

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉ DE SANTÉ

ANNÉE 2024

2024 TOU3 1555

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

SPECIALITÉ BIOLOGIE MÉDICALE

Présentée et soutenue publiquement

par

Clément BURGUY

le 21 juin 2024

**DESCRIPTION CLINICO-BIOLOGIQUE DE LA 1^{ère} GROSSESSE
APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE :
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MONOCENTRIQUE AU CHU DE
TOULOUSE ENTRE 2013 ET 2023**

Directeur de thèse : Dr Safouane HAMDİ

JURY

Monsieur le Professeur Thierry LEVADE
Monsieur le Docteur Safouane HAMDİ
Madame le Docteur Anne-Laure HEBRAL
Madame le Docteur Béatrice GUYARD-BOILEAU

Président
Assesseur
Assesseur
Suppléante

Département Médecine, Maïeutique et Paramédical
Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine
2023-2024

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROUGE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIZUN Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		

Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur MESTHE Pierre
Professeur CARON Philippe	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur CHAP Hugues	Professeur PARINI Angelo
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur PERRET Bertrand
Professeur LANG Thierry	Professeur ROQUES LATRILLE Christian
Professeur LAROCHE Michel	Professeur SERRE Guy
Professeur LAUQUE Dominique	Professeur SIZUN Jacques
Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur VIRENQUE Christian
Professeur MARCHOU Bruno	Professeur VINEL Jean-Pierre

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALAUAUD Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovascul
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépatogastro-entérologie	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-entérologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLLIÈRES Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HOUZE-CERFON	Médecine d'urgence
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. ROUMIGUIE Mathieu	Urologie
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loic	Hématologie

Professeurs Associés

Professeurs Associés de Médecine Générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. BIREBENT Jordan
M. BOYER Pierre
Mme FREYENS Anne
Mme IRI-DELAHAYE Motoko
Mme LATROUS Leila
M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. STILLMUNKES André

Professeurs Associés Honoraires

Mme MALAUAUD Sandra
Mme PAVY LE TRAON Anne
M. SIBAUD Vincent
Mme WOISARD Virginie

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	M. GASQ David	Physiologie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	Mme GENUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Médecine légale et droit de la santé
Mme BENEVENT Justine	Pharmacologie fondamentale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDY Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BOST Chloé	Immunologie	M. HOSTALRICH Aurélien	Chirurgie vasculaire
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. KARSENTY Clément	Cardiologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	M. LAPEBIE François-Xavier	Médecine vasculaire
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAULAT Charlotte	Chirurgie digestive
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibault	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FABBRI Margherita	Neurologie	Mme TRAMUNT Blandine	Endocrinologie, diabète
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULAA Bruno
M. ESCOURROU Emile
Mme GIMENEZ Laetitia

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
Mme FRANZIN Emilie
M. GACHIES Hervé
M. PEREZ Denis
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle
M. SAVIGNAC Florian

REMERCIEMENTS

**A Monsieur le Professeur Thierry LEVADE,
Professeur des Universités,
Praticien hospitalier en biochimie générale et métabolique,**

C'est un immense honneur pour moi de vous voir présider mon jury de thèse. Vos vastes connaissances sont un exemple pour de nombreux internes dont je fais partie. Veuillez recevoir tous mes remerciements et mon profond respect.

**A Madame le Docteur Béatrice GUYARD-BOILEAU,
Praticien hospitalier en gynécologie-obstétrique,**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury et d'avoir accepté de juger ce travail avec toute votre expérience. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

**A Madame le Docteur Anne-Laure HEBRAL,
Praticien hospitalier en néphrologie,**

Merci de l'intérêt que vous portez à mon travail. Votre expertise est un atout indéniable pour ce projet. Je vous prie de bien vouloir accepter ma profonde gratitude.

**A Monsieur le Docteur Safouane HAMDI,
Maitre de conférences des Universités,
Praticien hospitalier en biochimie hormonale,**

Un grand merci de m'avoir fait confiance pour réaliser ce travail sur une thématique qui te tient à cœur. Ce fut un grand plaisir de travailler et d'apprendre à tes côtés durant toutes ces semaines. Heureusement, notre collaboration ne s'arrêtera pas avec cette thèse.

Merci au **Pr. Laurent MOLINIER** et au **Dr. Eugénie GOMBAULT**, pour m'avoir permis de constituer la cohorte de cette thèse, point de départ essentiel à toutes études scientifiques, grâce aux données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information. Sans vous rien de tout cela n'aurait été possible.

Merci également à **Émilie BERARD**, de m'avoir grandement aidé sur la réalisation des statistiques de cette étude. Sans vous les résultats de cette thèse auraient eu moins de signification.

Maman, merci de m'avoir éduqué avec les valeurs qui sont les tiennes. Tu as toujours tout fait pour moi et je t'en serai éternellement reconnaissant. Cette réussite est aussi la tienne.

Papa, merci de m'avoir aidé et soutenu dans toutes les étapes de ma vie et de mes études. Tu m'as fait aimer le goût des choses simples et a fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui.

Véro, j'aurais tellement aimé que tu puisses être parmi nous pour cette étape importante de ma vie. Merci pour ta profonde gentillesse et ta simplicité, tu m'as tant apporté.

A mes grands-parents, merci pour tout l'amour que vous m'avez apporté et pour tout ce que vous avez pu m'apprendre. **Mamy**, ça y est, ton petit-fils est (enfin) médecin, j'espère que tu es fière.

Béré, merci de nous partager le monde et d'avoir fait naître en moi cette envie de voyage pour découvrir de magnifiques paysages. **Guy**, merci pour ces moments passés ensemble, c'est vraiment un plaisir de partager cela avec toi. **Dorine**, avec qui je partage la passion de l'aérospatial, merci pour ta gentillesse.

Merci à mes cousines, cousins, tantes et oncles ainsi que tous les autres membres de ma famille pour votre soutien durant toutes ces années.

Oféli, merci pour ton soutien indéfectible et ta présence de chaque instant. Durant toutes ces années tu m'as fait évoluer en tant qu'homme. Je suis fier de partager ma vie avec toi.

Jullian et **Valentin**, vous êtes comme des frères pour moi. Je suis fier d'avoir de si belles et longues amitiés avec vous, et ce depuis si longtemps. Vous pourrez toujours compter sur moi. Je vous aime.

Merci à **Cathy** et **Didier**, mes deuxièmes parents, deux personnes formidables sur qui on peut toujours compter. Vous êtes deux personnes très importantes pour moi.

Merci à **Didier** et **Bernadette**, pour ces moments de partage dans ces bons restaurants auxquels vous nous invitez régulièrement.

Merci à **Thibaud**, **Dylan** et **Arnaud**, pour toutes ces années, du lycée jusqu'à la PACES et même plus. J'espère qu'on pourra se revoir rapidement pour se remémorer le bon vieux temps.

Merci à **Bilal** et **Mari**, membre de la team Vesoul, ces études auraient sûrement été moins agréable sans vous.

Merci à tous mes amis avec qui j'ai pu partager de magnifiques moments et qui m'ont permis de m'évader hors de la médecine, vous avez été essentiels.

Merci à vous **Léa** et **Lamia**, les piliers de cet internat depuis le premier semestre. On se sera beaucoup suivi à travers les stages, pour mon plus grand plaisir.

Un grand merci à **Dodo** et **Thibaut**, les deux meilleurs DJ, sans citer le meilleur. C'était un plaisir d'apprendre de vous, sur la biologie certes, au baby-foot, mais surtout sur le rugby, vous avez créé un véritable fan.

Merci **Mathilde**, niveau 2 d'hématologie lors de mon premier semestre et cheffe ensuite, pour ton partage de connaissance certes, mais surtout pour tous ces moments de décompensations mémorables à Ranguéil.

Merci à toi **Benjamin**, pour ta bonne humeur et ta pédagogie débordante, j'en ai fait les frais assez rapidement mais finalement tu m'as énormément appris.

Merci **Germain**, bisontin d'origine également et forcément amateur de cancoillotte, c'était un plaisir de travailler avec toi.

Louis, que dire, merci d'être toi, une personnalité à part avec laquelle j'ai beaucoup aimé passer cette dernière année. Un gars au grand cœur qui n'hésite pas à offrir des cookies chocolat blanc macadamia.

Yoann, dans les personnalités à part on est pas mal non plus. Tu me régales à chaque fois avec tes idées saugrenues, mais où trouves-tu ton inspiration ? Ne change rien.

Manon, une très belle découverte. L'internat aura montré que ce que tu avais pressenti lors de nos premières discussions avec Safouane était quelque peu erroné.

Emma, je suis vraiment content de partager ce nouveau stage avec toi. Je n'oublierai pas ton aide précieuse pour laquelle je ne te remercierai jamais assez. Tu peux choisir le restaurant.

Merci à tous les autres internes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler, **Rima, Alban, Yolla, Anaïs, Sami, Silvia, Claudia, Alexandre, Lucie, Marion, Bryan, Lucie, Ashley, Mathilde, Pauline, Suzanne, Justine** et **Angelo** vous avez tous contribué à rendre mon internat fort agréable. **Thibaut**, quelle découverte, j'espère que nos chemins se recroiseront à l'avenir.

Merci à tous les internes de biologie médicale que je n'ai pas pu citer. Je n'ai passé que de supers moments à vos côtés.

Merci **Vallauris**, pour ta simplicité et ton humour, **Candice** et **Antoine** pour votre incroyable fondue savoyarde, **Guillaume** pour ces bons moments au baby. **Arthur** pour ton mulet magnifique.

Un grand merci à tous les biologistes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler, pour leur gentillesse, leur disponibilité et leur pédagogie tout au long de mon internat.

Merci également à tous les techniciens, avec une mention toute particulière pour **Maxime** pour toutes tes activités, **Mélissa** pour ces gardes de l'enfer, **Chloé** pour ton énergie débordante, **Amélie** pour ta formation de qualité avec la règle en bois, **Noémie** pour tes pâtisseries incroyables, **Sarah** pour cette demi-finale de Champions Cup sur le PTA, **Agathe** pour ta spontanéité, **Gaëtan** pour tes anecdotes incroyables et **Dorian** pour cette finale mémorable au Capitole.

Merci à **Manon** et **Arnaud**, amis depuis une rencontre improbable. Hâte de pouvoir vous retrouver autour d'un apéro.

Merci à **CrossFit Saint-Simon**, à tous ces owners, coachs et adhérents et plus particulièrement à **Jérémy**, **Loïc**, **Alex**, **Gabriel** et **Elodie**. Vous me régalez chaque jour à la box et en dehors.

Table des matières

Table des matières.....	12
Liste des tableaux.....	17
Table des figures.....	18
Liste des abréviations	19
<i>I. Introduction</i>	22
<i>II. Grossesse normale</i>	23
1. Modifications anatomiques	23
2. Modifications hémodynamiques	23
3. Modifications électrolytiques.....	24
<i>III. La maladie rénale chronique</i>	26
1. Définitions	26
2. Les différents types de néphropathies	27
2.1. Néphropathies glomérulaires.....	27
2.2. Néphropathies tubulo-interstitielles.....	30
2.3. Néphropathies vasculaires	31
3. La greffe rénale.....	32
3.1. Définitions.....	32
3.2. Historique	33
3.3. Épidémiologie.....	34
3.4. Immunité et transplantation.....	36
3.4.1. Mécanismes physiopathologiques du rejet	36
3.4.2. Les différents types de rejets	38
a. Le rejet hyperaigu.....	38
b. Le rejet aigu	38
c. Le rejet chronique.....	39

3.4.3.	Les traitements immunosuppresseurs	39
a.	Généralités	39
b.	Les inhibiteurs de l'IMPDH	39
c.	Les inhibiteurs de la calcineurine	40
d.	Les glucocorticoïdes	40
e.	L'azathioprine	41
f.	Autres traitements et résumé	42
3.5.	Hypertension artérielle et grossesse	43
3.5.1.	Diagnostic	43
a.	Hypertension artérielle	43
b.	Protéinurie	43
3.5.2.	Troubles hypertensifs de la grossesse	44
a.	HTA connue avant la grossesse ou présente avant 20 SA	44
b.	HTA apparaissant de novo après 20 SA	45
c.	La prééclampsie	45
3.5.3.	Complications maternelles	48
a.	L'éclampsie	48
b.	Le syndrome HELLP	48
c.	Autres	48
3.5.4.	Complications fœtales	48
3.5.5.	Les traitements anti-HTA contre-indiqués pendant la grossesse	49
3.5.6.	Traitements des troubles hypertensifs de la grossesse	49
IV.	<i>Grossesse chez les patientes atteintes de maladie rénale chronique .</i>	50
1.	Fertilité et insuffisance rénale chronique	50
2.	Grossesse après transplantation rénale	51
2.1.	Historique	51
2.2.	Issues de grossesse	51
2.3.	Complications maternelles	52
2.3.1.	Hypertension artérielle	52
2.3.2.	Prééclampsie	52
2.3.3.	Les infections	53
2.4.	Complications fœtales	53

2.5.	Complications rénales	53
2.5.1.	Rejet aigu.....	53
2.5.2.	Fonction rénale	54
2.5.3.	Perte du greffon	54
3.	Recommandations actuelles.....	55
3.1.	Avant la grossesse	55
3.2.	Suivi de grossesse et accouchement.....	55
V.	<i>Notre étude.....</i>	57
1.	Objectifs de l'étude	57
2.	Matériels et méthode	57
2.1.	Type de l'étude	57
2.2.	Critères d'inclusion et d'exclusion	57
2.2.1.	Critères d'inclusion.....	57
2.2.2.	Critères d'exclusion	58
2.3.	Recueil de données.....	58
2.3.1.	Les données néphrologiques.....	59
2.3.2.	Les données obstétricales	60
2.3.3.	Les données néonatales	60
2.4.	Définitions.....	61
2.4.1.	Complications maternelles	61
2.4.2.	Complications fœtales	61
2.4.3.	Complications rénales.....	62
2.5.	Analyses de données	62
3.	Résultats de l'étude	63
3.1.	Grossesses incluses dans l'étude.....	63
3.2.	Données démographiques	64
3.3.	Données néphrologiques.....	65
3.3.1.	Types de néphropathies	65
3.3.2.	Transplantation rénale	65

3.4. Période greffe-grossesse	66
3.4.1. Délais	66
a. Délai greffe – consultation 1 an après la greffe	66
b. Délai greffe – désir de grossesse	66
c. Délai greffe – grossesse et switch – grossesse	66
3.4.2. Les traitements.....	67
a. Les traitements immunosuppresseurs.....	67
b. Les traitements anti-hypertenseurs	68
3.5. Données obstétricales	70
a. Gestité et parité.....	70
b. Grossesses anticipées.....	71
c. Aide médicale à la procréation	71
d. Type de grossesse	71
e. Traitement préventif par aspirine.....	71
3.6. Suivi des paramètres biologiques	72
3.6.1. La créatininémie	72
3.6.2. La protéinurie	74
3.6.3. La microalbuminurie	74
3.6.4. L'hémoglobine.....	75
3.6.5. Les plaquettes	76
3.6.6. Le taux résiduel du tacrolimus.....	77
3.7. Complications de la grossesse.....	78
3.7.1. Complications maternelles	78
a. Modalités d'accouchement.....	78
b. Troubles hypertensifs de la grossesse.....	78
c. La prééclampsie.....	79
3.7.2. Complications fœtales	83
a. Taux de naissances vivantes	83
b. Terme.....	83
c. Poids de naissance	83
d. Score d'APGAR à 1 et 5 minutes.....	84
e. Malformations	84

3.8. Comparaisons biocliniques des grossesses avec naissances prématurées ou non (PTB vs NPTB).....	85
3.8.1. Données relatives à l'ante-partum.....	85
3.8.2. Données relatives à la grossesse.....	85
3.8.3. Comparaisons des variables biologiques.....	91
a. La créatininémie.....	91
b. Le rapport protéinurie/créatininurie.....	94
c. L'hémoglobine.....	95
d. Le taux de plaquettes.....	95
e. Le tacrolimus.....	95
VI. Discussion.....	97
1. Les profils types en fonction des issues de grossesse.....	97
2. Comparaison des issues résultats avec les données de la littérature.....	100
3. La fertilité de la femme transplantée rénale.....	101
4. L'importance de la créatininémie plasmatique pré-grossesse.....	102
5. Le diagnostic de la PE et l'apport des facteurs angiogéniques.....	102
6. Limites de notre étude.....	103
VII. Conclusion.....	104
Bibliographie.....	105
Annexes.....	112

Liste des tableaux

Tableau 1 : Grades de la maladie rénale chronique	26
Tableau 2 : Syndromes glomérulaires	28
Tableau 3 : Principales étiologies des syndromes néphrotiques.....	29
Tableau 4 : Néphropathies tubulo-interstitielles.....	30
Tableau 5 : Néphropathies vasculaires	31
Tableau 6 : Nombre de greffes rénales réalisées en 2021 par région	35
Tableau 7 : Grades de l'hypertension artérielle.....	43
Tableau 8 : Les troubles hypertensifs de la grossesse	44
Tableau 9 : Types de néphropathies.....	65
Tableau 10 : Délai de conception en mois.....	66
Tableau 11 : Traitements immunosuppresseurs.....	67
Tableau 12 : Données démographiques et thérapeutiques antérieures à la grossesse.....	69
Tableau 13 : Gestité et parité	70
Tableau 14 : Le diagnostic de prééclampsie.....	82
Tableau 15 : Terme des naissances prématurées.....	83
Tableau 16 : Prématurité et PAG	84
Tableau 17 : Comparaison des grossesses avec naissances non prématurées (NPTB) vs naissances prématurées (PTB).....	87
Tableau 18 : Comparaison de l'évolution de la créatininémie plasmatique ($\mu\text{mol/L}$) entre les groupes PTB et NPTB.....	93
Tableau 19 : Comparaison des créatininémies plasmatiques ($\mu\text{mol/L}$) avant et après grossesse entre les groupes PTB et NPTB.....	94
Tableau 20 : Données démographiques, cliniques et anatomopathologiques en fonction des issues de grossesse.....	98
Tableau 21 : Données biologiques en fonction des issus de grossesse.....	99

Table des figures

Figure 1 : Niveau d'atteinte des néphropathies vasculaires	32
Figure 2 : Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T	37
Figure 3 : Mécanisme d'action des principaux traitements immunosuppresseurs.....	42
Figure 4 : Diagramme de flux des patientes incluses et exclues de l'étude	64
Figure 5 : Suivi de la créatininémie au cours de l'étude	73
Figure 6 : Suivi de l'hémoglobine au cours de l'étude	75
Figure 7 : Suivi du taux de plaquettes au cours de l'étude.....	76
Figure 8 : Suivi du dosage du tacrolimus résiduel au cours de l'étude.....	77
Figure 9 : Comparaison de la créatininémie plasmatique.....	92
Figure 10 : Comparaison des variables biologiques.....	96

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

ALAT : alanine aminotransférase

Amylose AA : amylose secondaire au dépôt de fibrilles insolubles de protéine SAA

AP-1 : activating protein-1

APC : antigen presenting cells

ARA2 : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II

ASAT : aspartate aminotransférase

AVC : accident vasculaire cérébral

BB : bêtabloquant

CD : cluster of differentiation

CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

CNGOF : Collège National des Enseignants des Gynécologues Obstétriciens Français

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

DFG : débit de filtration glomérulaire

DHODH : dihydroorotate déshydrogénase

FMF : Fetal Medicine Foundation

FSH : follicle stimulating hormone

GEM : glomérulonéphrite extra-membraneuse

GN : glomérulonéphrite

GnRH : gonadotropin-releasing hormone

GMRP : glomérulonéphrite rapidement progressive

HAS : Haute Autorité de Santé

HELLP : hemolysis elevated liver enzyme and low platelet count

HIVAN : néphropathie associée au virus HIV

HLA : human leucocyte antigen

HSF : hyalinose segmentaire et focale

HTA : hypertension artérielle

IC : inhibiteur calcique

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion à l'angiotensine

IgA : immunoglobuline de type A

IL : interleukine

IMC : indice de masse corporelle

IMG : interruption maternelle de grossesse

IMPDH : inosine-5'-monophosphate déshydrogénase
IPP : identifiant permanent du patient
IR : insuffisance rénale
IRA : insuffisance rénale aiguë
IRC : insuffisance rénale chronique
IRF : insuffisance rénale fonctionnelle
ISSHP : The International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy
JAK3 : janus kinase 3
LDH : lactate déshydrogénase
LGM : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes
LH : luteinizing hormone
MAPA : mesure ambulatoire de la tension artérielle
MAPK : mitogen-activated protein kinase
MAT : microangiopathie thrombotiques
MFIU : mort fœtal in-utéro
MGUS : gammopathie monoclonale de signification indéterminée
mmHg : millimètre de mercure
MODY : maturity onset diabetes of the youth
MRC : maladie rénale chronique
mTOR : mammalian target of rapamycin
MVM : malperfusion vasculo-maternelle
NF- κ B : nuclear factor-kappa B
NFAT : nuclear factor of activated T-cells
NFS : numération formule sanguine
NPTB : naissance non prématurée
NTI : néphropathie tubulo-interstitielle
PAD : pression artérielle diastolique
PAG : petit poids pour l'âge gestationnel
PAPP-A : protéine plasmatique de type A
PAS : pression artérielle systolique
PBR : ponction biopsie rénale
PE : prééclampsie
PI-3K : phosphoinositide 3-kinase
PKC θ : protéine kinase C thêta
PIGF : facteur de croissance placentaire
PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

PTB : naissance prématurée

PTT : purpura thrombocytopénique thrombotique

Ratio P/C : rapport protéinurie / créatininurie

RCIU : retard de croissance intra-utérin

REIN : Réseau Épidémiologique et Information en Néphrologie

SA : semaine d'aménorrhée

sFlt1 forme soluble du récepteur de type 1 au VEGF

SHU : syndrome hémolytique et urémique

SRAA : système rénine-angiotensine-aldostérone

TCR : T cell receptor

VEGF : vascular endothelial growth factor

VPN : valeur prédictive négative

I. Introduction

La maladie rénale chronique (MRC) altère le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire, constituant un obstacle à la fertilité chez les patientes atteintes et en âge de procréer. Cependant, la transplantation rénale, traitement de suppléance de la MRC terminale permet, en l'espace de quelques mois, une restauration de cette fonction. Il n'est donc pas rare de voir émerger des questions sur la fertilité et des désirs de grossesse chez ces patientes.

La première grossesse après une transplantation rénale a été décrite en 1963. Depuis, beaucoup d'autres se sont déroulées. Il est important de connaître les modifications physiologiques, aussi bien hémodynamiques que rénales, qui surviennent en cours de grossesse. L'existence d'une maladie rénale et de son traitement peuvent être associés à une augmentation de la morbi-mortalité fœto-maternelle lors de la grossesse et dans le post-partum. En effet, il existe un risque accru de prématurité ou de troubles hypertensifs.

Il est donc tout à fait nécessaire que le suivi de ces grossesses soit régulier, pluridisciplinaire entre le néphrologue, l'obstétricien et le biologiste, et ce dès la phase pré-conceptionnelle afin de permettre une issue de grossesse favorable. En effet, il est important de savoir si la grossesse va influencer sur le devenir du greffon et si la néphropathie préexistante et sa prise en charge peuvent interférer avec le suivi de la grossesse.

Dans un premier temps, nous allons aborder les modifications de la physiologie rénale qui se produisent au cours d'une grossesse normale. Après avoir réalisé un point sur la greffe rénale, nous nous intéresserons à la littérature portant sur les grossesses chez les patientes transplantées rénales.

Enfin, nous présenterons notre étude descriptive monocentrique rétrospective réalisée au CHU de Toulouse entre 2013 et 2023. Cette dernière s'intéresse au suivi de ces grossesses afin d'identifier des trajectoires biologiques en fonction des issues de grossesse.

II. Grossesse normale

Une grossesse entraîne de nombreuses modifications physiologiques de l'organisme maternel. Les reins occupent un rôle charnière et s'adaptent afin d'assurer le bien-être maternel et fœtal (1).

1. Modifications anatomiques

En moyenne, la taille des reins d'une femme enceinte augmente de 1 à 1,5 centimètres durant la grossesse pour revenir à la normale dans les 6 mois après l'accouchement (2). Le volume rénal augmente également d'environ 30% (3), en raison d'une augmentation du volume vasculaire et interstitiel. Le nombre de néphrons n'évolue pas (4).

Il existe également une dilation pyélocalicielle et urétérale expliquée en partie par la progestérone qui diminuerait le tonus urétéral et son péristaltisme mais surtout par une compression des uretères par l'utérus gravide (4). Cette dilatation survient dès la 6^{ème} semaine de grossesse, et ce jusqu'à son terme, pouvant aller jusqu'à une augmentation de 0,5 mm par semaine (5). Elle est plus fréquente à droite du fait de la dextro-rotation physiologique de l'utérus pendant la grossesse qui comprime l'uretère droit contre le détroit supérieur et les vaisseaux iliaques (6). Cela entraîne une stase urinaire dans les cavités excrétrices pouvant favoriser une bactériurie ou une infection urinaire.

2. Modifications hémodynamiques

Dès la 5^{ème} semaine de gestation, le débit cardiaque maternel augmente et les résistances vasculaires systémiques diminuent entraînant une diminution de la pression artérielle accompagnée d'une augmentation de la fréquence cardiaque maternelle (7).

Parallèlement, il existe une diminution des résistances vasculaires rénales et une hyperfiltration glomérulaire. Le débit de filtration glomérulaire (DFG) s'en retrouve alors augmenté, jusqu'à 50% au deuxième trimestre (8). La pression intra-glomérulaire reste inchangée.

Cette hyperfiltration rénale, couplée à une augmentation de la perméabilité de la membrane glomérulaire entraîne une protéinurie physiologique chez la femme enceinte. Le taux de créatinine sanguine est alors diminué, puisque sa production n'augmente pas.

L'augmentation du volume plasmatique entraîne une hémodilution physiologique qui se manifeste par une diminution de la pression oncotique et de l'hématocrite responsable de l'anémie physiologique observée pendant la grossesse.

Le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) joue un rôle essentiel dans le maintien de la vasodilatation systémique et rénale :

- les ovaires et le placenta sécrètent de la prorénine (9)
- la progestérone augmente l'activité de la rénine plasmatique
- les œstrogènes stimulent la synthèse de l'angiotensinogène (10).

Malgré l'activation du SRAA, la pression artérielle diminue pendant la grossesse. Des études animales ont révélé une augmentation d'un type de récepteur à l'angiotensine de type II, le récepteur AT2, dans la paroi des artères de ratte gestantes. Il a également été démontré que ce récepteur était responsable d'une vasodilatation artérielle (11).

La relaxine, une hormone peptidique produite par le corps jaune, la caduque et le placenta, joue un rôle important dans la régulation du métabolisme hémodynamique durant la grossesse. Sa concentration sérique augmente jusqu'à la fin du premier trimestre pour stimuler la formation d'endothéline et d'acide nitrique aboutissant à la vasodilatation des artères rénales (12).

3. Modifications électrolytiques

La réabsorption du sodium augmente avec un bilan sodé positif à la fin de la grossesse.

L'augmentation du DFG au cours de la grossesse entraîne une augmentation de la filtration du sodium. Afin de prévenir une perte sodée trop importante, il est réabsorbé au niveau des tubules rénaux (13), en particulier grâce au SRAA. On observe une augmentation du taux d'aldostérone tout au long de la grossesse (10).

Malgré l'augmentation des réserves corporelles totales de sodium et de potassium pendant la grossesse, les concentrations sériques de ces deux substances diminuent en réalité. Cela est dû à l'expansion globale du volume.

La grossesse favorise la rétention d'eau avec un bilan hydrique positif d'environ 6 à 8 litres. Le volume corporel total augmente de 15% à 12 SA et peut augmenter de 40 à 45% au troisième trimestre. Cette accumulation d'eau se produit majoritairement dans le milieu extra-cellulaire, en particulier dans le secteur vasculaire engendrant une hypervolémie physiologique (13). Cela entraîne les œdèmes physiologiques qui sont fréquents en fin de grossesse.

Le pH plasmatique des femmes enceintes est légèrement alcalin en raison d'une alcalose respiratoire, stimulée par des taux élevés de progestérone, avec une correction métabolique conduisant à une diminution appropriée des bicarbonates plasmatiques (14).

Les femmes enceintes, du fait de l'hyperfiltration glomérulaire présentent une augmentation physiologique de la protéinurie qui apparaît généralement à partir de la 20^{ème} semaine de grossesse. La limite supérieure de la normale généralement acceptée pour la protéinurie pendant la grossesse est de 300 mg sur une période de 24 heures (15).

L'uricémie diminue en début de grossesse en raison d'une diminution de sa réabsorption. A partir du 3^{ème} trimestre, le taux d'acide urique augmente. Une augmentation de la clairance rénale de l'acide urique est responsable du contrôle des taux sériques, car la production augmente considérablement, probablement en raison de la croissance fœtale (16).

III. La maladie rénale chronique

1. Définitions

La maladie rénale chronique est définie selon la HAS par la présence, pendant plus de 3 mois, de marqueurs d'atteinte rénale ou d'une baisse du débit de filtration glomérulaire estimée en dessous de 60 mL/min/1,73m².

Plusieurs stades sont définis en fonction de la sévérité (Tableau 1).

Tableau 1 : Grades de la maladie rénale chronique

Stades	Description	DFG (ml/min/1.73m²)
1	Maladie rénale avec DFG normal	≥ 90
2	Maladie rénale avec faible baisse du DFG	60-89
3a	Maladie rénale avec baisse légère à modérée du DFG	45-59
3b	Maladie rénale avec baisse modérée à sévère du DFG	30-44
4	Maladie rénale baisse sévère du DFG	15-29
5	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou dialyse

DFG : débit de filtration glomérulaire

Si le débit de filtration glomérulaire est inférieur à 15 ml/min/1,73m², on parle alors « d'insuffisance rénale chronique terminale ». A ce stade, la mise en place de traitements dits « de suppléance » devient nécessaire avec le recours à la dialyse ou à la transplantation rénale.

La transplantation rénale constitue le meilleur moyen de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Effectivement, elle offre au patient une meilleure qualité de vie, une moindre morbidité cardiovasculaire, une espérance de vie supérieure ainsi qu'un coût moindre au-delà de la première année.

2. Les différents types de néphropathies

Les néphropathies les plus fréquemment rencontrées dans notre population d'étude sont décrites dans les tableaux ci-dessous (Tableau 2,3,4 et 5).

Le diagnostic d'une néphropathie est réalisé le plus souvent grâce à une ponction biopsie rénale (PBR) qui permet de les classer en différents groupes, les néphropathies glomérulaires, tubulo-interstitielles et vasculaires. Parfois, en particulier lorsque la dégradation rénale est trop importante, les néphropathies sont de classification indéterminée (17–20).

En 2021, selon l'Agence de Biomédecine et parmi les 3 252 transplantations réalisées, les glomérulonéphrites (GN) chroniques représentaient la cause la plus fréquente de greffe avec 22% des cas, suivi des causes indéterminées avec 17% (21).

2.1. Néphropathies glomérulaires

Le diagnostic de néphropathie glomérulaire repose sur l'identification d'un syndrome glomérulaire ainsi qu'une recherche étiologique.

Une pathologie glomérulaire est évoquée devant les signes suivants :

- protéinurie glomérulaire, dépistée par une bandelette urinaire et confirmée par un dosage quantitatif, elle est composée principalement d'albumine (> 60%)
- hématurie, microscopique avec présence ou non d'hématies déformées ou de cylindres hématiques, ou macroscopique totale, indolore et sans caillots
- hypertension artérielle (HTA)
- œdèmes
- insuffisance rénale aiguë (IRA) ou insuffisance rénale chronique (IRC).

Ces signes cliniques permettent d'identifier cinq syndromes glomérulaires permettant d'orienter le diagnostic, d'évaluer l'urgence ainsi que le risque de complications et d'estimer le pronostic (Tableau 2).

Les principales étiologies des syndromes néphrotiques sont résumées dans le Tableau 3.

Tableau 2 : Syndromes glomérulaires

Syndrome	Signes	Atteinte rénale	Particularités
Syndrome d'hématurie macroscopique récidivante	Hématurie macroscopique récidivante ± Microscopique ± Protéinurie ± HTA	Néphropathie à IgA primitive (maladie de Berger) Syndrome d'Alport	En cas de néphropathie à IgA, l'hématurie macroscopique peut-être contemporaine d'épisodes infectieux ORL
Syndrome de glomérulonéphrite chronique	Protéinurie ± Hématurie ± HTA ± IR	Toutes les glomérulopathies chroniques	Intérêt de la prise en charge précoce Prévention de la progression de l'IRC
Syndrome néphrotique	Protéinurie > 3g/24h Albumine <30g/L ± Hématurie ± HTA ± IR	Syndrome néphrotique idiopathique (LGM, HSF primitive), GEM, GN lupique, amylose, diabète	Œdèmes, anasarque Risque de thrombose Risque d'IRF Risque d'infection
Syndrome néphritique aigu	Œdèmes, anasarque HTA Hématurie IRA avec oligurie	GN aiguë post-infectieuse	Incidence en diminution Infection bactérienne Hypocomplémentémie
Syndrome de glomérulonéphrite rapidement progressive	Insuffisance rénale rapidement progressive Protéinurie Hématurie	Polyangéite microscopique Granulomatose avec polyangéite Maladie de Goodpasture GN proliférative extra-capillaire	Signes extrarénaux Vascularite ++ Immunologie Urgence PBR indispensable Pronostic vital et rénal en jeu

Tableau 3 : Principales étiologies des syndromes néphrotiques

Entités pathologiques		Atteinte rénale
Infections bactériennes	Aiguë	GN aiguë post infectieuse Néphropathie à IgA
	Chroniques	GN avec prolifération Amylose AA
Infections virales	VIH	HIVAN
	Hépatite B	GEM
	Hépatite C	Rein de cryoglobulinémie GEM
Maladies métaboliques	Diabète	Néphropathie diabétique
Maladies systémiques	Vascularites	GMRP
	Lupus	Glomérulonéphrite lupique
	Maladies inflammatoires chroniques (PR, spondylarthropathies...)	Amylose AA Néphropathie à IgA
Gammapathie monoclonales	Myélome, MGUS	
Maladies génétiques		Syndrome d'Alport

2.2. Néphropathies tubulo-interstitielles

Les néphropathies tubulo-interstitielles (NTI) aiguës sont caractérisées par des lésions histologiques touchant l'interstitium et les tubules, le plus souvent secondaires à une réaction inflammatoire locale associée à une infiltration leucocytaire (Tableau 4).

Les NTI chroniques sont caractérisées par des lésions des cellules tubulaires avec souffrance cellulaire et atrophie, une infiltration interstitielle par des cellules mononuclées avec parfois la présence de granules, et le développement d'une fibrose interstitielle (Tableau 4).

Tableau 4 : Néphropathies tubulo-interstitielles

	Signes	Causes
NTI aiguë	IRA Protéinurie est de faible débit (< 1 g/L) avec protéines de bas poids moléculaire	Médicamenteuses Infectieuses Immunoallergiques
NTI chronique	Leucocyturie ++ Absence d'hématurie le plus souvent Altérations des fonctions tubulaires avec polyurie, natriurèse, protéinurie de faible débit avec protéines de bas poids moléculaire, HTA tardive et IRC	Urologiques (obstructives, malformatives, lithiasiques...) Médicamenteuses, toxiques, génétiques, dysimmunitaires, métaboliques, hématologiques, infectieuses

2.3. Néphropathies vasculaires

Les néphropathies vasculaires regroupent des maladies hétérogènes caractérisées par une atteinte des vaisseaux rénaux. Certaines maladies impliquent les gros vaisseaux (obstruction des artères rénales), d'autres les petits vaisseaux (néphro-angiosclérose, syndrome hémolytique et urémique, et maladies des emboles de cristaux de cholestérol). L'HTA est au premier plan. Elle peut être la cause ou la conséquence de la maladie rénale. Les néphropathies vasculaires peuvent être classées selon leur vitesse d'évolution (Tableau 5) et la localisation de l'atteinte artérielle rénale (Figure 1).

Tableau 5 : Néphropathies vasculaires

Types	Causes	Diagnostic
Aiguës ou rapidement progressive	MAT (PTT et SHU)	Anémie hémolytique mécanique avec schizocytes Thrombopénie Pour le SHU : - IRA - HTA - hématurie - protéinurie parfois abondante
Chronique	Sténose de l'artère rénale, athéromateuse ou fibrodysplasique	HTA résistante et/ou sévère
	Néphro-angiosclérose bénigne	HTA ancienne et mal contrôlée Oblitération des petits vaisseaux par une endartérite fibreuse IRC progressive Syndrome urinaire pauvre (pas d'hématurie ni de leucocyturie, protéinurie absente ou modérée)

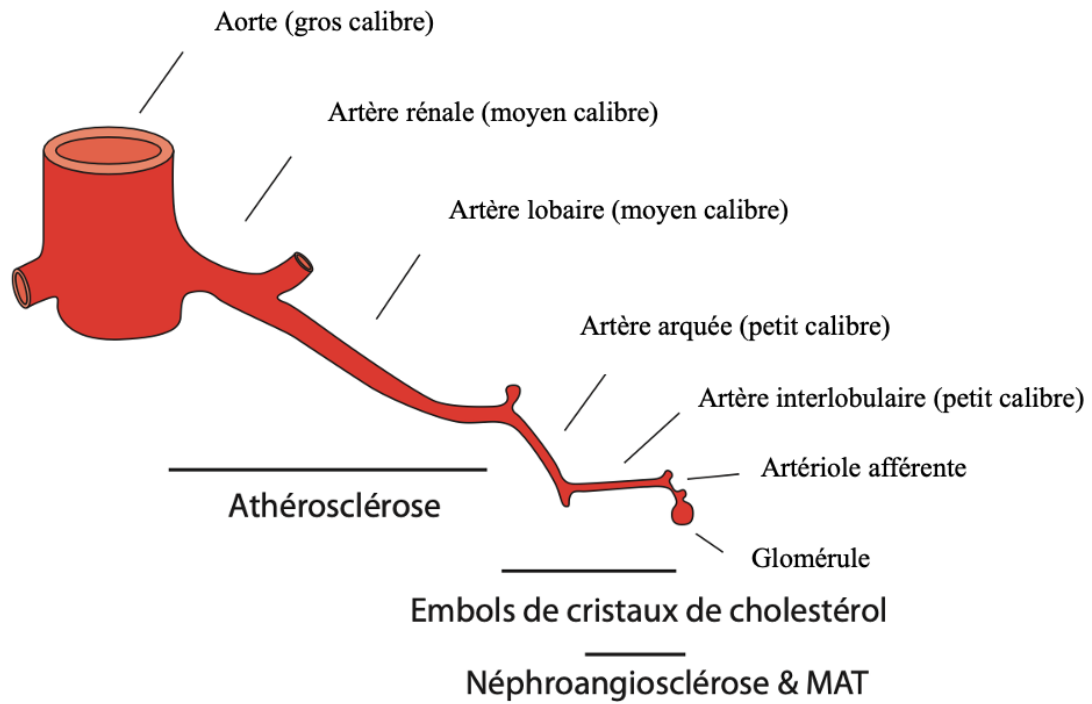


Figure 1 : Niveau d'atteinte des néphropathies vasculaires

3. La greffe rénale

3.1. Définitions

La transplantation rénale est l'implantation chirurgicale d'un rein sain chez un patient atteint d'insuffisance rénale chronique terminale irréversible, dans le but de restaurer sa fonction rénale.

Ce rein, généralement greffé au sein de la fosse iliaque, va remplacer la fonction des reins malades du receveur. Ces derniers sont généralement laissés en place, sauf s'ils présentent un danger pour ce dernier, du fait d'un cancer ou d'une infection par exemple, ou dans le cas d'une polykystose.

3.2. Historique

Au début du XX^{ème} siècle, de nombreuses tentatives de greffe rénale chez des animaux ont eu lieu. Les techniques d'anastomoses vasculaires s'améliorent au fil des années.

La première transplantation rénale chez l'homme a lieu en 1933 grâce à Yurii Voronoy qui anastomose le greffon sur les vaisseaux fémoraux. La patiente décédera deux jours plus tard d'un arrêt cardiaque du fait d'une incompatibilité dans le système ABO et d'un temps d'ischémie chaude de plusieurs heures (22).

La même année, René Kuss, Charles Dubost et Marceau Servelle, développent la technique chirurgicale permettant d'implanter le greffon en fosse iliaque. Cette méthode fut adoptée et est toujours utilisée à l'heure actuelle (23).

En 1952, à l'hôpital Necker, Jean Hamburger et son équipe réalisent la première greffe de rein à partir d'un donneur vivant, d'une mère vers son enfant. Cependant, le receveur est victime d'un rejet à cause d'une incompatibilité tissulaire (24).

La première transplantation rénale à partir d'un donneur vivant et fonctionnant plus de 6 mois est réalisée en 1954 aux Etats-Unis par les équipes des Dr. Murray, Merrill et Harrison entre deux vrais jumeaux (25).

Au fil des années, grâce au perfectionnement des techniques chirurgicales, à de meilleures connaissances immunologiques et à la découverte de thérapeutiques immunosuppressives, comme la ciclosporine en 1972, les résultats s'améliorent ainsi que la durée de vie des greffons et des patients.

Malgré ces progrès médicaux et l'amélioration de la survie des greffons 1 an après la greffe, 14% des patients perdent chaque année leur greffon dans la première année qui suit la transplantation. En 2021, selon le Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie (REIN), 1 101 arrêts fonctionnels du greffon ont été enregistrés. 119 patients (10,8%) sont décédés dans un délai médian de 4 mois après l'arrêt fonctionnel du greffon, à l'âge médian de 67,7 ans. Ils étaient porteurs d'un greffon fonctionnel depuis 7,6 ans (26).

3.3. Épidémiologie

En 2021, selon le Réseau Épidémiologie et Information en Néphrologie, 92 535 patients étaient traités pour une insuffisance rénale chronique terminale. 11 437 patients ont débuté un traitement de suppléance cette même année dont 402 par une greffe préemptive, c'est-à-dire sans passer par la dialyse. Parmi les 51 325 patients déjà en dialyse, 2837 ont bénéficié d'une greffe.

En 2021, 3 252 greffes rénales ont été réalisées, soit une augmentation de 25% par rapport à l'année 2020, marquée par la crise sanitaire liée à la pandémie de SARS-CoV2. Cependant, cette activité reste inférieure à celle de 2019 (-11%).

Les greffes issues de donneurs décédés en état de mort encéphalique progressent de +21%, tout comme les greffes de donneurs décédés après arrêt circulatoire (+55%) et les greffes de donneurs vivants (+29%).

Les greffes à partir de donneurs vivants représentent un potentiel important de greffes, leur nombre a doublé entre 2010 et 2017 pour atteindre 611 greffes, suivi d'un fort recul de 36% entre 2017 et 2020, avant de repartir à la hausse, sans pour autant atteindre le niveau de 2017 (26) (Tableau 6).

Au CHU de Toulouse, l'activité de transplantation rénale se situe sur le site de Rangueil.

Selon l'Agence de Biomédecine, en 2022, 201 greffes rénales y ont été réalisées dont 65 à partir d'un donneur vivant. Il s'agit d'un des centres les plus importants dans ce domaine (21).

Tableau 6 : Nombre de greffes rénales réalisées en 2021 par région (26)

	Nombre de malades greffés en 2021		dont retransplantation		dont greffe préemptive		dont greffes réalisées à partir de donneurs vivants	
	n		n	%	n	%	n	%
Alsace	119		14	11,8	13	10,9	23	19,3
Champagne-Ardenne	59		9	15,3	5	8,5	13	22,0
Lorraine	85		14	16,5	4	4,7	11	12,9
Grand Est	263		37	14,1	22	8,4	47	17,9
Aquitaine	174		30	17,2	33	19,0	36	20,7
Limousin	38		6	15,8	8	21,1	5	13,2
Poitou-Charentes	77		12	15,6	16	20,8	3	3,9
Nouvelle-Aquitaine	289		48	16,6	57	19,7	44	15,2
Auvergne	52		9	17,3	4	7,7	5	9,6
Rhône-Alpes	378		74	19,6	46	12,2	76	20,1
Auvergne-Rhône-Alpes	430		83	19,3	50	11,6	81	18,8
Basse-Normandie	86		13	15,1	13	15,1	10	11,6
Haute-Normandie	83		18	21,7	12	14,5	16	19,3
Normandie	169		31	18,3	25	14,8	26	15,4
Bourgogne	60		3	5,0	8	13,3	3	5,0
Franche-Comté	54		9	16,7	3	5,6	6	11,1
Bourgogne-Franche-Comté	114		12	10,5	11	9,6	9	7,9
Languedoc-Roussillon	145		28	19,3	19	13,1	27	18,6
Midi-Pyrénées	157		30	19,1	19	12,1	42	26,8
Occitanie	302		58	19,2	38	12,6	69	22,8
Nord-Pas-de-Calais	148		28	18,9	14	9,5	11	7,4
Picardie	76		11	14,5	14	18,4	9	11,8
Hauts-de-France	224		39	17,4	28	12,5	20	8,9
Bretagne	120		20	16,7	10	8,3	14	11,7
Centre-Val de Loire	130		17	13,1	18	13,8	14	10,8
Ile-de-France	734		112	15,2	92	12,5	124	16,9
Pays de la Loire	225		43	19,1	35	15,6	28	12,4
Provence-Alpes-Côte d'Azur	203		29	14,3	18	8,9	25	12,3
Total Hexagone	3 203		529	16,5	404	12,6	501	15,6
Guadeloupe	18		0	0,0	2	11,1	1	5,6
Réunion	31		3	9,7	1	3,2	0	0,0
Total Outre Mer	49		0		3	6,1	0	0,0
Total Pays	3 252		532	16,3	407	12,5	502	15,4

NA: Pas d'équipe de greffe en Corse, Martinique et Guyane

3.4. Immunité et transplantation

3.4.1. Mécanismes physiopathologiques du rejet

La physiologie de la réponse immune est essentielle à la compréhension du mécanisme de rejet ainsi qu'à la compréhension des mécanismes d'action des différents traitements immunosuppresseurs (27).

De nombreuses études ont permis de définir un modèle à 3 signaux d'activation du lymphocyte T, indispensable au développement du rejet de l'allogreffe (Figure 2).

- **Signal 1 : Reconnaissance des allo-antigènes par les lymphocytes T via le T cell receptor (TCR)**

- par voie directe : interaction du récepteur cellulaire avec le human leukocyte antigen (HLA) allogénique intact à la surface des cellules présentatrices d'antigène (APC) du donneur
- par voie indirecte : interaction avec les fragments HLA du donneur disposés sur les APC du receveurs
- par voie semi-directe : les APC du receveurs acquièrent et présentent un HLA intact dérivé du donneur.

Ce premier signal est transmis par le cluster de différenciation CD3 à trois voies de signalisation, celle de la mitogen-activated protein kinase (MAPK), celle dépendante du couple calcium–calcineurine et celle de la protéine kinase C thêta (PKC θ). Ces voies aboutissent à l'activation de facteurs de transcription tels que l'activator-protein 1 (AP-1), le nuclear activating factor (NFAT), et le facteur nucléaire κ b (NF- κ b). Cela va conduire à l'expression de CD154 (CD40 ligand), de l'interleukine 2 (IL2) et de la chaîne alpha (CD25) de son récepteur. La récepteur CD154 va se lier à son ligand CD40 sur la cellule présentatrice d'antigène augmentant l'expression de CD80 et CD86 (Figure 2).

- **Signal 2 : costimulation**

Le CD86 va permettre l'activation de CD28 qui va dès lors renforcer le premier signal. Cette étape permet une activation totale du lymphocyte T (Figure 2).

- **Signal 3 : cytokines pro-inflammatoires via l'interleukine 2**

La fixation de l'IL2 sur son récepteur va permettre la prolifération cellulaire, l'expression de gènes anti-apoptotiques et la production de cytokines et chémokines via la voie de la janus kinase 3 (JAK3) et via la voie de la phosphoinositide-3-kinase (PI-3K) impliquant mammalian target of rapamycine (mTOR).

Cette prolifération cellulaire est parfois qualifiée de 4^{ème} signal. Elle met en jeu des enzymes telles que l'inosine monophosphatase déshydrogénase (IMPDH), et la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH) qui vont permettre la synthèse des nucléotides puriques et pyrimidiques (Figure 2).

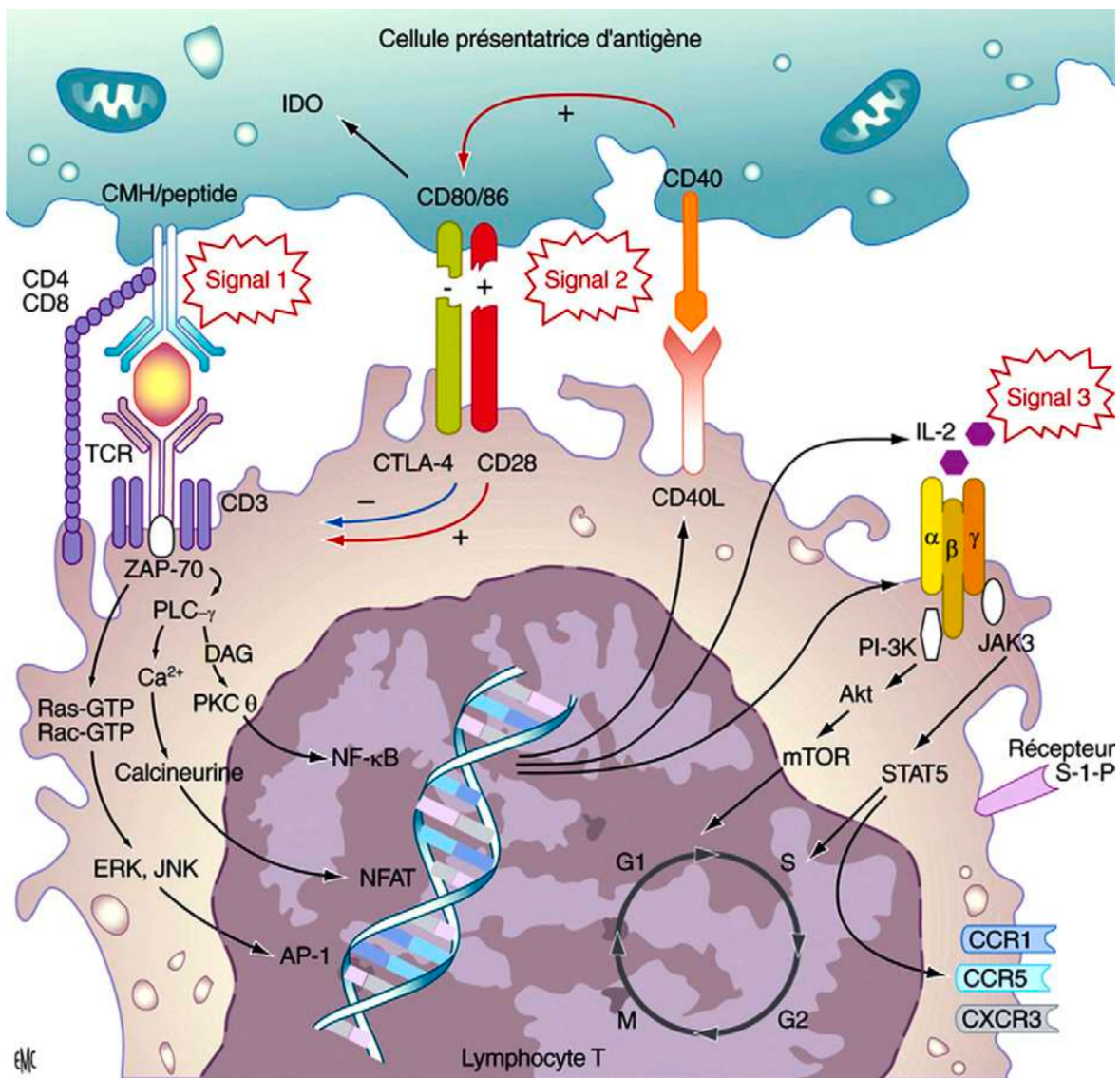


Figure 2 : Représentation des différentes étapes de l'activation lymphocytaire T (27)

Ces signaux permettent une prolifération et une différenciation des cellules T effectrices. La connaissance de ces différentes voies a permis de mettre au point des thérapeutiques qui diminuent le risque de rejet.

3.4.2. Les différents types de rejets

Lors d'une transplantation d'organe, un greffon génétiquement différent est implanté chez le patient. Cela va entraîner une réponse immunitaire protectrice normale du receveur contre l'organe, via l'immunité adaptative et humorale. Cela va entraîner des lésions parenchymateuses pouvant aller jusqu'à la destruction totale du greffon, il s'agit du mécanisme de rejet.

Ils seront classés en trois types en fonction de la chronologie de leur apparition.

a. Le rejet hyperaigu

Il survient dans les heures qui suivent la transplantation. Il est lié à la présence d'anticorps anti-HLA ou anti-ABO préformés chez le patient receveur qui se fixent sur le greffon induisant une thrombose des artères et une nécrose du greffon.

Extrêmement grave, ce rejet est devenu très rare grâce à la réalisation systématique d'un cross-match prégreffe permettant de vérifier l'absence d'anticorps anti-HLA chez le receveur.

b. Le rejet aigu

Il survient dans les premiers mois après la transplantation.

Il est dû à la reconnaissance des antigènes du donneur par les lymphocytes T du receveur qui vont s'activer, proliférer et attaquer le greffon, via une cytotoxicité cellulaire et humorale.

Fréquent lors premiers mois après la transplantation, ce rejet peut survenir à tout moment et nécessite la mise en place d'un traitement immunosuppresseur adapté.

c. Le rejet chronique

Apparaissant quelques mois ou années après la transplantation, ce rejet se caractérise par une dégradation progressive du greffon avec une fibrose et une atteinte des vaisseaux artériels. Il serait lié à une réponse immunitaire chronique dirigée contre les structures vasculaires du greffon.

Le succès de l'immunosuppression repose sur la mise en place de traitements efficaces et adaptés au receveur grâce aux connaissances médicales et pharmacologiques qui sont en constante évolution depuis plus d'un demi-siècle.

3.4.3. Les traitements immunosuppresseurs

a. Généralités

Ces thérapeutiques peuvent être utilisées au sein de deux protocoles différents.

Tout d'abord au sein du traitement d'induction au cours duquel une forme d'immunosuppression est mise en place immédiatement après la transplantation de sorte à diminuer le risque de rejet aigu.

A distance de cette dernière, le traitement d'entretien a pour but prévenir le rejet sur le long terme tout en évitant les effets indésirables tels que les complications infectieuses ou l'apparition de cancer.

b. Les inhibiteurs de l'IMPDH

Le mycophénolate est un inhibiteur puissant de l'inosine-5-monophosphate déshydrogénase permettant de bloquer la prolifération cellulaire lymphocytaire (27).

Ces traitements entraînent en particulier des troubles digestifs et une toxicité hématologique avec une leucopénie (Figure 3).

Le Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) déconseille son utilisation pendant la grossesse. Il est conseillé de l'arrêter au moins 6 semaines avant de débuter une grossesse étant donné que celui-ci est associé à des taux élevés de fausses couches et est hautement tératogène.

c. Les inhibiteurs de la calcineurine

Dans cette classe, il existe deux molécules, la ciclosporine A et le tacrolimus. Ce dernier est très utilisé en transplantation rénale.

Métabolisés par le cytochrome P450, ils sont soumis à de grandes interactions médicamenteuses et alimentaires. Il est donc nécessaire de surveiller leur taux résiduel, y compris durant la grossesse où le volume de distribution et l'activité du cytochrome P450 sont augmentés.

Ils se fixent sur un récepteur intracellulaire spécifique et forment un complexe pour bloquer l'action de la calcineurine par phénomène allostérique. Ils vont donc inhiber le signal numéro 1 (Figure 3).

Ils possèdent des effets indésirables communs, à savoir une néphrotoxicité et un risque accru de développer une HTA. Il semblerait que le tacrolimus soit associé à un risque de développer des troubles de la glycorégulation (27).

Le CRAT autorise l'utilisation de ces thérapeutiques lors de la grossesse devant des données rassurantes quant au risque malformatif notamment. A noter qu'ils passent le placenta, exposant le fœtus à une dose d'environ 30 à 70% de la concentration plasmatique maternelle.

d. Les glucocorticoïdes

Les glucocorticoïdes utilisés comme immunosuppresseurs chez les patients transplantés sont la prednisone et la méthylprednisolone. Le placenta, via son métabolisme, inactive la prednisolone (Figure 3).

Ils vont agir de 2 façons différentes au niveau de la cellule immunitaire :

- par modification de la structure de la chromatine après fixation sur des séquences d'acide désoxyribonucléique (ADN) réceptrices de glucocorticoïdes
- par la régulation de gènes de transcription tel que le facteur NF- κ b, diminuant ainsi l'expression des cytokines.

L'utilisation des glucocorticoïdes peut entraîner de nombreux effets indésirables tels qu'un risque accru d'hypertension artérielle, de diabète ou encore d'ostéoporose. Pour pallier cela, il est nécessaire pour le patient de suivre des règles hygiéno-diététiques strictes, à savoir pratiquer une activité physique régulière et adopter un régime alimentaire peu sucré, peu salé et pauvre en graisses (27).

Le CRAT autorise l'utilisation des glucocorticoïdes pendant la grossesse, n'ayant pas retenu leurs implications dans la survenue de malformation fœtale. Il est important de noter le signalement de retard de croissance intra-utérin (RCIU) et de petits poids à la naissance chez des enfants dont la mère est traitée au long cours.

e. L'azathioprine

Il s'agit d'un traitement inhibant la synthèse de novo des purines bloquant ainsi la synthèse de l'ADN et le passage en phase S. L'azathioprine doit être métabolisée pour être active, en particulier en 6-mercaptopurine (Figure 3).

Ses effets indésirables sont d'ordre hématologique avec atteintes médullaires (anémie, thrombopénie par exemple) et hépatiques avec notamment des hépatites cholestatiques (27).

Le CRAT autorise son utilisation pendant la grossesse du fait de nombreuses données chez les femmes enceintes qui sont rassurantes. Des cas de prématurité et de RCIU ont été décrits mais ne peuvent être seulement expliqués par le traitement par azathioprine.

f. Autres traitements et résumé

Nous venons de développer les différents traitements immunosuppresseurs qui sont majoritairement utilisés en transplantation rénale et dans notre étude (27) (Figure 3).

Il est important de noter qu'il existe d'autres thérapeutiques :

- les inhibiteurs de mTOR, le sirolimus et l'évérolimus qui bloquent une voie de signalisation, en aval des récepteurs à l'IL-2 et l'IL-15
- les inhibiteurs de la synthèse des bases pyrimidiques comme le léflunomide qui inhibe l'activité de l'enzyme dihydroorotate déshydrogénase
- le belatacept, protéine de fusion qui associe une molécule CTLA-4 avec le fragment Fc d'une IgG qui bloque le second signal en s'opposant au CD28.

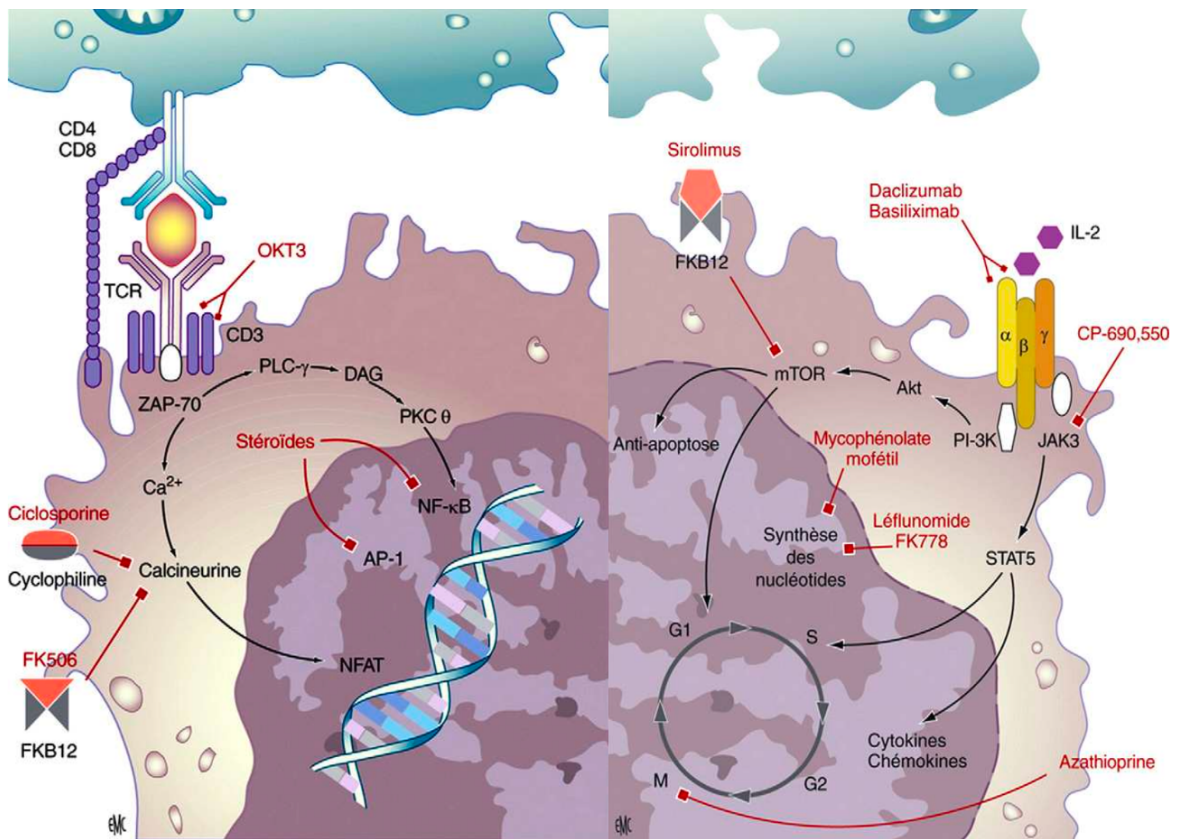


Figure 3 : Mécanisme d'action des principaux traitements immunosuppresseurs (27)

3.5. Hypertension artérielle et grossesse

3.5.1. Diagnostic

a. Hypertension artérielle

Les critères classiques d'HTA s'appliquent aussi pour la grossesse. Il s'agit d'une pression artérielle systolique supérieure à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90 mmHg (Tableau 7).

Chez la femme enceinte, cette mesure doit être effectuée en décubitus latéral gauche pour éviter une compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide.

Cette mesure peut être réalisée grâce à l'utilisation d'un sphygmomanomètre anéroïde ou avec un appareil automatisé.

Tableau 7 : Grades de l'hypertension artérielle

	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)
Normale	< 140	< 90
HTA grade I	140-159	90-99
HTA grade II	160-179	100-109
HTA grade III	≥180	≥110

b. Protéinurie

Le gold-standard pour la recherche d'une protéinurie est la réalisation d'un recueil d'urine sur 24 heures, avec un seuil de positivité à 300 mg/jour. Cependant cette méthode de recueil est délicate. Elle est donc remplacée en pratique par la réalisation d'un rapport protéinurie/créatininurie sur un recueil unique d'urine. Le seuil de positivité est alors de 30 mg/mmol (28).

Il est également possible de dépister la présence d'une protéinurie par la réalisation d'une bandelette urinaire. Cependant, il existe des risques de faux négatif et en cas de positivité de cette dernière, la réalisation d'un rapport protéinurie/créatininurie est préconisée.

3.5.2. Troubles hypertensifs de la grossesse

L'hypertension pendant la grossesse peut être chronique, c'est-à-dire déjà présente avant la grossesse ou diagnostiquée avant 20 semaines d'aménorrhées (SA), ou apparaissant de novo (29) (Tableau 8).

Tableau 8 : Les troubles hypertensifs de la grossesse

Hypertension connue avant la grossesse ou présente avant 20 SA HTA chronique, essentielle ou secondaire HTA avec effet « blouse blanche » HTA masquée
Hypertension apparaissant de novo après 20 SA HTA gestationnelle transitoire HTA gestationnelle PE de novo ou surajoutée à une hypertension chronique

a. HTA connue avant la grossesse ou présente avant 20 SA

L'hypertension chronique fait référence à une tension artérielle élevée antérieure à la grossesse ou diagnostiquée avant 20 SA. Elle est souvent diagnostiquée lors des premières consultations en début de grossesse. Cette hypertension doit être confirmée par plusieurs mesures lors de la consultation ou lors de deux consultations différentes. La mesure ambulatoire de la tension artérielle (MAPA) ou la surveillance de la tension artérielle au domicile de la patiente peuvent aider au diagnostic.

La plupart des cas d'hypertension chronique sont dus à une hypertension dite essentielle, généralement accompagnée d'antécédents familiaux et souvent d'un surpoids ou d'une obésité. Les causes secondaires, comme les néphropathies, sont moins fréquentes.

L'hypertension avec « effet blouse blanche » est révélée lorsque la tension artérielle est élevée en consultation alors qu'elle est normale au domicile.

L'hypertension masquée est plus difficile à diagnostiquer. Elle est caractérisée par une tension artérielle normale lors d'une consultation mais élevée à d'autres moments, le plus

souvent diagnostiquée par une MAPA sur 24 heures ou lors de la surveillance de la pression artérielle à domicile. Un tel diagnostic est généralement recherché lorsqu'un patient présente des anomalies inexplicables compatibles avec des lésions d'organes cibles dues à l'hypertension.

La Société Internationale pour l'Étude de l'Hypertension pendant la Grossesse (ISSHP) recommande de réaliser au diagnostic d'une hypertension une numération formule sanguine (NFS) complète avec dosage de l'hémoglobine et numération plaquettaire, la réalisation d'un bilan hépatique et rénal avec une analyse d'urine avec calcul du rapport protéinurie/créatininurie (29).

b. HTA apparaissant de novo après 20 SA

L'hypertension gestationnelle est une hypertension apparaissant de novo après 20 SA en l'absence de protéinurie et sans anomalie biochimique ou hématologique. Elle ne s'accompagne généralement pas d'un retard de croissance fœtale. Les résultats des grossesses compliquées par une hypertension gestationnelle sont rassurants, mais environ 25% des patientes souffrant d'hypertension gestationnelle évolueront vers la prééclampsie (30). Il s'agit également d'un facteur de risque cardiovasculaire à long terme (31).

L'hypertension gestationnelle transitoire est une hypertension de novo qui se développe et se résorbe sans traitement pendant la grossesse. Elle est associée à un risque de 40% de développer une véritable hypertension gestationnelle (32). Par conséquent, ces femmes doivent bénéficier d'une surveillance accrue durant la grossesse.

c. La prééclampsie

La prééclampsie (PE) est un trouble médical grave et complexe. Elle est responsable chaque année de plus de 500 000 décès fœtaux et néonataux et de plus de 70 000 décès maternels dans le monde.

La définition de la prééclampsie a été récemment élargie, en particulier par l'ISSHP. En effet, certaines études ont démontré que des grossesses avec survenue d'une hypertension sans protéinurie étaient associées à des complications néonatales ou maternelles (33–35).

Selon l'ISSHP 2021 (29), la prééclampsie est une hypertension artérielle gestationnelle apparaissant après 20 SA, accompagnée d'au moins un des critères suivants :

- protéinurie
- dysfonctionnement d'organe maternel :
 - o créatininémie supérieure ou égale à 90 $\mu\text{mol/L}$
 - o atteinte hépatique avec augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) et de l'alanine aminotransférase (ALAT), avec ou sans douleur de l'hypochondre droit ou épigastrique
 - o complications neurologiques (éclampsie, cécité, accident vasculaire cérébral (AVC), céphalées sévères, scotomes visuels persistants)
 - o complications hématologiques (thrombopénie, CIVD, hémolyse)
- dysfonctionnement utéroplacentaire (RCIU, anomalie du doppler utéro-ombilical).

En 2024, le Collège National des Enseignants des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) a émis de nouvelles recommandations concernant la prééclampsie. Ainsi, elle est définie par :

- HTA systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou diastolique supérieure ou égale à 90
- associée à une protéinurie $> 0,3 \text{ g/24h}$ ou un ratio protéinurie/créatininurie $> 30 \text{ mg/mmol}$
- survenant après 20 SA.

Il est également souligné que certains cas n'entrent pas strictement dans cette définition et que l'absence de protéinurie ne doit pas faire écarter le diagnostic de prééclampsie.

La prééclampsie est dite surajoutée lorsqu'une patiente avec une HTA chronique développe des signes de prééclampsie. 25% des patientes avec une HTA chronique développent une prééclampsie surajoutée. Ce risque est plus élevé chez les patientes atteintes de maladie rénale (29).

La Fetal Medicine Foundation (FMF) a proposé un dépistage de la prééclampsie (36) qui repose sur :

- les caractéristiques démographiques maternelles et certaines données comme l'indice de masse corporelle (IMC), l'origine géographique ou la consommation tabagique
- la pression artérielle moyenne (PAM)
- l'index de pulsatilité au doppler des artères utérines
- la concentration sérique de la protéine plasmatique de type A (PAPP-A)
- la concentration sérique du facteur de croissance placentaire (PIGF).

Ce dépistage combiné permet de prédire 90% des PE précoces (< 34 SA) et 75% des PE pré-terme (< 37 SA).

Les femmes dont le dépistage est négatif peuvent se voir proposer un traitement par aspirine en prévention de la survenue de la PE. Rolnik et al. ont montré que l'aspirine réduisait de 90% le risque de PE très précoce (< 32 SA), de 80% celui de PE précoce et de 60% celui de PE pré-terme (37).

L'utilisation de marqueurs biologiques comme sFlt1, forme soluble du récepteur de type 1 au vascular endothelial growth factor (VEGF) et le PIGF, peut aider au diagnostic. En effet, dans un contexte de PE le ratio sFlt1/PIGF est augmenté et son augmentation précède de 4 à 5 semaines l'apparition des premiers signes cliniques (38). A noter que sFlt1 est un facteur anti-angiogénique, contrairement au PIGF.

L'étude PROGNOSIS, incluant 1 273 patientes suspectes de PE a démontré qu'un seuil inférieur ou égal à 38 pouvait être utilisé pour exclure le diagnostic de PE dans la semaine qui suit le prélèvement avec une valeur prédictive négative (VPN) excellente (39). En 2021, l'ISSHP intègre ce ratio comme marqueur supplémentaire de dysfonction utéroplacentaire mais souligne qu'il ne doit pas être le seul critère diagnostique de la PE (29).

La surveillance maternelle en cas de prééclampsie doit inclure une mesure de la tension artérielle, la recherche de l'apparition d'une protéinurie si elle n'est pas déjà présente, une évaluation clinique avec prescription d'un dosage de l'hémoglobine, réalisation d'une numération plaquettaire et d'un bilan hépatique et rénal, avec dosage de l'acide urique (40).

3.5.3. Complications maternelles

a. L'éclampsie

Elle se manifeste par des crises convulsives généralisées et est souvent précédée de signes tels que des céphalées, des troubles visuels, un pic tensionnel rapide et sévère.

Cette dernière peut survenir avant, pendant, ou après l'accouchement.

b. Le syndrome HELLP

Il s'agit d'une microangiopathie thrombotique intrahépatique avec :

- hémolyse avec présence de schizocytes
- cytolyse hépatique avec augmentation de l'ASAT et de l'ALAT avec survenue de douleurs en barre épigastrique ou de l'hypochondre droit
- thrombopénie.

c. Autres

La prééclampsie peut aussi entraîner des coagulations intravasculaires disséminées (CIVD), des œdèmes pulmonaires, une insuffisance rénale aiguë ou encore un hématome rétro-placentaire.

3.5.4. Complications fœtales

Les plus fréquentes sont le RCIU, la prématurité ou encore la mort fœtale in-utéro (MFIU).

Elles sont systématiquement recherchées par :

- échographie obstétricale : biométrie, bien-être fœtal (mouvements fœtaux, mouvements respiratoires fœtaux, tonus fœtal, rythme cardiaque fœtal, quantité de liquide amniotique)
- doppler de l'artère ombilicale, des artères cérébrales du fœtus et des artères utérines
- enregistrement du rythme cardiaque fœtal après 26 SA.

3.5.5. Les traitements anti-HTA contre-indiqués pendant la grossesse

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA2) sont des antihypertenseurs agissant sur le système rénine-angiotensine-aldostérone.

Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au 1^{er} trimestre sont très nombreuses pour ces deux thérapeutiques et aucun effet malformatif n'est retenu.

Cependant, une toxicité fœtale et/ou néonatale est décrite en cas de traitement par un IEC ou un ARA2 en cas d'utilisation aux deuxième et/ou troisième trimestres. Il s'agit d'une toxicité rénale, se traduisant chez le fœtus par un oligoamnios ou un anamnios, compliquée éventuellement d'une hypoplasie pulmonaire, et chez le nouveau-né par une insuffisance rénale. Des manifestations peuvent survenir à la naissance, dans l'enfance, voire chez l'adulte. Ils peuvent entraîner également une hypoplasie des os de la voûte crânienne.

En conclusion, selon le CRAT, tous les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II sont contre-indiqués aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse.

3.5.6. Traitements des troubles hypertensifs de la grossesse

L'hypertension artérielle de la femme enceinte doit être traitée, en visant une tension artérielle normale pour réduire le risque de développer une complication. Ce traitement peut être réalisé au domicile. Cependant, lorsqu'elle est sévère, elle nécessite un traitement urgent en milieu hospitalier.

Les principales molécules utilisables sont l'alpha-méthylodopa, la nifédipine, le labétalol et l'hydrochlorothiazide.

IV. Grossesse chez les patientes atteintes de maladie rénale chronique

1. Fertilité et insuffisance rénale chronique

La maladie rénale chronique altère le fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant ainsi des troubles de la fertilité chez les femmes atteintes.

Le cycle menstruel est composé de deux phases : la phase folliculaire, qui correspond à la croissance d'un ovocyte jusqu'à l'ovulation, et la phase lutéale, qui survient après l'ovulation. Ce cycle est régulé de manière hormonale.

En temps normal, il existe une sécrétion pulsatile la gonadotropin-releasing hormone (GnRH) par l'hypothalamus dans le système vasculaire porte hypothalamo-hypophysaire. Cela va entraîner une sécrétion pulsatile de deux gonadotrophines par l'antéhypophyse, la Follicle Stimulating Hormone (FSH) et de la Luteinizing hormone (LH).

La FSH va permettre le développement folliculaire et la LH va permettre l'ovulation et le maintien du corps jaune.

Il existe de manière physiologique un feed-back négatif. En effet, les stéroïdes ovariens que sont l'estradiol et la progestérone vont réduire la synthèse et la sécrétion de la LH et de la FSH par l'hypophyse.

Les femmes souffrant d'insuffisance rénale chronique présentent régulièrement des troubles de la sexualité et de la fertilité (41), en raison des perturbations de l'axe hypothalamo-hypophysaire. On retrouve une élévation des taux de LH et de prolactine. On observe également une diminution de la sécrétion pulsatile de LH et l'absence de pic en milieu du cycle. Cela aboutit à la disparition des cycles menstruels et à une anovulation qui représente la principale cause d'infertilité chez ces patientes (42).

La transplantation rénale restaure la sécrétion hormonale physiologique de prolactine, FSH, LH et estradiol (43) permettant un retour à une fertilité normale (44). Cela implique donc la survenue potentielle d'une grossesse pouvant impacter le fonctionnement du greffon.

Il sera donc nécessaire de recourir à une contraception efficace jusqu'à ce que le feu vert pour une grossesse soit donné après concertation entre les néphrologues, les obstétriciens et le centre de transplantation. Selon la HAS (45), une contraception à base de progestatif

seul est le plus souvent proposée. Toutefois, la contraception orale œstroprogestative n'est pas contre-indiquée mais déconseillée chez les femmes de plus de 35 ans ou ayant des antécédents cardio-vasculaires, de tabagisme ou de thrombophlébite. La contraception œstroprogestative peut entraîner une augmentation des concentrations circulantes de traitements immunosuppresseurs tels que les inhibiteurs de la calcineurine et les corticoïdes. Les dispositifs intra-utérins sont généralement contre-indiqués chez une patiente transplantée rénale en raison du risque d'infection et de leur moindre efficacité liée à l'immunosuppression.

2. Grossesse après transplantation rénale

2.1. Historique

Depuis la première naissance en 1958 d'un enfant né d'une mère transplantée rénale, rapportée par Joseph Murray en 1963 (46), de nombreuses grossesses ont pu être menées à terme dans ces conditions particulières.

2.2. Issues de grossesse

Une vaste méta-analyse réalisée par Deshpande et al. (47), regroupe plus de 4 700 grossesses chez 3 570 femmes transplantées rénales. L'âge maternel moyen lors de la grossesse était de 29 ans et le délai moyen greffe-grossesse était de 3,2 ans. Environ 70% des grossesses se sont soldées par une naissance dont environ 60% par césarienne.

Cependant, l'accouchement par voie basse doit être privilégié, étant peu risqué pour le greffon rénal qui ne gêne habituellement pas l'extraction du fœtus. Les indications de césarienne sont identiques à celles de la population générale.

Chez les femmes transplantées, le taux d'accouchement prématuré est supérieur à celui de la population générale. Ainsi, le taux de naissance prématurée (< 37 SA) est de 45.6% vs. 12.5% aux Etats-Unis, avec un âge gestationnel médian de 35,6 SA.

2.3. Complications maternelles

2.3.1. Hypertension artérielle

L'hypertension artérielle est une complication fréquente lors de la grossesse (48), aussi bien dans la population générale que chez les femmes transplantées rénales. La prévalence des troubles hypertensifs de la grossesse chez les femmes enceintes est estimée entre 5 et 10% (49). L'incidence de l'HTA chez la femme transplantée rénale enceinte est importante et varie de 43 à 61% selon l'âge lors de la grossesse et le délai entre la transplantation et la grossesse (47). L'utilisation de traitements immunosuppresseurs comme les anti-calceurines peut majorer cette hypertension artérielle (50). Toute pression artérielle supérieure à 140/90 mmHg chez une femme transplantée doit être traitée de manière à maintenir la pression au plus proche des normales (51). Le contrôle de la pression artérielle nécessite une adaptation des thérapeutiques qui doivent être compatibles avec la transplantation mais aussi avec la grossesse afin de ne pas avoir un effet tératogène sur le fœtus. Les contrôles de la pression artérielle doivent être fréquents, réalisés à chaque consultation, parfois même au domicile de la patiente pour diagnostiquer et prendre en charge le plus tôt possible un désordre hypertensif de la grossesse tel qu'une éventuelle prééclampsie (52).

2.3.2. Prééclampsie

Le diagnostic de la prééclampsie est difficile chez la femme transplantée rénale, l'hypertension comme la protéinurie étant relativement fréquentes du fait de la maladie rénale (53).

Elle est particulièrement fréquente lors de la grossesse chez la femme transplantée. Son incidence varie de 15 à 30% selon les études (47,54), bien supérieure au taux de survenue dans la population française qui est de 7,4% (55).

La prise en charge de la prééclampsie repose sur les antihypertenseurs intraveineux et l'injection de sulfate de magnésium du fait de ses propriétés neuroprotectrices. Il est également recommandé d'administrer de la bétaméthasone injectable pour améliorer la maturation pulmonaire fœtale en cas de prééclampsie avant la 34 SA (52).

La prise en charge obstétricale sera guidée par l'âge gestationnel, la souffrance fœtale et l'état clinique de la mère (56).

2.3.3. Les infections

Les infections sont fréquentes lors de grossesses chez les femmes transplantées, avec une incidence d'environ 20% (57). Les infections urinaires sont les plus fréquentes des infections rencontrées durant la grossesse avec une incidence d'environ 40% (51). Cela est expliqué en partie par des facteurs anatomiques du rein transplanté, la stase urinaire liée à l'utérus gravide et enfin par l'immunosuppression. La recherche d'une infection urinaire est recommandée de manière mensuelle et toute bactériurie même asymptomatique devra être traitée (58).

Les autres infections comme l'infection par le cytomégalovirus et à herpes virus simplex, la toxoplasmose, l'hépatite B et C doivent être systématiquement recherchées dès le diagnostic de grossesse du fait de leur risque de transmission au fœtus (58).

2.4. Complications fœtales

Les enfants nés de mère transplantée rénale ont un poids inférieur à celui des enfants de la population générale. La méta-analyse de Deshpande et al., retrouve un poids de naissance moyen de 2 420 grammes (47). Une cohorte hollandaise retrouve des résultats similaires avec un poids de naissance moyen de 2 383 grammes avec un âge gestationnel moyen de 35,4 semaines d'aménorrhées (59).

2.5. Complications rénales

2.5.1. Rejet aigu

Les épisodes de rejet aigu durant la grossesse sont relativement rares. En effet, le taux de rejet aigu est estimé à 2% dans le registre du Royaume-Uni (54), à 4,2% dans la méta-analyse de Deshpande et al. (47). Ce faible taux de rejet peut, en partie, être expliqué par le délai greffe-grossesse qui est de 3,2 ans en moyenne, bien au-delà de la première année suivant la transplantation, bien connue pour son risque majoré de rejet aigu. Cependant, il est tout de même nécessaire de maintenir un état d'immunosuppression optimal.

Le diagnostic d'un rejet aigu repose sur la réalisation d'une ponction biopsie rénale. Les corticoïdes constituent un traitement de première intention (27).

2.5.2. Fonction rénale

L'hyperfiltration physiologique au cours de la grossesse peut entraîner une dégradation de la fonction rénale du greffon. Habituellement transitoire, cette dernière peut devenir permanente dans 15 à 20% des cas. En l'absence d'hypertension artérielle et de dégradation de la fonction rénale avant la grossesse, la créatininémie des patientes transplantées présente une évolution comparable à ce qui est observé dans la population générale, en revenant à des valeurs similaires antérieures à la grossesse (54). Or, il est important de souligner qu'une créatininémie supérieure à 125 $\mu\text{mol/L}$ au début de la grossesse est associée à un risque foëto-maternel important pouvant aller jusqu'à la perte du greffon (47). L'existence d'une protéinurie précoce lors de la grossesse peut aussi signer une altération du greffon qui risque de s'aggraver durant la grossesse (40).

2.5.3. Perte du greffon

La perte de greffon est souvent causée par de multiples facteurs et l'implication de la grossesse est encore controversée. Le taux de perte du greffon dans les 2 ans suivant la grossesse est estimé à 6% (47). De nombreuses études suggèrent que la grossesse n'a pas d'effet délétère sur le greffon. C'est le cas de l'étude du registre australien (Australian and New Zealand Dialysis and Transplant Registry) qui retrouve une survie des greffons comparable chez les femmes ayant eu une grossesse après transplantation et un groupe contrôle (60) et de celle de Bramham et al, au Royaume-Uni (61). La perte du greffon après grossesse semble corrélée au taux de créatinine au début de la grossesse (40).

3. Recommandations actuelles

3.1. Avant la grossesse

Selon la HAS (45), une grossesse peut être envisagée chez une patiente transplantée rénale après la première année post-transplantation, si les conditions suivantes sont réunies :

- absence de rejet dans l'année qui précède
- fonction rénale stable et proche de la normale, et absence de protéinurie ou présence d'une protéinurie minimale
- tension artérielle normale ou normalisée
- absence d'infection aiguë susceptible de nuire au développement fœtal
- traitement immunosuppresseur stable et adapté à la grossesse
- bonne observance du traitement immunosuppresseur
- absence de comorbidité susceptible de compliquer le déroulement de la grossesse ou altérer la fonction rénale.

Il sera nécessaire que cette grossesse bénéficie d'un suivi pluridisciplinaire entre le néphrologue, l'obstétricien et les biologistes.

3.2. Suivi de grossesse et accouchement

Les principaux objectifs du suivi sont l'identification précoce des complications telles que l'hypertension et l'anémie afin de les traiter au plus tôt.

Il n'existe pas de recommandations claires concernant le suivi des grossesses chez les patientes transplantées rénales, celui-ci étant discuté au cas par cas. Cependant, plusieurs auteurs dressent les grandes lignes du suivi de ces grossesses (62,63).

Ce suivi doit inclure une visite néphrologique avec examens cliniques, mesures tensionnelles et analyses de biologie médicale avec notamment la réalisation d'une numération formule sanguine, l'évaluation du bilan rénal et hépatique, la réalisation d'un examen urinaire avec recherche de protéinurie mais aussi d'infection et le suivi des taux résiduels des traitements immunosuppresseurs. Cela doit être effectué toutes les 4 à 6 semaines dans les grossesses non protéinuriques et non hypertensives. Ce suivi doit être réalisé une fois par semaine en cas de complications.

Pendant la grossesse, il sera nécessaire de réaliser une surveillance échographique avec réalisation de biométries fœtales et de doppler afin de dépister au plus tôt un retard de croissance intra-utérin ou pour rechercher des anomalies en lien avec une pathologie vasculaire telle que la prééclampsie.

L'accouchement est réalisé de manière classique dans une maternité de niveau 3 et la voie basse doit-être privilégiée si le contexte clinique le permet.

V. Notre étude

1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était de réaliser une description démographique et clinico-biologique de la première grossesse après une transplantation rénale.

L'objectif secondaire était d'identifier des trajectoires biologiques typiques en fonction des issues de grossesse.

Étant donnée la place importante de l'unité de transplantation d'organe du site de Rangueil dans l'activité de transplantation rénale sur le territoire français et la présence d'une maternité de niveau 3 par l'intermédiaire de l'hôpital Paule de Viguier, il était naturel de retrouver ce type de grossesse au CHU de Toulouse.

2. Matériels et méthode

2.1. Type de l'étude

Nous avons mené une étude descriptive rétrospective et monocentrique à la maternité Paule de Viguier du CHU de Toulouse entre 2013 et 2023.

2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion

2.2.1. Critères d'inclusion

Dans notre étude, nous avons inclus les patientes ayant bénéficié d'une ou plusieurs transplantations rénales et ayant été suivi au CHU de Toulouse durant leur première grossesse après la greffe.

2.2.2. Critères d'exclusion

Les grossesses s'étant soldées par une fausse couche spontanée ou par une mort fœtale in-utéro ont également été exclues ainsi que les patientes avec peu de suivi sur le CHU de Toulouse et polypathologiques.

Pour réaliser une analyse en sous-groupe avec les naissances prématurées versus non prématurées, nous avons exclues les interruptions maternelles de grossesse (IMG).

2.3. Recueil de données

Les grossesses après transplantation rénale au CHU de Toulouse ont été recensées grâce au Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) qui nous a transmis l'identité des patientes avec leur identifiant personnel permanent (IPP), ainsi que les actes et diagnostics cotés. Ils nous ont également communiqué l'identité des nouveau-nés.

Grâce à l'IPP, nous avons pu :

- recueillir l'ensemble des données biologiques disponibles sur le logiciel Molis® utilisé par l'Institut Fédératif de Biologie du CHU de Toulouse
- obtenir des données cliniques grâce aux comptes-rendus d'hospitalisation et de consultations disponibles sur le logiciel Orbis®
- récupérer le résultat de l'analyse anatomopathologique du placenta sur le logiciel Diamic®
- récupérer les résultats des imageries fœtales sur le logiciel ViewPoint®.

Grâce à l'identité des nouveau-nés, nous avons pu recueillir leur poids de naissance déclaré lors du dépistage néo-natal.

2.3.1. Les données néphrologiques

Pour notre étude, nous avons recueilli :

- le type de néphropathie initiale
- le nombre de transplantations ainsi que leur date de réalisation.

Nous avons ensuite relevé les données suivantes 1 an après la transplantation, lors de la dernière consultation avant la conception, durant toute la grossesse puis 6 mois après l'accouchement :

- les traitements immunosuppresseurs
- les traitements anti-hypertenseurs
- la tension artérielle exprimée en mmHg
- la créatininémie sanguine exprimée en $\mu\text{mol/L}$
- la créatininurie exprimée en g/L
- la protéinurie exprimée en g/L. Nous avons imputé la valeur de 0,03 g/L à toute protéinurie dont le résultat rendu par le laboratoire était $< 0,04$ g/L
- le rapport protéinurie/créatininurie exprimé en g/g
- la microalbuminurie exprimée en mg/L. Nous avons imputé la valeur de 2 mg/L à toute protéinurie dont le résultat rendu par le laboratoire était < 3 mg/L
- le rapport microalbuminurie/créatininurie exprimé en mg/g
- l'hémoglobine exprimée en g/dL
- le taux de plaquettes exprimé en G/L
- le taux de tacrolimus résiduel exprimé en $\mu\text{g/L}$.

Comme critères diagnostiques de la PE et de ses complications, nous avons également relevé les dosages de lactate déshydrogénase (LDH), d'ASAT et d'ALAT, exprimés en UI/L, et ce dès le premier trimestre de grossesse ainsi que 6 mois après l'accouchement.

2.3.2. Les données obstétricales

Pour notre étude, nous avons recueilli :

- la date de la consultation avec l'expression du désir de grossesse
- l'âge maternel à la conception exprimé en années
- la notion de grossesse préparée
- la notion d'aide médicale à la procréation
- la prise d'aspirine pendant la grossesse
- les résultats du dépistage de la PE
- les résultats du ratio PIGF/sFlt-1
- les complications survenues durant la grossesse (PE, RCIU, prématurité, IMG, décès maternel, hémorragie de la délivrance)
- le terme de la grossesse exprimé en SA
- la modalité d'accouchement
- les résultats de l'analyse anatomopathologique placentaire.

Lorsque celui-ci était disponible et clairement énoncé, dans les comptes-rendus d'hospitalisation ou de consultation, l'âge gestationnel a été recueilli. Cela nous a permis de calculer la date de début de grossesse. Lorsque l'âge gestationnel n'était pas renseigné, en particulier sur les dossiers Molis®, nous l'avons calculé par rapport à la date de début de grossesse. Nous avons systématiquement arrondi à la semaine d'aménorrhée supérieure. Nous avons ensuite classé l'ensemble des données de chaque patiente en fonction de l'âge gestationnel.

Grâce au recueil de la date de greffe, de la date d'expression du souhait de grossesse et du début de cette dernière, nous avons pu calculer :

- le délai entre la transplantation et le désir de grossesse exprimé en années
- le délai entre la transplantation et conception exprimé en années
- le délai entre le désir de grossesse et conception exprimé en années.

2.3.3. Les données néonatales

Pour notre étude, nous avons recueilli :

- la notion de naissance vivante
- le poids de naissance exprimé en grammes
- le score d'Apgar à 1 et 5 minutes.

2.4. Définitions

Afin d'étudier les complications survenues chez le fœtus, la mère, ou le greffon, nous nous sommes appuyés sur différentes définitions.

2.4.1. Complications maternelles

L'hypertension chronique a été définie comme une hypertension artérielle présente en amont de la grossesse ou diagnostiquée avant 20 SA.

L'hypertension gestationnelle a été définie comme une hypertension artérielle apparaissant après 20 SA, en absence de signes évocateurs de PE.

Le diagnostic de prééclampsie a été retenu lorsque celui-ci était posé par l'équipe en charge du suivi obstétrical de la patiente. Nous reviendrons dans la partie discussion sur les difficultés liées à ce diagnostic chez les patientes transplantées rénales.

Le HELLP syndrome a été défini par l'association syndromique d'une anémie hémolytique, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie.

2.4.2. Complications fœtales

La prématurité a été définie comme une naissance vivante avant 37 SA.

La prématurité moyenne a été définie comme une naissance vivante entre 32 SA et 36 SA.

La grande prématurité a été définie comme une naissance vivante entre 28 SA et 31 SA.

La très grande prématurité a été définie comme une naissance vivante avant 28 SA.

Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) a été défini par un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile. Afin d'identifier les nouveaux nés petits pour l'âge gestationnel, nous avons utilisé la courbe INTERGROWTH-21 (64).

2.4.3. Complications rénales

La perte du greffon a été définie comme le recours à la dialyse ou à une nouvelle transplantation rénale.

2.5. Analyses de données

Afin de comparer les valeurs de créatinémie de nos patientes avec les valeurs de créatininémie de patientes non greffées, nous avons comparé nos données avec celles relevées dans la cohorte de Smith et al. (65) qui regroupe environ 250 000 patientes.

Dans notre analyse, nous avons écarté les variables dont l'effectif était inférieur à 5.

Pour la réalisation des tests statistiques, la comparaison des variables quantitatives a été réalisée grâce au test de Man-Whitney quand il portait sur les médianes et intervalles interquartiles. Cette comparaison a été réalisé grâce au test de Student quand l'analyse portait sur les moyennes (SD).

La comparaison des variables qualitatives a reposé sur un test du Chi2 ou un test exact de Fisher (selon les effectifs théoriques).

Pour la comparaison des créatininémies plasmatiques avant et après grossesse, nous avons utilisé le test de Mann-Whitney ou de Student sur données appariées.

3. Résultats de l'étude

3.1. Grossesses incluses dans l'étude

Entre 2013 et 2023, 34 grossesses ont été recensées au CHU de Toulouse chez des femmes transplantées rénales.

Nous avons exclu 11 grossesses dont 8 puisqu'il s'agissait d'une seconde grossesse après la transplantation. Les 3 autres grossesses ont été exclues pour les raisons suivantes :

- une grossesse non anticipée et débutée sous mycophénolate découverte à 12 SA entraînant une MFIU à 25 SA après le souhait du couple de poursuivre la grossesse en dépit d'une information claire des risques tératogènes encourus
- une grossesse ayant conduit à une IMG à 22 SA en raison d'une spina-bifida thoraco-lombaire avec retentissement au niveau cérébral diagnostiquée à 18 SA
- une grossesse chez une patiente polypathologique avec survenue de multiples thromboses et infections.

Au total, nous avons inclus 23 grossesses dans notre étude (Figure 4).

Pour réaliser notre analyse de comparaison entre les grossesses prématurées et non prématurées, nous avons exclu une grossesse puisque celle-ci ne correspondait pas à la définition d'une prématurité car il s'agissait d'une IMG à 21SA pour sauvetage maternel devant une PE compliquée d'une HELLP syndrome.

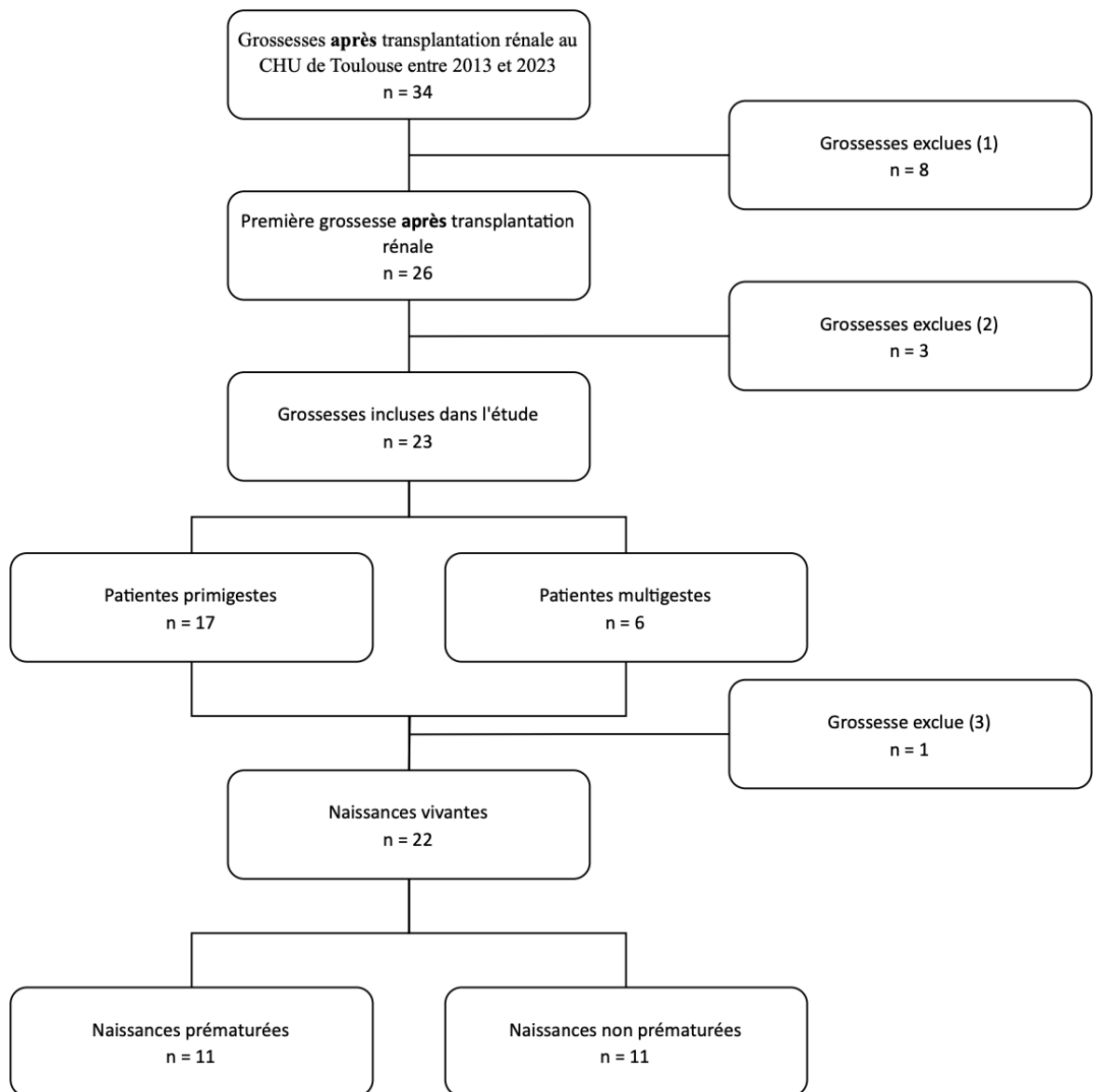


Figure 4 : Diagramme de flux des patientes incluses et exclues de l'étude

- (1) Deuxièmes grossesses après transplantation
- (2) Grossesse non anticipée, IMG pour spina-bifida, patiente polyopathologique
- (3) IMG pour PE à 21 SA

3.2. Données démographiques

L'âge à la greffe médian était de 28,4 ans avec un âge minimal de 18,6 ans et un âge maximal de 39,7 ans.

L'âge à la grossesse médian était de 31,6 ans avec un âge minimal de 25,6 ans et un âge maximal de 41,9 ans.

3.3. Données néphrologiques

3.3.1. Types de néphropathies

Les causes d'insuffisance rénale ayant conduit à la transplantation rénale ont été regroupées en 5 catégories avec notamment les néphropathies glomérulaires qui représentent l'étiologie principale avec 52% des cas. Ensuite, nous retrouvons les uropathies malformatives (17% des cas), les néphropathies tubulo-interstitielles (13% des cas) puis les néphropathies vasculaires (9% des cas). Les néphropathies indéterminées, représentant 9% des indications à la greffe, regroupent des cas de néphropathie pour lesquels la ponction biopsie rénale n'a pu aboutir à un diagnostic du fait d'une altération majeure du parenchyme rénal (Tableau 9 et 12).

Tableau 9 : Types de néphropathies

Néphropathies	Effectif (%)
Glomérulaire	12 (52)
Uropathique	4 (17)
Tubulo-interstitielle	3 (13)
Vasculaire	2 (9)
Indéterminée	2 (9)

3.3.2. Transplantation rénale

91% des patientes ont bénéficié d'une transplantation rénale unique. Deux patientes ont eu 2 transplantations avant leur première grossesse post-greffe. En effet, atteintes d'hypoplasie rénale bilatérale et d'une néphropathie lupique, elles ont toutes les deux présenté un rejet chronique du premier greffon.

Toutes les patientes ont été transplantées avec un rein seul, à l'exception d'une patiente qui a reçu une greffe combinée rein-pancréas dans le cadre d'une néphropathie développée à la suite d'un diabète MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth).

Pour rappel, l'âge médian à la greffe était de 28,4 ans avec un âge minimal de 18,6 ans et maximal de 39,7 ans.

3.4. Période greffe-grossesse

3.4.1. Délais

a. Délai greffe – consultation 1 an après la greffe

L'âge médian de consultation 1 an après la greffe était de 29,4 ans avec un âge minimal de 19,6 ans et maximal de 40,7 ans. Le délai médian entre la greffe et cette consultation était de 1 an et fluctuait entre 0,9 an et 1,3 ans en fonction la date de la visite médicale (Tableau 12).

b. Délai greffe – désir de grossesse

Le délai médian entre la greffe et le désir de grossesse exprimé par la patiente est de 2,4 ans, avec un délai allant de 0,5 an à 10,1 ans (Tableau 12).

c. Délai greffe – grossesse et switch – grossesse

Pour rappel, l'âge médian à la grossesse était de 31,6 ans avec un âge minimal à 25,6 ans et un âge maximal à 41,9 ans. Le délai greffe-grossesse médian était de 3,3 ans avec un délai minimal de 1,3 ans et maximal de 10,4 ans.

Le délai switch-grossesse médian était de 0,5 ans avec un délai minimal de 0,02 an et maximal de 1,8 ans (Tableau 10 et 12).

Tableau 10 : Délai de conception en mois (médiane, min-max)

Age à la grossesse	Effectifs	Délai de conception en mois
18 - 24	0	-
25 - 29	7	7.2 (2.2-17.2)
30 - 34	8	5.4 (0.5-10.1)
35 - 39	6	7.5 (1.2-21.6)
≥ 40	2	10.5 (0.3-20 .6)

3.4.2. Les traitements

a. Les traitements immunosuppresseurs

Un an après la greffe, la majorité des patientes (65,2%) étaient sous un régime d'immunosuppression associant du mycophénolate avec du tacrolimus et de la prednisone. Les autres régimes d'immunosuppression associaient l'évérolimus au tacrolimus et à la prednisone (21,7%), du mycophénolate au tacrolimus (8,7%) ou du mycophénolate et de la prednisone (4,3%) (Tableau 11).

À la suite du désir de grossesse exprimé par les couples, le traitement immunosuppresseur est modifié. Ainsi, 91,3% des patientes bénéficiaient d'un régime d'immunosuppression avec du tacrolimus, de l'azathioprine et de la prednisone. Les autres patientes (8,7%) recevaient du tacrolimus et de l'azathioprine (Tableau 11 et 12).

Tableau 11 : Traitements immunosuppresseurs

	Effectif (%)
Traitements immunosuppresseurs 1 an après la greffe	
Mycophénolate – tacrolimus - prednisone	15 (65.2)
Everolimus – tacrolimus - prednisone	5 (21.7)
Mycophénolate - tacrolimus	2 (8.7)
Mycophénolate - prednisone	1 (4.3)
Traitements immunosuppresseurs après le switch	
Tacrolimus – azathioprine - prednisone	21 (91.3)
Azathioprine - tacrolimus	2 (8.7)

b. Les traitements anti-hypertenseurs

Un an après la transplantation, 6 patientes (26,1%) présentaient une hypertension artérielle. Cette dernière était majoritairement traitée par inhibiteur calcique seul (8,7%) ou en bithérapie (4,3%). Trois patientes recevaient respectivement un bêtabloquant en monothérapie, un bêtabloquant associé à un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine de type II (ARA2) associé à un diurétique thiazidique.

Au cours de la période pré-conceptionnelle, environ 52,2% des patientes étaient hypertendues soit 6 femmes de plus. Les inhibiteurs calciques étaient toujours le traitement majoritaire, en monothérapie (17,4%), en bithérapie avec un IEC (4,3%) ou avec un bêtabloquant (4,3%), ou en trithérapie avec un IEC et un bêtabloquant (4,3%). 3 patientes étaient traitées par bêtabloquant seul, une bénéficiait d'une monothérapie par IEC, et une avait une bithérapie avec une IEC et un diurétique thiazidique (Tableau 12).

Tableau 12 : Données démographiques et thérapeutiques antérieures à la grossesse

Période d'étude	2013-2023	
Nombres de patientes	23	
Age à la greffe, ans	28.4 (18.6-39.7)	
Indications à la greffe		
Glomérulaire	12 (52.2%)	
Uropathie	4 (17.4%)	
Tubulo-interstitielle	3 (13.0%)	
Vasculaire	2 (8.7%)	
Indéterminée	2 (8.7%)	
Consultations post-greffe	1 an post greffe	Préconception
Age des patientes, ans	29.4 (19.6-40.7)	31.7 (25.5-41.8)
Délai post-greffe, ans	1.0 (0.9-1.3)	3.0 (1.1-10.2)
Traitements immunosuppresseurs		
MTP	15 (65.2%)	0 (0%)
TAP	0 (0%)	21 (91.3%)
Autre	8 (34.8%)	2 (8.7%)
Délai greffe-switch, ans	2.4 (0.5-10.1)	
Hypertension artérielle		
Non	17 (73.9%)	11 (47.8%)
Oui	6 (26.1%)	12 (52.2%)
Traitements anti-hypertenseurs		
Non	17 (73.9%)	11 (47.8%)
Oui	6 (26.1%)	12 (52.2%)
IC ± autres	3 (13.0%)	5 (21.7%)
BB ± autres	2 (8.7%)	3 (13%)
BB + IC ± autres	0	2 (8.7%)
Autres	1 (4.3%)	2 (8.7%)

MTP : mycophénolate – tacrolimus – prednisone, TAP : tacrolimus – azathioprine – prednisone, IC : inhibiteur calcique, BB : bêtabloquant

3.5. Données obstétricales

a. Gestité et parité

Il s'agissait de la première grossesse pour 17 patientes de notre étude (73,9%). 3 patientes avaient déjà eu une grossesse dont une avait présenté une fausse couche. Une patiente en était à sa 3^{ème} grossesse après avoir eu une fausse couche et une interruption volontaire de grossesse. Une patiente avait déjà eu 3 grossesses dont 3 accouchements par voie basse non compliqués. Après 2 PE et 2 fausses couches, une patiente en était à sa 5^{ème} grossesse. (Tableau 13).

Tableau 13 : Gestité et parité

		Effectif (%)
Gestité	1	17 (73.9)
	2	3 (13.0)
	3	1 (4.3)
	4	1 (4.3)
	5	1 (4.3)
Parité	0	19 (82.6)
	1	2 (8.7)
	2	1 (4.3)
	3	1 (4.3)
Gestité et parité	G1 P0	17 (73.9)
	G2 P0	1 (4.3)
	G2 P1	2 (8.7)
	G3 P0	1 (4.3)
	G4 P3	1 (4.3)
	G5 P2	1 (4.3)

b. Grossesses anticipées

La totalité des grossesses de notre étude ont été anticipées et préparées, c'est-à-dire que le feu vert avait été donné par les néphrologues et les obstétriciens, permettant notamment un switch des traitements immunosuppresseurs.

A noter qu'une grossesse exclue a été débutée sous mycophénolate immédiatement remplacé par de l'azathioprine dès sa découverte à 12 SA. Cette grossesse s'est soldée par une MFIU à 25 SA après le souhait du couple de poursuivre la grossesse en dépit d'une information claire des risques tératogènes encourus. Cette patiente a présenté une insuffisance rénale nécessitant son inscription sur liste d'attente en vue d'une nouvelle greffe rénale.

c. Aide médicale à la procréation

Une patiente était entrée dans un protocole d'aide médicale à la procréation en vue d'une fécondation in vitro en raison d'un problème de fertilité chez le mari du fait d'une tératozoospermie. Cette patiente finira tout de même par obtenir une grossesse spontanée à l'âge de 38,4 ans soit 8,2 ans après sa greffe rénale. Le délai greffe – switch des traitements immunosuppresseurs était de 7,6 ans alors que le délai switch – grossesse était de 0,6 an. Le délai important entre la greffe et la conception est en parti expliqué par la présence d'une insuffisance rénale persistante associée à une protéinurie et une hypertension. En effet, la créatinine plasmatique était de 156 $\mu\text{mol/L}$ à 1 an de la greffe et 212 $\mu\text{mol/L}$ en pré-conceptionnel.

d. Type de grossesse

La totalité des grossesses était de type singleton.

e. Traitement préventif par aspirine

17 patientes (73,9%) ont bénéficié d'une prévention de la PE par aspirine.

3.6. Suivi des paramètres biologiques

L'ensemble des données biologiques recueillies, à savoir la créatinémie, l'hémoglobine, le taux de plaquettes, le dosage de LDH, d'ASAT et d'ALAT, le taux résiduel de tacrolimus, ainsi que la créatininurie, la microalbuminurie et la protéinurie sont disponibles en annexe 1.

Pour ce suivi, nous avons sélectionné les résultats des dosages réalisés lors de la consultation de suivi à 1 an post-greffe, la dernière consultation avant la grossesse et la consultation au 6^{ème} mois dans le post-partum.

Pour le suivi de la créatininémie, nous avons divisé la grossesse en 9 plages de 5 SA (de 0 à 44 SA), alors que nous l'avons divisé par trimestre (T1, T2 et T3) pour le suivi des autres paramètres.

Lorsque la patiente avait bénéficié d'un seul dosage lors de ces périodes, nous avons sélectionné cette valeur. Lorsqu'elle en avait bénéficié de plusieurs, nous avons calculé la valeur médiane de ces dosages.

3.6.1. La créatininémie

Il s'agit du paramètre le plus suivi dans notre étude.

Un an après la greffe, la créatinine médiane était de 85,5 $\mu\text{mol/L}$ avec une valeur minimale de 62 $\mu\text{mol/L}$ et maximale de 156 $\mu\text{mol/L}$.

Lors du dernier bilan avant le début de la grossesse, la valeur médiane était de 96 $\mu\text{mol/L}$ avec des valeurs allant de 62 $\mu\text{mol/L}$ à 212 $\mu\text{mol/L}$.

Au cours de la grossesse, on observe une diminution de la créatininémie jusqu'au deuxième trimestre avec une valeur médiane de 86 $\mu\text{mol/L}$ (50 $\mu\text{mol/L}$ - 243 $\mu\text{mol/L}$) avant une augmentation au troisième trimestre avec un dosage de 124,5 $\mu\text{mol/L}$ (85 $\mu\text{mol/L}$ - 317 $\mu\text{mol/L}$).

Six mois après la grossesse, la créatinine sanguine diminue avec une valeur de 110 $\mu\text{mol/L}$ avec des valeurs extrêmes allant de 54 $\mu\text{mol/L}$ à 618 $\mu\text{mol/L}$, sans pour autant revenir aux valeurs antérieures à la grossesse (Figure 5).

La valeur maximale retrouvée ($> 140 \mu\text{mol/L}$) tout au long de l'étude correspond à une patiente avec un délai greffe-grossesse de 8,2 ans en partie en raison d'une insuffisance rénale persistante associée à une protéinurie et une hypertension. Cette grossesse aboutira à une prématurité à 35 SA en raison d'une PE. La patiente a ensuite débuté une dialyse

péritonéale en raison d'une récurrence de sa néphropathie à IgA sur le greffon. Elle sera de nouveau greffée rénale environ 3 ans après son accouchement.

3 grossesses ont été débutées avec une créatininémie supérieure à 125 $\mu\text{mol/L}$, parmi lesquelles 2 se sont soldées par une naissance prématurée. En effet, une grossesse débutée à 212 $\mu\text{mol/L}$ s'est soldée par une naissance par césarienne à 35 SA d'une petite fille pesant 1 750 grammes à cause d'une PE. La seconde grossesse s'est achevée par un accouchement prématuré par césarienne à 33 SA d'une petite fille de 1 950 grammes en raison d'une dégradation de la fonction rénale avec une créatininémie à 200 $\mu\text{mol/L}$ au moment de l'accouchement, à savoir une augmentation de 46% rapport à la valeur de base avant la conception. Cette patiente n'a pas présenté de rejet par la suite. La troisième grossesse s'est soldée par une IMG pour sauvetage maternel à 21 SA pour une PE avec HELLP syndrome.

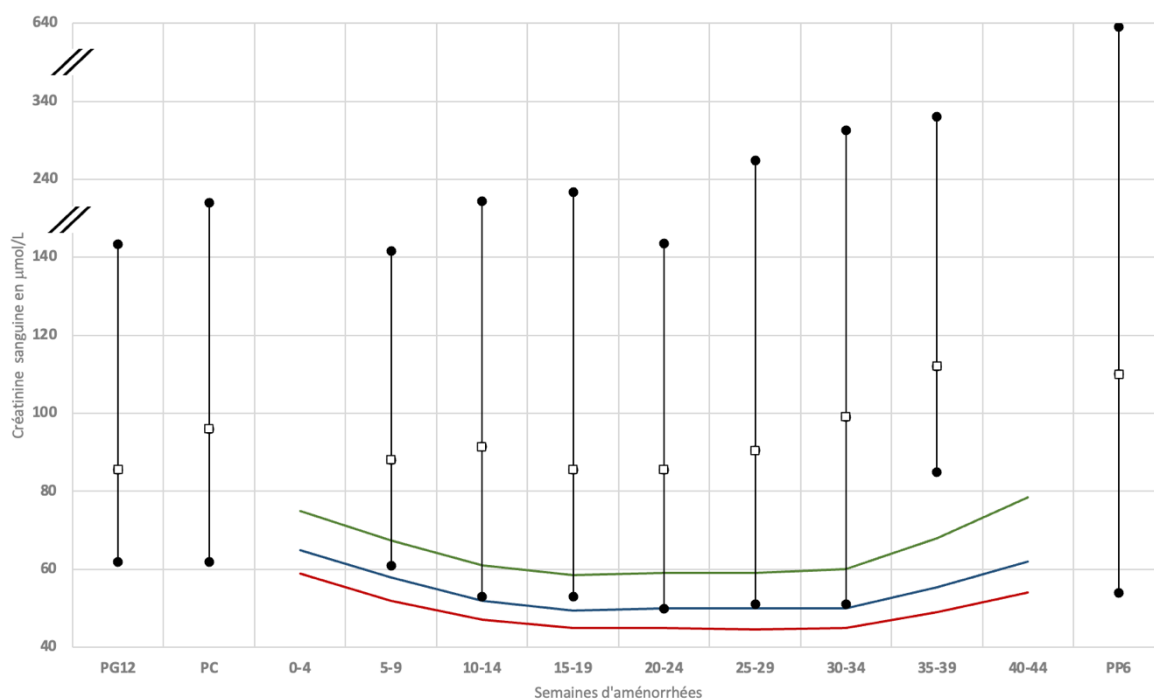


Figure 5 : Suivi de la créatininémie au cours de l'étude

PG12 : 1 an post-greffe, PC : préconception, PP6 : 6 mois post-partum.

En vert : 95^{ème} percentile de créatininémie selon de Smith et al.

En bleu : 75^{ème} percentile de créatininémie selon de Smith et al.

En rouge, 50^{ème} percentile de créatininémie selon de Smith et al.

3.6.2. La protéinurie

La protéinurie était essentiellement dosée aux deuxième et troisième trimestres de la grossesse. Tout au long de la grossesse, on note une augmentation de cette dernière avec une valeur médiane en fin de grossesse de 0,34 g/L, une valeur minimale de 0,06 g/L et une valeur maximale de 25,05 g/L. Cette valeur maximale était retrouvée chez une patiente qui avait présenté une PE avec accouchement par césarienne à 34 SA.

3.6.3. La microalbuminurie

La microalbuminurie médiane était de 3,80 mg/L avant des valeurs extrêmes allant de 2 mg/L à 43,30 mg/L. Moins dosée au premier trimestre de la grossesse, elle était ensuite plus suivie et augmentait avec un dosage médian au deuxième trimestre de 31,3 mg/L (3,80 mg/L – 1082,40 mg/L) et de 86,4 mg/L (6 mg/L – 2202,4 mg/L) au troisième trimestre. Au deuxième trimestre, la valeur maximale de 1082,40 mg/L correspondait à celle d'une patiente victime d'une PE compliquée d'un HELLP syndrome entraînant une IMG à 21 SA.

3.6.4. L'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine au cours de la période pré-conceptionnelle était de 12,4 g/dL avec une valeur minimale à 10 g/dL et une valeur maximale à 15,7 g/dL.

Au cours de la grossesse, on observe une diminution avec un taux médian au troisième trimestre de 10,1 g/dL.

Ce dosage remonte ensuite dans le post-partum, pour revenir à une valeur proche de celle antérieure à la grossesse, avec une valeur médiane, 6 mois après l'accouchement de 12,6 g/dL (Figure 6).

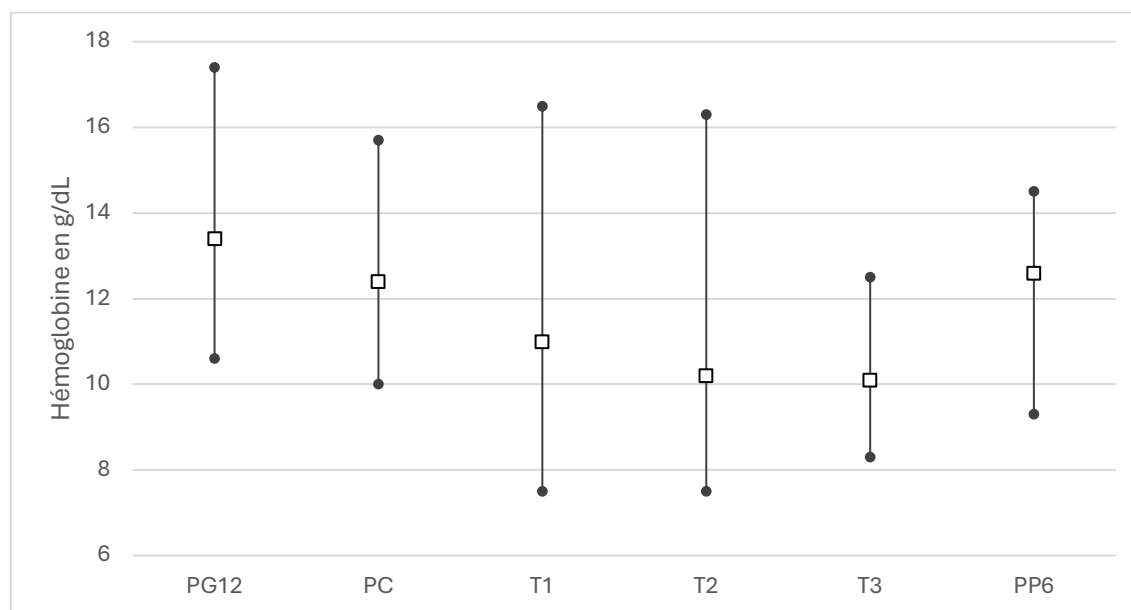


Figure 6 : Suivi de l'hémoglobine au cours de l'étude, (médiane, min-max)

PG12 : 1 an post-greffe, PC : préconception, PP6 : 6 mois post-partum.

3.6.5. Les plaquettes

Lors de la période pré-conceptionnelle, le taux de plaquettes était de 235 G/L avec une valeur minimale de 169 G/L et une valeur maximale de 420 G/L.

De manière similaire à l'hémoglobine, on retrouve une diminution tout au long de la grossesse avec une valeur médiane au troisième trimestre de 172 G/L.

Après la grossesse, le taux médian de plaquettes revient à ce qu'il était avant la grossesse, à savoir 235 G/L. La valeur médiane ne se situe jamais en deca du seuil de thrombopénie qui est de 150 G/L. Dans notre étude, on retrouve 5 patientes thrombopéniques en fin de grossesse :

- une patiente était déjà thrombopénique avant la grossesse et a accouché à 38 SA d'un petit garçon de 3 080 grammes
- les 4 autres patientes thrombopéniques à l'issue de leur grossesse ont accouché prématurément. En effet, trois d'entre elle ont présentés une PE dont une avec HELLP syndrome. La dernière a été déclenché pour dégradation de la fonction rénale (Figure 7).

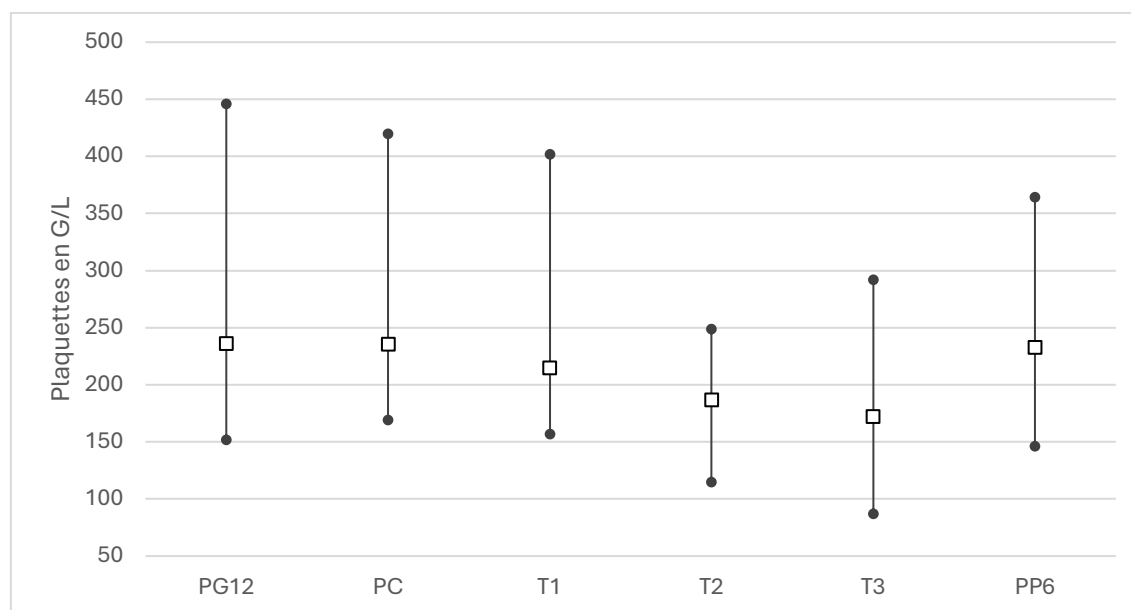


Figure 7 : Suivi du taux de plaquettes au cours de l'étude, (médiane, min-max)

PG12 : 1 an post-greffe, PC : préconception, PP6 : 6 mois post-partum.

3.6.6. Le taux résiduel du tacrolimus

Au cours de la grossesse, on note une diminution apparente du taux résiduel du tacrolimus. En effet, le taux résiduel médian était de 7,7 $\mu\text{g/L}$, lors de la période pré-conceptionnelle alors qu'il était de 5,85 $\mu\text{g/L}$ au cours du troisième trimestre. Ce dosage remonte dans le post-partum avec un taux résiduel médian de 8,1 $\mu\text{g/L}$ (Figure 8).

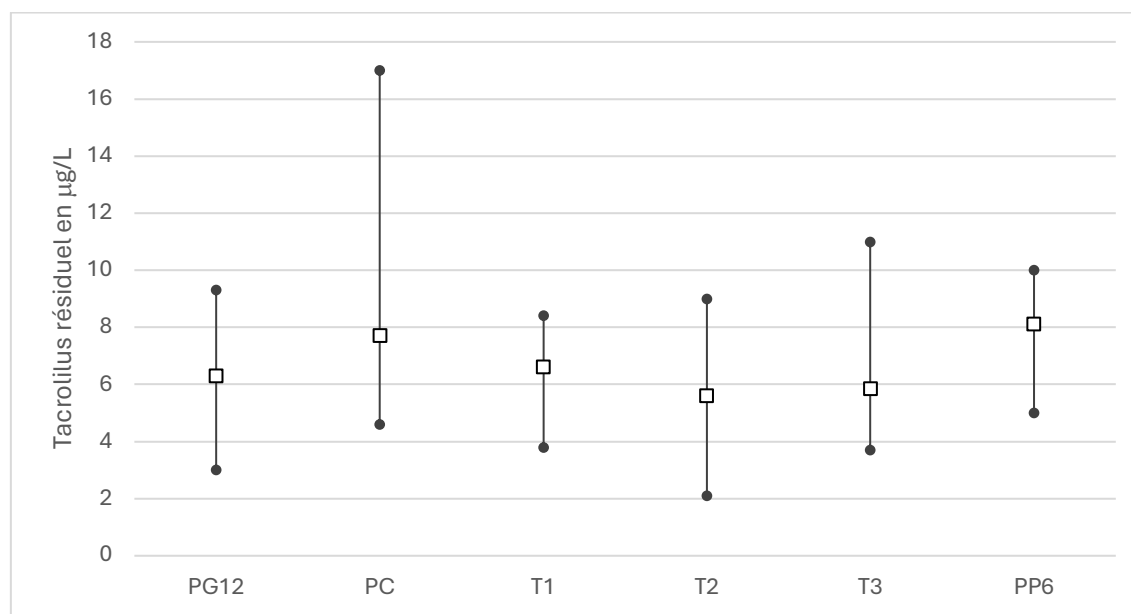


Figure 8 : Suivi du dosage du tacrolimus résiduel au cours de l'étude, (médiane, min-max)

PG12 : 1 an post-greffe, PC : préconception, PP6 : 6 mois post-partum.

3.7. Complications de la grossesse

3.7.1. Complications maternelles

a. Modalités d'accouchement

Parmi les naissances vivantes, 10 accouchements furent réalisés par césarienne, dont 8 avec un terme inférieur à 37 SA.

Parmi les 2 césariennes réalisées après terme, l'une le fût du fait d'une dystocie de démarrage sur utérus cicatriciel et l'autre à cause d'un échec de l'extraction instrumentale.

Parmi les 8 césariennes réalisées prématurément avant 37 SA :

- 4 l'ont été à cause d'une PE
- 3 à cause d'une dégradation de la fonction rénale
- 1 du fait d'une thrombose du cordon ombilical.

Trois ont été réalisées en urgence, deux pour une PE et l'autre devant une thrombose du cordon ombilical.

Une grossesse s'est compliquée d'une hémorragie du post-partum. Il s'agit d'un accouchement par voie basse à 37 SA.

b. Troubles hypertensifs de la grossesse

Sur les 23 patientes enceintes, 16 présentaient un trouble hypertensif de la grossesse :

- 10 présentaient une HTA chronique présente en amont de la grossesse
- 1 présentait une HTA gestationnelle
- 5 présentaient une PE dont 4 surajoutée à une HTA préexistante.

Parmi les grossesses avec naissance non prématurée, 7 patientes présentaient un trouble hypertensif de la grossesse dont 6 HTA chronique et 1 HTA gestationnelle.

Parmi les grossesses avec naissance prématurée, 9 patientes ont présenté un trouble hypertensif de la grossesse :

- 4 PE surajoutées
- 1 PE de novo
- 4 HTA chronique.

c. La prééclampsie

Le dépistage de la PE

Le dépistage de la PE est réalisé au CHU de Toulouse depuis octobre 2016.

L'âge gestationnel médian au dépistage de la PE était de 13 SA. Ce dernier a été réalisé chez 7 patientes parmi les 23 incluses dans notre étude. Parmi les dépistages négatifs, aucune patiente n'a présenté de PE.

Quatre de ces dépistages se sont révélés positifs et seules 2 patientes ont réellement présenté une PE avec des lésions de malperfusion vasculaire maternelle à l'examen anatomopathologique placentaire. La valeur du résultat du dépistage pour les deux patientes qui ont présenté une PE était de 1/5 et 1/10. Pour les deux patientes avec un dépistage positif et qui n'ont pas présenté de PE, la valeur était de 1/8 et 1/28. Une patiente ayant eu un dépistage positif n'a pas bénéficié d'un traitement préventif par aspirine. La valeur de ce dépistage était de 1/28. Cette patiente a accouché à 38 SA d'une petite fille de 2 860 grammes. L'autre patiente avait un risque de 1/8 de développer une PE et a bénéficié d'un traitement préventif par aspirine. Elle a donné naissance à un petit garçon de 2 980 grammes à 39 SA.

Les résultats détaillés de ce dépistage sont disponibles en annexe 2.

Le diagnostic de la PE (Tableau 14)

Le diagnostic de prééclampsie a été retenue à 5 reprises. Hormis le cas d'une PE très précoce ayant conduit à une IMG à 21 SA pour sauvetage maternel pour PE compliquée d'un HELLP syndrome, ce diagnostic avait mené constamment à une césarienne, avec un terme médian de 34,5 SA et un poids de naissance médian de 1 805 grammes, alors que chez les patientes n'ayant pas présenté de PE le terme était médian était de 36 SA avec un poids de naissance médian de 2 860 grammes. Aucune prééclampsie n'est survenue après 37 SA. Dans le groupe PE, seule 2 patientes avaient bénéficié d'un dépistage de risque de survenu de la PE en début de grossesse, celui-ci étant fortement positif avec un risque de survenu à 37 SA de 1/5 et 1/10. 3 patientes avaient reçu de l'aspirine en prévention de la PE. Dans le groupe non PE, 5 patientes ont bénéficié d'un dépistage avec une valeur médiane de 1/197. Quatorze d'entre elles ont bénéficié d'un traitement préventif par aspirine.

Toutes ces patientes étaient primigestes avec un âge à la grossesse médian de 35 ans et un délai greffe-grossesse de 3,6 ans.

Dans le groupe PE, les valeurs médianes de créatininémie sont supérieures à celles observées dans le groupe non PE. En effet, avant de débiter la grossesse, la créatininémie médiane était de 117 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe PE contre 95 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe non PE. Alors que la créatinémie chez les patientes appartenant au groupe non PE diminuait au cours en début de grossesse, celle du groupe PE augmentait, avec une valeur médiane au premier trimestre de 130,5 $\mu\text{mol/L}$ contre 87 $\mu\text{mol/L}$, une valeur au deuxième trimestre de 129 $\mu\text{mol/L}$ contre 83,5 $\mu\text{mol/L}$. Au cours du troisième trimestre, la créatininémie était de 153,5 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe PE et de 111,5 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe non PE.

La médiane du rapport maximal protéinurie/créatininurie dans le groupe PE était de 2,25 g/g avec des rapports extrêmes allant de 0,16 g/g à 20,46 g/g alors que ce rapport médian était de 0,45 g/g dans le groupe non PE, avec une valeur minimale de 0,05 g/g et une valeur maximale de 8,67 g/g.

Le taux médian de plaquettes minimales dans le groupe PE était de 117 G/L (87 G/L - 176 G/L), à savoir qu'il nous manque pour une de ces patientes le taux de plaquettes au troisième trimestre. Ce taux était supérieur dans le groupe non PE avec un taux de 175 G/L (104 G/L – 292 G/L).

Dans le groupe PE, le taux médian d'ASAT/ALAT maximal était de 27/15 UI/L avec des dosages extrêmes d'ASAT allant de 12 UI/L à 176 UI/L et d'ALAT allant de 12 UI/L à 100 UI/L. Le taux médian d'ALAT était identique entre les deux groupes. Le taux médian d'ASAT était de 27 UI/L dans le groupe PE contre 22 UI/L dans le groupe non PE. Les valeurs maximales correspondent à la grossesse s'étant soldée par une IMG pour sauvetage maternel devant une PE compliquée d'un HELPP syndrome. Dans le groupe non PE, le taux médian d'ASAT était inférieur avec une valeur de 22 UI/L.

Parmi les diagnostics de PE, le ratio des facteurs angiogéniques a été réalisé à 3 reprises avec un ratio médian de 239,93 (119,25 - 990,31). Ce ratio a été réalisé à 12 reprises chez les patientes appartenant au groupe non PE, pour un ratio médian de 6,2 (1,2 - 78,3).

L'examen anatomopathologique du placenta a constamment été réalisé chez ces patientes avec PE. Celui-ci révélait à minima une malperfusion vasculaire maternelle légère et au maximum une malperfusion vasculaire maternelle importante. Cet examen retrouve également cette anomalie chez deux patientes dont le nouveau-né est né prématurément. Pour la première, la malperfusion vasculaire maternelle était légère et correspondait à un nouveau-né né prématurément par césarienne à 35 SA devant une altération de la fonction rénale. La patiente n'avait pas bénéficié d'un dépistage de la PE au premier trimestre ni d'une prévention de cette dernière par aspirine. Le ratio maximal des facteurs angiogéniques pour cette patiente était de 78,28.

Pour la seconde, la malperfusion vasculaire maternelle était modérée et correspondait à un nouveau-né né prématurément par césarienne à 33 SA devant une altération de la fonction rénale. La patiente n'avait pas bénéficié d'un dépistage de la PE au premier trimestre mais bien d'une prévention de cette dernière par aspirine. Le ratio maximal des facteurs angiogéniques pour cette patiente était de 31,52.

A noter que la grossesse s'étant soldée par une IMG pour sauvetage maternel devant une PE compliquée d'un HELPP syndrome présentait une malperfusion vasculaire maternelle sévère. La patiente avait bénéficié d'un dépistage de la PE au premier trimestre qui était de 1/10. Elle avait bénéficié d'une prévention par aspirine. Le ratio des facteurs angiogéniques était de 990,31 avant la décision de l'IMG.

Tableau 14 : Le diagnostic de prééclampsie, (médiane, min-max)

	Population totale n = 23	PE n = 5	Non PE n = 18
Dépistage 1^{er} trimestre			
Oui	7	2	5
Non	16	3	13
Terme du dépistage, SA	13 (12-14)	13 (13-13)	13 (12-14)
Valeur du dépistage, 1/	28 (5-5000)	7.5 (5-10)	197 (8-5000)
Aspirine			
Oui	17	3	14
Non	6	2	4
Ratio sFLT1/PIGF max.	9.4 (1.2-990.3)	239.9 (119.3-990.3)	6.2 (1.2-78.3)
Terme du ratio, SA	33 (20-36)	33 (20-33)	33.5 (28-36)
Créatinémie max., µmol/L			
Préconception	96 (62-212)	117 (90-212)	95 (62-137)
1 ^{er} trimestre	88 (56-211)	130,5 (83-211)	87 (56-175)
2 ^{ème} trimestre	86 (50-243)	129 (69-243)	83,5 (50-147)
3 ^{ème} trimestre	124.5 (85-317)	153.5 (123-317)	111.5 (85-200)
Ratio P/C max., g/g	0.70 (0.05-20.46)	2.25 (0.16-20.46)	0.45 (0.05-8.67)
Plaquettes min., G/L	152 (87-199)	117 (87-176)	175 (104-292)
ASAT max., UI/L	24 (12-176)	27 (12-176)	22 (14-52)
ALAT max., UI/L	15 (6-100)	15 (12-100)	15 (6-97)
Terme de grossesse, SA	36 (21-41)	34 (21-36)	37,5 (31-41)
Poids de naissance, g	2460 (1430-3535)	1805 (1430-1990)	2860 (1610-3535)
Placenta			
Non réalisé	10	0	10
MVM absente	5	0	5
MVM légère	3	1	2
MVM modéré	3	2	1
MVM importante	2	2	0

Ratio P/C : ratio protéinurie / créatininurie, MVM : malperfusion placentaire vasculo-maternelle

3.7.2. Complications fœtales

a. Taux de naissances vivantes

Parmi les 23 grossesses incluses dans l'étude, plus de 95% se sont soldées par une naissance vivante. Effectivement, nous ne notons qu'une seule IMG du fait d'une PE précoce avec HELLP syndrome.

b. Terme

Après exclusion d'une IMG à 21 SA pour sauvetage maternel du fait d'une PE compliquée d'un HELPP syndrome, le terme médian des 22 grossesses restantes dans l'étude était de 36,5 SA. Le taux de prématurité était donc de 50%. Parmi les grossesses avec naissance prématurée, le terme médian était de 35 SA. Celui-ci était de 38 SA parmi les grossesses avec naissance non prématurées (Tableau 15).

Tableau 15 : Terme des naissances prématurées

n = 22	Terme en SA	Effectif (%)
Absence de prématurité	> 37	11 (50)
Prématurité		
Moyenne	32-36	10 (45.5)
Grande	28-31	1 (4.5)
Très grande	< 28	0

c. Poids de naissance

Le poids médian de naissance était de 2 460 grammes. Le poids minimal était de 1 430 grammes et correspondait à la naissance par césarienne d'une petite fille à 36 SA. Le poids maximal était de 3 535 grammes et correspondait à la naissance par voie basse d'un petit garçon à 39 SA.

Le poids médian parmi les nouveau-nés prématurés était de 1 857,5 grammes alors qu'il était de 2 994 grammes chez les non prématurés.

A noter que nous ne disposons pas du poids de naissance pour une petite fille née prématurée au terme de 36 SA.

Pour cette analyse, nous avons exclu la grossesse s'étant soldée par une IMG à 21 SA, la grossesse dont le poids de naissance nous était inconnu, et une grossesse s'étant terminée par une césarienne à 31 SA pour thrombose du cordon ombilical puisque la courbe INTERGROWTH-21 n'intègre que les termes supérieurs à 33 SA.

Le nouveau-né PAG parmi les grossesses non prématurées correspondait à la naissance d'une petite fille de 2 460 grammes née à 38 SA par voie basse. L'échographie fœtale retrouvait un infléchissement de la croissance avec une estimation du poids fœtal au 2^{ème} percentile. Le doppler ombilical était normal et l'examen anatomopathologique du placenta retrouvait un placenta mature hypotrophe sans lésion villositaire significative.

Les nouveau-nés PAG parmi les grossesses prématurées correspondaient à deux grossesses compliquées de PE et deux grossesses compliquées d'altération de la fonction rénale (Tableau 16).

Tableau 16 : Prématurité et PAG

n = 20	Nouveau-nés PAG (%)	Nouveau-nés non PAG (%)
Terme ≥ 37 SA	1/11 (9.1)	10/11 (90.9)
Terme < 37 SA	4/9 (44.4)	5/9 (55.6)

d. Score d'APGAR à 1 et 5 minutes

Dans les comptes-rendus à notre disposition, nombreuses sont les données manquantes concernant le score d'APGAR à 1 et 5 minutes pour les grossesses avec naissance non prématurée puisque nous ne disposons du résultat (10/10) que pour deux nouveau-nés.

En revanche, pour les grossesses avec naissance prématurée nous disposons de tous les résultats à l'exception de deux grossesses dont l'IMG pour sauvetage maternel. Les scores d'APGAR à 1 et 5 minutes étaient de 9/10.

e. Malformations

Un nouveau-né a présenté une malformation de type fente labio-palatine. Le diagnostic prénatal non invasif était normal et l'amniocentèse également.

A noter qu'une patiente a été exclue de l'étude du fait d'une grossesse démarrée sous mycophénolate. Ce dernier avait été remplacé par de l'azathioprine à la 12^{ème} SA. Cette grossesse s'était soldée par une MFIU à 25 SA et a été marquée par une dégradation

majeure de la fonction rénale. La patiente a par la suite été réinscrite sur liste d'attente pour une nouvelle greffe.

3.8. Comparaisons biocliniques des grossesses avec naissances prématurées ou non (PTB vs NPTB)

La prématurité étant définie comme une naissance vivante avant 37 SA, nous avons séparés notre population en deux groupes, les grossesses dont le terme avait lieu avant 37 SA (PTB = naissances prématurées) et les grossesses dont le terme était supérieur à 37 SA (NPTB = grossesses non prématurées).

Après exclusion d'une grossesse avec IMG à 21 SA pour PE compliquée d'un HELLP syndrome, notre population se résumait à 22 grossesses, 50% de ces grossesses étaient prématurées.

3.8.1. Données relatives à l'ante-partum

L'âge médian à la greffe était de 26,4 ans (18,9 - 32,1) dans le groupe PTB contre 30,6 ans (18,6 - 39,7) dans le groupe NPTB. Il n'existe pas de différences significatives mais il semble que les patientes qui accouchent prématurément sont greffées de manière plus précoce.

Nous ne retrouvons pas de différence significative concernant les indications de greffe entre les deux groupes (Tableau 17).

3.8.2. Données relatives à la grossesse

Les patientes du groupe NPTB évoquaient plus rapidement un souhait de grossesse, entraînant un switch de traitements immunosuppresseurs après accord des néphrologues et obstétriciens plus tôt après la greffe (1,8 ans) que les femmes appartenant au groupe PTB (3,5 ans). Toutefois, cette différence n'est pas significative. Nous ne disposons pas de la date de changement de traitements immunosuppresseurs pour deux patientes qui appartiennent chacune à un groupe différent.

Une fois le traitement immunosuppresseur modifié pour être en adéquation avec la survenue d'une grossesse, les femmes mettent autant de temps à concevoir dans les deux groupes.

Le délai médian greffe-grossesse est plus important dans le groupe PTB que dans le groupe NPTB puisqu'il est respectivement de 4,0 ans contre 2,7 ans.

Cependant, les femmes du groupes NPTB sont plus âgées lors de la grossesse, l'âge médian étant de 33,4 ans contre 31,2 ans dans le groupe PTB.

La moitié des grossesses se soldent par une naissance prématurée. Dans le groupe PTB, le terme médian est de 35 SA (31 SA - 36 SA) contre 38 SA (37 SA - 41 SA) dans le groupe NPTB.

Dans la population totale de l'étude, il n'y a pas de différence concernant les modalités d'accouchement. Cependant, il y a significativement plus d'accouchements par césarienne que par voie basse dans le groupe PTB.

Le poids de naissance est significativement inférieur dans les grossesses avec issues prématurées. En effet, le poids médian était de 1 827,5 grammes dans le groupe PTB contre 3 000 grammes dans le groupe NPTB. Nous ne disposons pas du poids de naissance pour un enfant né à 36 SA par voie basse.

Le taux de nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel est de 44,4% dans le groupe PTB alors qu'il est de 9,1% dans le groupe NPTB. 55.6% des nouveau-nés étaient non PAG dans le groupe PTB. Ce résultat est sous réserve de l'absence de données pour le nouveau-né dont nous ne disposons pas du poids de naissance et d'un autre dont le poids de naissance à 31 SA ne peut être reporté dans la courbe INTERGROWTH-21.

Dans la population totale, nous retrouvons majoritairement des patientes qui présentent des troubles hypertensifs de la grossesse puisque c'est le cas chez environ 70% d'entre-elles. Cependant, nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes.

En revanche, alors qu'aucune patiente du groupe NPTB n'a présenté de PE à la différence de 4 patientes appartenant au groupe PTB, soit environ 40%. Toutefois, cette différence n'est pas significative.

La présence d'anomalies échographiques est significative plus fréquentes dans le groupe PTB. En effet, nous retrouvons un doppler pathologique dans plus de 70% des cas.

Il n'y pas de différence significative concernant l'APGAR à 1 et 5 minutes entre les deux groupes.

Dans la population totale, l'aspirine, en prévention de la survenue de la PE, a été largement prescrite puisque plus de 70% des patientes en ont bénéficié. Plus de 80% des patientes en ont bénéficié dans le groupe NPTB contre environ 60% dans le groupe PTB (Tableau 17).

Tableau 17 : Comparaison des grossesses avec naissances non prématurées (NPTB) vs naissances prématurées (PTB)

	Population totale n = 22	NPTB n = 11	PTB n = 11	p
Age à la greffe, ans				
Effectif	22	11	11	.077
Moyenne (SD)	28.61 (5.34)	30.62 (5.95)	26.61 (3.96)	
Médiane	28.30	30.60	26.40	
IQR	[25.70;32.10]	[27.10;35.60]	[24.70;30.20]	
Min - Max	18.60 - 39.70	18.60 - 39.70	18.90 - 32.10	
Indication à la greffe, n (%)				.636*
Glomérulaire	11 (50.0)	6 (54.5)	5 (45.5)	
Vasculaire	2 (9.1)	1 (9.1)	1 (9.1)	
Tubulo-interstitielle	3 (13.6)	1 (9.1)	2 (18.2)	
Uropathie	4 (18.2)	1 (9.1)	3 (27.3)	
Autres	2 (9.1)	2 (18.2)	0 (0.0)	
Age à la grossesse, ans				
Effectif	22	11	11	.202
Moyenne (SD)	32.76 (4.48)	34.00 (4.92)	31.53 (3.82)	
Médiane	31.60	33.40	31.20	
IQR	[29.40;35.70]	[29.40;39.10]	[29.20;35.50]	
Min - Max	25.60 - 41.90	28.90 - 41.90	25.60 - 38.40	

Délai greffe-switch, ans				
Effectif	20	10	10	
Moyenne (SD)	4.29 (3.94)	4.07 (4.92)	4.50 (2.89)	
Médiane	2.51	1.80	3.46	
IQR	[1.71;6.24]	[1.14;4.38]	[2.27;6.50]	.173
Min - Max	0.53 - 15.71	0.53 - 15.71	1.31 - 10.10	
Délai greffe-grossesse, ans				
Effectif	22	11	11	
Moyenne (SD)	4.16 (2.69)	3.39 (2.58)	4.94 (2.68)	.183
Médiane	3.35	2.70	4.00	
IQR	[2.30;4.80]	[1.90;4.40]	[2.80;6.90]	
Min - Max	1.30 - 10.40	1.30 - 10.40	1.80 - 10.30	
Délai switch-grossesse, ans				
Effectif	20	10	10	
Moyenne (SD)	0.62 (0.53)	0.69 (0.65)	0.54 (0.40)	
Médiane	0.45	0.60	0.45	
IQR	[0.20;0.88]	[0.15;0.92]	[0.25;0.56]	1
Min - Max	0.02 - 1.80	0.02 - 1.80	0.10 - 1.44	
Aspirine, n (%)				.635*
Oui	16 (72.7)	9 (81.8)	7 (63.6)	
Non	6 (27.3)	2 (18.2)	4 (36.4)	
HTA, n (%)				1*
Oui	15 (68.2)	7 (63.6)	8 (72.7)	
Non	7 (31.8)	4 (36.4)	3 (27.3)	
Prééclampsie, n (%)				.090*
Oui	4 (18.2)	0 (0.0)	4 (36.4)	
Non	18 (81.8)	11 (100.0)	7 (63.6)	
Anomalies écho. T3, n (%)				.040*
Oui	6 (40.0)	1 (12.5)	5 (71.4)	
Non	9 (60.0)	7 (87.5)	2 (28.6)	

Terme, SA				
Effectif	22	11	11	
Moyenne (SD)	36.36 (2.44)	38.36 (1.12)	34.36 (1.57)	<.0001
Médiane	36.50	38.00	35.00	
IQR	[35;38]	[38;39]	[33;36]	
Min - Max	31 - 41	37 - 41	31 - 36	
Accouchement, n (%)				.033
Voie basse	11 (50.0)	8 (72.7)	3 (27.3)	
Césarienne	11 (50.0)	3 (27.3)	8 (72.7)	
Sexe, n (%)				.391
Garçon	10 (45.5)	6 (54.5)	4 (36.4)	
Fille	12 (54.5)	5 (45.5)	7 (63.6)	
Poids de naissance, g				
Effectif	21	11	10	
Moyenne (SD)	2452.86(638.97)	2994.09 (280.15)	1857.50 (261.19)	<.0001
Médiane	2460	3000	1827.50	
IQR	[1860;3000]	[2860;3130]	[1750;1990]	
Min - Max	1430 - 3535	2460 - 3535	1430 - 2400	
PAG, n (%)				.127*
Oui	5 (25.0)	1 (9.1)	4 (44.4)	
Non	15 (75.0)	10 (90.9)	5 (55.6)	

APGAR 1min				
Effectif	12	2	10	
Moyenne (SD)	8.50 (1.88)	10 (0.00)	8.20 (1.93)	.233
Médiane	9	10.00	9.00	
IQR	[7,5;10]	[10;10]	[7;10]	
Min - Max	5 - 10	10 - 10	5 - 10	
APGAR 5min				
Effectif	12	2	10	
Moyenne (SD)	9.33 (1.07)	10.00 (0.00)	9.20 (1.14)	.360
Médiane	10	10	10	
IQR	[8.50;10]	[10;10]	[8;10]	
Min - Max	7 - 10	10 - 10	7 - 10	
Anatomopathologie, n (%)				.210*
NF	10 (45.5)	7 (63.6)	3 (27.3)	
Absence MVM	5 (22.7)	3 (27.3)	2 (18.2)	
MVM légère	3 (13.6)	1 (9.1)	2 (18.2)	
MVM modérée	3 (13.6)	0 (0.0)	3 (27.3)	
MVM importante	1 (4.5)	0 (0.0)	1 (9.1)	
Grossesse ultérieure, n (%)				.310*
Oui	5 (22.7)	1 (9.1)	4 (36.4)	
Non	17 (77.3)	10 (90.9)	7 (63.6)	

Moyenne (SD) : moyenne (écart-type), IQR: intervalle interquartile (p25-p75), min - max: minimum – maximum, PTB : naissances prématurées, NPTB : naissances non prématurées, PAG : petit pour l'âge gestationnel, MVM : malperfusion vasculo-maternelle, * : analyse de données qualitatives effectuées grâce au test de Fisher.

3.8.3. Comparaisons des variables biologiques

Pour cette comparaison, nous avons sélectionné les résultats des dosages réalisés lors de la consultation de suivi à 1 an post-greffe, la dernière consultation avant la grossesse et la consultation au 6^{ème} mois dans le post-partum.

Nous avons comparé ces paramètres à chaque trimestre de la grossesse.

Lorsque la patiente avait bénéficié d'un seul dosage par trimestre, nous avons sélectionné cette valeur. Lorsqu'elle en avait bénéficié de plusieurs, nous avons calculé la valeur médiane de ces dosages.

a. La créatininémie

Nous avons réalisé une comparaison longitudinale des valeurs de créatininémie plasmatique entre les groupes PTB et NPTB, allant de la consultation 1 an après la greffe jusqu'au post-partum.

Un an après la greffe, la créatinine plasmatique n'est pas significativement différente avec des valeurs de 81 $\mu\text{mol/L}$ pour le groupe NPTB contre 85 $\mu\text{mol/L}$ dans le groupe PTB.

Avant la grossesse, la créatininémie sanguine dans le groupe PTB est plus importante que dans le groupe NPTB. En effet celle-ci est de 108 $\mu\text{mol/L}$ (68 $\mu\text{mol/L}$ - 212 $\mu\text{mol/L}$) contre 86,5 $\mu\text{mol/L}$ (62 $\mu\text{mol/L}$ - 112 $\mu\text{mol/L}$). Cette différence n'est pas statistiquement significative mais elle commence à diverger en tendance (p proche de 0,05).

Alors que la créatininémie médiane diminue chez les femmes appartenant au groupe NPTB, puisqu'elle passe de 87 $\mu\text{mol/L}$ au premier trimestre, à 72 $\mu\text{mol/L}$ au deuxième avant de remonter au troisième trimestre avec une valeur de 101 $\mu\text{mol/L}$, cette dernière augmente constamment tout au long de la grossesse dans le groupe PTB avec une valeur au premier trimestre de 100 $\mu\text{mol/L}$, puis de 104 $\mu\text{mol/L}$ au deuxième trimestre et enfin 166 $\mu\text{mol/L}$ au troisième trimestre. A partir du premier trimestre, cette différence de créatininémie s'accroît tout au long de la grossesse de manière significative ($p = 0,034$) (Figure 9 et Tableau 18).

Cette différence se poursuit dans le post-partum. Les patientes ayant accouché à terme ont une créatininémie à 6 mois dans le post-partum qui est revenue au niveau pré-conceptionnel. Cependant, pour les patientes ayant accouché prématurément, la créatininémie à 6 mois dans le post-partum (127,5 $\mu\text{mol/L}$) est significativement supérieure ($p = 0,016$) à celle d'avant grossesse (95 $\mu\text{mol/L}$) (Figure 9 et Tableau 19).

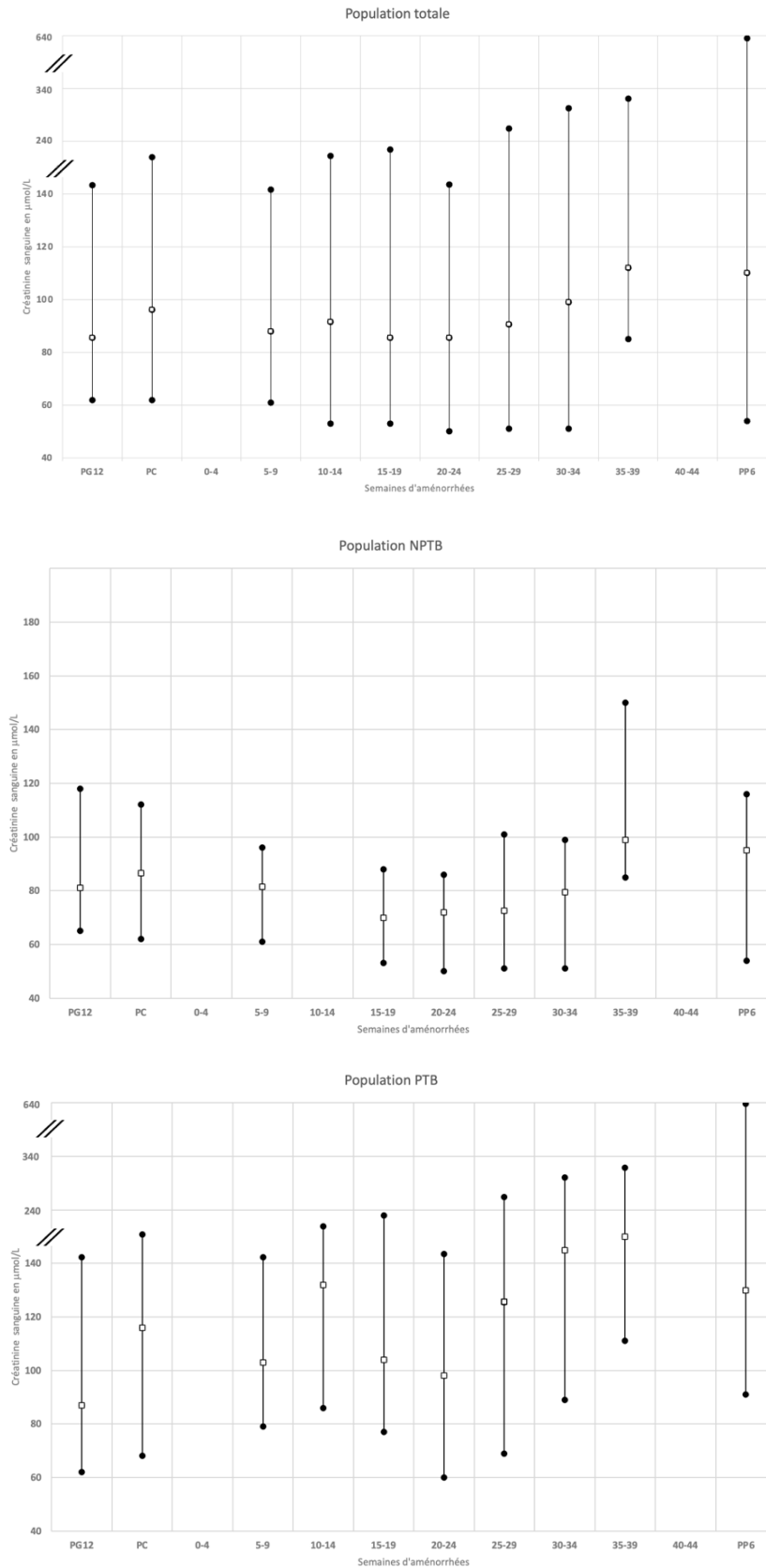


Figure 9 : Comparaison de la créatininémie plasmatique, médiane (min-max)

PG12 : 1 an post-greffe, PC : préconception, PP6 : 6 mois post-partum, NPTB : naissances non prématurées, PTB : naissances prématurées.

Tableau 18 : Comparaison de l'évolution de la créatininémie plasmatique ($\mu\text{mol/L}$) entre les groupes PTB et NPTB

Période	NPTB	PTB	p
1 an post-greffe			
n / manquants	11/0	11/1	
Médiane	81	85.5	0.686
IQR	76 - 100	71 - 97	
Pré-conceptionnelle			
n / manquants	11/3	11/3	
Médiane	86.5	108	0.085
IQR	74 - 88	93 - 127	
1^{er} trimestre			
n / manquants	11/2	11/2	
Médiane	87	100	0.034
IQR	68.5 – 89.5	83 – 152.5	
2^{ème} trimestre			
n / manquants	11/2	11/0	
Médiane	72	104	0.011
IQR	54.75 – 82.25	81.75 - 141	
3^{ème} trimestre			
n / manquants	11/0	11/0	
Médiane	101	166	0.005
IQR	93.75 – 112.25	132 – 180.5	
6 mois post-partum			
n / manquants	11/0	11/1	
Médiane	95	127.5	0.003
IQR	67.60 – 109.25	110 - 175	

N : effectif, IQR : intervalle interquartile (p25-p75), PTB : naissances prématurées, NPTB : naissances non prématurées. La comparaison est réalisée par le test de Mann-Whitney ou t de Student en fonction des conditions de normalité et d'égalité des variances.

Tableau 19 : Comparaison des créatininémies plasmatiques ($\mu\text{mol/L}$) avant et après grossesse entre les groupes PTB et NPTB

	Créatininémie pré-conceptionnelle	Créatininémie post-partum	p
Groupe NPTB			
n / manquants	11/0	11/0	
Médiane	81	95	0.767
IQR	76 - 100	(67.75 – 109.25)	
Groupe PTB			
n / manquants	11/3	11/3	
Médiane	108	120.5	0.016
IQR	93 - 127	108.5 – 152.5	

N : effectif, IQR : intervalle interquartile (p25-p75), PTB : naissances prématurées, NPTB : naissances non prématurées. La comparaison est réalisée par le test de Mann-Whitney ou t de Student en fonction des conditions de normalité et d'égalité des variances sur des données appariées.

Il découle des résultats précédents que les trajectoires de la créatininémie lors de la période pré-conceptionnelle, pendant et après la grossesse diffèrent significativement entre les groupes PTB et NPTB.

b. Le rapport protéinurie/créatininurie

Principalement dosé au troisième trimestre, ce rapport est plus important dans le groupe PTB avec une valeur médiane de 0,39 g/g (0,09 g/g - 25,05 g/g) contre 0,29 g/g (0,06 g/g - 12,41 g/g).

c. L'hémoglobine

Le taux d'hémoglobine est constamment supérieur dans le groupe NPTB par rapport au groupe PTB, que ce soit en pré-conceptionnel, lors de la grossesse ou 6 mois après l'accouchement. En effet, avant la grossesse, l'hémoglobine médiane est de 13,4 g/dL (11,2 g/dL - 17,4 g/dL) dans le groupe NPTB alors qu'elle est de 12,9 g/dL (10,6 g/dL - 16,4 g/dL) dans le groupe PTB. Lors de la grossesse, la différence la plus importante se situe au cours du deuxième trimestre où l'hémoglobine est supérieure d'environ un point dans le groupe NPTB. Cette différence se retrouve également dans le post-partum où, 6 mois après l'accouchement l'hémoglobine médiane est de 13,2 g/dL (11,9g /dL - 14,5 g/dL) dans le groupe NPTB contre 11,9 g/dL (9,3 g/dL - 12,9 g/dL) dans le groupe PTB (Figure 10).

d. Le taux de plaquettes

Le taux de plaquettes connaît une évolution similaire à celle de l'hémoglobine. En effet, avant la grossesse, le taux de plaquettes médian est de 347 G/L (169 G/L - 404 G/L) dans le groupe NPTB alors qu'il est de 208 G/L (190 G/L - 420 G/L) dans le groupe PTB. Lors de la grossesse, la différence la plus importante se situe au cours du deuxième trimestre où le taux de plaquettes médian du groupe NPTB est de 219 G/L (178 G/L - 249 G/L) contre 163,5 G/L (115 G/L - 231 G/L) dans le groupe PTB.

Dans le post-partum, le taux de plaquettes semble similaire entre les deux groupes (Figure 10).

e. Le tacrolimus

Nous n'observons pas de franche différence entre les groupes concernant le dosage de l'activité résiduelle du tacrolimus. Celui-ci diminue lors de la grossesse avec des dosages médian, pour le groupe NPTB et PTB, respectivement de 6,9 µg/L et 5,82 µg/L au premier trimestre, 5,6 µg/L dans les deux groupes au deuxième trimestre et 5,85 µg/L et 6,63 µg/L au troisième trimestre.

Dans le post-partum, ce dosage est plus important dans le groupe PTB avec une valeur de 8,9 µg/L (7,2 µg/L - 10 µg/L) alors qu'il est de 6,9 µg/L (5 µg/L - 9 µg/L) dans le groupe NPTB (Figure 10).

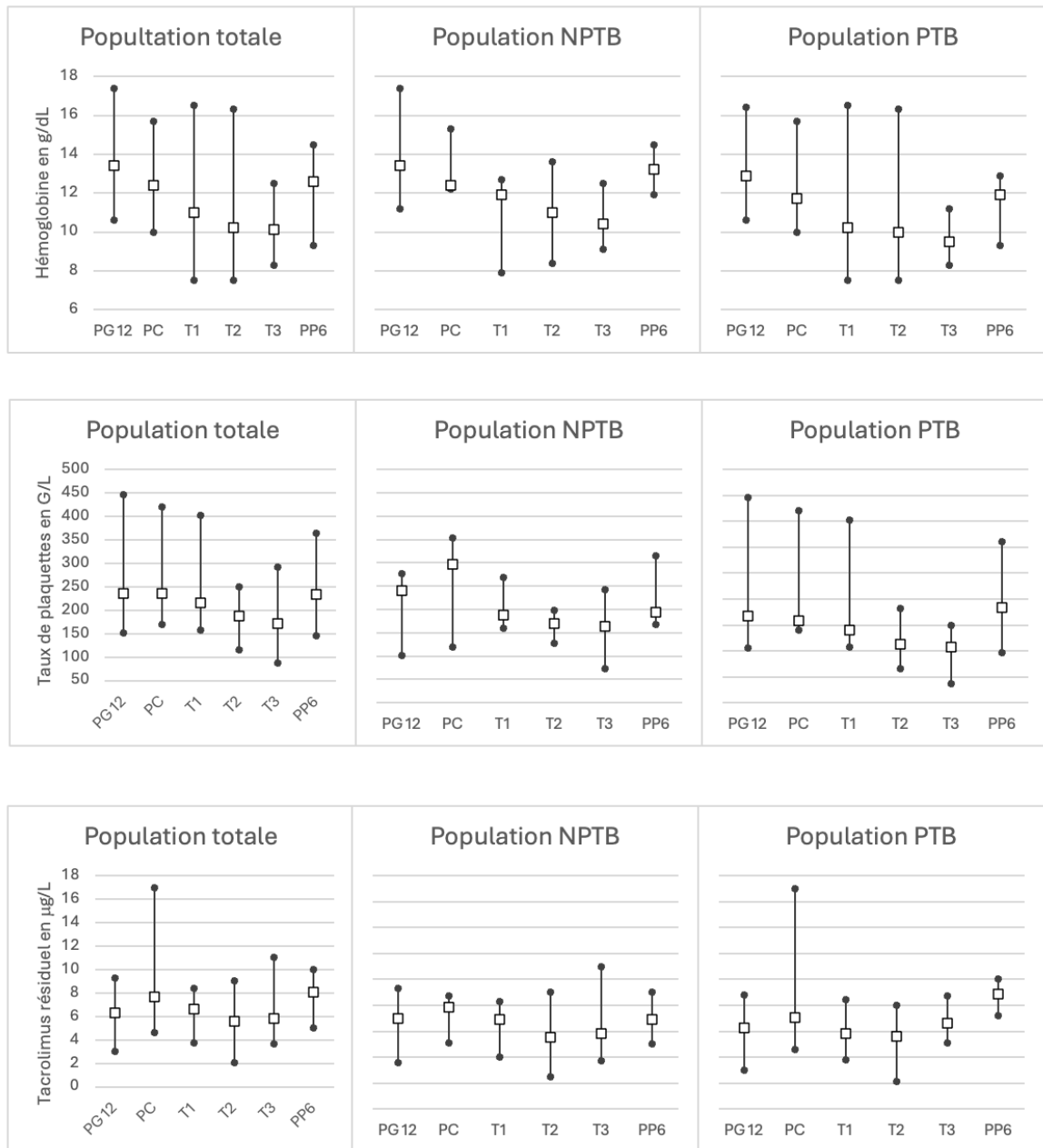


Figure 10 : Comparaison des variables biologiques, médiane (min-max)

PG12 : 1 an post-greffe, PC : préconception, PP6 : 6 mois post-partum, NPTB : naissances non prématurées, PTB : naissances prématurées.

Pour ces précédents paramètres biologiques, les comparaisons statistiques n'ont pas pu être réalisées en raison d'effectifs trop réduits ou n'ont pas montré de différences significatives entre les deux groupes à l'exception notable du taux de plaquettes significativement plus bas au T3 dans le groupe à naissance prématurée (157 G/L versus 206, $p = 0.015$).

VI. Discussion

1. Les profils types en fonction des issues de grossesse

Afin de dessiner plusieurs profils types en fonction des issues de grossesses, nous pouvons définir 3 populations distinctes :

- les patientes qui ont pu mener leur grossesse à terme
- les patientes ayant présenté un accouchement prématuré pour PE
- les patientes ayant présenté un accouchement prématuré pour une autre cause.

Les patientes accouchant à terme ont un délai greffe – grossesse inférieur aux autres patientes. Cela peut être expliqué par le fait que le feu vert pour la grossesse leur est donné plus rapidement, du fait d'un équilibre plus simple des traitements immunosuppresseurs ou d'une parfaite adaptation du greffon rénale. Ces patientes bénéficient de valeurs de créatininémie avant la grossesse qui sont en accord avec les recommandations actuelles permettant d'envisager une conception puisque la valeur médiane est de 86,5 $\mu\text{mol/L}$. Au cours de la grossesse, cette créatininémie décrit une tendance similaire à ce qui est observé dans les grossesses chez des patientes non greffées, avec une diminution lors du premier et du deuxième trimestres, avant une remontée en fin de grossesse. Il en est de même pour les valeurs d'hémoglobine et du taux de plaquettes. Le ratio protéinurie/créatininurie lui, augmente au cours de la grossesse mais reste inférieur à 0,3 g/g (Tableau 20 et 21).

Certaines patientes accouchent prématurément, d'une autre cause qu'une PE, que ce soit pour une dégradation de la fonction rénale ou pour une cause obstétricale. Elles présentent une valeur antérieure à la grossesse de créatininémie supérieure à celle retrouvée chez les patientes appartenant au groupe NPTB. Cependant, ce dosage évolue de manière assez similaire aux patientes du groupe NPTB, avec une diminution lors du premier et du deuxième trimestres, avant une franche augmentation en fin de grossesse. L'hémoglobine et le taux de plaquettes suivent également cette cinétique. Concernant le ratio protéinurie/créatininurie, celui-ci est similaire au deuxième trimestre mais se retrouve augmenté en fin de grossesse, pouvant traduire une difficulté du greffon à s'adapter à la grossesse jusqu'à son terme. Cinq patientes appartenant à ce groupe ont présenté un accouchement prématuré du fait d'une dégradation de la fonction rénale en fin de grossesse. Dans cette population, l'utilisation des facteurs angiogéniques, avec leur excellente VPN représente un atout de choix pour les cliniciens afin d'écarter le diagnostic de PE (Tableau 20 et 21).

Avant même la conception, les patientes qui vont présenter une PE ont une créatininémie importante. Lors de la grossesse, cette valeur médiane ne cesse d'augmenter et ne connaît pas cette diminution que nous retrouvons dans les deux autres groupes de patientes. Leur dosage d'hémoglobine n'évolue que très peu pendant la grossesse. Les plaquettes diminuent de manière très importante, en particulier au deuxième trimestre. Le ratio protéinurie/créatininurie lui est très important, et ce dès le deuxième trimestre (Tableau 20 et 21).

Tableau 20 : Données démographiques, cliniques et anatomopathologiques en fonction des issues de grossesse, médiane (min-max)

	NPTB n = 11	PTB hors PE n = 7	PTB pour PE n = 5
Age à la greffe, ans	30.6 (18.6-39.7)	26.2 (18.9-28.6)	30.3 (25.7-33.1)
Délai, ans			
Greffe - grossesse	2.7 (1.3-10.4)	4 (2.5-10.3)	3.6 (1.8-8.2)
Switch - grossesse	0.6 (0.01-1.8)	0.4 (0.2-1.4)	0.6 (0.1-0.7)
Age à la grossesse, ans	33.4 (28.9-41.9)	29.4 (25.6-35.5)	35 (32-38.4)
Aspirine, oui	9	5	3
Terme de naissance, SA	38 (37-41)	35 (31-36)	34 (21-36)
Poids de naissance, g	3000 (2460-3535)	1872.5 (1610-2400)	1805 (1430-1990)
Placenta			
Non réalisé	7	3	0
MVM absente	3	2	0
MVM légère	1	1	1
MVM modéré	0	1	2
MVM importante	0	0	2

NPTB : naissances non prématurées, PTB : naissances prématurées, MVM : malperfusion vasculo-maternelle

Tableau 21 : Données biologiques en fonction des issus de grossesse, médiane (min-max)

	NPTB n = 11	PTB hors PE n = 7	PTB pour PE n = 5
Créatinémie max., µmol/L			
Préconception	86.5 (62-112)	108 (68-137)	117 (90-212)
1 ^{er} trimestre	87 (56-96)	93 (75-175)	130.5 (83-211)
2 ^{ème} trimestre	72 (50-91)	104 (79-147)	129 (69-234)
3 ^{ème} trimestre	101 (85-177)	166 (90-200)	153.5 (123-317)
Post-partum + 6 mois	95 (54-116)	136 (91-349)	125 (107-618)
Ratio P/C max., g/g			
2 ^{ème} trimestre	0.09 (0.06-0.21)	0.08 (0.06-1.25)	3.60 (2.25-4.94)
3 ^{ème} trimestre	0.26 (0.04-6.54)	0.53 (0.12-8.67)	4.11 (0.16-20.46)
Hb max., g/dL			
Préconception	12.4 (12.2-15.3)	11.7 (10-13)	10.6 (10-15.7)
1 ^{er} trimestre	11.9 (7.9-12.7)	10.2 (7.5-14.3)	10.9 (9.4-16.5)
2 ^{ème} trimestre	11 (8.4-13.6)	9.7 (7.5-11.4)	11.4 (10.2-16.3)
3 ^{ème} trimestre	10.4 (9.1-12.5)	9.2 (8.3-10.7)	10 (8.3-11.2)
Post-partum + 6 mois	13.2 (11.9-14.5)	11 (9.3-12.9)	12.6 (10.3-12.6)
Plaquettes min., G/L			
Préconception	347 (169-404)	207 (190-226)	235 (208-420)
1 ^{er} trimestre	237 (210-318)	189.5 (157-223)	287.5 (173-402)
2 ^{ème} trimestre	219 (178-249)	182 (134-231)	129.5 (115-144)
3 ^{ème} trimestre	213 (123-292)	165 (104-199)	94 (87-140)
Post-partum + 6 mois	244 (218-364)	239 (218-288)	159 (146-360)

NPTB : naissances non prématurées, PTB : naissances prématurées, PE : prééclampsie, ratio P/C : rapport protéinurie / créatininurie, Hb : hémoglobine

2. Comparaison des issues résultats avec les données de la littérature

Nous avons comparé les résultats de notre étude avec les données recueillies lors d'études monocentriques antérieures (66–68), mais également avec les résultats de cohortes nationales (69,70) ainsi qu'avec des métaanalyses (47,71). Les tableaux des résultats de cette comparaison est disponible en annexe 3.

Contrairement à la nôtre, toutes ces études traitent l'ensemble des grossesses après une transplantation rénale. Or, nous avons seulement traité la première grossesse après la greffe, afin de s'affranchir d'une éventuelle influence des grossesses répétées sur le greffon. Cela peut se traduire par des effectifs différents malgré un temps de recueil des données similaires. A titre d'exemple, une étude toulousaine antérieure soutenue par le Dr. Klauss Basili (67) et une étude grenobloise soumise par le Dr. Cerba (66) ont toutes deux des effectifs de 48 grossesses pour une période de recueil de données allant respectivement de 2003 à 2013 et de 2005 à 2017.

Nous retrouvons un âge à la grossesse médian de 32 ans comme c'est le cas dans la littérature, tant pour l'étude toulousaine (67), que pour la métaanalyse de Deshpande et al. (47).

Le délai médian greffe-grossesse est de 3,3 ans dans notre étude. Ce délai est plus faible dans notre étude par rapport à une l'étude clermontoise (68) ou grenobloise (66). Cependant, nos résultats sont plus en accord avec ceux des métaanalyses, en particulier celle de Deshpande et al. (47).

Le terme médian dans notre étude est de 36 SA. Correspondant à une prématurité, ce résultat est cohérent avec les résultats d'analyses de plus grande envergure, comme la cohorte anglaise qui retrouve également un terme de 36 SA. La métaanalyse de Shah (71), quant à elle retrouve un terme encore inférieur à 34,9 SA.

Le taux de prématurité et PE sont élevés dans notre étude, bien plus que dans la population générale. Ces résultats sont confortés par l'étude de Clermont-Ferrand (68) qui retrouve un taux de prématurité à 50% et un taux de PE à 27,5%.

Cependant, le diagnostic de PE est un diagnostic difficile chez une femme atteinte d'une pathologie rénale comme c'est le cas dans notre étude. En effet, les critères ISSHP sont clairs et plus facilement applicables chez une patiente sans antécédent particulier. Or, dans notre étude, nombreuses sont les femmes qui présentent une hypertension artérielle ou une protéinurie, du fait de leur pathologie rénale, et non à cause d'une PE. Cela montre tout l'intérêt du dosage des facteurs angiogéniques tels que PlGF et sFlt1 qui peut être une aide au diagnostic.

Dans notre étude, nous retrouvons un taux de césarienne d'environ 50%. Si ce taux est variable selon les études, il reste élevé, bien que l'accouchement par voie basse doive être privilégié.

Les nouveau-nés de femmes transplantées rénales sont de plus faible poids à la naissance que dans la population générale. En effet, nous retrouvons un poids médian de 2 460 grammes, poids similaire aux nouveau-nés de la cohorte hollandaise (69) ou encore de la méta-analyse de Shah et al. (71) qui retrouvent respectivement un poids de naissance de 2 383 grammes et 2 470 grammes.

Le nombre de patientes ayant bénéficié d'une prophylaxie par aspirine diffère selon les études puisque nous retrouvons un taux de prophylaxie d'environ 74% contre 25% dans l'étude grenobloise (66) ou 56% dans les études clermontoises (68) et toulousaines (67).

3. La fertilité de la femme transplantée rénale

En France, le délai moyen pour obtenir une grossesse est d'environ 7 mois. Ce délai est de 8 mois lorsque l'âge de la mère est de 35 ans et de 1 an à l'âge de 40 ans (72). Comme nous avons pu le voir dans le tableau 10, à la suite d'une transplantation rénale, les femmes retrouvent une fertilité similaire à celle observée dans la population générale.

4. L'importance de la créatininémie plasmatique pré-grossesse

Nous avons montré que la créatinémie pré-conceptionnelle était plus importante dans le groupe PTB que dans le groupe NPTB. En effet, le dosage médian était respectivement de 108 $\mu\text{mol/L}$ et de 85,5 $\mu\text{mol/L}$. Ce dosage médian était de 106,5 $\mu\text{mol/L}$ chez les patientes ayant présenté une PE. Nous pouvons donc supposer que cette valeur influe directement sur l'issue de grossesse. C'est ce qu'a montré, en analyse multivariée l'étude norvégienne de Majak et al. (73).

Un taux élevé de créatinine sanguine (125 $\mu\text{mol/L}$) en début de grossesse a été identifié comme un facteur pronostic de prééclampsie. Les études n'ont pas montré d'augmentation du risque de perte de greffon chez les femmes enceintes après une transplantation rénale (74,75) sous réserve du suivi post-grossesse qui est le plus souvent court.

5. Le diagnostic de la PE et l'apport des facteurs angiogéniques

Il existe un lien entre la survenue d'une PE chez les patientes transplantées rénales et l'âge maternel avancé, le diabète, l'hypertension et la durée d'exposition aux immunosuppresseurs (76). Cependant, les études montrent également que les femmes non transplantées rénales mais dans un stade d'insuffisance rénale terminale présentent également un risque accru de survenue de la PE (77), montrant que la maladie joue un rôle crucial dans le développement des complications de la grossesse.

Nous avons observé un taux de PE précoce, c'est-à-dire avant 37 SA, élevé. Des études montrent que ces PE sont associées à de plus graves issues de grossesse et à un pronostic défavorable, en particulier pour le nouveau-né (78).

Lors d'une grossesse normale et sans complications, les taux de sFlt-1 sont stables pendant la grossesse avec une augmentation au troisième trimestre. Cette augmentation correspond à la diminution en fin de gestation du taux de PlGF libre au cours d'une grossesse normale (79). Au cours du deuxième trimestre, les concentrations de PlGF sont élevées et les concentrations de sFlt-1 faibles, créant un état proangiogénique.

Chez les femmes atteintes de prééclampsie, sFlt-1 semble augmenter plus tôt au cours de la gestation.

Les altérations des taux de sFlt-1 et de PlGF semblaient être plus importantes chez les femmes présentant une prééclampsie précoce et chez les femmes atteintes de prééclampsie qui ont accouché d'un nourrisson petit pour l'âge gestationnel, ce qui suggère qu'une angiogenèse défectueuse pourrait être particulièrement importante dans ces cas (79,80).

La société italienne de néphrologie s'est prononcée sur le diagnostic de la PE chez les patientes avec une maladie rénale, transplantée ou non (62). Ils avancent que le diagnostic clinique de PE peut être impossible du fait de la pathologie rénale associée et que l'apport du dosage des facteurs angiogéniques peut aider à résoudre cette problématique. Cependant, d'autres études doivent prouver leur efficacité.

6. Limites de notre étude

Notre étude présente de nombreuses limites du fait de sa nature :

- son caractère descriptif nous permet seulement de réaliser une observation d'un phénomène, comme la prématurité dans cette population de femme greffée rénale, et non de dégager des liens de causalité
- son côté monocentrique nous expose à un effet-centre
- le recueil rétrospectif nous expose à la perte de données, en particulier sur le contexte amenant les cliniciens à affirmer ou infirmer le diagnostic de PE.

Ensuite, nous avons arrêté le suivi dans le post-partum à seulement 6 mois. Si dans certains cas ce délai nous a permis de déceler un rejet, celui est insuffisant pour juger de l'influence de la grossesse sur le devenir du greffon.

Nous pouvons également critiquer l'effectif de notre étude. En effet, celui n'est pas suffisamment grand pour réaliser des analyses statistiques plus variées et plus importantes. Cela est en partie dû à notre volonté de ne s'intéresser qu'à la première grossesse après la transplantation, afin de s'affranchir d'une éventuelle influence de la répétition des grossesses sur le greffon, nous amputant d'un certain nombre de grossesses.

Afin de compenser le biais lié à notre faible effectif, nous avons fait le choix de comparer nos résultats à la littérature.

VII. Conclusion

Avec une prévalence en constante augmentation, la grossesse chez des patientes transplantées rénales représente un défi majeur pour la médecine d'aujourd'hui et de demain.

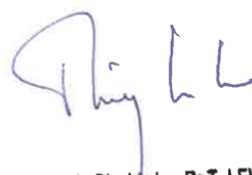
Effectivement, il s'agit de grossesses sujettes aux complications, aussi bien maternelles, que pour le greffon ou le nouveau-né. Nous retrouvons par exemple, un taux de prééclampsie élevé, d'environ 20% ainsi qu'un taux de prématurité d'environ 50%. Malgré la survenue de complications fréquentes, le taux de naissances vivantes est supérieur à 90%, grâce notamment à une meilleure connaissance des pathologies gravidiques, une meilleure gestion des traitements immunosuppresseurs.

Afin d'accroître les chances de réussite de la grossesse et de limiter le risque de survenue d'une complication, il est nécessaire que ces grossesses soient préparées, anticipées après accord d'une équipe pluridisciplinaire constituée du néphrologue et de l'obstétricien. Il est également indispensable qu'elles se déroulent au sein d'une maternité de niveau 3, équipée pour prendre en charge une éventuelle complication.

Malgré des habitudes de prise en charge qui diffèrent selon les centres, en particulier concernant l'indication à la césarienne ou à une prévention de la prééclampsie par aspirine, la majorité de nos résultats rejoignent les données de la littérature. Or, il ne s'agit que d'études rétrospectives. Il serait intéressant de mettre en commun toutes ces données afin d'établir un registre national et de justifier la réalisation d'études prospectives qui pourraient, à terme, aboutir à la constitution de recommandations claires et reproductibles pour tous les centres amenés à prendre en charge ce type de grossesse.

Vu et permis d'imprimer,
À Toulouse le 04/06/2024

La Présidente de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation, le Doyen-Directeur du Département de
Médecine, Maïeutique et Paramédical
Pr Thomas GEERAERTS



Service de Biochimie - Pr T. LEVADE
Institut Fédératif de Biologie
330 av. de Grande-Bretagne - TSA 40031
31059 TOULOUSE cedex 9

Bibliographie

1. Cheung KL, Lafayette RA. Renal Physiology of Pregnancy. *Adv Chronic Kidney Dis.* mai 2013;20(3):209-14.
2. Bailey RR, Rolleston GL. Kidney length and ureteric dilatation in the puerperium. *BJOG.* 23 janv 1971;78(1):55-61.
3. Roy C, Saussine C, Jahn C, Bras Y Le, Steichen G, Delepaul B, et al. Fast imaging MR assessment of ureterohydronephrosis during pregnancy. *Magn Reson Imaging.* janv 1995;13(6):767-72.
4. Au KKL, Woo JSK, Tang LCH, Liang ST. Aetiological Factors in the Genesis of Pregnancy Hydronephrosis. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 28 nov 1985;25(4):248-51.
5. Faúndes A, Bricola-Filho M, Pinto e Silva JC. Dilatation of the urinary tract during pregnancy: Proposal of a curve of maximal caliceal diameter by gestational age. *Am J Obstet Gynecol.* mai 1998;178(5):1082-6.
6. Schulman A, Herlinger H. Urinary tract dilatation in pregnancy. *Br J Radiol.* août 1975;48(572):638-45.
7. Cornelis T, Odutayo A, Keunen J, Hladunewich M. The Kidney in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Semin Nephrol.* janv 2011;31(1):4-14.
8. Hall M, Brunskill NJ. Renal disease in pregnancy. Vol. 26, *Obstetrics, Gynaecology and Reproductive Medicine.* Churchill Livingstone; 2016. p. 46-52.
9. Krop M, Danser AHJ. Circulating versus tissue renin-angiotensin system: on the origin of (pro)renin. *Curr Hypertens Rep.* avr 2008;10(2):112-8.
10. Lumbers ER, Pringle KG. Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 15 janv 2014;306(2):R91-101.
11. Stennett AK, Qiao X, Falone AE, Koledova V V., Khalil RA. Increased vascular angiotensin type 2 receptor expression and NOS-mediated mechanisms of vascular relaxation in pregnant rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.* mars 2009;296(3):H745-55.
12. Conrad KP. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin Nephrol.* janv 2011;31(1):15-32.
13. Atherton JC, Bielinska A, Davison JM, Haddon I, Kay C, Samuels R. Sodium and water reabsorption in the proximal and distal nephron in conscious pregnant rats and third trimester women. *J Physiol.* févr 1988;396:457-70.

14. Machida H. Influence of progesterone on arterial blood and CSF acid-base balance in women. *J Appl Physiol*. 1 déc 1981;51(6):1433-6.
15. Higby K, Suiter CR, Phelps JY, Siler-Khodr T, Langer O. Normal values of urinary albumin and total protein excretion during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. oct 1994;171(4):984-9.
16. Boyle JA, Campbell S, Duncan AM, Greig WR, Buchanan WW. Serum uric acid levels in normal pregnancy with observations on the renal excretion of urate in pregnancy. *J Clin Pathol*. 1 sept 1966;19(5):501-3.
17. Moulin. La classification des néphropathies. In: Ellipses, éditeur. *Néphrologie*. 10ème édition. 2023. p. 455-427.
18. Moulin. Néphropathies glomérulaires. In: Ellipses, éditeur. *Néphrologie*. 10ème édition. 2023. p. 153-78.
19. Moulin. Néphropathies vasculaires. In: Ellipses, éditeur. *Néphrologie*. 10ème édition. 2023. p. 315-28.
20. Moulin. Néphropathies interstitielles chroniques. In: Ellipses, éditeur. *Néphrologie*. 10ème édition. 2023. p. 405-10.
21. Agence de Biomédecine. Rapport de l'Agence de Biomédecine sur l'activité de greffe rénale. 2022.
22. Matevossian E, Kern H, Hüser N, Doll D, Snopok Y, Nährig J, et al. Surgeon Yurii Voronoy (1895-1961) - a pioneer in the history of clinical transplantation: in Memoriam at the 75th Anniversary of the First Human Kidney Transplantation. *Transplant International*. déc 2009;22(12):1132-9.
23. Launois B. Kidney transplantation-dedication to René Küss and Jean Hamburger. *Bull Acad Natl Med*. févr 2011;195(2):327-34.
24. Michon L, Hamburger J, Oeconomos N, Delinotte P, Richet G, Vaysse J, et al. An attempted kidney transplantation in man: medical and biological aspects. *Presse Med*. 4 nov 1953;61(70):1419-23.
25. Harrison J, Merrill J, Murray J. Renal homotransplantation in identical twins. *Surg Forum*. 1956;6:432-6.
26. Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie. Rapport 2021 du Réseau Epidémiologique et Information en Néphrologie.
27. Thervet É, Zuber J, Sberro R, Canaud G, Anglicheau D, Snanoudj R, et al. Immunosuppressive treatments: Mechanisms of action and clinical use. Vol. 7, *Néphrologie et Thérapeutique*. Elsevier Masson SAS; 2011. p. 566-81.

28. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ*. 3 mai 2008;336(7651):1003-6.
29. Magee LA, Brown MA, Hall DR, Gupte S, Hennessy A, Karumanchi SA, et al. The 2021 International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens*. 1 mars 2022;27:148-69.
30. Davis GK, Mackenzie C, Brown MA, Homer CS, Holt J, McHugh L, et al. Predicting transformation from gestational hypertension to preeclampsia in clinical practice: a possible role for 24 hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertens Pregnancy*. 2007;26(1):77-87.
31. Theilen LH, Fraser A, Hollingshaus MS, Schliep KC, Varner MW, Smith KR, et al. All-Cause and Cause-Specific Mortality After Hypertensive Disease of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. août 2016;128(2):238-44.
32. Lee-Ann Hawkins T, Brown MA, Mangos GJ, Davis GK. Transient gestational hypertension: Not always a benign event. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. janv 2012;2(1):22-7.
33. Zhang J, Klebanoff MA, Roberts JM. Prediction of adverse outcomes by common definitions of hypertension in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*. févr 2001;97(2):261-7.
34. Thangaratinam S, Coomarasamy A, O'Mahony F, Sharp S, Zamora J, Khan KS, et al. Estimation of proteinuria as a predictor of complications of pre-eclampsia: a systematic review. *BMC Med*. 24 déc 2009;7(1):10.
35. Magee LA, von Dadelszen P, Bohun CM, Rey E, El-Zibdeh M, Stalker S, et al. Serious perinatal complications of non-proteinuric hypertension: an international, multicentre, retrospective cohort study. *J Obstet Gynaecol Can*. mai 2003;25(5):372-82.
36. Tan MY, Syngelaki A, Poon LC, Rolnik DL, O'Gorman N, Delgado JL, et al. Screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. août 2018;52(2):186-95.
37. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, et al. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 17 août 2017;377(7):613-22.
38. Young BC, Levine RJ, Karumanchi SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu Rev Pathol*. 2010;5:173-92.

39. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, Vatish M, Staff AC, Sennström M, et al. Predictive Value of the sFlt-1:PIGF Ratio in Women with Suspected Preeclampsia. *New England Journal of Medicine*. 7 janv 2016;374(1):13-22.
40. Concepcion BP, Schaefer HM. Caring for the pregnant kidney transplant recipient. *Clin Transplant*. 2011;25(6):821-9.
41. Josephson MA, McKay DB. Women and transplantation: fertility, sexuality, pregnancy, contraception. *Adv Chronic Kidney Dis*. sept 2013;20(5):433-40.
42. Holley JL, Schmidt RJ. Changes in fertility and hormone replacement therapy in kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. mai 2013;20(3):240-5.
43. Wang G chun, Zheng J hua, Xu L gen, Min Z lian, Zhu Y hua, Qi J, et al. Measurements of Serum Pituitary-Gonadal Hormones and Investigation of Sexual and Reproductive Functions in Kidney Transplant Recipients. *Int J Nephrol*. 2010;2010:1-6.
44. Framarino Dei Malatesta M, Rossi M, Rocca B, Iappelli M, Poli L, Piccioni MG, et al. Fertility following solid organ transplantation. *Transplant Proc*. 2007;39(6):2001-4.
45. Haute Autorité de Santé. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3mois après transplantation. HAS. 2007.
46. Murray JE, Reid DE, Harrison JH, Merrill JP. Successful Pregnancies after Human Renal Transplantation. *New England Journal of Medicine*. 15 août 1963;269(7):341-3.
47. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 11, *American Journal of Transplantation*. 2011. p. 2388-404.
48. Boucheron P, Lailier G, Moutengou E, Regnault N, Gabet A, Deneux-Tharaux C, et al. Hypertensive disorders of pregnancy and onset of chronic hypertension in France: The nationwide CONCEPTION study. *Eur Heart J*. 14 sept 2022;43(35):3352-61.
49. Hutcheon JA, Lisonkova S, Joseph KS. Epidemiology of pre-eclampsia and the other hypertensive disorders of pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. août 2011;25(4):391-403.
50. Haas M, Mayer G. Cyclosporin A-associated hypertension--pathomechanisms and clinical consequences. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 mars 1997;12(3):395-8.

51. Hou S. Pregnancy in Renal Transplant Recipients. Vol. 20, *Advances in Chronic Kidney Disease*. 2013. p. 253-9.
52. Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin JM, Denolle T, Fauvel JP, Plu-Bureau G, et al. Hypertension and pregnancy: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Fundam Clin Pharmacol*. 1 févr 2017;31(1):83-103.
53. Kametas NA, Nzelu D, Nicolaides KH. Chronic hypertension and superimposed preeclampsia: screening and diagnosis. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. p. S1182-95.
54. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation*. 27 mai 2007;83(10):1301-7.
55. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 10 nov 2007;335(7627):974.
56. Maria del Mar Colon, Judith U Hibbard. Obstetric considerations in the management of pregnancy in kidney transplant recipients.
57. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, Frank AM, Ramirez CB, Maley WR, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2010;65-85.
58. EBPG Expert Group on Renal Transplantation. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 Suppl 4:50-5.
59. Gosselink ME, van Buren MC, Kooiman J, Groen H, Ganzevoort W, van Hamersvelt HW, et al. A nationwide Dutch cohort study shows relatively good pregnancy outcomes after kidney transplantation and finds risk factors for adverse outcomes. *Kidney Int*. 1 oct 2022;102(4):866-75.
60. Levidiotis V, Chang S, McDonald S. Pregnancy and maternal outcomes among kidney transplant recipients. *J Am Soc Nephrol*. nov 2009;20(11):2433-40.
61. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. févr 2013;8(2):290-8.
62. Cabiddu G, Castellino S, Gernone G, Santoro D, Moroni G, Giannattasio M, et al. A best practice position statement on pregnancy in chronic kidney disease: the Italian Study Group on Kidney and Pregnancy. *J Nephrol*. juin 2016;29(3):277-303.

63. Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res.* août 2003;29(4):227-33.
64. Villar J, Cheikh Ismail L, Victora CG, Ohuma EO, Bertino E, Altman DG, et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet.* 6 sept 2014;384(9946):857-68.
65. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG.* janv 2008;115(1):109-12.
66. Yann Cerba. Grossesse après transplantation rénale : retour d'expérience du CHU Grenoble Alpes. *Médecine humaine et pathologie.* 2017.
67. Cindy Klauss Basili. Transplantation rénale et grossesse: une étude rétrospective portant sur 48 grossesses suivies à la maternité Paule de Viguié de Toulouse entre 1997 et 2013. 2015.
68. Reitz A, Rouzaire M, Cahierc R, Pereira B, Lemal R, Garrouste C, et al. Obstetrical outcome of renal transplant patients followed in a type III maternity hospital. Retrospective study from 2000 to 2020. *Gynecologie Obstetrique Fertilité et Senologie.* 2024;
69. Gosselink ME, van Buren MC, Kooiman J, Groen H, Ganzevoort W, van Hamersvelt HW, et al. A nationwide Dutch cohort study shows relatively good pregnancy outcomes after kidney transplantation and finds risk factors for adverse outcomes. *Kidney Int.* 1 oct 2022;102(4):866-75.
70. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, Pierce M, Bush N, Spark P, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: A UK national cohort study. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* 7 mars 2013;8(2):290-8.
71. Shah S, Venkatesan RL, Gupta A, Sanghavi MK, Welge J, Johansen R, et al. Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. *BMC Nephrol.* 23 janv 2019;20(1).
72. INED. Le délai pour concevoir un enfant. 2010.
73. Majak GB, Reisñter AV, Zucknick M, Lorentzen B, Vangen S, Henriksen T, et al. Preeclampsia in kidney transplanted women; Outcomes and a simple prognostic risk score system. *PLoS One.* 1 mars 2017;12(3).
74. Rahamimov R, Ben-Haroush A, Wittenberg C, Mor E, Lustig S, Gafter U, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience. *Transplantation.* 15 mars 2006;81(5):660-4.

75. Svetitsky S, Baruch R, Schwartz IF, Schwartz D, Nakache R, Goykhman Y, et al. Long-Term Effects of Pregnancy on Renal Graft Function in Women After Kidney Transplantation Compared With Matched Controls. *Transplant Proc.* juin 2018;50(5):1461-5.
76. Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res.* août 2003;29(4):227-33.
77. Saliem S, Patenaude V, Abenhaim HA. Pregnancy outcomes among renal transplant recipients and patients with end-stage renal disease on dialysis. *J Perinat Med.* avr 2016;44(3):321-7.
78. Stubert J, Ullmann S, Dieterich M, Diedrich D, Reimer T. Clinical differences between early- and late-onset severe preeclampsia and analysis of predictors for perinatal outcome. *J Perinat Med.* sept 2014;42(5):617-27.
79. Levine RJ, Maynard SE, Qian C, Lim KH, England LJ, Yu KF, et al. Circulating Angiogenic Factors and the Risk of Preeclampsia. *New England Journal of Medicine.* 12 févr 2004;350(7):672-83.
80. Kleinrouweler CE, Wiegerinck MMJ, Ris-Stalpers C, Bossuyt PMM, van der Post JAM, von Dadelszen P, et al. Accuracy of circulating placental growth factor, vascular endothelial growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin in the prediction of pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* juin 2012;119(7):778-87.

Annexes

Annexe 1 : Suivi des paramètres biologique dans la population totale

n=23	1 an post-greffe	Pré-conception	T1	T2	T3	Post-partum 6 mois
Créatininémie, µmol/L	85.5 (62-156)	96 (62-212)	88 (56-211)	86 (50-243)	124.5 (85-317)	110 (54-618)
	n=22	n=17	n=19	n=21	n=22	n=22
Créatininurie, g/L	0.71 (0.13-1.59)	0.89 (0.20-2.10)	1.1 (0.24-3.12)	1.03 (0.53-2.88)	1.30 (0.51-2.27)	1.12 (0.79-1.49)
	n=13	n=8	n=5	n=11	n=22	n=4
Albuminurie, mg/L	26.80 (2-57.50)	3.80 (2-43.30)	14.70(13.80-20.70)	31.30 (3.80-1082.40)	86.35 (6-2202.40)	32.50 (11.40-544.10)
	n=8	n=7	n=3	n=9	n=11	n=3
Ratio A/C, mg/L	21.31 (5.17-260)	7.14 (2.91-27.23)	15 (13.36-32.86)	24 (1.10-1231.87)	101.32 (3.92-2272.56)	24.5 (12.46-684.42)
	n=8	n=7	n=3	n=9	n=11	n=3
Protéinurie, g/L	0.03 (0.03-0.03)	0.06 (0.04-0.08)	0.10 (0.03-0.18)	0.18 (0.03-3.56)	0.34 (0.06-25.05)	0.56 (0.09-1.03)
	n=4	n=2	n=4	n=11	n=22	n=2
Ratio P/C, g/g	0.07 (0.05-0.13)	0.05 (0.04-0.05)	0.08 (0.06-4.94)	0.11 (0.06-4.94)	0.62 (0.46-20.46)	0.07 (0.06-1.30)
	n=4	n=2	n=4	n=11	n=22	n=2
Hémoglobine, g/dL	13 (10.6-17.4)	12.4 (10-15.7)	11 (7.5-16.5)	10.3 (7.5-16.3)	10.1 (8.3-12.5)	12.6 (9.3-14.5)
	n=22	n=13	n=15	n=18	n=22	n=13
Plaquettes, G/L	233 (152-446)	235 (169-420)	215 (157-402)	184.5 (115-249)	172 (87-292)	233 (146-364)
	n=20	n=11	n=11	n=14	n=21	n=11
LDH, UI/L			151 (148-260)	184 (134.5-1424)	212 (156-312)	162 (142-242)
			n=3	n=7	n=17	n=3
ASAT, UI/L			15 (12-20)	15.5 (11.5-176)	22 (12-52)	17 (13-20)
			n=5	n=8	n=21	n=5
ALAT, UI/L			10 (8-26)	14 (7-100)	15 (6-97)	15 (14-20)
			n=5	n=8	n=21	n=5
Tacrolimus, µg/L	6 (3-9.3)	7.7 (4.6-17)	6.6 (3.78-8.4)	5.6 (2.1-9)	5.85 (3.7-18)	8.05 (5-10)
	n=15	n=14	n=9	n=17	n=18	n=12

Annexe 2 : Résultat du dépistage de la prééclampsie

n = 7	Age gestationel au dépistage	PAM		IPAUG	IPAUD	Moyenne		PAPPA		PLGF		Risque		
			en MoM				en MoM	en UI/L	en MoM	en pg/mL	en Mom	1/34	1/37	1/40
Med	13	90.8	1.03	1.21	1.48	1.48	0.83	5.22	1.47	44.72	1.3	153	28	8
Min	12	83.9	0.91	0.99	1.04	1.09	0.64	2.33	0.4	15.09	0.45	8	5	5
Max	14	119.3	1.18	2	3.7	2.73	1.68	8.03	2.2	90.72	2.19	5000	5000	796

Annexe 3 : Tableau comparatif des principaux résultats de la littérature

	Etudes rétrospectives monocentriques				Cohortes nationales		Métaanalyses	
	Notre étude	Dr. Klauss Basili (Toulouse)	Dr. Cerba (Grenoble)	Reitz et al. (Clermont-Ferrand)	Bramham et al. (UK)	Gosselink et al. (Pays-Bas)	Deshpande et al.	Shah et al.
	2013-2023	2003-2013	2005-2017	2000-2020	2007-2009	1971-2017	1977-2005	1966-2016
Nombre de grossesse	23	48	48	16	105	288	4706	6712
Age à la grossesse, ans	32	32.2	31.9	30.5	32	31	29	29.6
Délai greffe-grossesse, ans	3.3	5	6.3	5.8	5	5	3.2	
Aspirine	73.9%	55.3%	25%	56.3%	30%			
	Issues de grossesses							
Terme, SA	36	37	35	37	36	35.6	35.6	34.9
Prématurité	52,2%	40,0%	43,9%	50,00%	52%	50%	45,6%	43,1%
PE	21,8%	31,3%	10,4%	27,5%	24%	34%	27%	21,5%
Poids de naissance, grammes	2460	2625	2864	2635		2383	2420	2470
Césarienne	47,8%	62,2%	37%	61%	64%	48%	56,9%	62,6%
	Suivi de créatininémie en µmol/L							
PC	96	100	97	96,5	118			
T1	88	97	86	90,1	104	108		
T2	86	88,5	85	88,8	104	108		
T3	124,5	119	95		123	120		

**DESCRIPTION CLINICO-BIOLOGIQUE DE LA 1^{ère} GROSSESSE
APRÈS TRANSPLANTATION RÉNALE :
ÉTUDE RÉTROSPECTIVE MONOCENTRIQUE AU CHU DE
TOULOUSE ENTRE 2013 ET 2023**

RESUME EN FRANÇAIS :

La transplantation rénale permet de rétablir une fertilité chez les femmes atteintes d'insuffisance rénale terminale, leur permettant d'envisager une grossesse. Elle ne sera cependant pas dénuée de risques. Nous avons réalisé une description clinico-biologique de ces grossesses suivies au CHU de Toulouse entre 2013 et 2023. Nos principaux résultats convergent avec ceux de la littérature. Nous avons notamment comparé deux sous-groupes en fonction du terme d'accouchement (prématurité ou non). Le résultat principal est que la créatinémie est supérieure chez les patientes avec un accouchement prématuré versus non prématuré. La trajectoire de créatininémie est également différente chez les patientes présentant une prééclampsie avec un taux qui s'élève constamment. Dans un contexte diagnostique complexe, les marqueurs angiogéniques ont montré leur utilité pour écarter une prééclampsie. La créatininémie avant la grossesse et au premier trimestre pourrait-être un facteur prédictif des issues de grossesse.

Ce travail contribue à l'effort de recherche pour améliorer la prise en charge des patientes transplantées rénales enceintes. Il ouvre également de nouvelles pistes pour la création d'un registre ou pour la conception d'une étude multicentrique prospective afin d'identifier les facteurs prédictifs d'accouchement prématuré.

TITRE EN ANGLAIS : Bioclinical description of the first pregnancy after kidney transplantation : monocentric and retrospective study at CHU of Toulouse between 2013 and 2023

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialité biologie médicale

MOTS-CLÉS : grossesse, transplantation rénale, issues de grossesse, prééclampsie, prématurité, complications, marqueurs angiogéniques, paramètres biologiques, créatininémie.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Dr. Safouane HAMDJ