

Femme et transplantation rénale

Pr Maryvonne Hourmant
Service de néphrologie
CHU de Nantes

itun

institut
transplantation
urologie
néphrologie
INSERM - UMR 643



Introduction

- Transplantation: le meilleur traitement de l'IRC terminale
- Grossesse: un des objectifs de la transplantation chez la femme jeune
- Quelques remarques de misandrie !

Moins bon accès à l'inscription pour les femmes

9497 hommes et 5386 femmes débutant le dialyse en
2002-2009

Délai dialyse-inscription: 8,3 mois H, 8,0 mois F

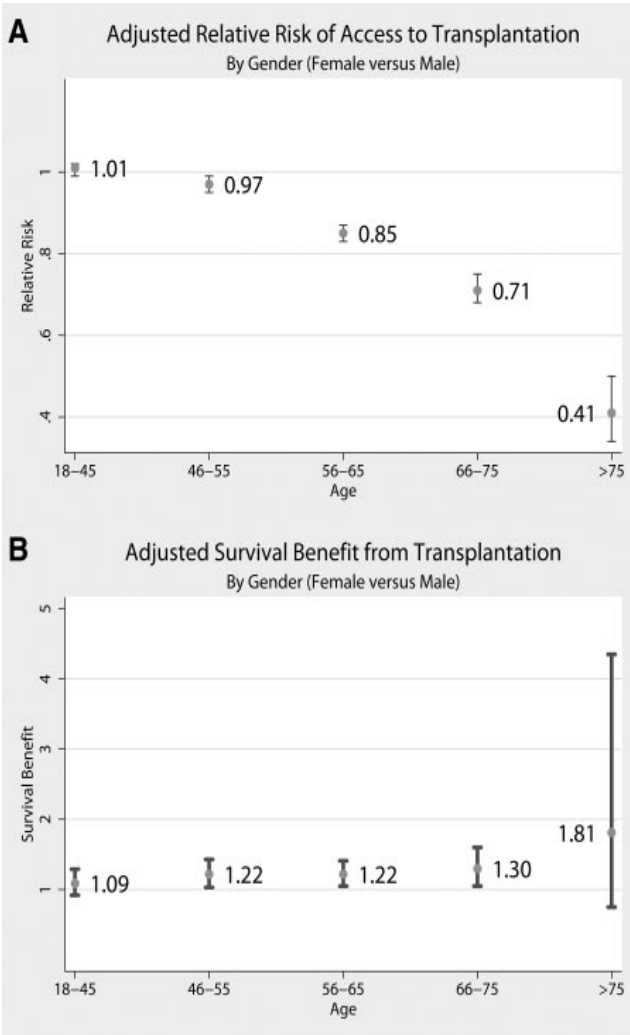
**Diminution de la probabilité d'inscription chez les femmes
(31% de chances en moins).**

Surtout si > 60 ans et diabétique, ou inactive (ajustement
sur 10 co-morbidités: - 60% de chances)

Surtout régions ouest et nord-ouest de la France

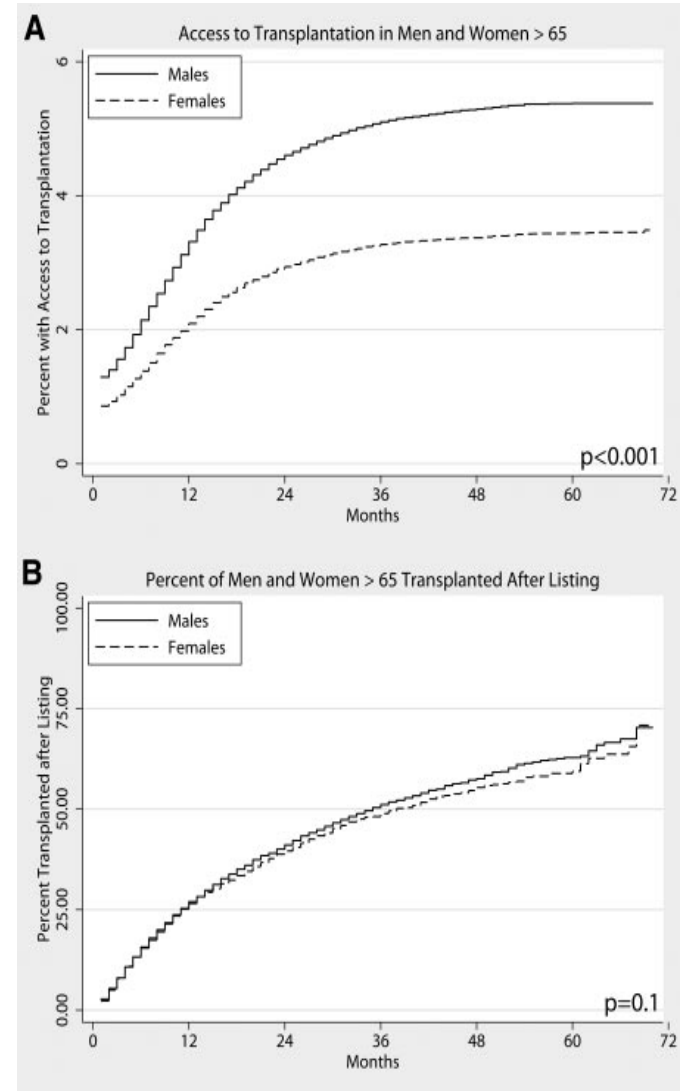
Refus d'être inscrite : 5,8% < 60 ans, 2,4% > 60 ans
(homme 4,4% et 1,5%)

Moins bon accès pour les femmes



Ajustement sur comorbidités: même accès pour les femmes 18-45 ans que les hommes

Accès moins bon pour les femmes âgées ou si comorbidités



Moins bon accès des femmes

Role of social factors in the relationship between gender and ATT in patients who had ESRD and were older than 65 yr

- **Education level : 0.38 (0.21 to 0.70) 0.002**
- **Marital status : 0.30 (0.16 to 0.56) 0.001**
- **Living alone : 0.33 (0.19 to 0.58) 0.001**
- **Unable to drive : 0.34 (0.19 to 0.61) 0.001**
- **Distance to transplant center: 0.33 (0.19 to 0.57) 0.001**
- **Support level: 0.27 (0.13 to 0.54) 0.001**
- **Work (full or part time): 0.33 (0.16 to 0.72) 0.005**

Moins bon accès pour les femmes

6454 enfants < 18 ans (10,7 ans)

de 35 pays. 57,3% H

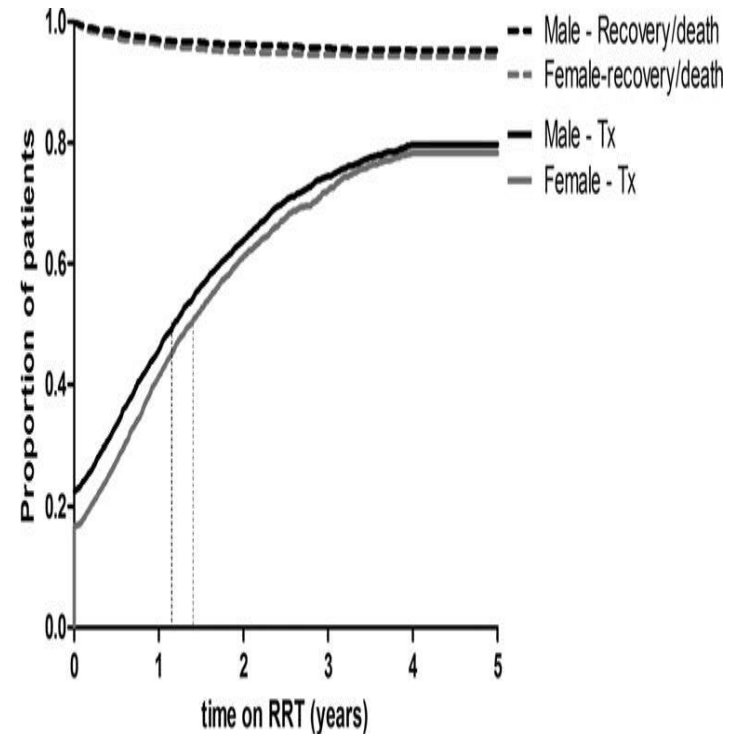
Greffe pré-emptive H: 22.5%, F

16,7%

Mais évolution plus rapide de
l'IRC

Idem dans tous les pays

Les facteurs médicaux expliquent
70% de la différence entre sexes



Patients at risk (N)						
Male	3699	1711	895	443	232	107
Female	2755	1377	725	364	192	104

La femme donneuse

Seguev JAMA 2010: 80 347 donneurs vivants nord-américains

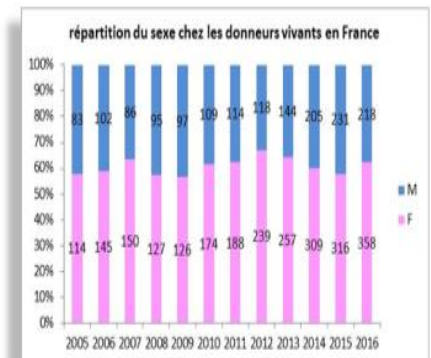
DV homme: 41,5%

DV femme: 58,5%

Rapport médical et scientifique 2016

	Homme	Femme
Nouveaux inscrits	64,1%	35,9%
Greffés 2016	64%	36%
Receveur DV	64,1%	35,9%
Donneur vivant	37,9%	62,1%

Plus de femmes



4105 enregistrées depuis 2005, 61% de femmes

La grossesse

Grossesse difficile (mais pas impossible) en dialyse.

Fécondité restaurée 6 mois après la greffe: question de la contraception

Grossesse à risque:

- Maladie rénale/insuffisance rénale
- Immunosuppression

Diminution du taux de grossesses

Plusieurs registres des grossesses après transplantation: France (Agence de la Biomédecine)

UK, Italie

Transplantées: **7,6 grossesses/1000**

femmes /an vs

Dialyse : 1,4

Pop générale: 79,5

Recommandations pour planifier une grossesse

Transplantation \geq 2 ans , 1 an pour KDIGO 2009

Pas d'hypertension ou alors contrôlée par une monothérapie

Fonction rénale stable: Créatinine $<$ 180 $\mu\text{mol/l}$, chiffre revu à la baisse (125 $\mu\text{mol/l}$): **plus la créatinine est basse, mieux c'est**

Protéinurie \leq 0,50 gr/j. $<$ 1 gr/j pour KDIGO 2009

Pas de signe de rejet aigu ou chronique (PBR ?)

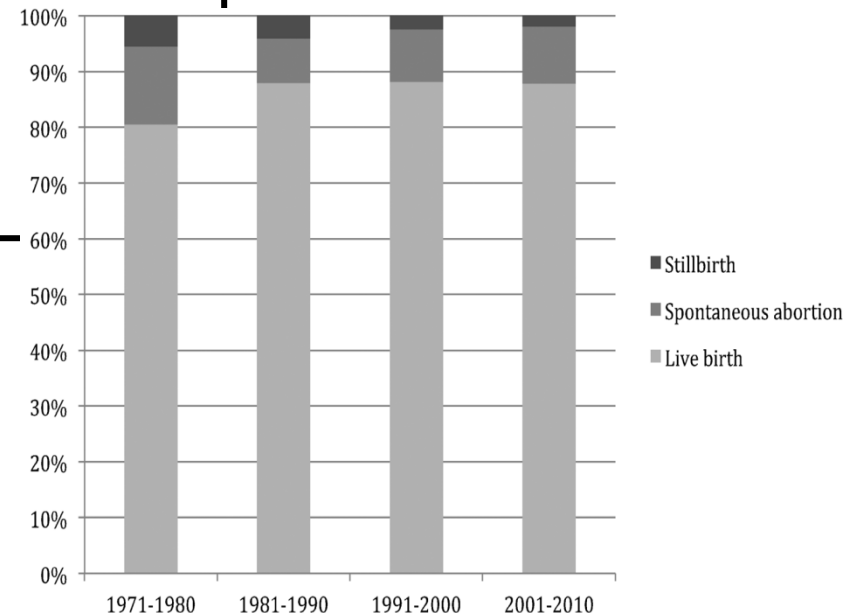
Des médicaments immunosuppresseurs à taux thérapeutiques

Arrêt de certains médicaments (immunosuppresseurs, hypotenseurs) 6 semaines avant l'arrêt de la contraception

Devenir de la grossesse

Devenir de la grossesse	Greffées	US 2006	p
Enfant vivant	72.4 %	66.7 %	< 0.0001
Fausse couche	14 %	17.1 %	< 0.0001
Avortement	10.6 %		
Enfant mort né	2.7 %		
Grossesse ectopique	0.6 %		
Césarienne	56.9 %		

Devenir	Greffées	UK
Enfant vivant	91%	99%



Deshpande AJT 2011

Braham cJASN 2013, Wyld AJT 2013

Wyld AJT 2013

Facteurs prédictifs du succès d'une grossesse

Fonction rénale et HTA

Sibanda Transplantation 2007

193 grossesses chez 176 transplantées

180 $\mu\text{mol/l}$



Prepregnancy factor	Success of pregnancy (complete case analysis) ^a			
	Total no. of pregnancies (no. of unsuccessful pregnancies)	Regression coefficient ^b	95% confidence interval	P value
Serum creatinine ($\mu\text{mol/L}$)	131 (24)	0.008	0.0002–0.02	0.03
Systolic blood pressure (mm Hg)	131 (24)	0.03	0.01–0.05	0.03

Age de la mère (> 30 ans) et de l'ancienneté de la transplantation (< 2 ans)

Le risque maternel: les complications de la grossesse

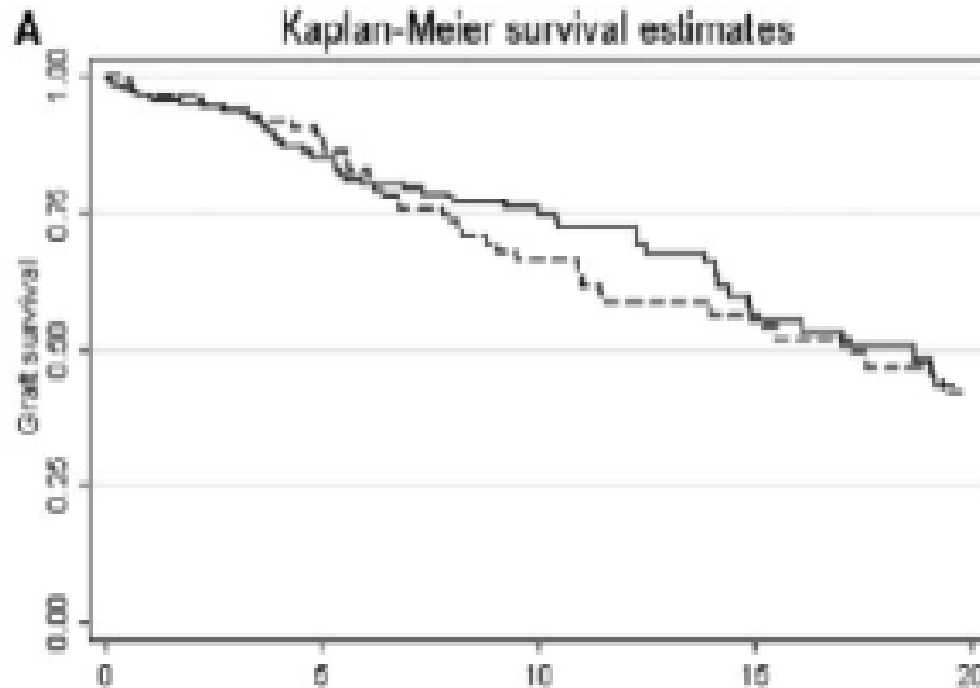
Obstetric complication Pooled incidence USA, 2006

Hypertension	54.2% (52.0–56.4)	NA
Preeclampsia	27.0% (25.2–28.9)	3.8%
Gestational diabetes	8.0% (6.7–9.4)	3.9%
Césarienne	56,9%	31,9%
Accouchement préma	45,6%	12,5%

Infection (urinaire) +/- PNA	40%
Rejet aigu	2-4%

Devenir à long terme de la transplantation rénale

120 transplantées avec grossesse vs 120 transplantées nullipares appariées pour âge, année de greffe, durée post-greffe, fonction rénale



Les complications du nouveau-né

Prématurité

- prématurés < 37 sem 50 %
- âge gestationnel: 35.6 +/- 0.3 sem

Hypotrophie

- < 2,5 kg: 50 %
- Poids moyen 2316 +/- 80 gr
- < 1,5 kg: 22 %

Malformations fœtales 3-5% dont sévères: 1,7%

Tératogénicité des immunosuppresseurs

Médicament	FDA	RCP
Corticoïdes	B	Peuvent être prescrits
Azathioprine	D	Suspension souhaitable
Inhibiteurs CNI		
Cyclosporine	C	Ne doit être envisagée que si
Tacrolimus	C	nécessaire
		Peut être envisagé chez la femme
		enceinte
Mycophenolate	C	Administration non recommandée sauf
		si pas d'autre alternative
Inhibiteurs mTOR	C	thérapeutique
Sirolimus, Everolimus		Ne pas utiliser sauf nécessité absolue

Contreindication à la grossesse sous certains médicaments: modifications thérapeutiques

Acide Mycophénolique (Cellcept™, Myfortic™)

Tératogène chez l'animal aux doses utilisées en clinique humaine

Une étude, défavorable, chez l'homme avec le Cellcept: 26,7% de malformations.

Un syndrome clinique typique avec atteinte des ongles, doigts, malformations cardiaques, palais, lèvres,

Dispositions médicales:

Test de grossesse obligatoire avant le début du traitement

Double contraception durant le traitement. Procédure actuelle allégée: utilisation d'une contraception efficace

Arrêt du médicament 6 semaines avant l'arrêt de la contraception

Je comprends que :

- Le mycophénolate augmente le risque de fausses couches et de malformations congénitales pour l'enfant à naître si la mère est exposée au mycophénolate pendant sa grossesse.

- Je dois utiliser simultanément **deux méthodes contraceptives efficaces** avant le début du traitement, pendant la totalité du traitement par mycophénolate, ainsi que 6 semaines après l'arrêt du traitement.

- J'ai fourni un test de grossesse négatif avant de débiter le traitement.

- Je dois informer immédiatement mon médecin si je suis enceinte ou si je pense être enceinte.

- Je **NE DOIS PAS ARRETER** de prendre le mycophénolate sans que mon médecin ne me l'ait demandé.

- Je dois demander une consultation **AVANT** d'envisager de concevoir un enfant.

- Le mycophénolate m'a été personnellement prescrit. Je ne dois pas le donner à une autre personne. Je dois rapporter la totalité du médicament non utilisé à mon pharmacien après le traitement.

- Je ne dois pas donner mon sang pendant que je prends le mycophénolate et pendant les 6 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

CONFIRMATION PAR LA PATIENTE/SON REPRÉSENTANT**

Mon médecin m'a expliqué les risques pour un enfant à naître exposé au mycophénolate pendant la grossesse et m'a remis le guide pour les patients contenant les informations sur les risques pour l'enfant à naître. Il a répondu à toutes mes questions concernant ces risques et comment les minimiser.

Nom de la patiente/représentant** (en majuscules) : _____

Signature de la patiente/représentant** :

Date: ____/____/____

CONFIRMATION PAR LE MÉDECIN

J'ai expliqué à la patiente nommée _____ les risques du traitement par le mycophénolate, y compris les risques liés à l'exposition d'un enfant à naître pendant la grossesse. J'ai demandé à la patiente si elle avait des questions sur le traitement, et j'ai répondu de mon mieux à ses questions. Je lui ai remis un exemplaire du guide d'information patient.

Je confirme que ma patiente m'a présenté un test de grossesse négatif avant la mise sous traitement.

Date du dernier test de grossesse avant le traitement : ____/____/____

Nom du médecin : _____

Signature et tampon du médecin :

Date : ____/____/____

Contre-indication à une grossesse sous certains médicaments: modifications thérapeutiques

Acide Mycophénolique (Cellcept™, Myfortic™)

Dispositions administratives

Document attestant que la femme est au courant du risque encouru si grossesse sous ce traitement. A fournir au pharmacien tous les 6 mois

Pour un homme sous Myfortic ou Cellcept: information à sa conjointe, utilisation d'un préservatif et contraception hautement efficace pour la partenaire, si projet de grossesse, modifier le traitement immunosuppresseur

Procédure actuelle allégée: contraception efficace pour l'un des partenaires

Contreindication à une grossesse sous certains médicaments: modifications thérapeutiques

Rapamune-Certican

Contraception durant traitement et jusqu'à 12 semaines après l'arrêt

Arrêt du médicament 6 semaines avant l'arrêt de la contraception

Certaines classes d'hypotenseurs: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de récepteurs de l'angiotensine 2

Le devenir des enfants nés de mère sous immunosuppresseur

Défenses immunitaires:

Moins de cellules de défense immunitaire à la naissance mais se normalisant avant 1 an.

Moins d'Immunoglobulines jusqu'au 4ème mois.

Pas de signes cliniques de déficience immunitaire, pas de fréquence anormale d'infections. Plus de cancers à l'âge adulte ? Maladies auto-immunes ?

Fonction rénale normale, tension normale, croissance normale

La grossesse après don de rein

		Donors			
	Birth Registry \approx 1% of births	Pregnancy before	Pregnancy after	p^1	p^2
	N = 21 511	N = 620	N = 106		
Preeclampsia N (%)	666 (3.1)	16 (2.6)	6 (5.7)	0.22	0.026

Augmentation du risque de pré-éclampsie