 36 SA).
- Le terme moyen observé est de 33 SA, ce qui correspond à 7 mois et 1 semaine de grossesse.
- Retard de croissance intra-utérin : les bébés sont majoritairement hypotrophes, dans 5 cas sur 6 soit 83,2%. Il s'agit d'hypotrophies harmonieuses 4 fois sur 5, dépistées dès la vie intra-utérine. *Le poids moyen à la naissance est de 1804g*, avec des valeurs observées allant de 810g à 2690g.

Le RCIU a été très sévère dans un cas (dossier 18) avec un poids fœtal à peine au 3ème percentile, assorti d'une grande prématurité (28 SA). Ce bébé a également présenté une souffrance fœtale aiguë avec un rythme cardiaque micro-oscillant au monitoring. Sa maman était porteuse d'une HTA mal contrôlée.

Un autre enfant souffrait d'un RCIU sévère avec poids entre le 3ème et le 10ème percentile (dossier 19).

Pour les 3 autres, le RCIU était plus modéré avec des poids entre le 10ème et le 25ème percentile.

La maman du seul bébé non hypotrophe a pourtant déclaré une éclampsie et était hypertendue traitée (dossier 15).

- *les scores d'Appgar* de ces enfants étaient très satisfaisants (de 8/10/10 à 10/10/10), même pour les plus prématurés, et leur adaptation immédiate a été jugée bonne par les pédiâtres.
- 83,3% des bébés (5 sur 6) ont nécessité un transfert en réanimation néo-natale à leur naissance. **Aucun n'a présenté de diurèse osmotique, ni de signe de déshydratation.** Leurs glycémies capillaires sont restées normales.
- L'un des nouveaux-nés a présenté un pneumothorax dans ses premières heures de vie (spontanément résolutif), ainsi qu'une infection néo-natale traitée par antibiotiques (dossier 19). Il a pu quitter l'hôpital à J24.
- Un autre a déclaré une entérocolite ulcéro-nécrosante de l'angle colique gauche, compliquée d'une sténose colique, nécessitant une résection-anastomose chirurgicale à J40.

Il a pu sortir à domicile à J69 (dossier 17).

- Un troisième (né à 28 SA) a fait une maladie des membranes hyalines sévère, compliquée d'une dysplasie broncho-pulmonaire, ainsi qu'une rétinopathie de grade I (dossier 18).
- Les deux derniers enfants sont restés quelques jours en réanimation néo-natale pour simple surveillance de précaution.
- Un genu recurvatum réductible a été observé chez l'un des bébés (dossier 16). Aucune autre anomalie morphologique n'a été retrouvée.
- Le suivi à plus long terme de ces enfants n'a pas décelé de retards mentaux ni d'anomalie particulière. Seul un enfant est décédé d'une shigellose en 1983 (dossier 11), étiologie sans aucun rapport avec le statut de dialysée de sa mère.

7.10 Suites de couches

Seul un bébé (sur 6, soit 16,6%) a pu bénéficier de quelques jours d'allaitement maternel (dossier 16). La maman a stoppé rapidement en raison de sa virémie importante pour le virus de l'hépatite C dont elle était porteuse. Elle a arrêté lors du retour à domicile, soit à J12.

Tous les autres ont bénéficié d'un allaitement artificiel, avec un lait adapté à leur situation de faible poids de naissance.

La lactation a été inhibée par bromocriptine (2 comprimés par jour) lorsque la tension artérielle était parfaitement contrôlée, et par EXTRANASE[®] (3 comprimés 3 fois par jour) dans le cas contraire.

Les suites de couches sur le plan gynécologique ont été simples, sauf pour une femme (dossier 18) qui a présenté des poussées hypertensives en post-partum, amenant à renforcer son traitement anti-hypertenseur en adjoignant un antagoniste de l'angiotensine II à son inhibiteur calcique et son bêta-bloquant. Cette même patiente a développé un hématome de paroi sur sa cicatrice de césarienne, traité par irrigation locale.

7.11 Reprise des hémodialyses

Les séances ont repris pour chacune dès le lendemain de l'accouchement, avec un ajustement individuel et empirique du poids de base. L'anti-coagulation du circuit a été suspendue durant quelques jours, le temps que les hémorragies génitales physiologiques du post-partum se tarissent. Aucun incident lors de la reprise des dialyses n'est mentionné dans les dossiers ou par les femmes interrogées.

7.12 Protocole de corticothérapie et surveillance

Chez celles qui sont susceptibles de recevoir un greffon rénal dans l'avenir, a été mis en place un protocole de corticothérapie à raison de 60 mg le jour de l'accouchement, puis une décroissance progressive par paliers de 10 mg puis 5 mg tous les 3 jours, soit une durée totale de traitement de 3 semaines à 1 mois. Son objectif est d'éviter la formation d'anticorps anti-HLA.

La recherche de ces anticorps est programmé à J7, J15, J30, et J45 suivants la naissance. Ces dosages sont restés négatifs dans tous les dossiers pour lesquels nous disposons de l'information.

7.13 Conclusion

Le taux de réussite de 50% observé dans notre étude est tout à fait conforme à la littérature. La moitié des échecs des grossesses survenant en hémodialyse est à attribuer à des fausses-couches des premier et deuxième trimestres.

L'équilibre tensionnel reste une préoccupation majeure dans de telles situations cliniques, et la principale source de complications obstétricales et fœtales : éclampsie, RCIU, MFIU.

La prématurité est très fréquente (terme moyen observé de 33 SA), et le RCIU est constant (poids moyen observé de 1804g).

Il n'a pas été retrouvé de phénomène de diurèse osmotique, ni de conséquences à long terme sur les enfants de notre étude.

En ce qui concerne la prise en charge purement technique de la patiente hémodialysée enceinte à la Réunion, des progrès ont été effectués depuis la commercialisation de l'érythropoïétine et l'arrivée des bains tamponnés aux bicarbonates vers 1990. Depuis, l'attitude des néphrologues et l'adaptation des protocoles de dialyse parvient à un certain consensus, sans cesse amélioré du fait du nombre non négligeable de cas survenus sur l'île en 25 ans (surtout lors des quinze dernières années), qui leur permet d'acquérir une expérience précieuse en la matière.

En pratique, le nombre de séances est majoré dès le diagnostic de grossesse, pour atteindre 6 séances et 20 heures d'hémodialyse hebdomadaire dès la fin du premier trimestre. Le poids de base est majoré au total de 14kg en moyenne, répartis de façon presque homogène sur les trois trimestres. L'hémodialyse doit être encore plus intensifiée en cas de polyhydramnios, ainsi qu'à l'approche du terme.

Chapitre 8

Analyse des cas de grossesses chez les transplantées

8.1 Présentation générale

Sur notre période d'étude, 19 grossesses sont recensées chez 12 femmes transplantées rénales. Sur cet effectif, trois sont porteuses d'un greffon issu d'un donneur vivant (soit 25%), et neuf (soit 75%) portent un greffon issu d'un donneur cadavérique. La moitié des transplantations a été effectuée à la Réunion, et l'autre moitié dans divers CHU métropolitains (Dijon, Nantes, Bordeaux, Kremlin-Bicêtre à Paris).

Pour 3 d'entre elles (soit 25%), la ou les grossesse(s) ont été menées suite à une deuxième transplantation, le premier greffon ayant été perdu pour des raisons variées : sténose vasculaire, nécrose, inobservance du traitement immuno-suppresseur.

Sachant qu'il y a actuellement à la Réunion 97 femmes transplantées en âge de procréer (entre 15 et 45 ans), la grossesse a concerné un peu plus de 12% d'entre elles, peu différent du chiffre de 15% annoncé dans la littérature.

La plupart d'entre elles a vécu sa grossesse à la Réunion, mais d'autres ont préféré partir en métropole pour y être suivies et y accoucher, souvent dans le même centre hospitalier que celui qui avait procédé à la transplantation quelques temps auparavant (dans les cas où ce geste n'a pas eu lieu sur l'île). Pour ces dernières, nous n'avons pu disposer de toutes les informations recherchées.

8.2 Age moyen des mères et issues des gestations

L'âge moyen des femmes transplantée rénales de l'étude au moment de la conception est de 28 ans et 8 mois.

Le taux de réussite observé à la Réunion est de 68,4%, tout à fait conforme à celui annoncé dans la littérature pour cette catégorie de patientes, et sur la période

donnée. En 2003 par contre, il aurait avoisiné les 80% aux États-Unis d'après le Docteur Hou [Hou, 2003].

Certaines patientes ont pu mener plusieurs grossesses successives après leur greffe. Ainsi, l'une d'elles a eu 3 grossesses en greffe (dossier 6), 5 femmes en ont eu 2 (dossiers 1/4/11/14 et 19), et les 6 autres patientes n'en ont eu qu'une.

Les issues observées sont rapportées dans le tableau 8.1 :

		Bébés nés vivants	MFIU	FCS	IVG	ITG	Total	
Grossesses en trans- plantation rénale	Fonction rénale intacte après grossesse	11	0	2	1	1	15	19
	Dégradation de la fonction ré- nale sans perte de greffon	1	0	0	1	0	2	
	Retour en dia- lyse consécutif à la grossesse	1	0	1	0	0	2	
Total		13	0	3	2	1	19	

TAB. 8.1 – Tableau récapitulatif des grossesses en transplantation de l'étude.

8.3 Conception après transplantation rénale

- **Durée de la dialyse avant la transplantation** : une seule patiente n'a jamais été dialysée avant sa greffe (dossier 1). Pour les autres, la dialyse aura duré de 1 an à 15 ans avant de pouvoir bénéficier d'une greffe, avec une durée moyenne de 7 ans. L'une d'elles (dossier 12) était en dialyse péritonéale exclusivement, une autre (dossier 14) a été 3 ans en DP puis 7 ans en HD, et les 10 autres en hémodialyse exclusivement.
- **Intervalle entre la dernière greffe et la première grossesse en transplan-
tation** : de 6 mois à 10 ans, soit un intervalle moyen de 3 ans et demi, sachant que le délai minimum recommandé est de 2 ans après une transplantation réussie.

On compte 4 grossesses survenues avant ce délai dont une seule a abouti à la naissance d'un enfant vivant (dossier 7). Une autre a fait l'objet d'une ITG à 13 SA (dossier 14), et les deux autres se sont soldées par des fausses-couches du premier trimestre.

- **Cycles menstruels** : malgré quelques données manquantes dans les dossiers étudiés, nous constatons que la quasi-totalité des femmes ont vu un retour de leurs règles après la greffe (toutes sauf la patiente du dossier 8). Les cycles sont réguliers pour 2/3 d'entre elles, mais très irréguliers chez les autres. On ne dénombre chez les transplantées rénales pas davantage de dysménorrhées ni de syndromes pré-menstruels que dans la population générale.
- **Contraception** : sur 12 patientes, seules 4 (soit 33,3%) ont eu une contraception après la greffe, 3 par pillule micro-progestative, et la dernière par progestatifs puis DIU. Celles qui avaient une contraception l'ont délibérément stoppée pour pouvoir assouvir un désir de grossesse.
- En effet, sur 19 gestations (toutes spontanées et non médicalement induites), 15 étaient désirées voire ardemment désirées par la femme et le couple. Sur les 4 autres « accidentelles », l'une a surpris mais enchanté la patiente (dossier 7), et les 3 autres ont abouti à une interruption volontaire ou thérapeutique de grossesse.

8.4 Traitements reçus

8.4.1 Traitements divers

- Sur 12 patientes, 10 (soit 83,3%) sont hypertendues traitées, 7 (58,3%) par bêta-bloquants seuls, 3 (25%) par une association de bêta-bloquants et d'inhibiteurs calciques, et 1 (8,3%) par une association de bêta-bloquants et d'alpha-méthyl dopa.
- 3 femmes (25%) sont diabétiques, insulino-traitées durant les grossesses.
- 3 patientes (soit 25%) sont porteuses d'une hépatite C chronique, vraisemblablement contractée en HD et/ou lors des transfusions sanguines antérieures. Elles n'ont pas reçu d'interféron durant la grossesse.
- Aucune n'a nécessité d'Epo pendant la grossesse.
- Toutes ont été placées sous aspirine de 13 à 36 SA (ou arrêt avant en cas d'accouchement avant ce terme) en prévention du syndrome vasculaire. Une patiente (dossier 19) a présenté des épistaxis récidivants durant sa grossesse, rattachés à ce traitement.
- Fer : TARDYFERON B9[®] à raison de 2 comprimés par jour

- *Diurétiques* sous forme de furosémide dans 2 cas, où des volumineux œdèmes des membres inférieurs sont apparus dans le cadre d'une insuffisance rénale du greffon.

8.4.2 Traitements immuno-suppresseurs

- Les associations immuno-suppressives employées au cours des gestations étudiées sont :
 - corticoïdes + azathioprine + ciclosporine : 50% des cas (6/12)
 - corticoïdes + azathioprine : 16,6% des cas (2/12)
 - corticoïdes + ciclosporine : 16,6% des cas (2/12)
 - azathioprine + ciclosporine : 8,3% des cas (1/12)
 - azathioprine + tacrolimus : 8,3% des cas (1/12)
- Les immuno-suppresseurs sont toujours employés en association et jamais en monothérapie, même pendant la grossesse. Les corticoïdes et l'azathioprine sont les plus utilisés et sont présents dans 83,3% des cas (10 fois sur 12), la ciclosporine dans 75% des cas (9 fois sur 12) et le tacrolimus dans 8,3% des cas (1 fois sur 12).
- Il n'y a eu aucune grossesse sous MMF, ni sirolimus, ni OKT3 dans l'étude. Dans le dossier 8, le MMF a été stoppé et remplacé par de l'azathioprine volontairement en vue d'une grossesse. Dans le dossier 7, une intolérance digestive majeure au MMF a conduit à le remplacer par de l'azathioprine. La grossesse de cette femme est survenue sans aucune préméditation dans les 10 jours qui ont suivi ce changement de traitement.
- **Effets indésirables observés et attribués aux immuno-suppresseurs :**
 - Cholestase anictérique (dossier 11) attribuée à l'azathioprine
 - Condylomes cervicaux et vaginaux (dossier 5) dus au Human Papilloma Virus (HPV) et attribués à l'azathioprine
 - Crises de goutte (dossier 12), favorisées par la ciclosporine
 - Prise de poids excessive et œdèmes (dossier 19) attribués à la corticothérapie
 - Fièvre inexplicquée (dossier 5) attribuée à l'azathioprine. Hospitalisée pour cette fièvre, on lui aurait même conseillé de stopper ce traitement !
 - Infections urinaires à répétition (dossier 4) liées à l'immuno-suppression elle-même
 - Herpès génital récurrent (dossier 3) dû à l'immuno-suppression elle-même
- **Indépendamment de la grossesse, nous tenions à mentionner plusieurs exemples de dégénérescence maligne observés dans les dossiers étudiés, probablement secondaires à l'immuno-suppression au long cours (phénomène exposé dans la première partie de notre travail) :**
 - Gammopathie monoclonale asymptomatique mais évolutive, liée au MMF ? (dossier 19)
 - Dysplasie du col utérin CIN 1 et 2, récurrence après une première conisation chez la

- même patiente que ci-dessus (dossier 19)
- Adénocarcinome rénal avec effraction capsulaire, mais bilan d'extension négatif dans le dossier 16
 - Syndrome des adénopathies atypiques inguinales et rétro-péritonéales, fort suspect de lymphome, mais à l'histologie non contributive, chez la patiente 16 également.

A présent de retour en dialyse, la patiente n°16 n'a que très peu de chance d'être un jour à nouveau transplantée, compte-tenu de ces dégénérescences malignes sous immuno-suppresseurs, et sachant aussi qu'elle a déjà essuyé deux échecs de greffes antérieures, et qu'elle est hyperimmunisée.

Quant à la patiente n°19, elle est décédée brutalement et sans explication particulière retrouvée, en octobre 2003 (cf son dossier au chapitre 5).

8.5 Survenue et diagnostic de la grossesse

La grossesse est survenue dans un délai de 6 à 18 mois après l'arrêt de la **contraception**, ou après le moment où les couples ont souhaité avoir un enfant, d'après les informations dont nous disposons.

Le diagnostic a été fait en moyenne à 11 SA (entre 6 SA et 17 SA pour les valeurs extrêmes). Dans 75% des cas, c'est un retard de règles et/ou une tension mammaire qui ont amené à poser le diagnostic, chez les femmes qui avaient des règles. Comme nous l'avons dit, 15 grossesses sur 19 étaient désirées (soit environ 79%).

Dans les autres cas (25%), le diagnostic de grossesse a été fortuit : découverte à l'échographie lors d'un bilan pour douleurs abdominales et nausées (dossier 14), ou encore sur la biologie lors d'un bilan pour infertilité primaire (dossier 3)!

8.6 Complications obstétricales

Pour l'analyse de ces complications, nous ne retenons que les douze gestations qui ont abouti à la naissance d'un enfant vivant.

- **Le dosage HT21** : il s'est révélé positif dans trois cas (de 1/197 à plus de 1/10). L'une de ces grossesses a évolué en fausse-couche spontanée à 17 SA. Les deux autres ont bénéficié d'amniocentèse, qui ont ramené des caryotypes normaux.
- **un syndrome vasculaire** avec HTA maternelle et dopplers fœtaux pathologiques s'est déclaré dans 5 cas sur 12 (soit 41,6% des cas). On ne déplore par contre aucune pré-éclampsie ni éclampsie.

- **Métrorragies** : un seul épisode a été observé au cours du premier trimestre de grossesse de la patiente n°3, sans conséquences, et sans traitement nécessaire.
- **Test de O’Sullivan** : il s’agit d’un test de provocation au glucose qui permet de dépister un diabète gestationnel. Il est pratiqué chez toutes les femmes enceintes à la Réunion, compte-tenu de l’exceptionnelle prévalence locale du diabète. Chez les patientes non diabétiques connues, il s’est révélé pathologique dans deux cas (dossiers 3 et 4), mais les tests d’hyperglycémie provoquée par voie orale pratiqués étaient normaux.
- **Infections urinaires et vaginales** : la patiente n°3 a présenté deux épisodes d’infections urinaires au cours du troisième trimestre. Par ailleurs, il a été retrouvé un mycoplasme dans le prélèvement vaginal du premier trimestre de la patiente n°8. Ces deux situations ont été prises en charge avec des antibiotiques appropriés.
- **Un oligamnios** a été observé dans le dossier 19, et une diminution de la quantité de liquide amniotique à la limite de l’oligamnios a été décrite dans le dossier 3. Aucun cas d’hydramnios n’a été retrouvé.
- **Menace d’accouchement prématuré et rupture prématurée des membranes** : deux situations de MAP ont eu lieu à 29 SA (dossier 12) et à 30 SA (dossier 5). Les deux patientes ont reçu du SALBUMOL[®] en guise de tocolyse. La patiente n°12 a finalement accouché très prématurément à 30 SA. Et la patiente n°5 a pu mener sa grossesse à terme (38 SA) sans encombre. Un seul cas de RPM est noté à 34 SA dans le dossier 3, avec concomitance d’une souffrance fœtale chronique (situation exposée plus loin).
- **La prise de poids** gravidique moyenne des femmes qui sont allées jusqu’au terme est de + 9,6 kg, ce qui est tout à fait raisonnable.

Globalement, nous n’avons pas constaté une forte proportion de complications obstétricales graves, même si les problèmes d’équilibre tensionnel restent la préoccupation principale. Quelques-unes de ces femmes ont pu bénéficier d’une surveillance par une sage-femme à domicile, à un rythme de trois fois par semaine à une fois par jour en cas de doute sur l’apparition d’une complication.

8.7 Accouchement

- Les naissances ont eu lieu en moyenne entre 35 et 36 SA, c’est-à-dire à la fin du huitième mois de grossesse. Les termes observés varient de 30 SA à 38 SA. Hormis un enfant né très prématurément à 30 SA, on ne note pas une extrême prématurité chez ces enfants de mères transplantées rénales. 61,5% (8 sur 13) sont nés entre 36 et 38 SA c’est-à-dire à terme ou presque, 30,8% (4 sur 13) entre 34 et 36 SA,

et un seul (7,7%) à 30 SA.

- L'accouchement s'est déroulé par césarienne dans 11 cas sur 13 (soit 84,6%), et par voie basse dans 2 cas sur 13 (soit 15,4%). Toutes ces césariennes ont été pratiquées sur indications obstétricales et fœtales exclusives :
 - pour bassin étroit dans 2 cas sur 11
 - pour présentation par le siège dans 1 cas sur 11
 - à titre itératif pour utérus cicatriciel dans 3 cas sur 11
 - pour échec de déclenchement par voie basse dans 2 cas sur 11
 - pour souffrance fœtale chronique dans 3 cas sur 11
- Il n'y a pas eu de complications obstétricales lors des accouchements, notamment aucune hémorragie de la délivrance, ni aucun phénomène d'obstacle prævia lié au greffon lors des naissances par voie basse.
- *Les obstétriciens n'ont par ailleurs signalé aucune difficulté relative au positionnement du greffon rénal en fosse iliaque lors des césariennes. Ni les greffons, ni leurs voies urinaires n'ont été endommagés.*
- Nous signalons que deux électro-coagulations des trompes ont été effectuées pendant le geste opératoire à la demande des patientes des dossiers 7 et 11.

8.8 Conséquences fœtales

- **La prématurité**, comme nous venons de le voir, n'est pas préoccupante, puisque le terme moyen se situe entre 35 SA et 36 SA.
- **Le RCIU** reste la complication la plus fréquente puisque 7 bébés sur 13 sont concernés (soit 53,8%). Quatre bébés n'étaient pas du tout hypotrophes (dossiers 5/8/11). 2 autres présentaient un RCIU modéré au 25ème percentile (dossiers 3 et 12).
- **Les poids de naissance des enfants de femmes transplantées varient entre 1280g et 2700g, le poids moyen observé étant de 2173g.** Ils se situent pour la plupart entre le 3ème et le 10ème percentiles, mais certains sont inférieurs au 3ème percentile.
- Sur 5 cas de dopplers pathologiques observés aux deuxième et troisième trimestres, *3 cas de souffrance fœtale chronique (notée SFC)* ont été identifiés, avec ou sans diminution des mouvements fœtaux actifs. Un rythme cardiaque fœtal micro-oscillant ainsi que l'analyse des dopplers fœtaux et utérins sont à l'origine de ces diagnostics. Dans chaque situation, la grossesse a été écourtée en urgence par une césarienne. Les étiologies de ces SFC étaient :
 - Hématome rétro-placentaire à 35 SA et demi (dossier 6)

- Rupture prématurée des membranes de plus de 12 heures et infection urinaire à 34 SA (dossier 3)
- Dopplers pathologiques et oligamnios à 34 SA (dossier 19)
- *Les scores d'Apgar* (immédiat / à 1 minute / à 5 minutes) des enfants sont bons : de 8/10/10 à 10/10/10, avec une bonne adaptation globale à la vie extra-utérine ; exception faite du bébé né à 30 SA dont l'Apgar n'était que de 5/7/8 et qui a développé une maladie des membranes hyalines.
- **Aucune anomalie morphologique n'a été décelée chez ces enfants**, malgré les traitements, notamment immuno-suppresseurs, pris durant la grossesse par leurs mères.
- Un bébé a fait une désaturation à 75% de SaO₂ due à une régurgitation sur table juste après sa naissance. L'aspiration buccale a permis une bonne reprise.
- Des trémulations d'éveil ont été décrites chez un enfant (dossier 5), dont l'étiologie exacte n'a pas été définie précisément. Un trouble métabolique, des trémulations bénignes, ou le sevrage d'un traitement (immuno-suppresseur ?) ont été évoqué par les pédiatres. Sa calcémie s'est révélée normale, et l'enfant s'est développé sans problème ultérieur.
- Certains bébés ont été transférés en service de néo-natologie pour simple surveillance, ou pour prise en charge de leur prématurité. Il n'y a eu qu'un seul transfert primaire en réanimation néo-natale pour l'enfant de la patiente n°12 né à 30 SA : il a été intubé à 5 minutes de vie en raison d'une maladie des membranes hyalines sévère. Il a pu être extubé à J9, et a quitté le service à J46, après avoir été pris en charge également pour une infection nosocomiale pulmonaire à Staphylocoque dans sa deuxième semaine de vie.

8.9 Post-partum

Les complications d'ordre néphrologique seront revues plus loin dans un paragraphe spécial.

Les suites de couches obstétricales ont été simples. Aucune maman n'a pu allaiter son bébé, en raison des traitements immuno-suppresseurs reçus qui passent dans le lait maternel. La lactation a été inhibée chimiquement par de la bromocriptine (BROMO-KIN[®]). Un cas de sensation vertigineuse dus à une hypotension orthostatique liée à ce traitement a été relaté.

Toutes ces transplantées ont bénéficié d'une recrudescence ou une mise en route de la corticothérapie à raison de 1 mg/kg/jour en post-partum immé-

diat, avec décroissance progressive pour retrouver leur dose d'entretien au bout d'un mois. Le but de ce protocole est d'éviter la formation d'anticorps anti-HLA, et le rejet aigu de greffe. Ce même protocole a été appliqué en post-abortum. La recherche d'anticorps anti-HLA est effectuée à intervalles réguliers dans les deux mois qui suivent la naissance ou l'interruption de grossesse.

En ce qui concerne l'immunisation HLA des patientes de l'étude, 4 statuts immunitaires nous sont restés inconnus, 6 recherches sont restées négatives, et 2 ont été positives révélant la présence d'anticorps poly-spécifiques dans les dossiers 12 et 14.

8.10 Grossesse et évolution de la fonction rénale du greffon

Sur les 19 gestations étudiées chez les transplantées rénales de l'étude, nous constatons les évolutions suivantes (cf tableau 8.1 page 116) :

- 15 grossesses (soit 79%) n'ont engendré aucune dégradation de la fonction rénale
- 2 grossesses dont 1 IVG (soit 10,5%) ont altéré la fonction rénale sans toutefois provoquer la perte de greffon
- 2 grossesses dont 1 FCS (soit 10,5%) ont entraîné la perte du greffon et le retour en dialyse.

8.10.1 Fonction rénale respectée

Les deux critères principaux qui nous ont permis d'évaluer la fonction rénale sont le taux sanguin de créatinine et la protéinurie.

Conformément à la littérature, les 15 gestations qui n'ont pas altéré la fonction rénale ont eu lieu chez des patientes qui avaient une fonction rénale normale ou sub-normale, avec une créatininémie comprise entre 80 et 148 $\mu\text{mol/l}$ (soit en moyenne 98 $\mu\text{mol/l}$) au moment de la conception, et une protéinurie nulle ou quasi-nulle (inférieure à 0,05 g/l) au départ.

En raison de l'augmentation physiologique du DFG, les créatininémies baissent sensiblement durant la gestation dans tous les dossiers étudiés, en particulier au deuxième trimestre.

On observe également une tendance à l'anémie et à l'hyperleucocytose, phénomènes physiologiques.

Les infections urinaires restent rares, et entraînent inconstamment une majoration transitoire et réversible de la créatininémie et surtout de la protéinurie.

Au total, les femmes transplantées dont la fonction rénale est normale au moment de la conception peuvent espérer mener une grossesse quasi-normale,

en tout cas sans risque de perdre leur greffon dans une majorité de cas.

8.10.2 Retours en dialyse

Deux retours en hémodialyse consécutifs à des grossesses sont malheureusement à déplorer dans notre étude. Nous allons détailler ces deux dossiers.

Dossier 12

- La patiente, âgée de 27 ans au moment de cette gestation (en 1993) et transplantée rénale depuis quatre ans, avait présenté une hyalinose segmentaire et focale avec un syndrome néphrotique majeur et cortico-résistant pour néphropathie initiale neuf ans auparavant.
- Juste avant la grossesse, sa créatininémie était normale à 100 $\mu\text{mol/l}$, mais sa protéinurie (notée Pu) s'élevait déjà à 0,30 g/l.
La gestation a accéléré ou dévoilé la récurrence de sa pathologie initiale (HSF) sur le greffon, avec à nouveau l'installation d'un syndrome néphrotique majeur. L'évolution des constantes biologiques s'est faite de la sorte :
 - Avant la grossesse : créatininémie à 100 $\mu\text{mol/l}$ et Pu à 0,30 g/l
 - Premier trimestre : créatininémie à 103 et Pu à 2,5 g/l
 - Deuxième trimestre : créatininémie à 154 et Pu à 5 g/l
 - Fin de grossesse : créatininémie à 162 et Pu à 7 g/l
 - Cinq mois après la grossesse : créatininémie à 220 et Pu à 8,5 g/l

Cette fuite massive de protéines dans les urines a dû être compensée par la perfusion d'albumine, un flacon au deuxième trimestre, puis un flacon au troisième trimestre.

- Parallèlement, une anémie s'est aggravée au fil des mois. L'hémoglobine avant la grossesse était à 9,7 g/l, et a chuté à 5,3 g/l en cours de gestation, amenant à prescrire la transfusion de quatre culots globulaires pour la compenser.
- Des poussées d'HTA ont été enregistrées dès le quatrième mois. Des œdèmes majeurs des membres inférieurs se sont installés, dus au syndrome néphrotique, mais aussi en lien avec des crises de goutte attribuées à la ciclosporine.
- *C'est probablement cette détérioration globale de la situation qui a provoqué une MAP sévère à 29 SA, avec des contractions utérines toutes les trois minutes non stoppées par la tocolyse intra-veineuse par salbutamol. La naissance prématurée à 30 SA d'une petite fille hypotrophe de 1280g n'a pu être évitée. Cette dernière a par ailleurs présenté de sévères complications pulmonaires liées à sa prématurité (MMH).*
- En plus de cette récurrence d'HSF sur son greffon (confirmée par la biopsie), cette pa-

tiente a présenté plusieurs infections urinaires basses et hautes dans le post-partum, dont une à *Klebsiella Pneumoniæ*, qui n'ont fait qu'aggraver sa situation rénale déjà préoccupante, et majorer sa créatininémie.

- Ainsi, le retour en dialyse n'a pu être évité 12 mois après la naissance.

Dossier 14

- Il s'agit d'une jeune patiente d'origine comorienne, âgée de 21 ans au moment de sa première grossesse, et qui vit dans un contexte socio-économique *TRÈS* défavorable. C'est, elle aussi, une HSF qui l'a conduite en IRC.
- Elle a perdu un premier greffon neuf aus auparavant par simple inobservance thérapeutique de ses immuno-suppresseurs. A nouveau greffée à la Réunion en 1996, elle est accidentellement enceinte six mois après la greffe. Cette grossesse s'est conclue par un ITG à 13 SA. Ce début de première gestation n'a eu aucune conséquence néfaste sur sa fonction rénale.
- Elle est une seconde fois enceinte en 1998, soit 2 ans après sa deuxième greffe. Elle décide de poursuivre sa grossesse. Alors que l'échographie et les dopplers obstétricaux sont normaux à 15 SA, une fausse-couche est constatée à 17 SA, sans étiologie retrouvée.
- Durant ce premier trimestre, la créatininémie était limite mais stable aux alentours de 150 $\mu\text{mol/l}$. Mais la protéinurie, qui était quasi-nulle avant la grossesse (soit 0,07 g/l) a commencé à se majorer discrètement, atteignant 0,18 g/l à 17 SA.
- *Mais c'est en post-abortionum que la situation rénale s'est dégradée.* La créatininémie a doublé en 4 mois, et triplé en 7 mois. De plus, la jeune femme a de nouveau cessé de prendre ses immuno-suppresseurs...
- Une ponction- biopsie rénale réalisée six mois après la FCS objectivait un rejet évolutif sur un fond de rejet chronique. Des bolus de corticoïdes et un remplacement de la ciclosporine (néphrotoxique) par du tacrolimus n'ont malheureusement apporté aucune amélioration.
- *Le retour en dialyse n'a pu être évité, 13 mois après cette fausse-couche spontanée.*
- On note d'autre part que cette patiente a développé des anticorps anti-HLA polyspécifiques depuis ce dernier rejet. Une transplantectomie a eu lieu 18 mois plus tard en raison d'une nécrose du greffon. Cette dernière intervention s'est compliquée d'une hémorragie importante, et la patiente a subi des transfusions sanguines massives durant les 7 jours qui ont suivis... ce qui a dû immanquablement augmenter la poly-

spécificité de son immunisation HLA.

Autant dire qu'une troisième transplantation est peu envisageable, pour ne pas dire exclue compte-tenu de tout ce contexte (mauvaise observance thérapeutique, immunisation HLA), même si cette patiente en est à nouveau demandeuse à ce jour.

- Au total, dans le cas de cette patiente, il est probable que la perte de son deuxième greffon soit le résultat de la combinaison des effets délétères de sa seconde grossesse, et de la mauvaise observance thérapeutique.

8.10.3 Dégradation partielle

Dans quatre dossiers, nous avons observé une détérioration partielle de la fonction du rein greffé, mais toutefois non réversible avec le temps. Nous vous exposons ces quatre situations cliniques.

Dossier 2

Cette patiente de 29 ans, en IRC sur une glomérulonéphrite indéterminée, a été transplantée en 1995. Elle présente depuis une HTA difficile à équilibrer.

Voici l'évolution de ses constantes biologiques durant sa grossesse en 1999 :

- Avant grossesse : créatininémie à 68 $\mu\text{mol/l}$ et Pu inférieure à 0,05 g/l
- Après grossesse : créatininémie à 81 $\mu\text{mol/l}$ et Pu à 0,26 g/l
- Deux ans après grossesse : créatininémie à 128 $\mu\text{mol/l}$ et Pu à 0,21 g/l
- Trois ans après grossesse : créatininémie à 117 $\mu\text{mol/l}$ et Pu à 0,05 g/l

Au total, la protéinurie est restée augmentée pendant environ les deux ans qui ont suivis la naissance, puis est revenue à la normale après trois ans. La créatininémie a presque doublé dans le même intervalle, pour se stabiliser à la valeur néanmoins acceptable de 115 $\mu\text{mol/l}$ environ.

Il est difficile de dire si la grossesse explique à elle seule les modifications observées de la fonction rénale, car parallèlement la patiente a présenté une tension artérielle difficile à équilibrer, qui peut contribuer aux mêmes effets.

Dossier 4

Cette femme de 29 ans est greffée (avec un rein de donneur vivant) depuis 1998, suite à une IRCT liée à une maladie de Berger.

Une première grossesse en 1999 se solde par une fausse-couche. La créatinine à 128 $\mu\text{mol/l}$ et la protéinurie à 0,08 g/l avant cette FCS, s'élèvent respectivement à 141 $\mu\text{mol/l}$ et 0,31 g/l après la FCS.

On observe donc une augmentation de 10 $\mu\text{mol/l}$ de créatinine et un quadruplement de

la protéinurie en lien avec cette gestation. A 6 mois de la fausse-couche, la créatinine est stable autour de 145 $\mu\text{mol/l}$, et la protéinurie s'est quasi-normalisée à 0,09 g/l.

Suite à sa deuxième grossesse en 2000, la protéinurie est à nouveau ascensionnée à 0,28 g/l, et la créatininémie est restée stable et l'est encore actuellement, oscillant entre 135 et 145 $\mu\text{mol/l}$.

Il ne s'agit que d'une modification assez mineure du fonctionnement du greffon.

Dossier 5

Cette patiente de 25 ans, victime d'une hyalinose segmentaire et focale, est transplantée depuis 1990.

Elle a eu une grossesse en 1995, durant laquelle ont été notées les évolutions suivantes :

- Avant grossesse : créatininémie à 154 et Pu à 0,83 g/l
- Fin de grossesse : créatininémie à 81 et Pu à 1,80 g/l
- 4 mois après la grossesse : créatininémie à 160 et Pu = 1,04 g/l
- 7 ans après la grossesse : créatininémie à 180 et Pu à 0,34 g/l

Au total, la grossesse a majoré de façon discrète mais durable la créatininémie et la protéinurie (+ 20 $\mu\text{mol/l}$ et + 0,20 g/l).

Dossier 19

Patiente de 31 ans en IRC sur HSF, transplantée depuis 1994. Elle a donné naissance à un enfant en hémodialyse en 1989.

En 1997, elle a mené une nouvelle grossesse (en transplantation) avec une fonction rénale normale au départ, sans incidence immédiate sur le rein greffé, soit une créatininémie à 140 $\mu\text{mol/l}$ avant et après. En revanche six mois après, son niveau de créatininémie avait augmenté à 165 $\mu\text{mol/l}$ (+ 25 $\mu\text{mol/l}$).

Une deuxième grossesse en greffe s'est déclarée en 1998, se concluant par une IVG à 13 SA. Sa fonction rénale s'est partiellement dégradée suite à cette IVG. Sa créatininémie avant à 169, s'est élevée dans les suites à 194 $\mu\text{mol/l}$, soit à nouveau + 25 $\mu\text{mol/l}$, lui faisant atteindre un niveau d'insuffisance rénale légère de son greffon.

Une ponction biopsie rénale objectivait un rejet aigu interstitiel, traité par bolus de corticoïdes, avec peu d'amélioration (créatininémie à 175)

Cette dégradation s'est lentement poursuivie pour atteindre 400 $\mu\text{mol/l}$ de créatininémie en 2001. Une baisse de la posologie de ciclosporine a amélioré ce taux à 240 $\mu\text{mol/l}$ en août 2003.

Malheureusement, la patiente est décédée subitement en octobre 2003 à l'âge de 37

ans, vraisemblablement d'une complication cardiaque (valvulopathie mitro-aortique) entre autre cause possible. Aucune autopsie n'a été effectuée.

Au total pour ces quatre patientes, la grossesse a joué un rôle dans la détérioration de la fonction rénale, mais vraisemblablement pas seule. Il y a toujours une proportion « naturelle » d'altération de la fonction du greffon avec le temps, indépendamment de toute gestation, comme nous l'avions expliqué dans la première partie de notre travail.

8.11 Conclusion

Dans notre étude, la grossesse chez les femmes transplantées rénales concerne 12% de l'effectif en âge de procréer, et survient dans un délai acceptable de 12 mois après la manifestation du désir d'enfant par le couple. Cela dénote un réel retour de la fertilité grâce à la greffe. Son taux de réussite est de 68,4%, ce qui est conforme aux données de la littérature.

Le bon équilibre tensionnel est l'une des préoccupations principales lors du suivi de ces grossesses réputées « à risque ». Les complications obstétricales sont rares, même si les accouchements sont légèrement prématurés (terme moyen à 35,5 SA), et ont eu lieu par césarienne dans 84,6% des cas. Le retard de croissance intra-utérin des bébés est fréquent (53,8% des cas) avec un poids moyen de naissance à 2173g, sans malformation ni complication liées à l'exposition in utero aux traitements immuno-suppresseurs.

Si la fonction rénale du greffon est normale au début de la grossesse, et les traitements immuno-suppresseurs et anti-hypertenseurs scrupuleusement suivis, la gestation se déroule normalement. En revanche si le greffon est déjà l'objet d'une insuffisance rénale même modérée, la dégradation partielle voire totale de la fonction rénale reste possible. Ainsi, deux retours en hémodialyse ont été observés suite à des grossesses dans notre étude, ainsi que quatre altérations partielles mais durables de la fonction rénale.

Ces résultats sont donc statistiquement nettement meilleurs que ceux observés chez les femmes dialysées, et le vécu de la grossesse est lui aussi sans comparaison. Ceci vient corroborer l'incitation faite aux dialysées d'attendre d'être transplantées avec succès avant de concevoir.

Chapitre 9

Conclusion de l'étude personnelle

Au terme de notre étude de cas, nous retiendrons en premier lieu que des grossesses dans les trois situations cliniques qui intéressent notre travail ont été observées sur l'île, avec des réussites et des échecs dans chacun des groupes.

A la Réunion, l'insuffisance rénale représente un véritable fléau de santé publique, comme le diabète. La prévalence de ces deux maladies y est quatre fois supérieure à celle de la métropole. Il s'y ajoute une forte proportion de néphropathies d'origine hypertensive. Nous notons que néanmoins dans notre étude, les néphropathies diabétiques ne sont pas recensées parmi les causes d'IRC, tout simplement car elles se déclarent en général à un stade où les femmes ne sont déjà plus en âge de procréer.

L'insuffisance rénale chronique des réunionnais est fréquemment diagnostiquée à un stade pré-terminal voire terminal, y compris chez des sujets très jeunes, en raison d'un manque de sérieux dans le suivi des conseils médicaux prodigués par les médecins consultés, et d'une certaine insouciance pour sa santé d'une partie de la population réunionnaise. La majorité des créoles attribue la survenue des maladies à une fatalité contre laquelle on ne peut pas lutter, ce qui ne les incite pas à faire preuve d'une bonne observance thérapeutique, puisqu'ils jugent la maladie inévitable.

D'un point de vue statistique, les résultats que nous avons observés sont à peu de choses près conformes à ceux annoncés dans la littérature, les taux de réussite des grossesses étant de 66,6% pour les femmes en insuffisance rénale non terminale, de 50% pour les femmes en dialyse, et de 68,4% pour les femmes transplantées rénales. Ce fait traduit une bonne qualité des soins et du suivi dans ce département d'Outre-Mer concernant ces femmes enceintes au profil particulier, de niveau comparable à la métropole française ainsi qu'aux autres grands pays industrialisés.

L'activité de transplantation rénale à la Réunion a permis depuis 1985 à de nombreuses femmes de concevoir un enfant dans de bonnes conditions. D'ailleurs, depuis 2001 (fin de la période d'inclusion dans notre étude), plusieurs autres enfants sont nés de mères réunionnaises transplantées rénales ou dialysées.

Il est regrettable que les créoles ne soient pas davantage accessibles aux discours et aux actions de prévention. L'explosion du nombre de diabétiques là-bas, le grand nombre d'hy-

pertendus et d'obèses, et surtout toutes les pathologies qui en découlent, sont extrêmement pré-occupantes en terme de santé et d'avenir de la population réunionnaise, ainsi qu'en terme de coût de prise en charge.

Rappelons qu'un réunionnais sur trois est ou deviendra diabétique au cours de sa vie, et que près d'un sur deux est hypertendu, non traité le plus souvent.

Troisième partie
Discussion

Discussion

Nous pouvons à présent confronter les résultats observés dans la littérature et ceux issus de nos observations.

1 La grossesse en insuffisance rénale chronique

Il s'agit de la situation clinique pour laquelle les données bibliographiques sont les moins nombreuses.

En ce qui concerne les grossesses chez les patientes insuffisantes rénales légères à pré-terminales (9 cas), le taux de réussite global observé à la Réunion est de 66,6%, les trois échecs étant à attribuer à deux morts fœtales in utero et à une IVG. Si de rares auteurs [Jungers and Chaveau, 1997] avancent le chiffre de 85% de réussite en cas d'IRC légère, la grande majorité n'annonce aucune valeur précise quand l'IRC est plus sévère.

Par contre, tous s'accordent à dire que les échecs du premier trimestre sont très fréquents dès lors que l'insuffisance rénale est modérée, en lien avec des fausses-couches et des interruptions volontaires ou thérapeutique de grossesse.

Le taux réel de réussite serait donc probablement inférieur à celui que nous avons observé (proche de 50%?). Notre relative surestimation des issues favorables provient vraisemblablement de l'effectif très réduit dans ce sous-groupe (9 gestations) d'une part, de la méconnaissance du statut rénal des patientes lors de certaines FCS ou IVG (un bilan biologique n'est pas effectué systématiquement), et du fait que certaines fausses-couches précoces passent inaperçues (et ne sont pas comptabilisées) en raison de l'irrégularité menstruelle fréquente chez les néphropathes concernées.

Ces grossesses sont considérées par tous les auteurs comme des gestations à très haut risque pour la mère et le fœtus, et nécessitent une surveillance accrue. Les complications observées dans notre étude sont les mêmes que celles relatées dans la littérature.

Du point de vue obstétrical, c'est le problème de la tension artérielle difficile à équilibrer qui prédomine, et qui conduit à une pré-éclampsie voire une éclampsie dans un certain nombre de cas dans toutes les études recensées. Six femmes sur sept (soit 85,7%) dans notre cohorte d'IRC non terminales étaient hypertendues. Une dysgravidie notable (poussées d'HTA, protéinurie, œdèmes) est survenue dans 44,4% des gestations (4

fois sur 9) de ce sous-groupe, dont une pré-éclampsie et une éclampsie grave avec un coma maternel de 24 heures, ayant abouti malheureusement toutes les deux à la mort fœtale.

Du point de vue des complications fœtales, là aussi notre étude et la littérature concordent [Cunningham *et al.*, 1990; Jones and Hayslett, 1996]. **Le retard de croissance intra-utérin observé est constant** (100% des enfants de notre étude), et souvent sévère, avec des poids de naissance inférieurs au 3ème percentile dans 50% des cas. **La prématurité est très fréquente**, présente dans 66,6% des cas de mères IRC à la Réunion (pour 59% des naissances en IRC dans la littérature, et 10% dans la population générale)). Nous avons noté un poids et un terme moyens de 1860g et 35 SA pour ces bébés créoles. Nous ne disposons pas de valeurs comparatives issues des articles collectés.

Toutes ces complications maternelles et fœtales sont d'autant plus fréquentes et sévères que le niveau d'insuffisance rénale est avancé au moment de la conception. La co-existence d'une HTA mal contrôlée potentialise encore ces risques.

En pratique :

- Si la créatininémie est inférieure à 132 $\mu\text{mol/l}$ (soit 15 mg/l) au moment de la conception, on peut observer jusqu'à 10% d'aggravation irréversible de la fonction rénale en fin de grossesse et dans le post-partum [Hou *et al.*, 1985; Jungers and Chaveau, 1997; Rose *et al.*, 2000]
- Si la créatininémie est comprise entre 132 et 255 $\mu\text{mol/l}$ (soit entre 15 et 29 mg/l), il y a au moins 40% d'aggravation irréversible de la fonction rénale, dont 10% de mise en dialyse suite à la gestation [Jones and Hayslett, 1996]
- Si la créatininémie dépasse 265 $\mu\text{mol/l}$ (soit 30 mg/l) au moment de la conception, les chances de survenue et de réussite d'une grossesse sont extrêmement minces, et l'aggravation de la fonction rénale est quasi-constante, aboutissant le plus souvent à la mise en dialyse en cours de grossesse ou dans les mois qui suivent la naissance.

Dans notre cohorte, seules deux patientes sur sept (soit 28,5%) ont mené deux grossesses successives en IRC. Leurs taux de créatinine s'étaient élevés de façon irréversible pendant leurs premières gestations, tout en restant à un niveau modéré d'insuffisance rénale. Par contre, leurs deuxièmes gestations les ont irrémédiablement conduites en dialyse, comme toutes les autres IRC non terminales de l'étude, dans un délai de quelques jours à 18 mois après l'accouchement. Dans la littérature, les exemples de mises en dialyse dans ce contexte sont légions, en particulier chez les néphropathes porteuses d'un lupus.

Au total, la grossesse est à déconseiller vivement à une jeune femme dont la créatininémie excède 130 $\mu\text{mol/l}$, d'autant plus si elle est porteuse d'un lupus érythémateux disséminé, car les risques d'aggravation voire de mise en dialyse sont importants et bien réels.

Il s'agit de gestations à haut risque. Les risques maternels sont la pré-éclampsie et l'éclampsie, en raison de la difficulté à équilibrer la tension artérielle. Les risques fœtaux sont le RCIU et la prématurité. Le taux de réussite peut être estimé à environ 50%. Il est médiocre en raison des nombreux échecs du premier trimestre et des morts fœtales in utero qui surviennent dans ce contexte.

Il est licite, malgré l'hypofertilité engendrée par le syndrome urémique, de proposer une contraception à ces femmes insuffisantes rénales légères à sévères, afin d'éviter l'aggravation de leur situation rénale provoquée par une grossesse.

Dans toute la bibliographie sur le sujet, on ne trouve pas de description d'une attitude pratique standardisée en fonction du niveau d'insuffisance rénale au moment de la conception. Il est nécessaire de raisonner au cas par cas dans ces situations si particulières et si précaires. Il s'agit d'examiner les antécédents de la patiente, le déroulement des gestations antérieures le cas échéant, le type de néphropathie initiale, et tous les paramètres possibles afin d'évaluer les risques. Mais dans presque tous les cas, la grossesse est une réelle prise de risque, et menace l'avenir du rein de la mère.

2 La grossesse en dialyse

Le premier succès relaté date de 1971. Les grossesses en dialyse sont restées encore extrêmement rares jusqu'à la généralisation de l'utilisation de l'érythropoïétine recombinante humaine à la fin des années 80. Cette dernière, en corrigeant l'anémie, restaure une meilleure oxygénation tissulaire permettant le retour à une homéostasie correcte, avec un meilleur fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire, et une baisse du taux de prolactine mis en cause dans les infertilités des patientes en IRC.

Elle reste encore actuellement un événement exceptionnel en France métropolitaine et dans la plupart des grands pays industrialisés, où la moyenne d'âge lors de la mise en dialyse est élevée, au-delà de 60 ans. En revanche, dans les pays aux infrastructures médicales moins développées ou dans les départements d'Outre-mer, comme à la Réunion où nous avons décrit une épidémiologie locale très particulière, l'IRCT concerne davantage de sujets jeunes, par conséquent plus de femmes en âge de procréer. On y observe donc plus de grossesses chez des femmes dialysées chroniques. L'incidence serait, par comparaison à des populations présumées équivalentes [Guiserix, 1996], de 0,5% par an en France métropolitaine (comme aux États-Unis [Hou, 1999]), et de 1,4% par an à la Réunion (comme en Arabie Saoudite [Souqiyeh *et al.*, 1992]).

Le taux de réussite de ces gestations à haut risque de complications reste **modeste**, à cause des nombreuses fausses-couches des premier et deuxième trimestres (32,2% des cas dans la littérature et 25% dans notre étude) et des interruptions de grossesse (13,2% dans la littérature, et 24,9% dans notre étude). **Notre sous-groupe ainsi que l'ensemble des publications affichent 50% de réussite, mais le taux réel serait plus proche de 30 à 40 %, en raison de la sous-estimation du nombre de grossesses totales**, car les fausses-couches spontanées précoces ne sont pas toujours diagnostiquées et/ou déclarées. Nous rappelons qu'il n'y avait que 23% de réussite lors des grossesses en dialyse en 1983, avant l'avènement de l'Epo.

Pour toutes les équipes, l'essentiel de la prise en charge repose sur une intensification de la dialyse. La survenue d'une grossesse implique dès le premier trimestre une augmentation de la « dose » hebdomadaire de dialyse à environ 20 heures, avec des séances six jours sur sept.

Une modification des paramètres de dialyse est effectuée par de nombreuses équipes néphrologiques mais pas par toutes. On peut modifier la composition du bain de dialyse en diminuant la concentration en calcium et parfois en bicarbonates, et en augmentant celle en potassium. Les vitesses des pompes de la CEC peuvent être revues à la baisse en fonction de la tolérance hémodynamique. On note 10% de chutes tensionnelles lors des séances, symptomatiques ou non. Les débits de la pompe à sang sont de 250 à 300 ml/min dans la littérature et de 200 à 250 ml/min dans notre étude, pour des valeurs de 350 à 400 ml/min hors grossesse. Quant au débit du dialysat, la bibliographie comme nos observations nous annoncent des valeurs de 500 à 600 ml/min pendant et hors grossesse.

L'anémie physiologique inhérente à la gravidité imposait le recours à des transfusions globulaires massives jusqu'à la fin des années 1980, comme cela a été décrit dans des publications anciennes [Lavaud *et al.*, 1988], et dans plusieurs dossiers de notre étude [Guiserix, 1996]. Elles ont été à l'origine de nombreux cas de contamination virale par le VIH et les virus des hépatites notamment. **Actuellement, il est simplement nécessaire de majorer les posologies d'érythropoïétine en fonction du suivi de la NFS.** Cette augmentation peut être de l'ordre de 50% de dose en plus.

L'adaptation régulière du poids de base est absolument nécessaire. Le plus souvent, elle suit empiriquement la prise de poids gravidique habituellement constatée chez les femmes enceintes, et est de l'ordre de + 0,5 kg par semaine ou par quinzaine environ. La prise de poids totale est de 11 à 16 kg chez nos patientes créoles, et idéalement de 10 à 15 kg dans la littérature. Elle se fait également selon les manifestations et la tolérance clinique de la patiente. Il faudra éviter au maximum les chutes tensionnelles durant les séances qui sont très préjudiciables au fœtus, et surveiller la survenue fréquente de contractions utérines en fin de séance aux deuxième et troisième trimestres.

C'est principalement sur cette adaptation du poids de base qu'il n'existe aucun consensus précis. Les équipes néphrologiques réunionnaises comme les publications internationales décrivent bien que les prises en charge ont été très empiriques, en fonction de l'expérience (ou de l'inexpérience) de leur centre en la matière. Compte-tenu que la grossesse reste un évènement rare en dialyse, il se passe fréquemment plusieurs années entre deux gestations au sein d'un même centre de dialyse. Si bien que les méthodes employées n'évoluent guère depuis 30 ans. D'où l'intérêt certain de mener une étude prospective sur le sujet, en vue de perfectionner cette prise en charge.

Les complications obstétricales reposent avant tout, comme chez les insuffisantes rénales non terminales, sur une tension artérielle maternelle délicate à équilibrer. En effet, la majorité des femmes dialysées sont hypertendues traitées. C'est le cas de 100% des patientes de notre sous-groupe d'hémodialysées (6 sur 6). Ces poussées d'HTA sont à l'origine d'une pré-éclampsie dans un grand nombre de cas quelquesoit les publications. Ces dernières ne nous fournissent pas de chiffre d'incidence précis, mais nous avons observé quant à nous une forte instabilité tensionnelle et/ou une pré-éclampsie dans 50% des grossesses poursuivies de notre cohorte.

Par ailleurs, la formation d'un polyhydramnios lié à la diurèse osmotique fœtale in utero se révèle dans 50% des cas notre étude, et dans 55 à 70% des cas de la littérature. La ponction de liquide amniotique n'est presque jamais nécessaire (rarement mentionnée dans les publications, aucune ponction dans notre étude), et l'intensification de la dialyse suffit en général à atténuer ou à corriger ce phénomène.

Une menace d'accouchement prématuré, en relation avec la distension utérine liée au polyhydramnios ou avec d'autres phénomènes, est rencontrée chez 75% des dialysées enceintes de la littérature, mais moins fréquemment dans nos observations. Elle survient en moyenne à 28 SA et nécessite une tocolyse par bêta-mimétiques ou inhibiteurs calciques, ainsi qu'une hospitalisation et un repos complet jusqu'à la naissance.

L'hyperimmunisation maternelle induite par une naissance (ou par une grossesse interrompue) reste une pré-occupation pour toutes les équipes médicales qui suivent ces femmes, et envisagent de les transplanter dans l'avenir. Le recours à la corticothérapie préventive en post-partum immédiat s'est révélé efficace dans nos observations, puisque aucune femme ne s'est immunisée. Nous n'avons pas trouvé de statistiques sur ce point dans la bibliographie.

L'accouchement a lieu par césarienne dans 66,6% des cas (4 sur 6) pour nos patientes créoles étudiées, et dans 50% des cas pour toutes les autres. Dans presque toutes les situations, la décision de Césariser est prise dans l'urgence en raison de la survenue d'une complication maternelle ou fœtale grave : éclampsie, souffrance fœtale aiguë. Certains centres décident de provoquer systématiquement l'accouchement entre 34

et 36 SA, mais ce n'est pas le cas des équipes réunionnaises. Un accouchement imminent, lorsqu'il peut être reconnu, amène à intensifier encore la dialyse dans les 48 heures qui le précèdent. L'objectif est que le bébé naisse avec une urémie et une créatininémie les plus basses possibles, afin de limiter les complications d'ordre osmotique à sa naissance.

Il n'a été décrit aucune complication spécifique de ces accouchements de mères dialysées, notamment aucun problème hémorragique en dépit de l'administration d'HBPM lors des séances proches du terme. Les séances de dialyse ont repris pour toutes les jeunes mères dès le lendemain de la naissance, sans incident particulier. La plupart des centres interrompent néanmoins l'HBPM durant les premiers jours du post-partum, le temps que les lochies physiologiques se tarissent.

Les complications fœtales observées lors des grossesses en dialyse sont : une prématurité qui est constante (et parfois très sévère) dans tous les centres d'étude, et un retard de croissance intra-utérin quasi-systématique. Une étude récente [Chao *et al.*, 2002] objective un poids de naissance moyen de 1512g pour un terme moyen de 32 SA (de 23 à 36 SA). Nos observations notent un poids moyen de 1804g pour un accouchement qui survient en moyenne à 33 SA (de 28 à 36 SA). Compte-tenu du faible effectif de notre groupe de bébés (6 naissances vivantes), ces valeurs sont peu différentes. Le phénomène de diurèse osmotique du bébé à sa naissance, qui fait craindre une deshydratation aux pédiatres, est traditionnellement décrit mais exceptionnellement rencontré en pratique dans la littérature, et pas du tout dans notre étude.

Aucune anomalie morphologique à attribuer au statut de dialysée de la mère n'a été retrouvé de part et d'autre. Par contre, les enfants présentent parfois des complications graves (maladie des membranes hyalines ou entérocolite ulcéro-nécrosante dans plusieurs dossiers réunionnais) mais qui sont en rapport avec leur prématurité. Le suivi à long terme de tous ces enfants ne décèle aucune particularité.

Même si la grossesse en dialyse est techniquement possible, elle est également vivement déconseillée, l'idéal étant de pouvoir patienter jusqu'à la greffe, lorsque cette dernière est envisageable.

3 La grossesse en transplantation rénale

Les femmes transplantées rénales, grâce au retour d'une homéostasie satisfaisante, voient le retour de leurs cycles menstruels et leur fertilité fréquemment restaurée. Il leur est recommandé de patienter au minimum deux ans après une transplantation avec rein de donneur cadavérique, ou un an après une transplantation avec rein de donneur vivant, avec une fonction du greffon normale ou sub-normale, avant de débiter une grossesse. L'idéal est que cette dernière soit planifiée, en accord avec l'équipe médicale en charge du suivi néphrologique. Une contraception doit être assurée durant ce laps de temps.

Les données bibliographiques nous précisent que la grossesse concerne 15%

des femmes transplantées en âge de procréer [Ehrich *et al.*, 1996; Furman *et al.*, 1999]. À la Réunion, ce chiffre est proche de 12%, ce qui est du même ordre.

L'étude la plus récente dont nous disposons [Hou, 2003] fait état d'un taux de réussite de 80%, exceptionnellement bon par rapport à toutes les publications antérieures. Notre étude constate quant à elle 68,4% de réussite, ce qui est conforme à l'ensemble des autres données recueillies.

Nous n'avons eu à déplorer aucune grossesse extra-utérine sur l'île chez les greffée créoles, alors que la littérature en constate dans 0,5% des cas. Les échecs des premier et deuxième trimestres restent fréquents et représentent 30 à 40% des gestations selon certains auteurs [Rose *et al.*, 2000]. Mais des études plus récentes [Hou, 2003] montrent des résultats plus optimistes avec seulement 16% d'échecs aux deux premiers trimestres. Notre observation personnelle nous a permis de recenser 33,2% d'échecs (6 sur 18 gestations), dont la moitié est due à des fausses-couches spontanées, et l'autre moitié à des interruptions de grossesse, volontaires ou thérapeutiques.

La grossesse doit être planifiée tant que possible, et la stratégie immuno-suppressive révisée dans cette optique : le sirolimus et le mycophénolate mofétil sont contre-indiqués. Dans toutes les études, l'immuno-suppression repose sur l'association de deux ou trois des médicaments suivants : les corticoïdes, la ciclosporine et l'azathioprine. En pratique, il n'a pas été observé une proportion élevée de complications fœtales notables liées à l'exposition in utero à des immuno-suppresseurs.

Le risque de rejet de greffe consécutif à la grossesse existe, principalement en post-partum, et doit être minimisé par une recrudescence de la corticothérapie en post-partum immédiat.

Le suivi, quelque soient les équipes, doit être régulier et strict, tant sur le plan obstétrical que sur le plan rénal. Il a lieu tous les quinze jours ou tous les mois en fonction de l'âge gestationnel et de la situation de chaque patiente, dans une maternité de niveau 3 proche d'un service de néphrologie. Il faut surveiller en particulier la tension artérielle, la créatininémie, la protéinurie, la NFS, l'ECBU, ainsi que la croissance fœtale, les signes de pré-éclampsie et les menaces d'accouchement prématuré.

Les femmes transplantées sont malheureusement très enclines à développer des complications infectieuses à tous les niveaux en raison de l'immuno-suppression dont elles font l'objet. Une bactériurie même asymptomatique doit être éradiquée afin d'éviter toute pyélonéphrite du greffon qui peut être lourde de conséquences pour la mère et l'enfant

La littérature annonce la survenue d'une pré-éclampsie dans 30% des cas. Quant à nos patientes créoles, 5 sur 12 (soit 41,6%) ont déclaré ou aggravé une hypertension artérielle avec des dopplers fœtaux pathologiques, mais aucune pré-éclampsie ni éclampsie vraie.

Le pronostic rénal et fœtal est excellent si la fonction rénale est satisfaisante au début de la grossesse, avec des valeurs-seuil identiques à celles indiquées plus haut

pour les IRC. La créatininémie ne doit si possible pas excéder 130 à 150 $\mu\text{mol/l}$, et la protéinurie doit être nulle ou négligeable au moment de la conception. Si tel n'est pas le cas, le risque de détérioration partielle ou totale de la fonction rénale est important. Ainsi, nous avons comptabilisé 11,1% de dégradation partielle mais durable, et 11,1% d'évolution vers une IRCT, soit 2 retours en dialyse (dossiers 12 et 14). Sur ces deux pertes de greffon, l'une est due à un rejet aigu sur fond de rejet chronique (13 mois après la naissance), et l'autre à une récurrence sévère de la pathologie initiale (hyalinose segmentaire et focale) sur le transplant (12 mois après la naissance).

Les rejets de greffe restent rares durant la gestation qui est une période de tolérance immunitaire qui profite au fœtus comme au greffon. Pourtant les taux sanguins d'immuno-suppresseurs (notamment la ciclosporinémie) baissent physiologiquement pendant la grossesse. Certaines équipes proposent de majorer les posologies afin que leurs taux sanguins se situent malgré tout dans les fourchettes thérapeutiques habituelles. Ce n'est pas le cas des néphrologues réunionnais.

Les rejets ont lieu majoritairement dans le post-partum ou le post-abortionum. Dans notre sous-groupe de transplantées créoles, le seul véritable rejet observé concerne la patiente du dossier 14, qui est retournée en dialyse 13 mois après une fausse-couche spontanée à 17 SA. Mais, en plus de la grossesse, la patiente ne prenait pas correctement ses immuno-suppresseurs. La littérature déplore 9 à 14,5% de rejets aigus sévères chez les jeunes mères transplantées, mais ceci est un taux non significativement différent de celui des greffées témoins non enceintes [Fischer *et al.*, 1996]. Toutes les équipes pratiquent une recrudescence de la corticothérapie à 1 mg/kg/jour dans le post-partum immédiat, avec une décroissance progressive sur un mois pour retrouver la posologie antérieure à la grossesse, afin d'éviter la formation d'anticorps anti-HLA.

Les transplantées rénales accouchent par césarienne dans plus de la moitié des cas. La proportion de césariennes est très supérieure dans notre étude où seules 16,6% des patientes (soit 2 sur 12) ont accouché par voie basse, et les 83,3% restants par césarienne. Mais à la Réunion, le taux global de naissances par césarienne est à la base supérieur à celui de la métropole, vraisemblablement par un « excès de prudence obstétricale » (dû à l'insularité?).

Du fait du positionnement du greffon en fosse iliaque, on pourrait imaginer qu'il constitue un obstacle *prævia* lors des accouchements par voie basse, et qu'il risque d'être lésé ou comprimé lors de la progression fœtale. Dans la pratique il n'en est rien. Nous n'avons trouvé trace d'aucune expérience en ce sens, ni à la Réunion, ni dans la bibliographie.

L'allaitement maternel est fortement déconseillé, voire interdit, en raison de la présence des immuno-suppresseurs dans le lait maternel. Aucune transplantée réunionnaise n'a allaité son enfant. Malgré tout, la littérature relate de nombreux exemples d'allaitements réussis et sans complication pour l'enfant, chez des mères sous azathioprine et ciclosporine [Moretti *et al.*, 2003; Ramsey-Golzman and Schilling, 1997].

Les complications fœtales principales sont à nouveau la prématurité et le RCIU. La prématurité concerne près de 50% des bébés dans toutes les études. Mais elle ne représente pas un problème aussi préoccupant que lors des grossesses en dialyse

chronique. Le terme moyen observé dans notre étude est compris entre 35 et 36 SA. Le retard de croissance intéresse 21% des nouveaux-nés de la littérature [Hou, 2003], mais 58,3% (soit 7 hypotrophes sur 12 bébés) des enfants de notre cohorte de transplantées, dont les poids varient de 1280g à 2700g (poids moyen de 2173g).

On n'observe pas un taux significativement supérieur de malformations graves au sein de cette population. Il est fait état de quelques discrètes erreurs de morphogénèse, ainsi que des troubles de la fertilité et des anomalies chromosomiques à l'origine de dégénérescences malignes, qui sont attribuées à l'exposition in utero aux drogues immunosuppressives, mais pas au sein des dossiers que nous avons étudié.

Toutefois, on peut légitimement se demander s'il n'existera pas malgré tout des conséquences d'ordre immunitaire à moyen ou long terme chez ces enfants, du fait de l'immunosuppression à laquelle ils ont été soumis durant leur développement intra-utérin, comme en témoigne l'histoire étonnante de cette jeune américaine, fille de transplantée, au paragraphe 4.3.8 page 65. Ce point nécessite davantage d'investigations et de recul clinique.

Donner la vie à un enfant est une preuve ultime de « réhabilitation » pour une femme néphropathe, lorsqu'elle a connu la dialyse et ses contraintes, l'attente de greffe parfois longue, pleine de doutes et d'espoirs mêlés, puis la greffe en elle-même et les contraintes nécessaires de sa réalisation.

Chaque femme rencontrée dans le cadre de notre étude en a témoigné, et nous a confié son expérience avec une joie émouvante.

Conclusion

Les grossesses en insuffisance rénale chronique, en dialyse, et après transplantation rénale sont bel et bien possibles, et de moins en moins rares. C'est également le cas sur l'île de la Réunion depuis 30 ans, avec des résultats comparables à la métropole. Elles sont néanmoins considérées comme des gestations à très haut risque, et bénéficient à ce titre d'une surveillance accrue dans une maternité de niveau trois, avec un service de néphrologie à proximité. L'équipe multi-disciplinaire qui prend en charge ces femmes est composée de néphrologues, d'obstétriciens, de néo-natologistes et parfois de nutritionnistes qui travaillent en étroite collaboration.

La patiente qui prend la décision de débiter une telle grossesse doit être armée d'une motivation personnelle très vive, en particulier en ce qui concerne la grossesse en dialyse, dont la prise en charge repose sur un protocole très fatiguant et très lourd à subir. De cette collaboration positive entre la femme et son équipe médicale référente, dépend la bonne qualité du suivi, et donc en partie l'augmentation des chances de voir naître un enfant en bonne santé.

À l'issue de ce travail, comment ne pas regretter qu'aucune étude prospective sur ce sujet, pourtant des plus sensibles puisqu'il touche à la transmission de la vie, n'ait été menée ou ne soit en voie de l'être ? Ce type d'étude permettrait de définir des recommandations précises, uniformisées et reproductibles, une sorte de protocole officiel, tant pour les IRC que pour les dialysées et les transplantées, lors de la survenue d'une grossesse. Ceci n'est absolument pas le cas actuellement, puisque comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, chaque service de néphrologie applique sa propre méthode tirée de son expérience particulière, que ce soit en France ou ailleurs dans le monde, et qui est souvent restée la même depuis plusieurs dizaines d'années, en particulier en ce qui concerne les gestations en dialyse chronique. Par ailleurs, il n'existe aucun registre, ni à la Réunion ni en métropole, recensant les grossesses chez ces femmes, comme c'est au contraire le cas aux Etats-Unis. La réalisation d'études prospectives pourraient permettre d'améliorer encore la qualité de prise en charge des femmes néphropathes qui désirent concevoir un enfant, et peut-être d'augmenter les taux de réussite de telles gestations.

Pourquoi ne pas envisager par exemple de créer un registre national, ou d'utiliser les bases de données épidémiologiques existantes (registre R.E.I.N. ou NEPHROLOR pour la Lorraine) afin d'effectuer d'abord un vrai recensement des grossesses au niveau local puis national, et faire l'état des lieux de la prise en charge actuelle de ces situations cliniques

peu fréquentes, et des carences en la matière? La mise en commun puis l'analyse de ces données par un groupes de néphrologues pourrait permettre la mise en place d'une étude prospective visant à comparer plusieurs protocoles de prise en charge, notamment chez les dialysées et les transplantées. Il est vraisemblable que les inclusions dans un futur protocole seraient nombreuses sur l'île de la Réunion compte-tenu du nombre important (et très supérieur à la métropole) de dialysées et de transplantées rénales en âge de procréer.

Quoi qu'il en soit, la pré-occupation concernant la possibilité de devenir mère chez les jeunes femmes porteuses d'une maladie rénale chronique est presque constante. Elles n'osent pas toujours s'en enquérir auprès de leur néphrologue référent, mais elles forment plus facilement cette interrogation existentielle face à leur médecin de famille, leurs amis, ou aux autres femmes dans leur situation qu'elles peuvent rencontrer, notamment dans des forums spécialisés sur internet. Nous ne devons pas négliger leurs espoirs, et nous devons pouvoir leur communiquer une conduite à tenir étayée.

Bibliographie

- [Abbassi *et al.*, 2001] H Abbassi, A Salah-Eddine, H Samouh, A Moutabarrik, and A Niang. Chronic renal failure and pregnancy. *Gynecol Obstet and fertil*, 29(2) :106–115, February 2001.
- [Albitar *et al.*, 1998] Sami Albitar, Bruno Bourgeon, Robert Genin, Dominique Schohn, Michel Fen-Chong, Marie-Odile Serveaux, and Christian Chuet. Epidemiology of end-stage renal failure in reunion island (results from the registry of the indian ocean society of nephrology. *Nephrol Dial Transplant*, 13 :1143–1145, 1998.
- [Angelini, 2003] MF Angelini. la transplantation rénale a la réunion, 2003. page web <http://www.medecinotropical.free.fr/spe.transplant.htm> consultée le 16/01/2004.
- [Armenti *et al.*, 1998a] VT Armenti, MJ Moritz, and JM Davison. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression : effects and outcomes. *Drug Saf*, 19(3) :219–232, september 1998.
- [Armenti *et al.*, 1998b] VT Armenti, MJ Motitz, and JM Davison. Medical management of the pregnant transplant recipient. *Adv Ren Replace ther*, 5(1) :14–23, january 1998.
- [Bagon *et al.*, 1998] JA Bagon, H Vernaev, X De Muylde, JJ Lafontaine, J Martens, and G Van Roost. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis*, 31(5) :756–765, May 1998.
- [Bar *et al.*, 2001] B Oz Bar, R Hackman, T Einarson, and G Koren. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy : a meta-analysis. *Transplantation*, 71(8) :1051–1055, april 2001.
- [Bar *et al.*, 2003] J Bar, B Stahl, M Hod, C Wittenberg, J Pardo, and P Merlob. Is immunosuppression therapy in renal allograft recipient teratogenic ? a single-center experience. *Am J Med Genet*, 116(1) :31–36, january 2003.
- [Bazely and Catteau, 2001] Pierre Bazely and Christine Catteau. Maladies infectieuses et problemes sociaux dans les dom. *Journal Antiane*, october 2001. page web <http://www.insee.fr/fr/inseeregions/guyane/publi/ae50-sante.pdf> consultée le 16/01/2004.
- [BenAissia *et al.*, 2003] N BenAissia, S Battar, and MF Gara. Pregnancy and delivery after kidney transplantation. *Tunis Med*, 88(1) :55–58, january 2003.
- [Bhatla *et al.*, 2001] N Bhatla, D Bhowmik, A Kriplani, N Agarwal, A Gupta, and SC Dash. Successful pregnancy outcome in advanced chronic renal failure. *J Assoc Physicians India*, 49 :845–847, August 2001.

-
- [Binik and Mah, 1994] YM Binik and K Mah. Sexuality and end-stage renal disease : research and clinical recommendations. *Adv Ren Replace Ther*, 1(3) :198–209, October 1994.
- [Bitker, 1996] Marc-Olivier Bitker. Grossesse et transplantation. In *Dyalog*, volume 78, chapter Interface, pages 1–2. Laboratoires Janssen-Cilag, november 1996.
- [Blumberg *et al.*, 1980] A Blumberg, A Wildbolz, C Descoeudres, U Hennes, MA Dambacher, JA Fischer, and P Weidmann. Influence of 1,25 dihydroxycholecalciferol on sexual dysfunction and related endocrine parameters in patients on maintenance hemodialysis. *Clin Nephrol*, 5 :208–214, 1980.
- [Boyer, 2000] ML Boyer. présentation de l'aurar, 2000. page web <http://www.aurarun.com/page.htm> consultée le 16/10/2003.
- [Braga *et al.*, 1996] J Braga, R Marques, A Branco, J Goncalves, L Lobato, JP Pimentel, MM Flores, E Goncalves, and CS Jorge. Maternal and perinatal implications of the use of human recombinant erythropoietin. *Act Obstet Gynecol Scand*, 75(5) :449–453, May 1996.
- [Brook *et al.*, 1980] AC Brook, DG Johnston, MK Ward, MJ Watson, DB Cook, and DN Kerr. Absence of a therapeutic effect of zinc in the sexual dysfunction of haemodialysed patients. *Lancet*, 2 :618–620, September 1980. 8195 pt 1.
- [Caillé, 2004] Yvanie Caillé. Historique de la transplantation rénale, 2004. visité le 16/01/2004.
- [Castillo *et al.*, 1999] AA Castillo, SQ Lew, AM Smith, and JP Bosch. Women issues in females patients receiving peritoneal dialysis. *Adv Ren Replace Ther*, 6(4) :327–334, October 1999.
- [Caticha *et al.*, 1996] O Caticha, DY Norato, MA Tambascia and A Stephanou, and NJ Sarlis. Total body zinc depletion and its relationship to the development of hyperprolactinemia in chronic renal insufficiency. *J Endocrinol Invest*, 19(7) :441–448, July-August 1996.
- [Catteau, 2001] Christine Catteau. Etat de santé, offre de soins a la réunion, june 2001. document de travail du ministère de l'emploi et de la solidarité.
- [Chang *et al.*, 1999] CT Chang, MS Wu, and HC Chien. Successful twin pregnancy in a patient on long-term haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 10 :2487–2488, 1999.
- [Chao *et al.*, 2002] AS Chao, JY Huang, R Lien, FT Kung, PJ Chen, and PC Hsieh. Pregnancy in women who undergo long-term hemodialysis. *Am J Obstet Gynecol*, 187(1) :152–156, July 2002.
- [Cheng *et al.*, 1999] PJ Cheng, CM Liu, SD Chang, YT Lin, and YK Soong. Elevated second-trimester maternal serum hcg in patients undergoing haemodialysis. *Prenatal Diagnosis*, 19(10) :955–958, October 1999.
- [CNAM, 2004] CNAM. Enquete sros insuffisance rénale chronique terminale : premiers résultats = la prévalence, january 2004. enquete de la caisse nationale d'assurance maladie.

-
- [CODIT, 2002] Etude CODIT. Etude de l'entourage des personnes dialysées et greffées du rein, et plus spécifiquement des conjoints. Technical report, Laboratoire Novartis Pharma, june 2002. site Transplantation.net, visité le 16/10/03.
- [Confortini *et al.*, 1971] P Confortini, G Galanti, G Ancoua, and al. Full term pregnancy and successful delivery in a patient on chronic haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 8 :74-80, 1971.
- [Crowe *et al.*, 1999] AV Crowe, R Rustom, C Gradden, RA Sells, A Bakran, JM Bone, S Walkinshaw, and GM Bell. Pregnancy does not adversely affect renal transplant function. *Q J Med*, 92(11) :631-635, november 1999.
- [Cunningham *et al.*, 1990] FG Cunningham, SM Cox, TW Harstad, RA Mason, and JA Pritchard. Chronic renal disease and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 163(2) :453-459, August 1990.
- [Czajkowski *et al.*, 2003] K Czajkowski, J Wojcicka-Bentyn, M Grymowicz, B Smolarczyk, A Malinowska-Polubiec, and E Romejko. Calcium-phosphorus-magnesium homeostasis in pregnant women after renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet*, 80(2) :111-116, february 2003.
- [Davison, 1991] John M. Davison. Dialysis, transplantation, and pregnancy. *American Journal of Kidney Diseases*, 17(2) :127-132, February 1991.
- [Diez *et al.*, 1995] JJ Diez, P Iglesias, and R Selgas. Pituitary dysfunction in uremic patients undergoing peritoneal dialysis : a cross sectional descriptive study. *Adv Perit dial*, 11 :218-224, 1995.
- [DRASS, 2002] DRASS. programme régional de santé, la lettre du prs 2, 2002. page web <http://www.lemedicaldelareunion.com/prs2.pdf> consultée le 16/01/2004.
- [Ehrich *et al.*, 1996] JH Ehrich, C Loirat, JM Davison, G Rizzoni, B Wittkop, NH Selwood, and NP Mallick. Repeated successful pregnancies after kidney transplantation in 102 women (report by the edta registry). *Nephrol Dial Transplant*, 11(7) :1314-1317, July 1996.
- [Ersay *et al.*, 1995] A Ersay, N Oygur, N Coskun, G Suleymanlar, B Trak, and O Yegin. Immunologic evaluation of a neonate born to an immunosuppressed kidney transplant recipient. *Am J Perinatol*, 6 :413-415, november 1995.
- [Erturk *et al.*, 2000] S Erturk, H Akar, A Uckuyu, G Nergizoglu, K Keven, S Bakkaloglu, K Ates, and N Duman. Delivery of healthy infant during hemodialysis session. *J Nephrol*, 13(1) :75-77, January-February 2000. article anecdotique.
- [Eta, 1999] Etats généraux de la santé. *etats généraux : des défis pour le droit a la santé*, 1999. page web <http://www.jir.fr/Sante/991104defis.htm> consultée le 16/01/2004.
- [Filippo, 2001] S Di Filippo. Specific experiences in females receiving an organ transplant. *Presse Médicale*, 30(24 Pt 2) :27-28, september 2001.
- [Fischer *et al.*, 1996] T Fischer, H Schobel, and M Barenbrock. Specific immune tolerance during pregnancy after renal transplantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 70(2) :217-219, December 1996.

-
- [Forêt, 2001] M Forêt. La fonction sexuelle chez l'insuffisant rénal : un sujet à ne pas éviter. In Laboratoires Janssen-Cilag, editor, *Les cahiers Dyalog*, volume 2, chapter Echanges, pages 8–11. Janssen-Cilag, january 2001.
- [Fries, 2001] D Fries. *Transplantation rénale*. site internet : <http://www.invivo.net>, february 2001. site visité le 24/02/01.
- [Furman *et al.*, 1999] B Furman, A Wiznitzer, R Hackmon, J Gohar, and M Mazor. Multiple pregnancies in women after renal transplantation. case report that rises a management dilemma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 84(1) :107–110, may 1999.
- [Gafer *et al.*, 1990] U Gafer, D Peleg, A Korzets ans D Zevin, J Landman, J Goldman, and J Levi. Successful pregnancies in women on regular hemodialysis treatment. *Isr J Med Sci*, 26(5) :266–270, May 1990.
- [Gandhour *et al.*, 1998] FZ Gandhour, TC Knauss, and DE Hricik. Immunosuppressive drugs in pregnancy. *Adv Ren Replace Ther*, 5(1) :31–37, january 1998.
- [Gaudry, 1998] C Gaudry. Grossesse chez les dialysées. In *Rein et grossesse*, XIXeme Symposium GAMBRO, pages 110–116, Poitiers, September 1998. Gambro.
- [Gaughan *et al.*, 1996] WJ Gaughan, MJ Moritz, JS Radomski, JF Burke Jr, and VT Armenti. National transplantation pregnancy registry : report on outcomes in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients with an interval from transplant of greater than five years. *Am J Kidney dis*, 28(2) :266–269, august 1996.
- [Gipson *et al.*, 1999] D Gipson, LA Katz, and C Stehman-Breen. Principes of dialysis : special issues in women. *Semin Nephrol*, 19(2) :140–147, March 1999.
- [Giudice *et al.*, 2000] Patricia Lo Giudice, Laurence Dubourg, Aoumeur Hadj-Aïssa, Marie-Hélène Saïd, Olivier Claris, Philippe Audra, Xavier Martin, and Pierre Cochat. Renal function of children exposed to cyclosporin in utero. *Nephrol Dial Transplant*, pages 1575–1579, 2000.
- [Guiserix *et al.*, 1994] J Guiserix, P Finielz, M Ramdane, JP Cros, and C Chuet. Le diabete compliqué du sujet mur est-il féminin dans le sur de l'île de la réunion? *Presse Médicale*, pages 1877–1878, 1994.
- [Guiserix, 1996] J Guiserix. Grossesse en hémodialyse chronique. *Néphrologie*, 17(5) :297–301, 1996. service de néphrologie-dialyse, Centre hospitalier Alfred Isautier, Saint Pierre de La Réunion.
- [Handelsman and Dong, 1993] DJ Handelsman and Q Dong. Hypothalamo-pituitary gonadal axis in chronic renal failure. *Endocrinol Meta Clin North Am*, 22(1) :145–161, March 1993.
- [Hannedouche, 2000] T. Hannedouche. Hémodynamique de la grossesse. URL : http://www.nephrohus.org/3_cycle_folder/hta_physio_grossesse.html, page consultée le 24/02/01, may 2000.
- [Hassan *et al.*, 2001] K Hassan, I Weissmam, S Osman, R Gery, M Oettinger, SM Shasha, and B Kristal. Successful pregnancy in a patient with polycystic kidney disease and advanced renal failure without prophylactic dialysis. *Nephron*, 87(1) :85–88, January 2001.

-
- [Haugen, 2002] G Haugen. The influence of ciclosporin a on the vasoactive effects of serotonin in in vitro perfused umbilical arteries. *Early Hum Dev*, 67(1-2) :69–77, april 2002.
- [Holley *et al.*, 1997] JL Holley, RJ Schmidt, FH Bender, and M Schiff. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J of Kidney Dis*, 29(5) :685–690, May 1997.
- [Hou and Firanek, 1998] SH Hou and C Firanek. Management of the pregnant dialysis patient. *Adv Ren Replace Ther*, 5(1) :24–30, January 1998.
- [Hou *et al.*, 1985] SH Hou, S Grossman, and ME Molitch. Hyperprolactinemia in patients with renal insufficiency and chronic renal failure requiring hemodialysis or chronic ambulatory peritoneal dialysis. *Am J of Kidney Diseases*, 6(4) :245–249, october 1985.
- [Hou *et al.*, 1993] SH Hou, J Orlowski, M Pahl, S Ambrose, M Hussey, and D Wong. Pregnancy in women with end-stage renal disease : treatment of anemia and premature labor. *Am J Kidney dis*, 21(1) :16–22, January 1993.
- [Hou, 1994a] SH Hou. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. *Am J Kidney Dis*, 23(1) :60–63, January 1994.
- [Hou, 1994b] SH Hou. Pregnancy in women on haemodialysis and peritoneal dialysis. *Baillieres Clin Obstet Gyneacol*, 8(2) :481–500, June 1994.
- [Hou, 1999] Susan Hou. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *American journal of kidney diseases*, 33(2) :235–252, February 1999.
- [Hou, 2001] SH Hou. Conception and pregnancy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 21 :290–294, 2001. suppl 3.
- [Hou, 2003] S Hou. Pregnancy in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther*, 10(1) :40–47, january 2003.
- [Huong *et al.*, 2001] DL Huong, B Wechsler, D Vauthier-Brouzes, H Beaufils, G Lefebvre, and JC Piette. Pregnancy in past or present lupus nephritis : a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis*, 60(6) :599–604, June 2001.
- [Huriet *et al.*, 1974] C Huriet, F Mire, M Kessler, E Le Gall, P Gauthier, JM Mur, P Landes, G Grignon, and J Richon. Profil clinique et cytologique de la femme en hémodialyse. *Journal d'urologie et de Néphrologie*, 80(4-5) :369–375, 1974.
- [Janssen and Genta, 2000] NM Janssen and MS Genta. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy, and lactation. *Arch Intern Med*, 160(3) :610–619, march 2000.
- [Jones and Hayslett, 1996] DC Jones and JP Hayslett. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *New English Journal of Medecine*, 335(4) :226–232, July 1996.
- [Jones, 1997] DC Jones. Pregnancy complicated by chronic renal disease. *Clin Perinatol*, 24(2) :483–496, June 1997.
- [Josephson *et al.*, 1998] MA Josephson, MD Lindheimer, and JU Hibbard. Pregnancy in a non-immunosuppressed transplant recipient. *Am J Kidney Dis*, 32(4) :661–663, october 1998.

-
- [Jungers and Chauveau, 2000] Paul Jungers and Dominique Chauveau. Grossesse au cours des maladies rénales chroniques. In *Encyclopédie médico-chirurgicale*, chapter Néphrologie-Urologie. EMC, 2000.
- [Jungers and Chaveau, 1997] P Jungers and D Chaveau. Pregnancy in renal disease. *Kidney Int*, 871, 1997.
- [Jussieu, 2000] CHU Jussieu. chapitre 1 : diabete : épidémiologie, 2000. page web <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.chp1.html> consultée le 16/10/2003.
- [Kainz *et al.*, 2000] A Kainz, I Harabacz, IS Cowlrick, S Gadgil, and D Hagiwara. Analysis of 100 pregnancy outcomes in women treated systemically with tacrolimus. *Transpl Int*, 13(1) :299–300, 2000.
- [Katz and Lindheimer, 1985] AI Katz and MD Lindheimer. Does pregnancy aggravate primary glomerular disease? *Am J of Kidney Dis*, 261, 1985.
- [Kawashima *et al.*, 1998] R Kawashima, T Douchi, T Oki, M Yoshinaga, and Y Nagata. Menstrual disorders in patients undergoing chronic hemodialysis. *J Obstet Gynaecol Res*, 24(5) :367–373, october 1998.
- [Kozłowska-Boszko *et al.*, 1996] B Kozłowska-Boszko, M Durlik, J Kuczynska-Sicinska, and M Lao. Predictor of transplanted kidney deterioration following pregnancy : daily urine protein loss or serum creatinine concentration ? *Ann Transplant*, 1(4) :30–31, 1996.
- [Laupacis, 1992] A Laupacis. A disease specific questionnaire for accessing quality of life in patient on haemodialysis. *Nephron*, 60 :302–306, 1992.
- [Lavaud *et al.*, 1988] Sylvie Lavaud, Maryse Palot, Catherine Joulia, P Wahl, and J Charnard. Grossesse et hémodialyse : résultats d’une enquête nationale à propos d’une observation personnelle. *Néphrologie*, 9, 1988.
- [Legendre, 1999] C Legendre. Kidney transplantation and pregnancy. *Ann Med Interne (Paris)*, 150(5) :394–396, september 1999.
- [Lemire, 1989] Anne Lemire. La grossesse en hémodialyse chronique. Master’s thesis, Faculté de médecine, 1989. À propos de deux cas à Saint-Pierre de La Réunion.
- [Levine *et al.*, 1995] D Levine, RA Filly, and M Graber. The sonographic appearance of renal transplant during pregnancy. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 14(4) :291–294, 1995.
- [Little *et al.*, 2000] MA Little, KA Abraham, J Kavanagh, G Connolly, P Byrne, and JJ Walshe. Pregnancy in irish renal transplant recipients in the cyclosporine era. *Ir J Med Sci*, 169(1) :19–21, january-april 2000.
- [Little, 1997] BB Little. Immunosuppressant therapy during gestation. *Semin Perinatol*, 2 :143–148, april 1997.
- [Macdougall *et al.*, 1999] Iain Macdougall, Stephen Gray, Orlaith Elston, Barbara Jenkins, Jeff Browne, and Joan Egrie. Pharmacokinetics of novel erythropoiesis stimulating protein compared with epoetin alpha in dialysis patients. *Journal of the American Society of Nephrology*, 10(11), november 1999.
- [Magee *et al.*, 2000] LA Magee, P Von Dadelszen, J Darley, and Y Beguin. Erythropoiesis and renal transplant pregnancy. *Clin Transplant*, 14(2) :127–135, april 2000.

-
- [Mahajan *et al.*, 1982] SK Mahajan, AA Abbasi, AS Prasad, P Rabbani, WA Briggs, and FD McDonalds. Effect of oral zinc therapy on gonadal function in hemodialysis patients. a double-blind study. *Ann Intern Med*, 97(3) :357–361, september 1982.
- [Mann, 1999] JF Mann. What are the short-term and long-term consequences of anaemia in crf patients? *Nephrol Dial Transplant*, 14 :29–36, 1999. suppl 2.
- [Maruyama *et al.*, 1998] H Maruyama, H Shimada, H Obayashi, T Nukamaru, Y Miyakawa, S Goto, T Ogihara, K Takakuwa, H Kishimoto, Y Yuasa, S Sakai, H Okajima, S Suzuki, and M Arakawa. Requiring higher doses of erythropoietin suggest pregnancy in hemodialysis patients. *Nephron*, 79(4) :413–419, august 1998.
- [Matuszkiewicz-Rowinska *et al.*, 1996] J Matuszkiewicz-Rowinska, W Marusza, A Andrzejewski, E Goliat, and E Pacocha. Effect of low-dose recombinant human erythropoietin therapy on the quality of life in patients with anemia in the course of end-stage renal failure treated with dialysis. *Pol Arch Med Wewn*, 2 :143–152, august 1996.
- [McGrory *et al.*, 2003] CH McGrory, LJ McCloskey, RJ DeHoratius, SR Dunn, MJ Moritz, and VT Armenti. Pregnancy outcomes in females renal recipients : a comparison of systemic lupus erythematosus with other diagnoses. *Am J Transplant*, 3(1) :35–42, january 2003.
- [Medline, 1999] Medline. *Medline néphrologie*, chapter Rein et grossesse, pages 107–110. Medline, 1999.
- [Milde *et al.*, 1996] FK Milde, LK Hart, and MO Fearing. Sexuality and fertility concerns of dialysis patients. *ANNA J*, 23(3) :307–313, June 1996. discussion pp 314–315.
- [Milkowski *et al.*, 2000] A Milkowski, W Bieda, W Sulowicz, and R Koziejko. Pregnancy in patients with end-stage renal failure on maintenance dialysis : case report. *Przegl Lek*, 4 :236–240, 2000.
- [Milne *et al.*, 1977] JF Milne, JS Golden, and L Fibus. Sexual dysfunction in renal failure : a survey of chronic hemodialysis patients. *Int J Psychiatry Med*, 8(4) :335–345, 1977.
- [Miniero *et al.*, 2002] R Miniero, I Tardivo, ES Curtoni, GP Segoloni, E La Rocca, A Nino, P Todeschini, C Tregnaghi, A Rosati, P Zanelli, and AM Dall’Omo. Pregnancy after renal transplantation in italian patients : focus on fetal outcome. *J Nephrol*, 15(6) :626–632, nov-dec 2002.
- [Moretti *et al.*, 2003] ME Moretti, M Sgro, DW Johnson, RS Sauve, MJ Woolgar, M Taddio, Z Vergee, E Giesbrecht, G Koren, and S Ito. Cyclosporine excretion in breast milk. *Transplantation*, 12 :2144–2146, june 2003.
- [Murray *et al.*, 1963] JE Murray, DE Reid, and JH Harrison. Successful pregnancies after human renal transplantation. *N Eng J Med*, 269 :341–343, 1963.
- [Nakabayashi *et al.*, 1999] M Nakabayashi, T Adachi, S Itoh, M Kobayashi, J Mishina, and H Nishida. Perinatal and infant outcome of pregnant patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron*, 82(1) :27–31, 1999.
- [Okundaye *et al.*, 1998] I Okundaye, P Abrinko, and SH Hou. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis*, 31(5) :766–773, May 1998. comment in same journal pp 863–864.

-
- [Packham *et al.*, 1988] DK Packham, RA North, and KF Fairley et al. Pregnancy in women with primary focal and segmental hyalinosis and sclerosis. *Clin Nephrol*, 185, 1988.
- [Palmer, 1999] BF Palmer. Sexual dysfunction in uremia. *J Am Nephrol*, 10(6) :1381–1388, June 1999.
- [Papoz, 2001] Laure Papoz. Etude redia : étude des facteurs cliniques et comportementaux liés au diabète et à son contrôle dans la population multi-culturelle de la Réunion. –, december 2001.
- [Pergola *et al.*, 2001] PE Pergola, A Kancharla, and DJ Riley. Kidney transplantation during the first trimester of pregnancy : immunosuppression with mycophenolate mofetil, tacrolimus, and prednisone. *Transplantation*, 71(7) :994–997, april 2001.
- [Pierre and Bertrand, 2000] Fabrice Pierre and Jacques Bertrand. *Mémento d'obstétrique*. Maloine, 2nd edition, 2000.
- [Prevot *et al.*, 2002] A Prevot, S Martini, and JP Guignard. In utero exposure to immunosuppressive drugs. *Biol Neonate*, 2 :73–81, 2002.
- [Rai *et al.*, 1997] R Rai, H Cohen, M Dave, and L Regan. Randomized controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage associated with phospholipid antibodies (or antiphospholipid antibodies). *Br Med J*, 314 :253–257, 1997.
- [Ramsey-Golgman and Schilling, 1997] R Ramsey-Golgman and E Schilling. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am*, 23(1) :149–167, February 1997.
- [Reims, 2000] CHU Reims. Rein et grossesse. URL : http://www.univ-reims.fr/UFR/Medecine/fmi/plancours/cycle2/module12/pdf/24_Rein_et_grossesse.pdf, page consultée le 23/01/03, 2000.
- [Rose *et al.*, 2000] BD Rose, P August, MH Sayegh, and JP Vella. Pregnancy in women underlying renal disease. *Up To Date*, june 2000.
- [Rossing *et al.*, 2002] K Rossing, P Jacobsen, E Hommel, E Mathiesen, A Svenningsen, P Rossing, and HH Parving. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia*, 45(1) :36–41, January 2002.
- [Saha *et al.*, 2002] MT Saha, HH Saha, LK Niskanen, KT Salmela, and AI Pasternack. Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. *Nephron*, 92(3) :735–737, 2002.
- [Santamaria-Saber *et al.*, 1995] LT Santamaria-Saber, G Duarte, JAC Costa, AJ Cologna, TMP Garcia, and AS Ferraz. Pregnancy and kidney transplantation : experience in a developing country. *Am J Kidney Dis*, 25(3) :465–470, march 1995.
- [Satchell *et al.*, 2000] S Satchell, J Moppett, M Quinn, and A Nicholls. Pregnancy, tacrolimus, and renal transplantation : survival of a 358-g baby. *Nephrol Dial Transplant*, 15(12) :2065–2066, december 2000.
- [Schaefer *et al.*, 1989] RM Schaefer, F Kokot, B Kuerner, M Zech, and A Heidland. Normalization of serum prolactin levels in hemodialysis patients on recombinant human erythropoietin. *Int J Artif Organs*, 12(7) :445–449, July 1989.

-
- [Schen *et al.*, 2002] FP Schen, G Stallone, A Schena, G Manfredi, C Derosa, A Procino, and S Di Paolo. Pregnancy in renal transplantation : immunologic evaluation of neonates from mothers with transplanted kidney. *Transpl Immunol*, 2-4 :161-164, may 2002.
- [Schmidt and Holley, 1998] RJ Schmidt and JL Holley. Fertility and contraception in end-stage renal disease. *Adv in Ren Replace ther*, 5(1) :38-44, january 1998.
- [Scott *et al.*, 2002] JR Scott, DW Branch, and J Holman. Autoimmune and pregnancy complications in the daughter of a kidney transplant patient. *Transplantation*, 73(5) :815-816, march 2002.
- [Sgro *et al.*, 2002] MD Sgro, T Barozzino, HM Mirghani, M Sermer, L Moscato, H Akoury, G Koren, and DA Chitayat. Pregnancy outcome post renal transplantation. *Teratology*, 65(1) :5-9, January 2002.
- [Shohaib, 1999] S Al Shohaib. Erythropoietin therapy in a pregnant post-renal transplant patient. *Nephron*, 81(1) :81-83, january 1999.
- [Simon *et al.*, 1996] Pierre Simon, KS Ang, C Charasse, and P Le cacheux. *Dialyse rénale*. abrégé Masson. Masson, masson edition, november 1996.
- [Souqiyyeh *et al.*, 1992] MZ Souqiyyeh, SO Huraib, AG Saleh, and S Aswad. Pregnancy in chronic hemodialysis patients in the kingdom of saudi arabia. *Am J Kidney Dis*, 19(3) :235-238, March 1992.
- [Sturgiss and Davison, 1995] SN Sturgiss and JM Davison. Effect of pregnancy on the long-term function of renal allograft : an update. *American Journal of Kidney Diseases*, 26(1) :54-56, july 1995.
- [Surian *et al.*, 1984] M Surian, E Imbasciati, and P Cosci. Glomerular disease and pregnancy : A study of 123 pregnancies in patients with primary and secondary glomerular diseases. *Nephron*, 36 :101, 1984.
- [Tan *et al.*, 2002] PK Tan, AS Tan, HK Tan, A Vathsala, and SK Tay. Pregnancy after renal transplantation : experience in singapore general hospital. *Ann Acad Med Singapore*, 31(3) :285-289, may 2002.
- [Tison *et al.*, 1996] A Tison, C Lozowy, A Benjamin, R Usher, and S Prichard. Successful pregnancy complicated by peritonitis in a 35-years old capd patient. *Perit Dial Int*, 16 :S489-491, 1996. suppl 1.
- [Tissier *et al.*, 1999] I Tissier, M Dreyfus, ML Woehl-Jaegle, A El Khadine, MA Ndocko, and J Ritter. Pregnancy after renal transplantation. obstetrical follow up and long term outcome of the renal graft. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 28(6) :550-555, october 1999.
- [Toma *et al.*, 1999] H Toma, K Tanabe, T Tokumoto, C Kobayashi, and T Yagisawa. Pregnancy in women receiving renal dialysis or transplantation in japan : a nationwide survey. *Nephrol Dial Transplant*, 14(6) :1511-1516, June 1999.
- [Transplantation, 2002] EBPG Expert Group On Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. section 4 : Long-term management of the transplant recipient. 4.10. pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*, 17 suppl 4 :50-55, 2002.

-
- [Vial, 2001] P Vial. la lettre de l'aurar : l'hémodialyse a proximité, september 2001. page web consultée le 16/01/2004.
- [Vidal *et al.*, 1998] ML Vidal, M Ursu, A Martinez, SS Roland, E Wibmer, D pereira, K Subiza, W Alonso, L Seijas, S Piazzze, L Lisorio, JP Falconi, R Canessa, L Laborda, and N Dibello. Nutritional control of pregnant women on chronic hemodialysis. *J Renal Nutrition*, 8(3) :150–156, July 1998.
- [Vidal, 2003] Vidal. *Dictionnaire Vidal*, 2003. site internet <http://www.vidalpro.net>.
- [Vyas *et al.*, 1999] S Vyas, A Kumar, S Piecuch ans G Hidalgo, A Singh, V Anderson, MS Markell, and N Baqi. Outcome of twin pregnancy in a renal transplant recipient treated with tacrolimus. *Transplantation*, 67(3) :490–492, february 1999.
- [Wass *et al.*, 1978] VJ Wass, JA Wass, L Rees, CR Edwards, and CS Ogg. Sex hormone changes underlying menstrual disturbances on haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*, 15 :178–186, 1978.

Annexe A

Formule de Cockcroft

Voici la formule développée de Cockcroft, qui permet de calculer la clairance de la créatinine (en ml/min) à partir de l'âge, du poids et du taux de créatinine (exprimé en $\mu\text{mol/l}$).

La constante K est égale à 1 pour les femmes, et à 1,25 pour les hommes.

$$\text{ClCr}_{ml/min} = \frac{[140 - \text{âge}] \times \text{poids}_{kg} \times K}{\text{Cr}_{\mu\text{mol/l}}} \quad (\text{A.1})$$

Annexe B

Modèle de fiche de recueil de données

Nom patronymique :

Nom marital :

Prénom :

Date de naissance :

Phénotype :

Adresse :

Téléphone :

Taille (en cm) =

Poids (en kg) avant grossesse =

Groupe sanguin =

Antécédents familiaux (et obstétricaux familiaux) :

Antécédents personnels (médicaux et chirurgicaux) :

- Tabac :

- Alcool :

- Allergie :

-

-

-

-

Antécédents obstétricaux :

nombre de FCS :

nombre d'IVG :

gestité G.... et parité P.....

Précédents accouchements : (pour chacun)

Date de la naissance :
Incidents pendant la grossesse :
Lieu d'accouchement :
Terme :
Sexe et prénom du bébé :
Poids de naissance :
Voie d'accouchement :
Complications naissance et post-partum :
Allaitement ?

Antécédents gynécologiques :

- AVANT HD ou TR : âge des premières règles ? durée des cycles ? Réguliers ou non ? Dysménorrhée ? Syndrome pré-menstruel ? Contraception ?
- APRES mise en HD ou après greffe : durée des cycles ? Réguliers ou non ? Dysménorrhée ? Syndrome pré-menstruel ?

Histoire de la néphropathie :

Date du diagnostic :
Circonstances de diagnostic :
Type de néphropathie :
PBR : oui/non (Date et résultat anatomopathologique) :
Evolution de la néphropathie avant mise en dialyse :

Date de mise en dialyse :
Modalités de dialyse : HD / DP
Type de FAV :
Incidents en dialyse (HTA, autre...) :

Date de transplantation rénale :
Retour en dialyse ? (Date)

Grossesse en dialyse (ou en transplantation) : (suivie par Dr.....) :

Contraception stoppée ? quand ?
Grossesse souhaitée (oui / non) ? Spontanée ? Induite médicalement ?
« Tentative » depuis combien de temps :
Date des dernières règles :
Date de découverte de la grossessesoit àSA

Circonstances de découverte :

Intervalle entre la mise en dialyse et la conception :

OU

Nombre de mois écoulés entre TR et conception :

Etat de la fonction rénale du greffon au moment de la conception (Créat., Pu) :

Prise de poids totale :.....Kg

Evolution de la grossesse : (FCS ? MAP ? Diabète gestationnel ? Pré-éclampsie ? RCIU ? MFIU ?)

Premier trimestre :

+ résultat échographie :

Deuxième trimestre :

+ résultat du test de O'Sullivan =

+ résultat échographie :

Troisième trimestre :

+ résultat échographie :

Protocole de dialyse durant la grossesse : (pour les dialysées)

Nombre de séances par semaine :

Durée des séances :

Dialyseur :

Bain de dialyse :

Tampon :

Vitesse de la pompe à sang ? Vitesse du dialysat ?

Modifications du poids de base en fonction du terme :

TA en dialyse (normale, traitée ou non, élevée) :

Traitements lors des dialyses et à domicile : (HBPM, Epo, autres,...)

Incidents en dialyse (chute de TA, hypoTA asymptomatique, fièvre,...)

Pour les greffées : traitements immuno-suppresseurs et autres reçus

Complications fœtales et obstétricales : HTA ? Polyhydramnios ? RCIU ? Souffrance fœtale aiguë ou chronique ? MFIU ?

Vécu personnel de la grossesse ? Bien-être de la maman ?

ACCOUCHEMENT

Date et heure :

Terme :

Déclenché : oui/non

Maturation pulmonaire fœtale : oui/non

Modalités (voie basse ? césarienne ? péridurale ? délivrance artificielle ? Révision utérine ? épisiotomie ?) :

Complications :

Enfant :

Nom :

Prénom :

Poids =g , Taille =cm , PC =cm

Score d'Apgar (immédiat / à 1 minute / à 5 minutes) :/...../.....

Transfert en néo-natologie : oui/non

Evolution ultérieure, complications :

Diurèse osmotique : oui/non

Suites de couches :

Sur le plan gynécologique :

Allaitement : oui/non (pourquoi ?)

Sortie autorisée à J.....

Ordonnance de sortie :

Contraception envisagée :

Reprise des séances de dialyse (quand ? rythme ? durée ? paramètres ?) :

OU pour les transplantées :

Modifications de traitement (recrudescence corticothérapie, autre,...) :

Dates et résultats des dosages d'anticorps anti-HLA :

Evolution de la fonction rénale pendant toute la grossesse et en post-partum (immédiat, à 4 mois, ultérieurement) recueillie sous forme de tableaux :

TABLEAUX RÉCAPITULATIFS :

Pour chaque patiente dialysée, un tableau récapitulatif collectant des données para-cliniques et biologiques au fil de la grossesse a été réalisé. A chaque mois de gestation ont été relevés :

3 TAS et 3 TAD (prises avant épuration extra-rénale)

Taux de leucocytes sanguins

Taux d'hémoglobine

Taux de plaquettes

Taux d'urée

Uricémie

Pour chaque patiente transplantée, nous avons relevé dans les dossiers avant grossesse, au cours du premier mois, au cours du troisième mois, en fin de grossesse, 4 mois après accouchement, puis plus à distance voire actuellement, les données suivantes :

3 TAS et 3 TAD

Taux de leucocytes sanguins

Taux d'hémoglobine

Taux de plaquettes

Uricémie

Urémie

Créatininémie

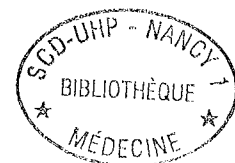
Protéinurie

Résultats des ECBU.

Résumé

Malgré une hypofertilité et une issue incertaine, la grossesse au cours des maladies rénales chroniques reste possible. Les patientes atteintes de maladies rénales chroniques peuvent être précipitées en insuffisance rénale terminale par une gestation si leur créatininémie dépasse un certain seuil au moment de la conception. Les jeunes dialysées chroniques ont assisté à un fréquent retour de fertilité depuis l'utilisation de l'érythropoïétine en dialyse vers 1990. Mais ces gestations restent rares. Leur prise en charge technique est lourde, et nécessite une intensification de la dialyse. Les transplantées rénales peuvent concevoir presque sans danger deux ans après une greffe réussie. Les complications de ces grossesses à haut risque sont : une instabilité tensionnelle source de pré-éclampsie, une prématurité et un retard de croissance quasi-constants.

Une étude rétrospective de quarante grossesses sur l'île de la Réunion entre 1976 et 2001 objective des taux de réussite conformes à la littérature. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique et du diabète sur cette île est quatre fois supérieure aux valeurs métropolitaines françaises, pour des raisons encore mal connues.



Abstract

In spite of subfertility and an uncertain outcome, pregnancy during chronic renal diseases remains possible. Non-terminal renal insufficient patients can be led in dialysis by a gestation if their serum creatinine exceeds a certain limit at the time of the conception. The young chronic dialysed patients witnessed a frequent return of their fertility after using erythropoietin since 1990 in dialysis. However these gestations remain rare. Their technical undertaking is tedious and requires an intensification of the dialysis. The renal transplant recipients can conceive with almost no risk one or two years after a successful transplantation. The complications of this high-risk pregnancies are : an instability of the blood pressure as a result of pre-eclampsia, and an almost continual growth retardation and prematurity.

A retrospective study of forty pregnancies conducted on the island of Réunion between 1976 and 2001 objectifies success rates corresponding to the literature. Prevalence of chronic renal insufficiency and diabetes on this island is four times higher than in Metropolitan France, for still virtually unknown reasons.

VU

NANCY, le 05 avril 2004

Le Président de Thèse

Mme le Professeur **M. KESSLER**

NANCY, 04 mai 2004

Le Doyen de la Faculté de Médecine,
Par délégation,

Mme le Professeur **M.C. BÉNÉ**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 07 mai 2004

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **J.P. FINANCE**

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Malgré une hypofertilité et une issue incertaine, la grossesse au cours des maladies rénales chroniques reste possible. Les patientes atteintes de maladies rénales chroniques peuvent être précipitées en insuffisance rénale terminale par une gestation si leur créatininémie dépasse un certain seuil au moment de la conception. Les jeunes dialysées chroniques ont assisté à un fréquent retour de fertilité depuis l'utilisation de l'érythropoïétine en dialyse vers 1990. Mais ces gestations restent rares. Leur prise en charge technique est lourde, et nécessite une intensification de la dialyse. Les transplantées rénales peuvent concevoir presque sans danger deux ans après une greffe réussie. Les complications de ces grossesses à haut risque sont : une instabilité tensionnelle source de pré-éclampsie, une prématurité et un retard de croissance quasi-constants.

Une étude rétrospective de quarante grossesses sur l'île de la Réunion entre 1976 et 2001 objective des taux de réussite conformes à la littérature. La prévalence de l'insuffisance rénale chronique et du diabète sur cette île est quatre fois supérieure aux valeurs métropolitaines françaises, pour des raisons encore mal connues.

TITRE EN ANGLAIS

Pregnancy during chronic renal diseases : Review of the literature and retrospective study of forty pregnancies on the island of Réunion between 1976 and 2001.

THÈSE : MÉDECINE GÉNÉRALE, ANNÉE 2004

MOTS-CLÉS :

Grossesse, insuffisance rénale chronique, dialyse péritonéale, hémodialyse, transplantation rénale, toxémie gravidique, Île de la Réunion.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY Cedex