

Grossesse et dialyse

Journée Mondiale du Rein, 7 mars 2018, académie nationale de médecine

Lucile Mercadal

Département uro néphrologie transplantation rénale,
Paris

INSERM CESP équipe 5 épidémiologie rein cœur,
Villejuif



Grossesse et dialyse

- Dans un contexte
 - D'insuffisance rénale aiguë
 - D'insuffisance rénale chronique
- Et les marqueurs de l'angiogenèse en dialyse



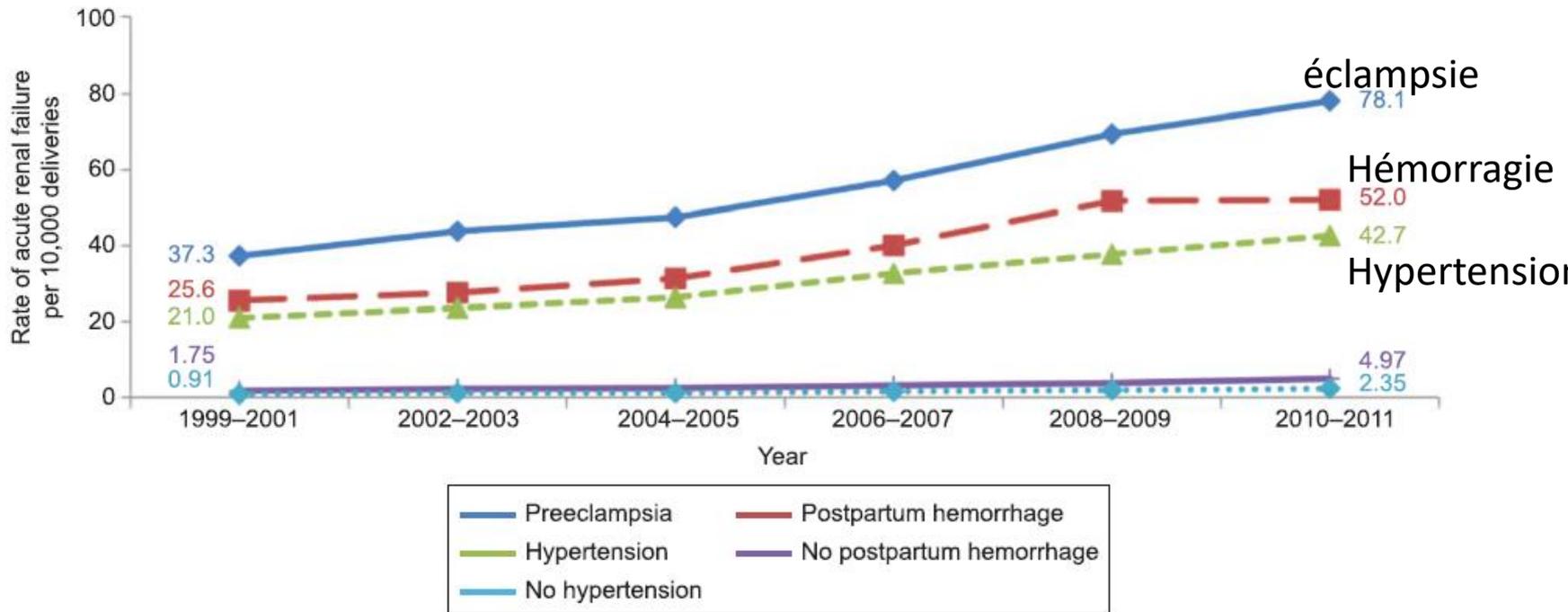
Insuffisance rénale aiguë

- Incidence dans les pays à PIB élevé
 - Ontario 1997-2011, incidence de 1 IRA nécessitant la dialyse pour 10 000 délivrances Hildebrand AM, J Am Soc Nephrol 2015
 - 0.26 à 0.37 IRA nécessitant la dialyse pour 10 000 délivrances (351 cas) aux Etats-Unis de 1999 à 2011 Mehrabadi A, Obstet Gynecol 2016
 - 2.4 à 6.3 IRA ne nécessitant pas la dialyse pour 10 000 délivrances sur la même période
- En Ethiopie sur une période de 2 ans 2013-2015,
 - 13% des IRA nécessitant la dialyse surviennent en post-partum, principalement sur éclampsie puis sepsis et hémorragie de la délivrance Delayehu B, Int J Gynecol obstet 2017
- En Inde, 9% des IRA chez les femmes surviennent dans un contexte de post-partum, principalement sur hémorragie de la délivrance (38%) puis sur sepsis (15%) Mishra Vineet V J Obst Gynecol India 2016



Insuffisance rénale aiguë

Taux d'IRA sans ou avec dialyse pour 10 000 délivrances aux Etats-Unis



Augmentation de 2.4 à 6.3 IRA pour 10 000 délivrances sur la période



Insuffisance rénale aiguë

- **Mortalité maternelle et foétale en cas d'IRA**
 - Fonction de la gravité de l'IRA
 - Ontario 1997-2011, Hildebrand AM, J Am Soc Nephrol 2015
 - décès 4.3% des femmes avec IRA versus 0.01% sans IRA
 - décès dans les 4 semaines post délivrance et médiane de 2 jours après mise en dialyse,
 - par éclampsie, complications hépatiques, obstétricales et hémorragie
 - Mortalité maternelle : 11.4% Maroc Kabbali N Saudi J Kidney Dis 2015, 15% Inde Godara SM N Saudi J Kidney Dis 2014, 16.2% Pakistan Hassan J coll Physicians Surg Pak 2009
 - Etats-Unis 1999-2011, 170 décès avec IRA sur 10 969 263 délivrances soit 0.13 à 0.23 décès avec IRA dialysée pour 10 000 délivrances Mehrabadi A, Obstet Gynecol 2016
 - En Inde, 32% de mortalité maternelle sur une série de 52 femmes avec IRA et 67% de mortalité foétale Mishra Vineet V J Obst Gynecol India 2016



Insuffisance rénale aiguë

- Mortalité maternelle et foétale en cas d'IRA
 - Méta-analyse de 11 études,
 - 6000 grossesses
 - au Maroc, Tunisie, France, Turquie, Chine
 - Dominée par 6 études chinoises sur 11
 - IRA quel que soit le stade
 - 13 % de mortalité maternelle en cas d'IRA qui augmente ce risque par 4.5 [2.7-7.4]
 - Et 29% de mortalité foétale en cas d'IRA qui augmente ce risque par 3.3 [2.7-4.1]



Insuffisance rénale aiguë

- Facteurs de risque d'IRA
 - Période de 15 ans en Ontario 1997-2011
 - Conditions médicales préexistantes multiplient le risque d'IRA par 2.24 [1.4-3.5]
 - Hypertension artérielle
 - Maladie rénale chronique
 - Lupus
 - 47% dialysées pendant la grossesse
 - 53% nécessitant la dialyse dans les 12 semaines de post-partum (médiane 6 jours)
 - 3.9% resteront en dialyse chronique



Insuffisance rénale aiguë

Risque fœtal chez les femmes avec IRA versus sans

Perinatal outcome, <i>n</i> (%)	AKI-D <i>n</i> =188	No AKI-D <i>n</i> =1,918,601	Relative Risk ^a (95% CI)
Low birth weight	50 (26.6)	102,958 (5.4)	4.66 (3.64–5.96)
Small for gestational age	15 (8.0)	46,080 (2.4)	3.16 (1.90–5.27)
Preterm birth	61 (32.5)	242,844 (12.7)	2.49 (2.03–3.06)
Stillbirth	0 (0.0)	1416 (0.1)	...
Perinatal mortality	≤5 (≤2.7)	7320 (0.4)	...
Neonatal death	≤5 (≤2.7)	15,858 (0.8)	...
Any of the above perinatal outcomes	67 (35.6)	268,582 (14.0)	3.40 (2.52–4.58)



Insuffisance rénale aiguë

- Nécrose corticale dans les formes graves
 - 18 cas français 2009-2013
 - Secondaire à une hémorragie massive sur placenta previa, rupture placentaire, hémorragie du post-partum, embolies amniotiques
 - Perte sanguine 2.6 ± 1.1 L
 - Thrombopénie chez toutes les femmes
 - 11/18 avec coagulation intra-vasculaire disséminée
 - Cytolyse hépatique 10/18, hémolyse 8/15, survenant après la délivrance chez toutes sauf une avec HELLP avant délivrance, et régressant en 2 à 13 jours
 - Transfusion de 1.45 ± 0.9 L de CG plus 3.4 ± 1.3 L de solutés colloïdes ou crystalloïdes
 - Acide tranexamique chez toutes les patientes (1.8 ± 1.4 g) puis dose d'entretien (5.3 ± 2.8 g en dose cumulée)
 - Fibrinogène chez 15 femmes (5.4 ± 2 g)
 - 2 embolisations d'artères utérines, 5 ligatures et 4 hystérectomies



Insuffisance rénale aiguë

- Nécrose corticale

- Hémodialyse chez toutes, dont 11/18 dans les 24 premières heures en raison d'une anurie avec ou sans surcharge hydro-sodée
- Aucune récupération complète de la fonction rénale aux dernières nouvelles (12-55 mois)
- 2 en IRC stade 2, 7 au stade 3, 2 stade 4 soit 11/18 hors dialyse et 7/18 (38%) restent dialysées
- En comparaison, 3.9% restent en dialyse si IRA post-partum tout venant Hildebrand AM, JASN 2015
- Seul facteur de risque de perte de la fonction rénale, TXA maintenu plus longtemps (7.1 ± 2.9 versus 2.9 ± 2.4 heures) avec facteur confondant lié à la gravité des tableaux
- Lancet 2017 essai WOMAN TXA meilleur résultat si administré tôt, dose max de 2 g et allongement de la demi-vie en cas d'insuffisance rénale de 2h si normo-rénal à 18 heures si stade 5



Insuffisance rénale aiguë

- IRA sur syndrome hémolytique et urémique
 - Registre des SHU anglais, italien, français
 - 87 cas de SHU chez des femmes enceintes (24%) ou en post-partum (76%), sans pré-éclampsie ni HELLP, ni hémorragie de la délivrance
 - 71% ont nécessité la dialyse
 - Plus de récurrences, de recours à la dialyse et de non récupération en cas d'anomalie génétique identifiée
 - Bénéficie de l'utilisation de l'eculizumab

Characteristics	Complement Gene Variant Detected (<i>n</i> =49)	No Complement Gene Variant Detected (<i>n</i> =38)	<i>P</i> Value
At presentation			
Age, yr	28±6	30±6	0.06
Personal history of HUS	4 (8%)	3 (9%)	1
Onset in the postpartum	39 (79%)	28 (72%)	0.49
Need for dialysis	35 (81%)	21 (58%)	0.02
Neurologic involvement	5 (12%)	2 (6%)	0.38
Plasma exchange	30 (79%)	26 (77%)	0.80
During follow-up, <i>n</i>=74			
Duration of follow-up, yr	6.2±3.6	6.7±4.1	0.75
Relapse	13 (38%)	5 (16%)	0.04
CKD	9 (21%)	6 (18%)	0.81
ESRD	29 (64%)	12 (36%)	0.01

Data are mean ± SD for continuous variables, and *N* (%) for categorical variables. HUS, hemolytic uremic syndrome.



Insuffisance rénale chronique

- Diminution de la fertilité
 - Aménorrhée par déficit en œstrogène et progestérone avec évolution vers l'atrophie utérine
 - Si cycles, ils sont souvent anovulatoires par absence de cycle hypothalamo-hypophysaire de Follicle Stimulating Hormone et Luteinizing Hormone
 - Hyperprolactinémie
 - Fatigue, dépression, altération du schéma corporel
 - Amélioration de la fertilité par dialyse nocturne longue par modification de l'axe hypothalamo-hypophysaire
 - Fertilité moindre en dialyse péritonéale versus hémodialyse



Insuffisance rénale chronique

- Considérations pré conceptions
 - Avertir de la nécessité d'augmenter le temps et la fréquence des dialyses
 - Arrêter les médicaments contre-indiqués
 - notamment IEC et ARAll remplacés par nifedipine, labetolol, methyldopa
 - Cinacalcet
 - Objectif tensionnel inférieur à 140/90 mmHg
 - Rechercher Anti-SSA et anti-SSB si connectivite pour le risque de bloc auriculo-ventriculaire du fœtus et de lupus cutané
 - Apport d'acide folique systématique 5mg/jour et vitamines hydro-solubles
 - Contrôler les comorbidités associées notamment diabète, connectivite, vascularite



Insuffisance rénale chronique

Pronostic des grossesses dans les séries de plus de 10 grossesses

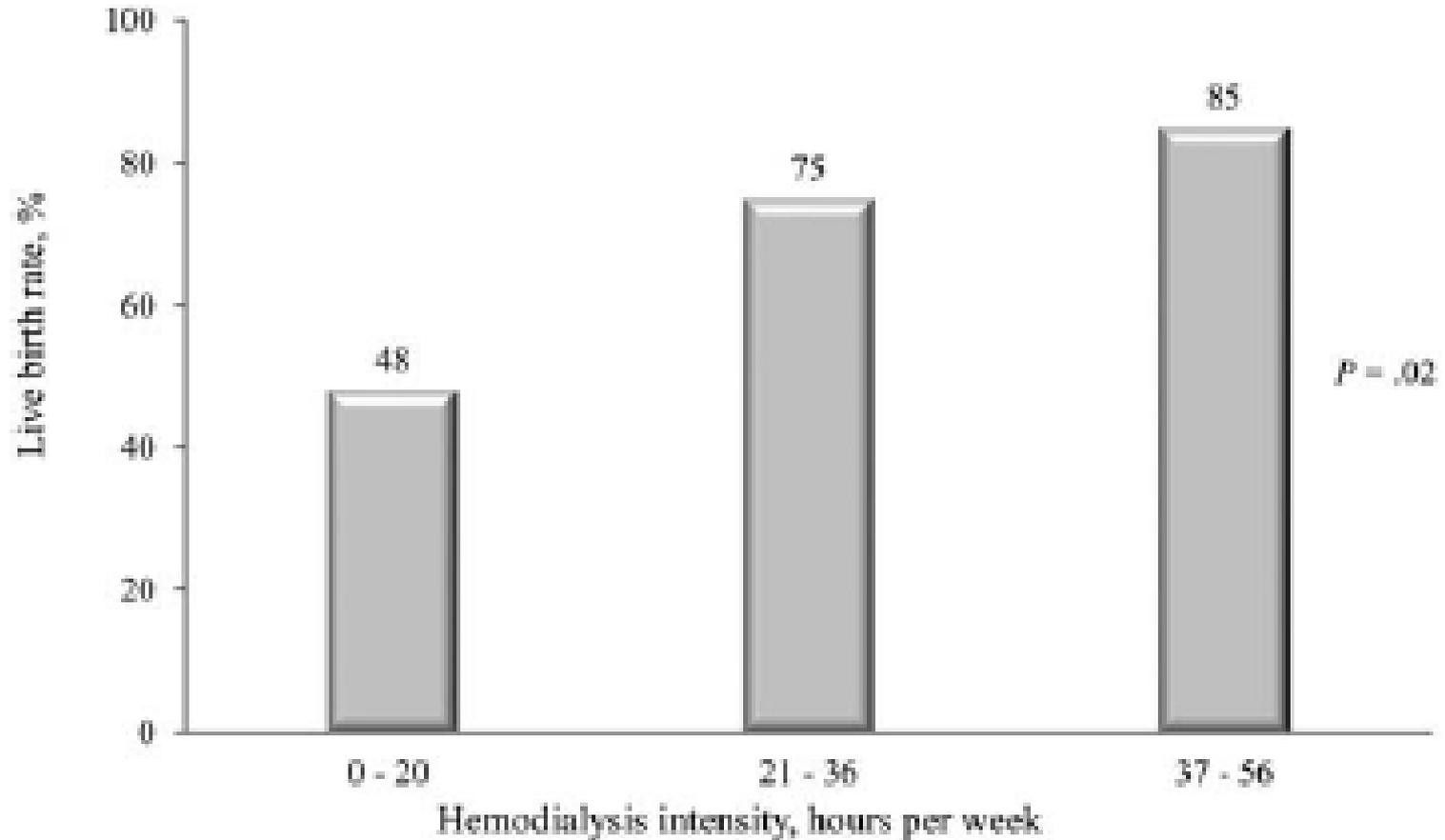
Country of Origin	Japan ²³	Brazil ²⁴	Saudi Arabia ²⁵	Italy ²¹	Canada ¹⁵
Period, y	1986–2007	1988–2008	1992–2003	2000–2012	2000–2013
Total pregnancies, n	28	52	12	20	22
Conception before RRT initiated, n	4	28	5	4	4
Hours of HD per week	18 ± 4	15 (9–21)	4–6 sessions/wk	24 ± 5	43 ± 6
Live birth rate	64%	87%	58%	NR	86%
Gestational age, wk ± SD or (range)	28.3 ± 9	32.7 ± 3.1	31.5 (27–36)	31.6 ± 3.6	36 (32–37)
Birth weight, g ± SD or (range)	1414 ± 759	1554 ± 663	1700 (1115–2300)	1401 ± 512	2118 ± 857
Preterm delivery (<37 wk)	92%	85%	100%	89%	53%
Transfusions	32%	25%	0	NR	0%
Hypertension	39%	70%	NR	53%	18%
Preeclampsia/HELLP	NR	19%	67%	21%/5%	5%
Polyhydramnios	39%	40%	42%	NR	5%
Low birth weight (<2500 g)	94%	NR	100%	100%	44%
Very low birth weight (<1500 g)	33%	NR	29%	70%	6%
Incompetent cervix	14%	NR	NR	NR	18%
Caesarean delivery	38%	65%	57%	95%	9%

HD = hemodialysis; HELLP = hemolysis, elevated liver enzymes, low platelet count; NR = not reported; RRT = renal replacement therapy; SD = standard deviation.



Insuffisance rénale chronique

% de naissance vivante



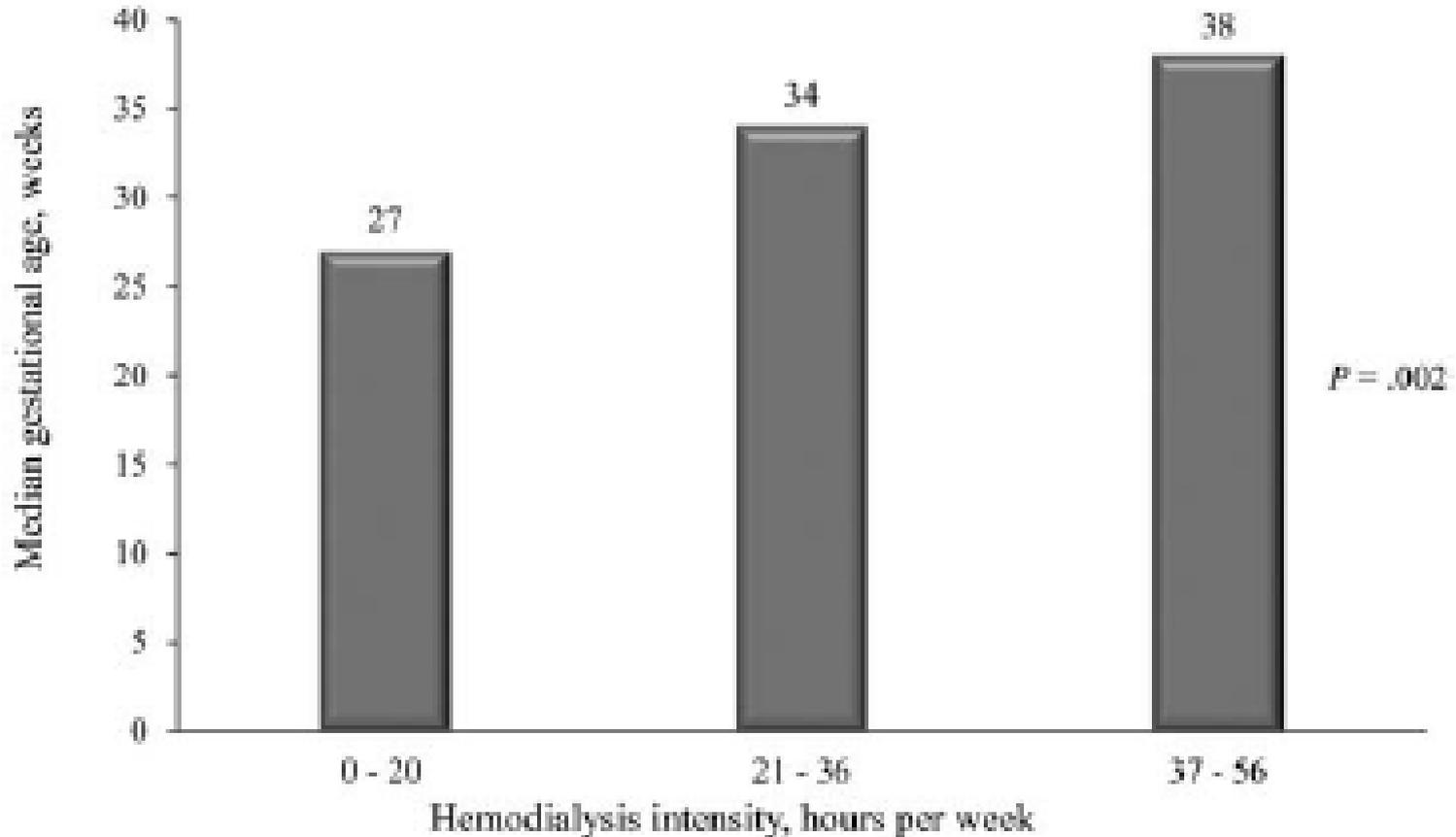
40 7

38



Insuffisance rénale chronique

Âge gestationnel en semaine

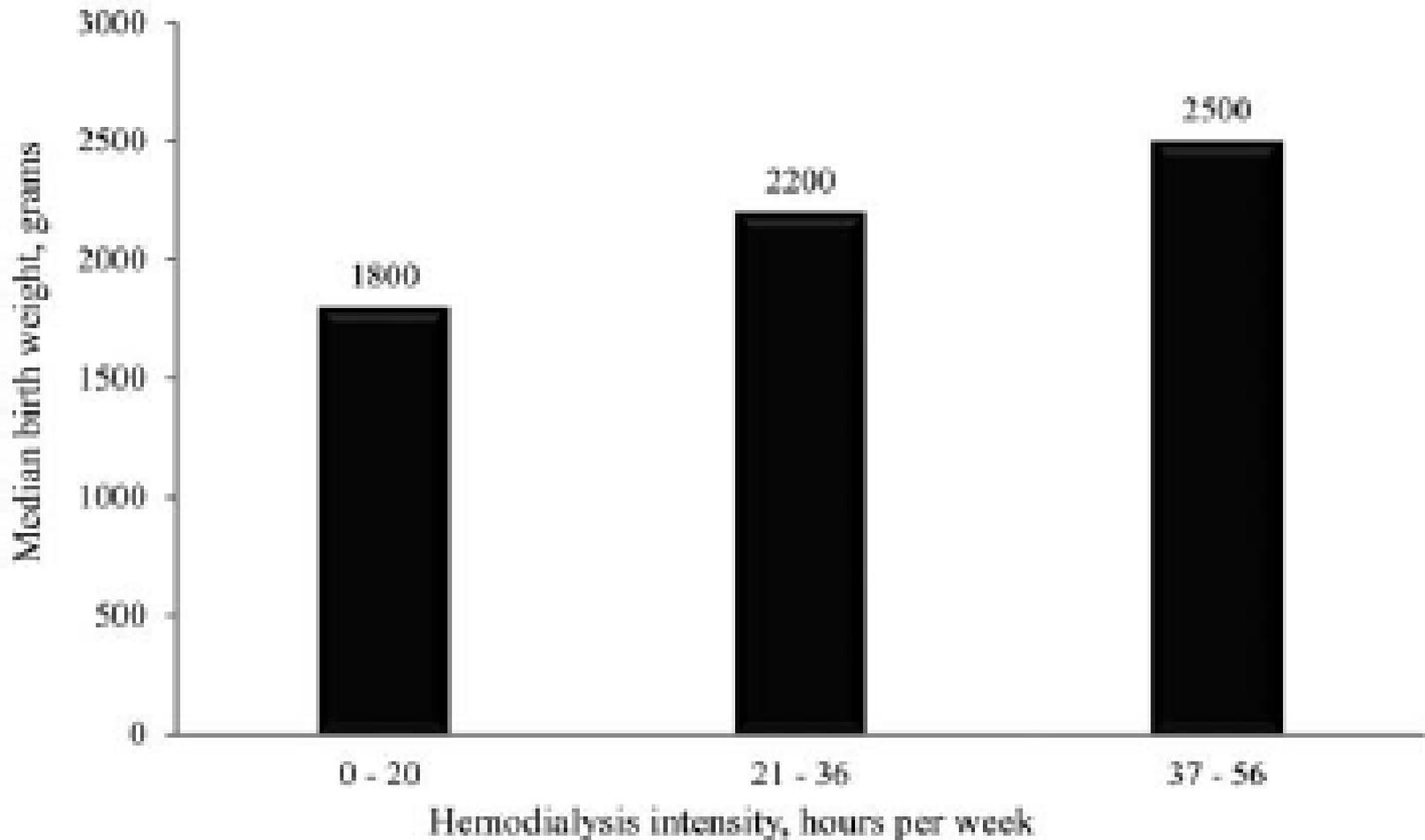


3000



Insuffisance rénale chronique

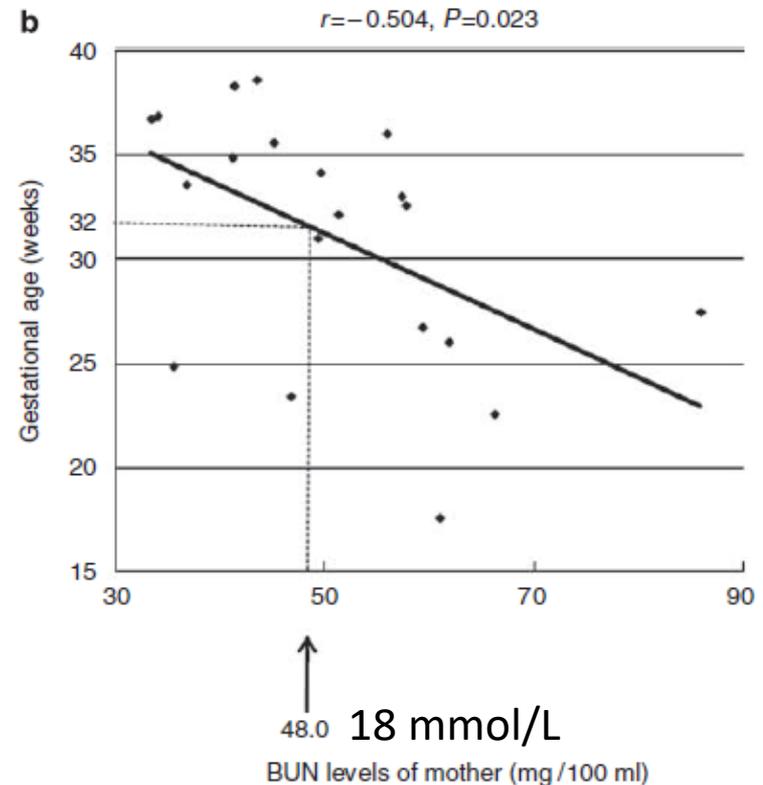
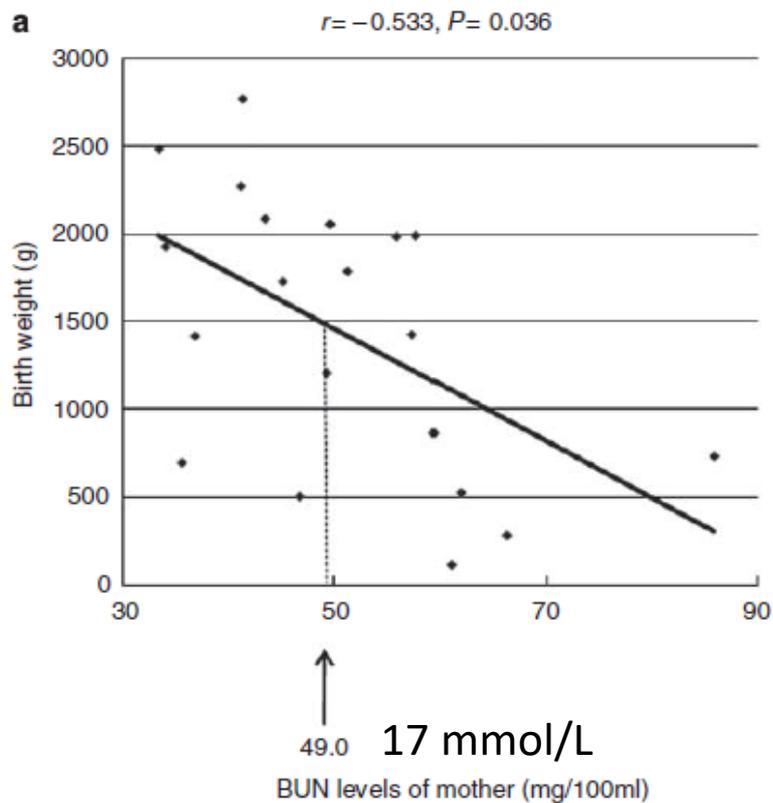
Poids de naissance (g)





Insuffisance rénale chronique

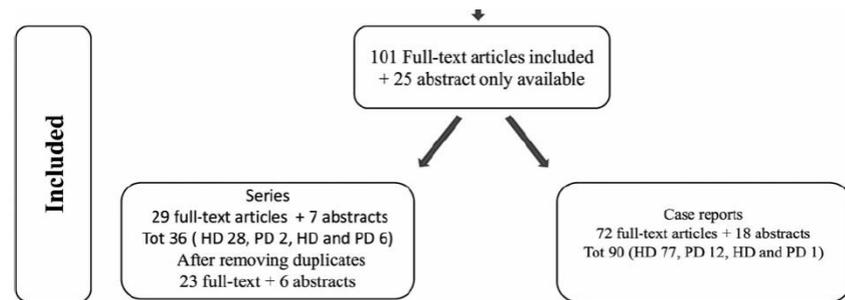
33 grossesses en hémodialyse,
lien entre urée et poids de naissance ou âge gestationnel





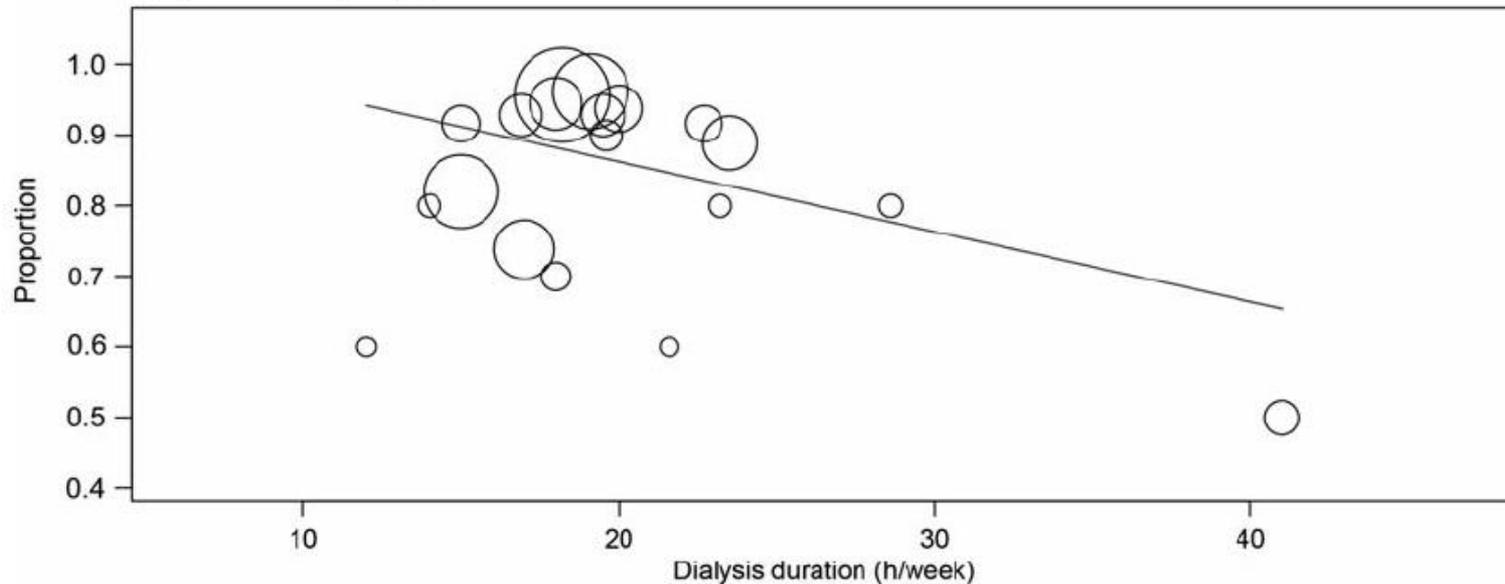
Insuffisance rénale chronique

Méta-analyse



Prématurité

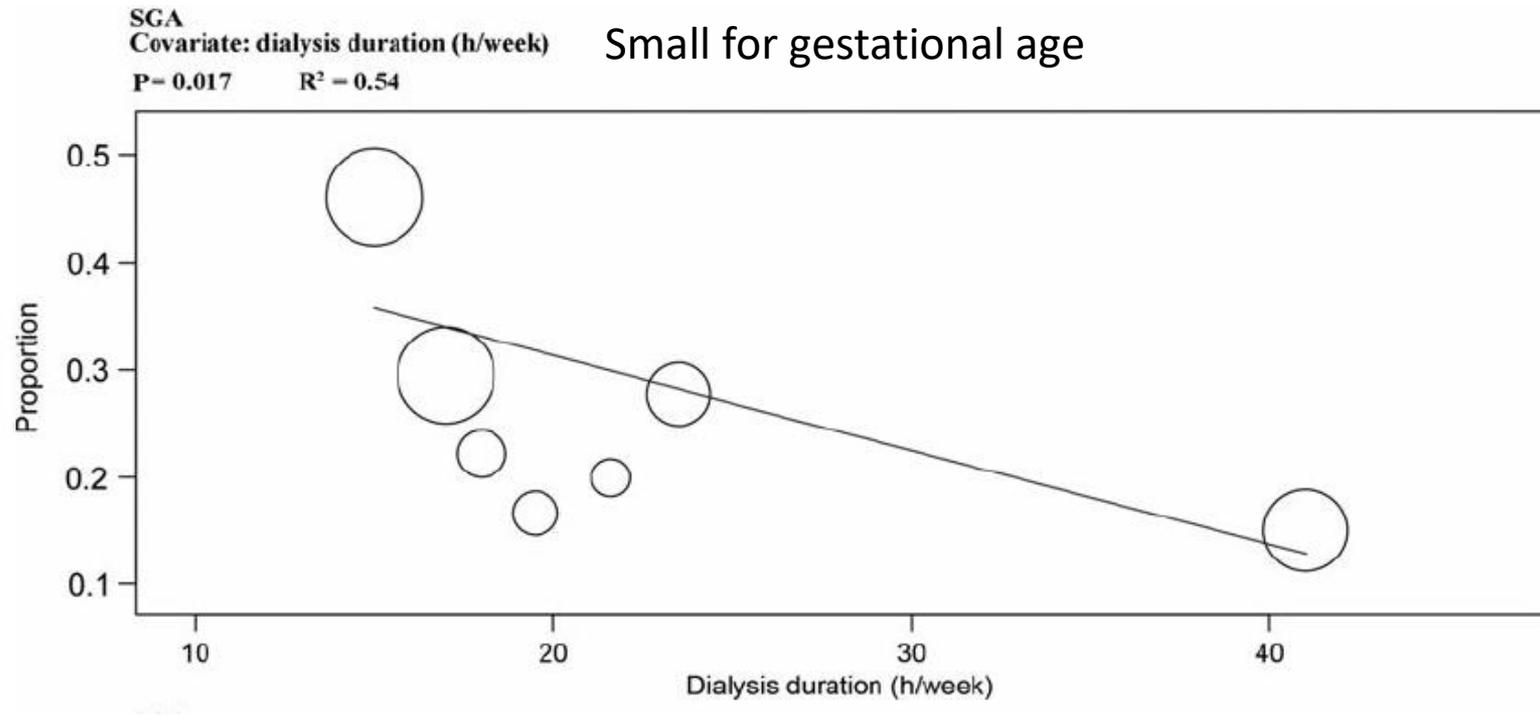
Preterm (< 37 weeks)
Covariate: dialysis duration (h/week)
P= 0.044 R²= 0.22





Insuffisance rénale chronique

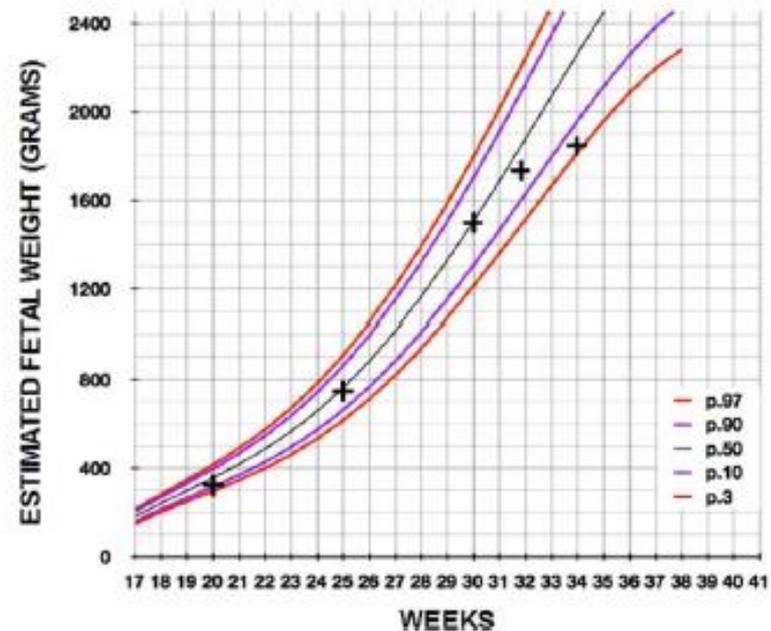
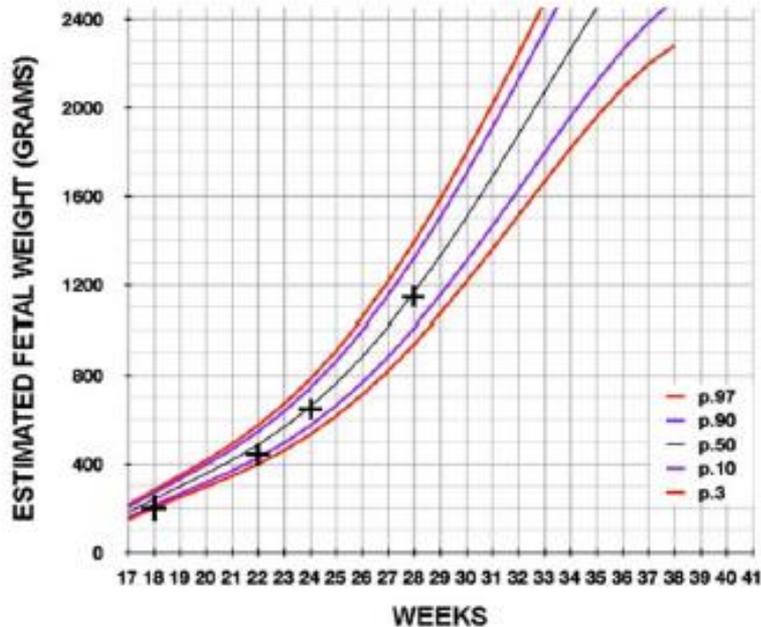
Retard de croissance





Insuffisance rénale chronique

Deux grossesses publiées avec dialyse quotidienne à bas débit dialysat avec 17,5h/semaine
Risque à évaluer suivant la fonction rénale résiduelle et le taux d'urée pré dialyse





Insuffisance rénale chronique

- Prescriptions de dialyse
 - Minimum de 20 heures suivant la fonction rénale résiduelle
 - Nouveau standard pourrait être 36 heures en dialyse longue quotidienne chez les patientes sans fonction rénale résiduelle
 - Objectif d'une urée à 10-15 mmol/L en pré-dialyse après le jour d'arrêt
 - Réévaluation hebdomadaire du poids sec pour objectif tensionnel < 140/90 sans hypotension per-dialytique < 120/70,
 - Augmentation du poids sec d'environ 1 kg par mois
 - Dialysat potassium 3 mmol/L, calcium 1,5mmol/L
 - Réduire apport de bicarbonates du dialysat < 30 mmol/L pour bicarbonatémie pré-dialyse < 24mmol/L
 - Supplémentation en phosphate et en magnésium suivant dosages
 - Aspirine, pas d'évaluation propre à cette population, prescrite pour le risque élevé de pré-éclampsie
 - Préférer héparine non fractionnée ou réduire la dose d'HBPM



Insuffisance rénale chronique

- Apport protéique non limité
 - 1,5 à 1,8 g/kg/jour
- Anémie
 - Apport en fer
 - Augmentation des besoins en EPO x 2 à 3 pour cible 10-11g/dL
- En cas d'utilisation du sulfate de magnésium, réduction de dose non codifiée, contre-indiqué pour clairance < 30mL/min dans la fiche AMM, intérêt du dosage du magnésium



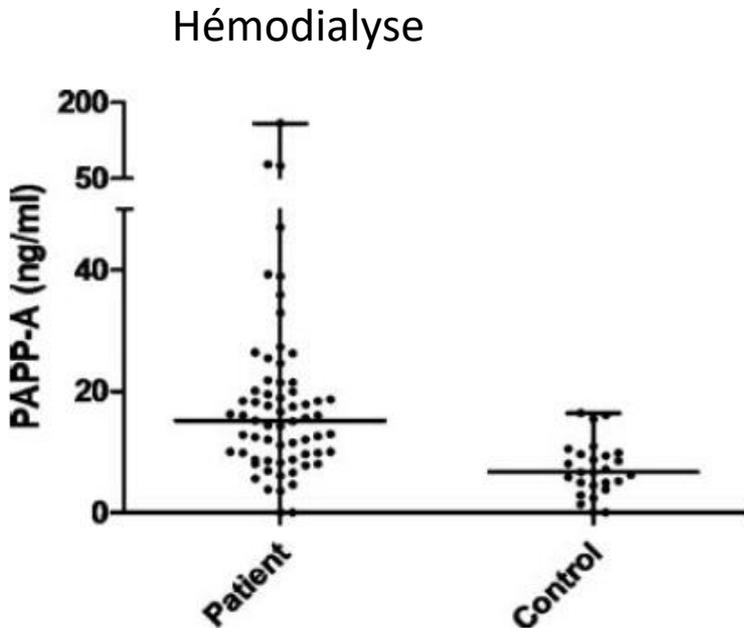
Insuffisance rénale chronique

- Suivi obstétrical
 - Semaine 9-13 échographie pour clarté nucale et datation. La datation est très importante pour ces patientes car elles ont un taux de complications importantes et avoir une datation précise est donc essentielle GH Pitié Salpêtrière, Pr J Nizard.
 - Semaine 11-14: dosage PAPP-A (Pregnancy associated plasma protein A) et β HCG; test DNA fœtal dans le sang maternel si anomalie et amniocentèse si positif
 - Semaine 18-20: échographie
 - Semaine 22: morphologie, croissance, bien être et Doppler des artères utérines
 - Semaine 26 à la délivrance: écho-doppler toutes les 1 à 2 semaines, croissance fœtale, surveillance hebdomadaire plaquettes, haptoglobine et enzymes hépatiques pour HELLP
 - 32 SA : échographie du troisième trimestre standard
 - Dialyse sans héparine avant et après la délivrance



Insuffisance rénale chronique

- PAPP-A



- Forme libre dimérique 400kDa, complexée 500 kDa
- X100 à 1000 lors du premier trimestre de grossesse, augmentation de la forme complexée
- X2 à 3 avec insuffisance rénale pour les 2 formes
- Augmente au cours de la séance de dialyse, relargage induit par l'héparine
- Augmente avec hyperparathyroïdie, l'acidose et la durée en dialyse
- Associée à la mortalité en dialyse
- Diminue en cas de Trisomie 21, de trisomie 18 et de syndrome de Lange Cornelia
- Algorithme avec clarté nucale et β HCG
- Pas d'étude spécifique chez les patientes dialysées, risque de faux négatifs augmenté?



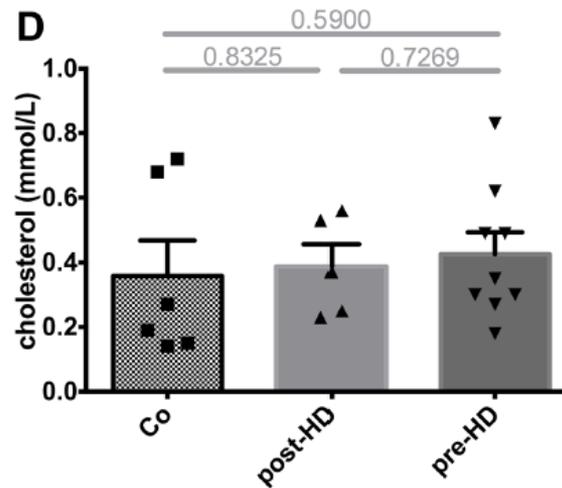
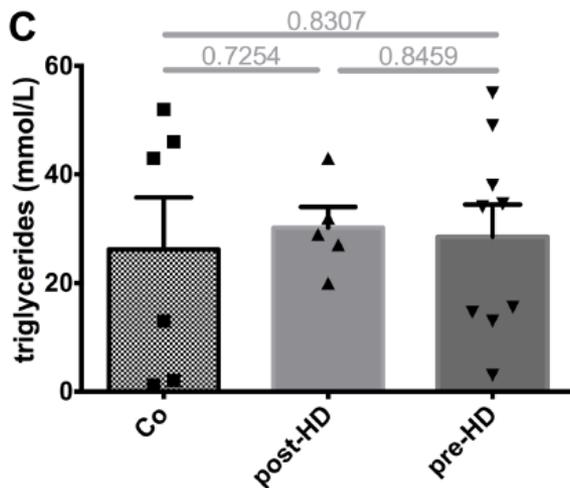
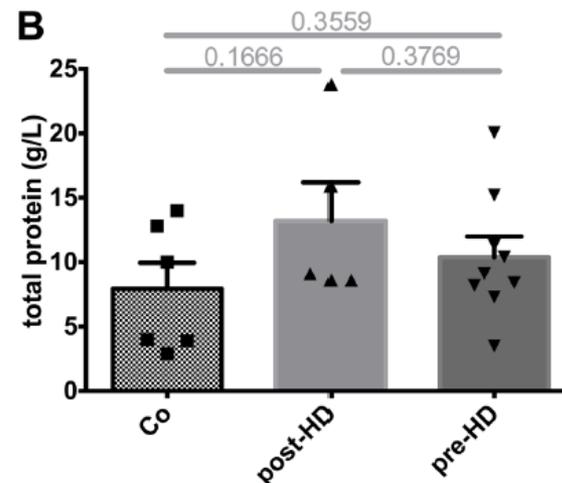
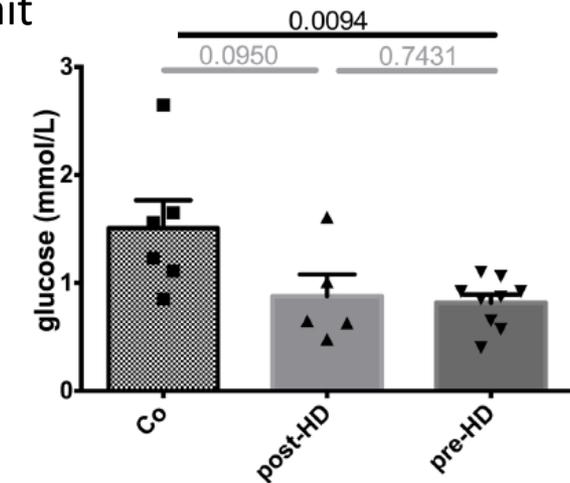
Insuffisance rénale chronique

- Allaitement
 - Impacté négativement par l'UF en séance
 - Certains IEC autorisés car ayant peu de passage transplacentaire: captopril, quinalapril, enalapril
 - Contre-indiqué que si besoin impératif de reprendre une thérapeutique elle-même contre-indiquée pendant l'allaitement
 - Qualité du lait analysée chez une femme dialysée versus contrôles :
 - HD 6 x 5 heures pendant la grossesse
 - Accouchement à 37SA, 3090 gr, 54cm, Apgar 9-10
 - Dialyse 3 x 5h en post accouchement
 - Analyse du lait :
 - Urée créatinine acide urique plus élevés en pré HD vs post HD,
 - pas de modification pour sodium, chlore, potassium, magnésium;
 - phosphate identique en pré post HD et plus bas que contrôles malgré un phosphate sanguin plus élevé;
 - même taux d'IgA, M, G que les contrôles



Insuffisance rénale chronique

Analyse du lait



Glucose plus bas versus contrôles et

protéines, triglycérides, cholestérol identiques en pré post HD et aux contrôles



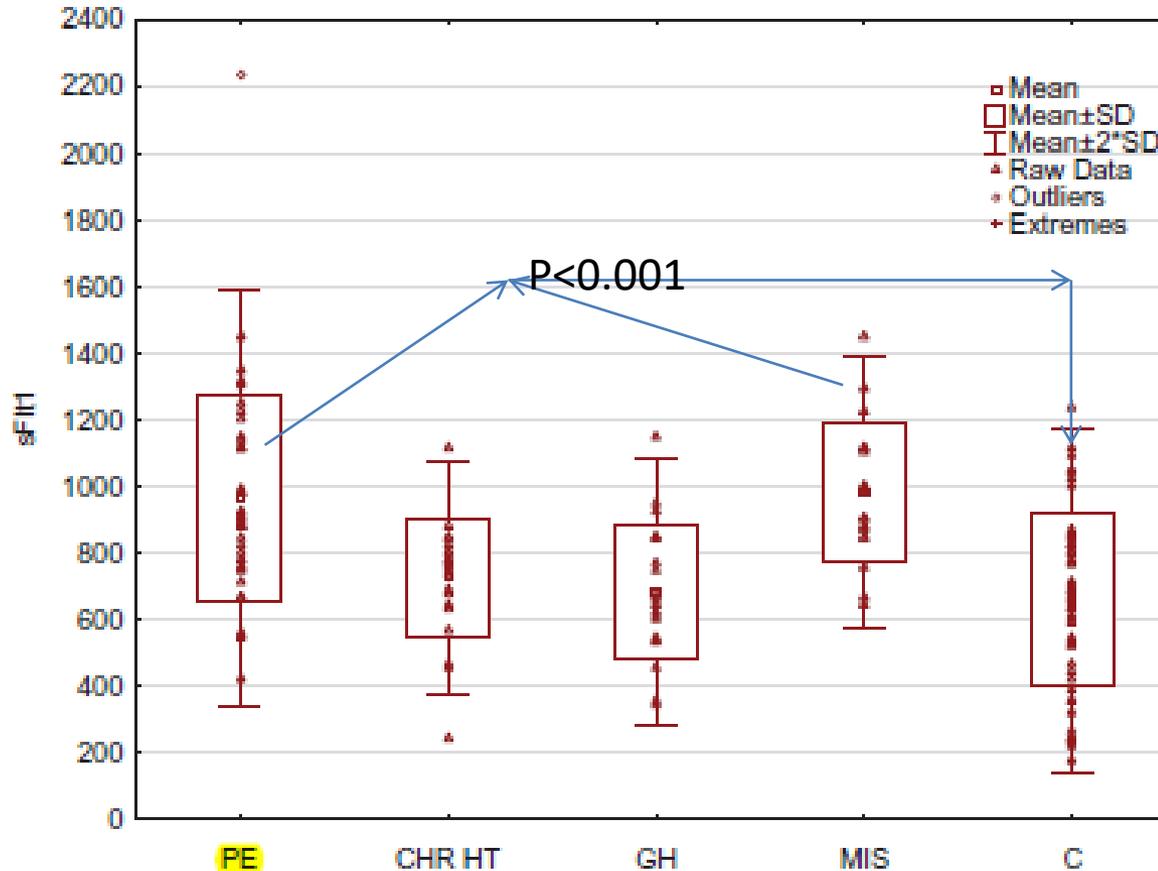
Marqueurs de l'angiogenèse

- Soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt1), endoglin et placenta growth factor (PlGF)
 - Associés à la pré-éclampsie quand sFlt1 et endoglin augmentent et PlGF diminue
 - 95% d'évolution vers l'éclampsie si marqueurs anormaux au troisième trimestre
 - À interpréter en fonction du terme gestationnel
 - sFlt1 et PlGF associés négativement au poids maternel
 - Ratio sFlt1/PlGF plus élevé chez les primipares



Marqueurs de l'angiogenèse

Dosage de sFlt1 entre la 12-14 SA



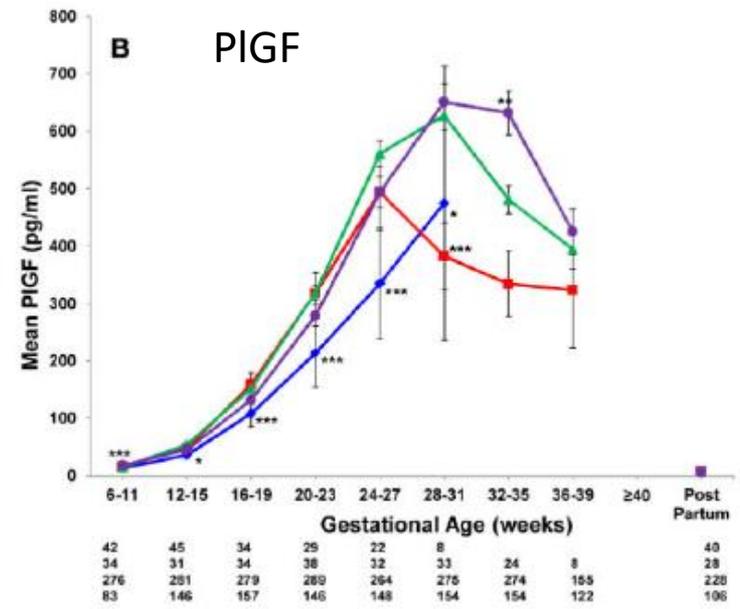
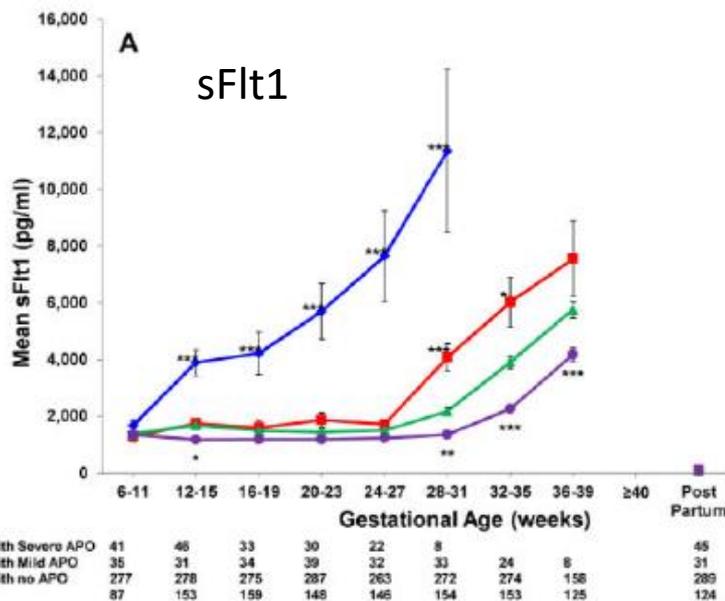
PE pré-éclampsie (n=41), CHR HT chronic hypertension (n=32),
GH gestational hypertension (n=31), MS miscarriage (n=19), C control (n=54)



Marqueurs de l'angiogenèse

Evolution des marqueurs

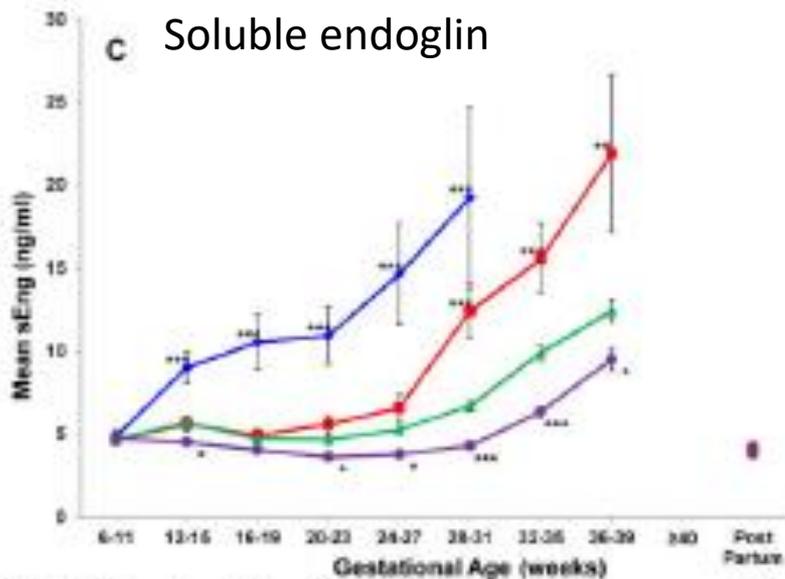
dans une cohorte de 492 femmes atteintes d'un lupus ou/et d'un Syndrome des anti-phospholipides au cours de la grossesse avec ou sans pré éclampsie



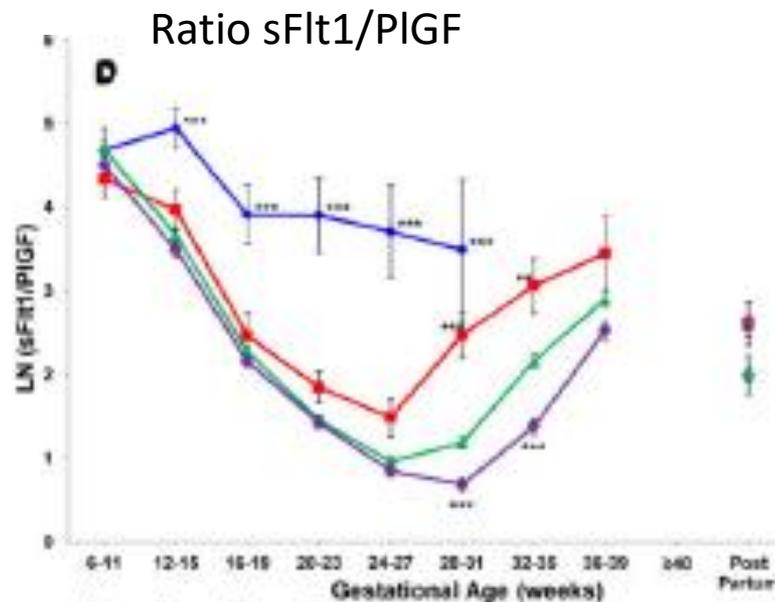
- severe adverse pregnancy outcome
- moderate adverse pregnancy outcome
- lupus et APL avec grossesse normale
- femmes contrôles



Marqueurs de l'angiogenèse



Sample size	6-11	13-16	16-19	20-23	24-27	28-31	32-35	36-39	≥40	Post Partum
SLE and/or APL with Severe APO	41	46	33	30	32	8			48	
SLE and/or APL with MOD APO	38	21	24	38	33	32	24	8	39	
SLE and/or APL with no APO	279	278	276	288	283	272	274	188	286	
Normal Pregnancy	27	132	133	112	112	781	133	132	132	



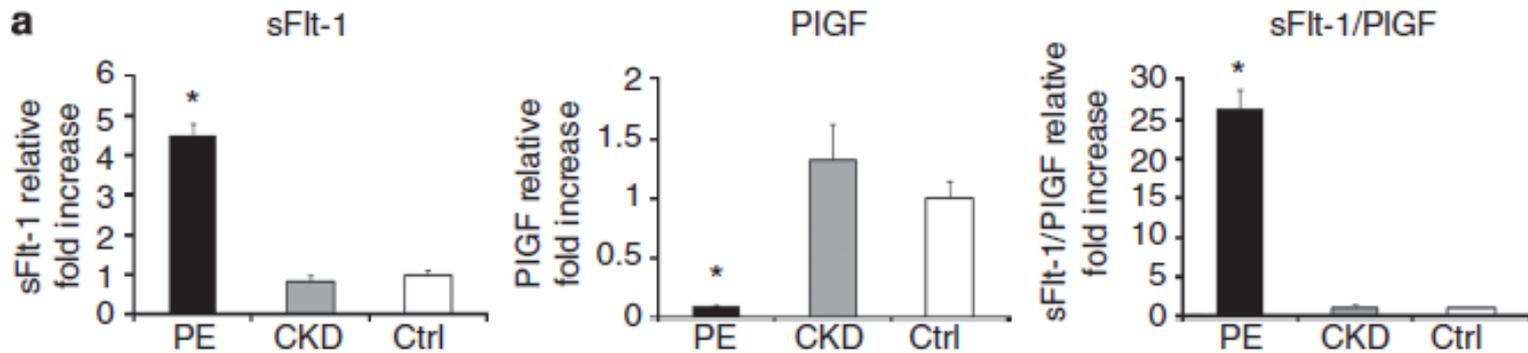
Sample size	6-11	12-15	16-19	20-23	24-27	28-31	32-35	36-39	≥40	Post Partum
Severe APO	41	46	33	30	32	8			48	
Moderate APO	34	32	24	38	32	32	24	8	38	
Normal Pregnancy	272	274	273	283	282	271	271	188	284	
Controls	82	148	187	148	148	181	182	112	188	

- severe adverse pregnancy outcome
- moderate adverse pregnancy outcome
- lupus et APL avec grossesse normale
- femmes contrôles



Marqueurs de l'angiogenèse

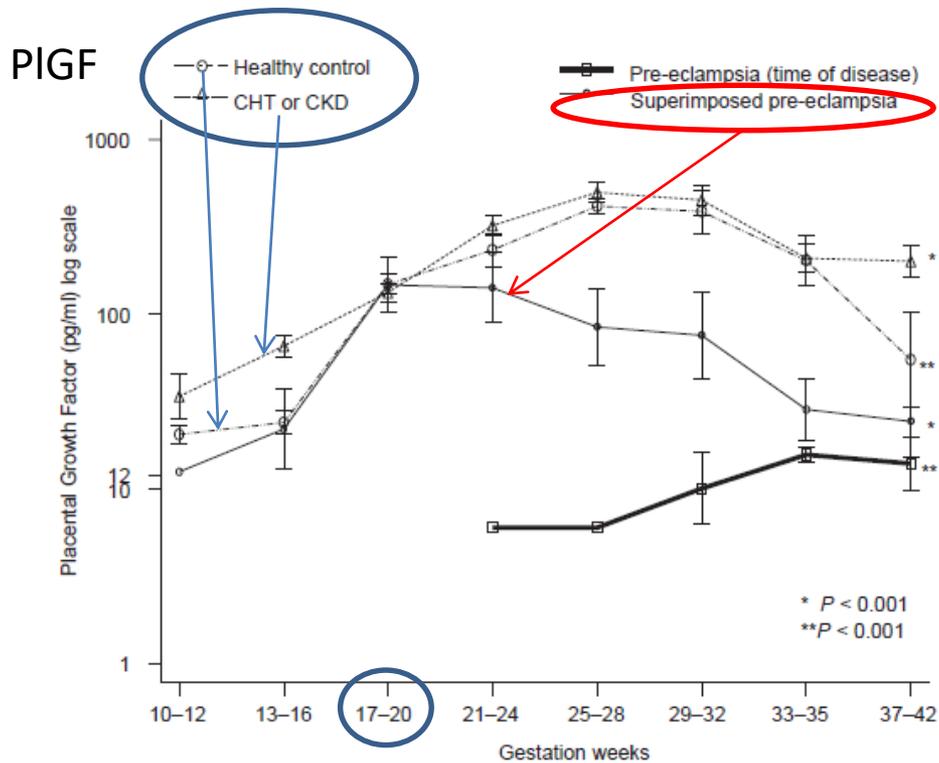
34 grossesses avec pré éclampsie,
23 femmes enceintes avec IRC (DFG < 60mL/min) et sans pré éclampsie
et 38 contrôles enceintes
Dosage du troisième trimestre





Marqueurs de l'angiogenèse

CKD
 57 stade 1
 30 stade 2
 27 stade 3
 6 stade 4



Number of samples								
Healthy controls	41	12	27	8	7	15	21	5
CHT/CKD	11	28	37	34	36	41	37	36
Superimposed pre-eclampsia	1	4	6	9	9	13	12	4
Pre-eclampsia	-	-	-	2	2	5	14	9



Marqueurs de l'angiogenèse

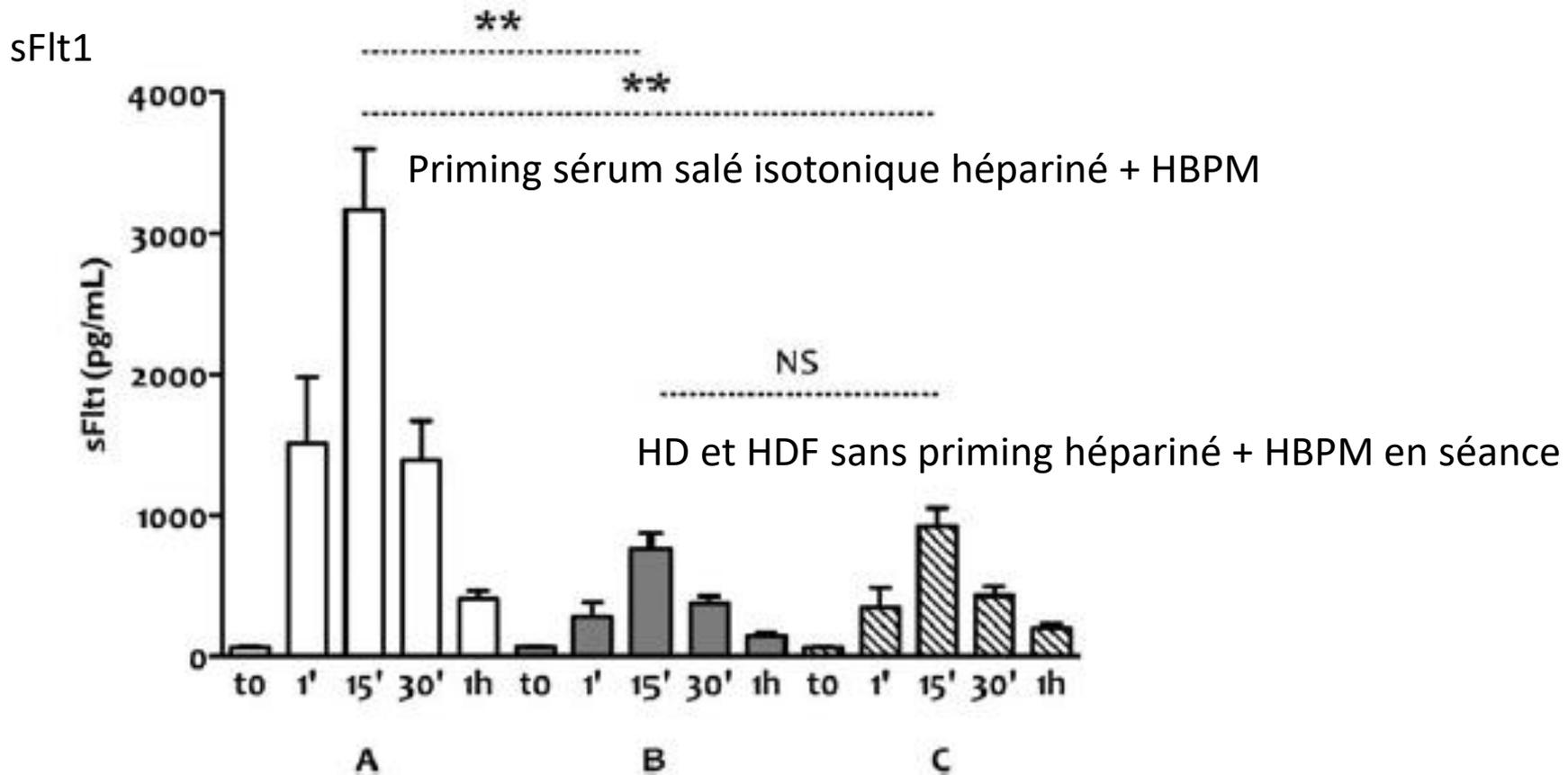
Grossesse normale chez une femme hémodialysée (2 case reports) :
PIGF élevé, sFlt1 normal, ratio bas

	PIGF (pg/ml)	sFlt-1 (pg/ml)	sFLT-1/PIGF
Gestational week 32	2809.2 (normal 54–1312)	1084 (normal 680–8042)	0.39 (normal 0.80–86.4)
Gestational week 33	1959.8 (normal 54–1312)	1142.5 (normal 680–8042)	0.58 (normal 0.80–86.4)
Gestational week 34	1535.9 (normal 43.6–1177)	1193 (833–11,643)	1.29 (normal 1.01–109)
Post-partum 1 week	774.6	68.5	0.09
Post-partum 2 weeks	667.2	149	0.22
Post-partum 3 weeks	728.5	117.5	0.16

Cornelis T, Hemodial Int 2013
Akbari A, Canadian J kidney Health and Dis 2016



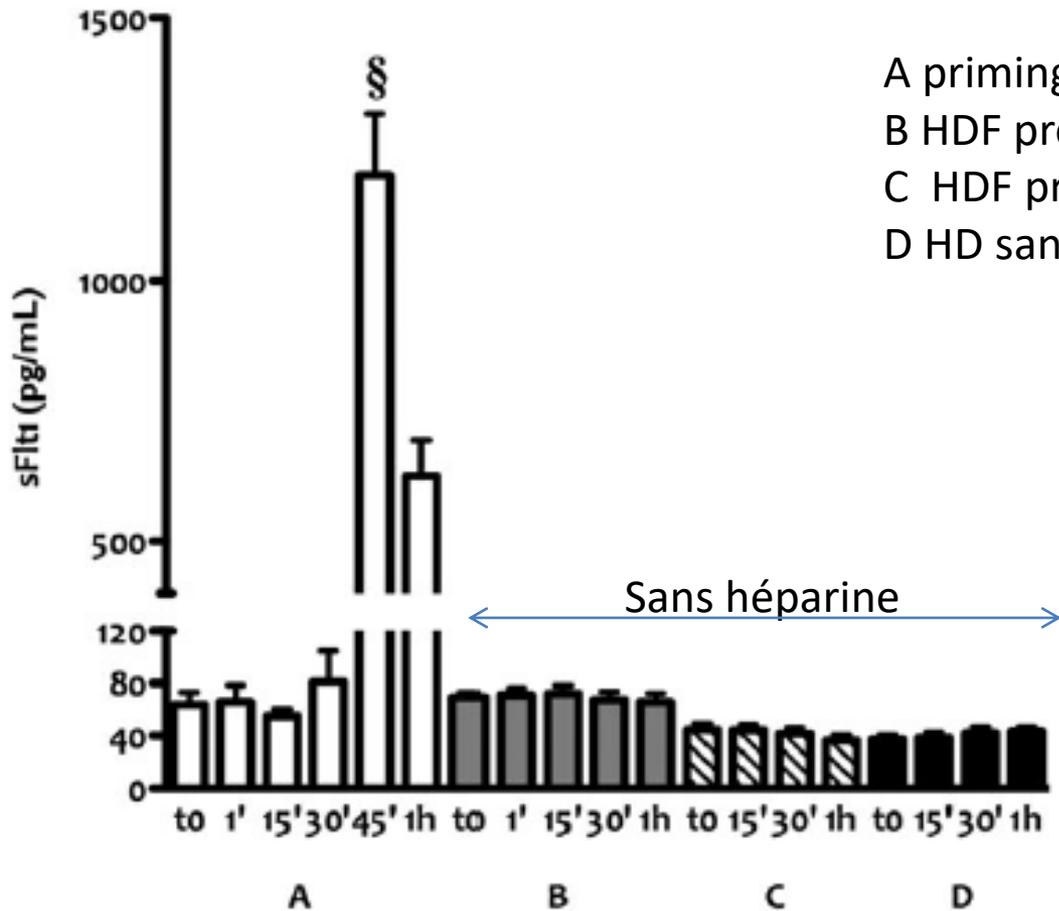
Marqueurs de l'angiogenèse



11 hémodialysés en cross-over, en dehors d'un contexte de grossesse



Marqueurs de l'angiogenèse



- A priming hépariné + HBPM en séance
- B HDF pré sans héparine
- C HDF pré sans héparine avec EVODIAL
- D HD sans héparine EVODIAL + CITRASATE



Conclusions

- Grossesse et insuffisance rénale aiguë
 - Sont associées à un taux de décès encore élevé dans le monde
 - 6 cas sur 10 000 délivrances dont 0.37 à 1 cas nécessitant la dialyse sur les données de santé nord américaine
 - Hypertension artérielle chronique et MRC expliquent en partie la recrudescence actuelle d'IRA pendant la grossesse
 - En premier lieu, sur hémorragie de la délivrance et éclampsie
 - Se compliquant de nécrose corticale dans les formes graves
 - ont bénéficié de la recherche sur les SHU et de l'utilisation d'eculizumab



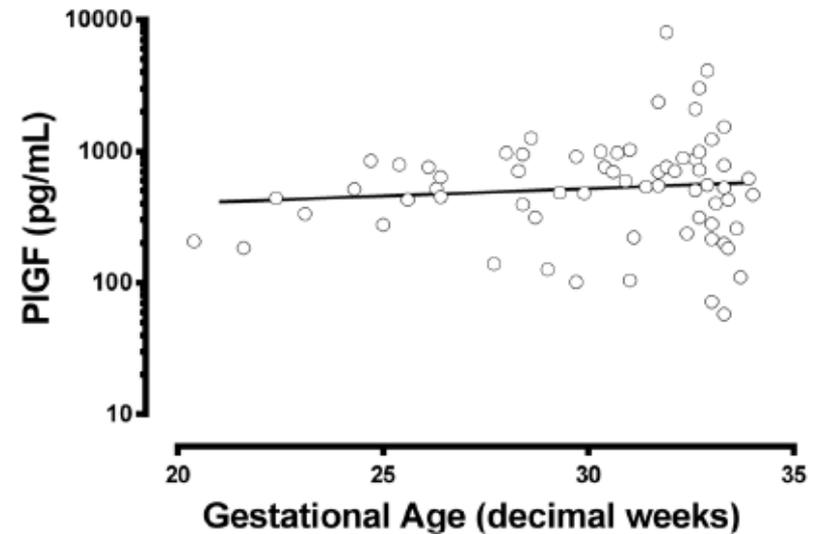
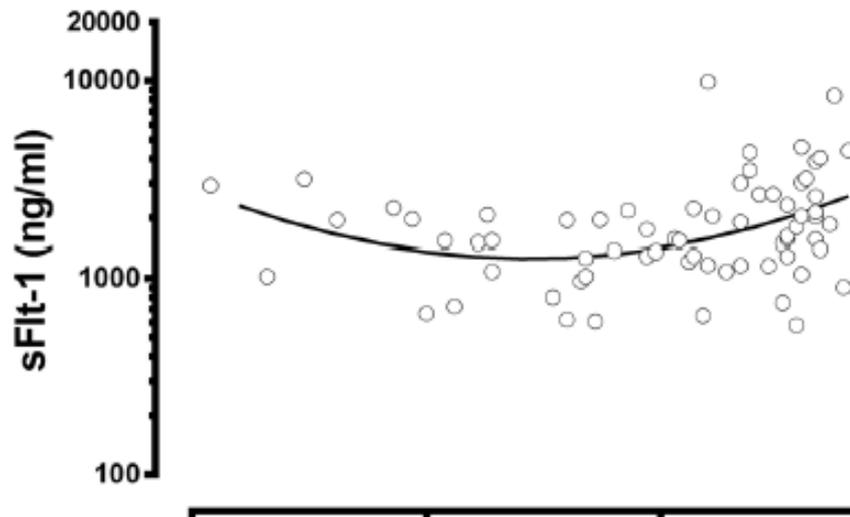
Conclusions

- Grossesse et insuffisance rénale chronique
 - En dialyse chronique, l'amélioration des conditions de dialyse a permis d'améliorer le pronostic foetal et maternel
 - Restent des grossesses à haut risque
 - Avenir des nouveaux marqueurs dans la prise en charge des femmes dialysées enceintes reste à préciser

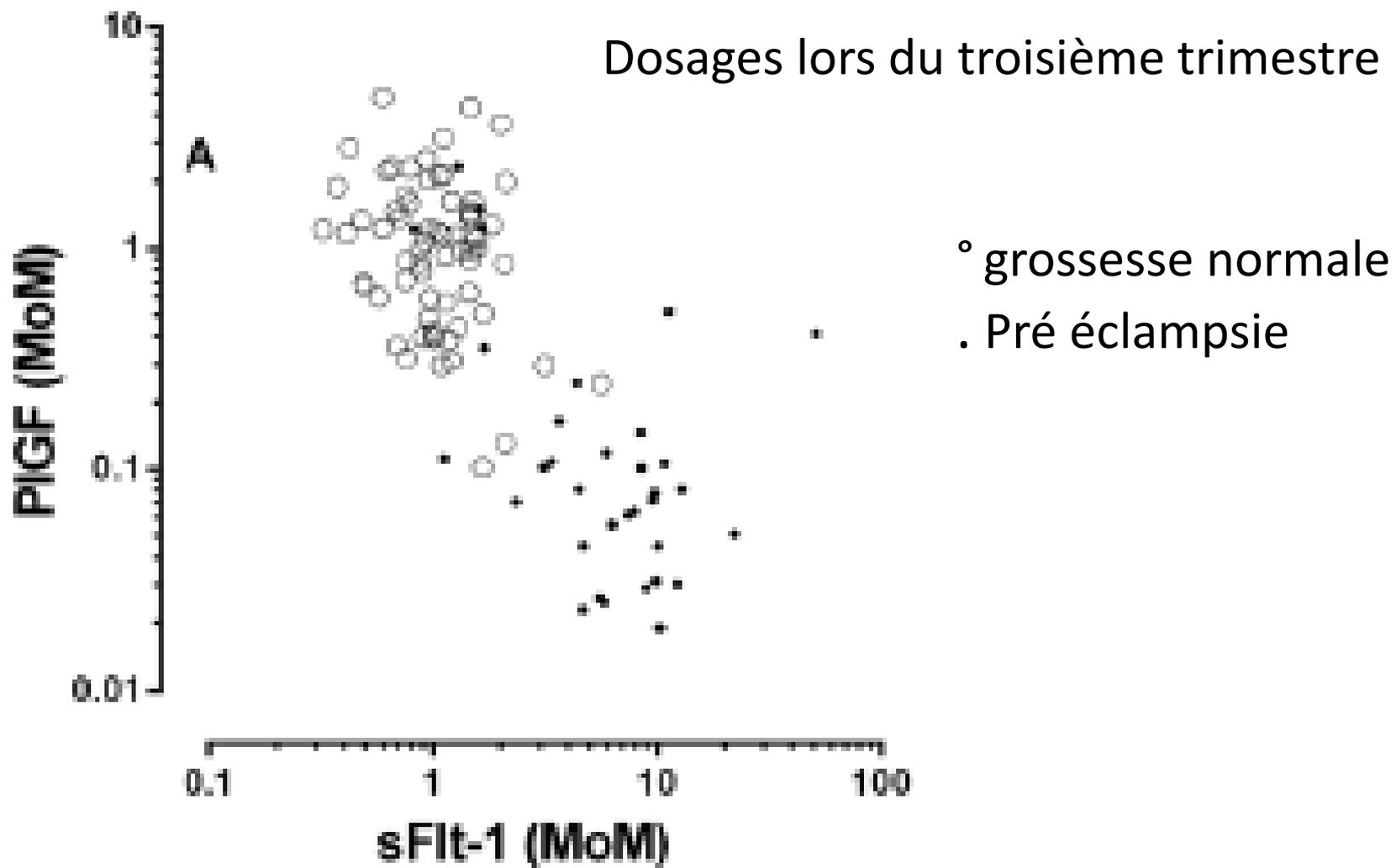
Marqueurs de l'angiogenèse

Evolution chez 69 grossesses normales

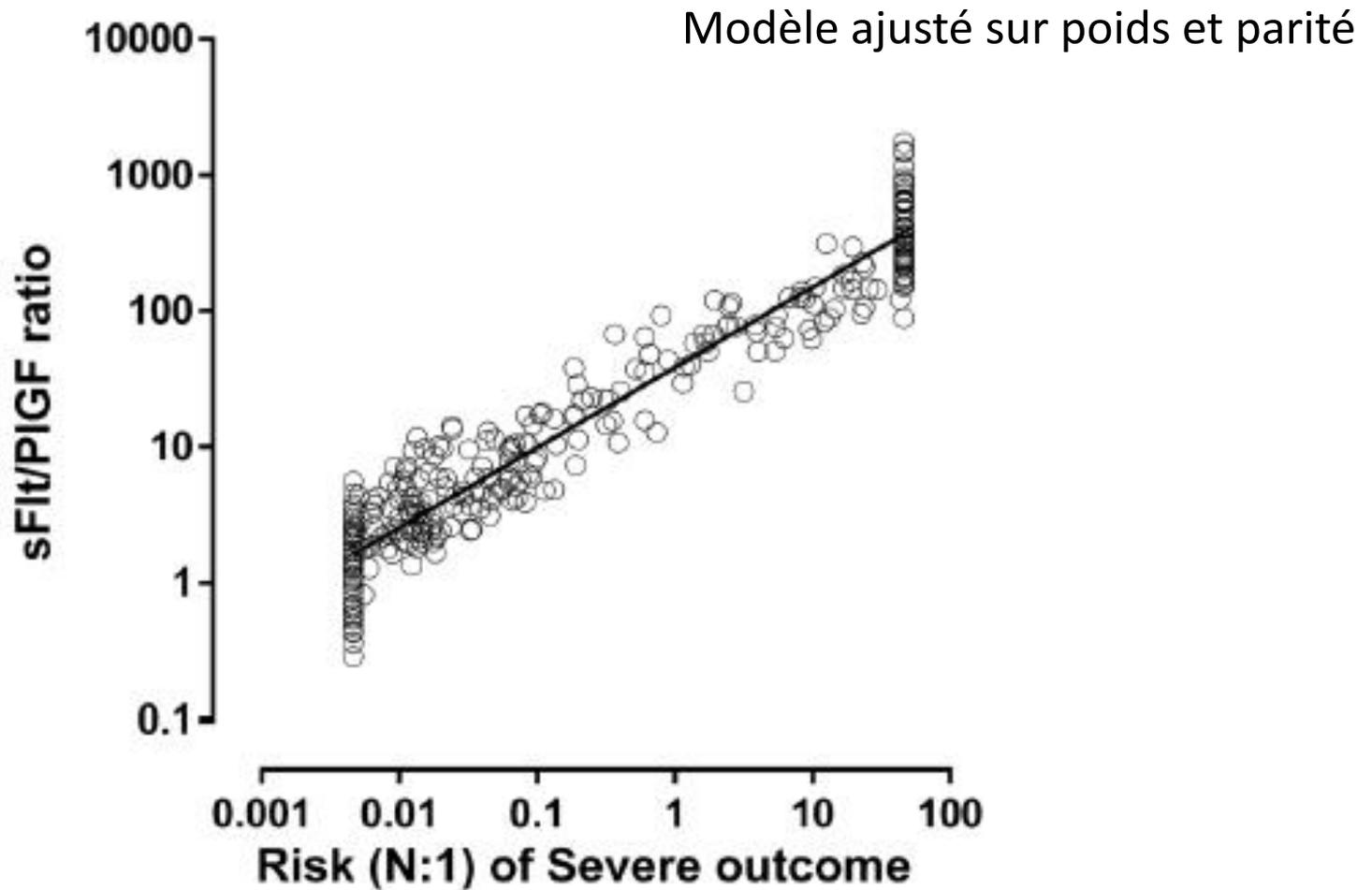
Dosage lors du troisième trimestre, 20 à 34SA



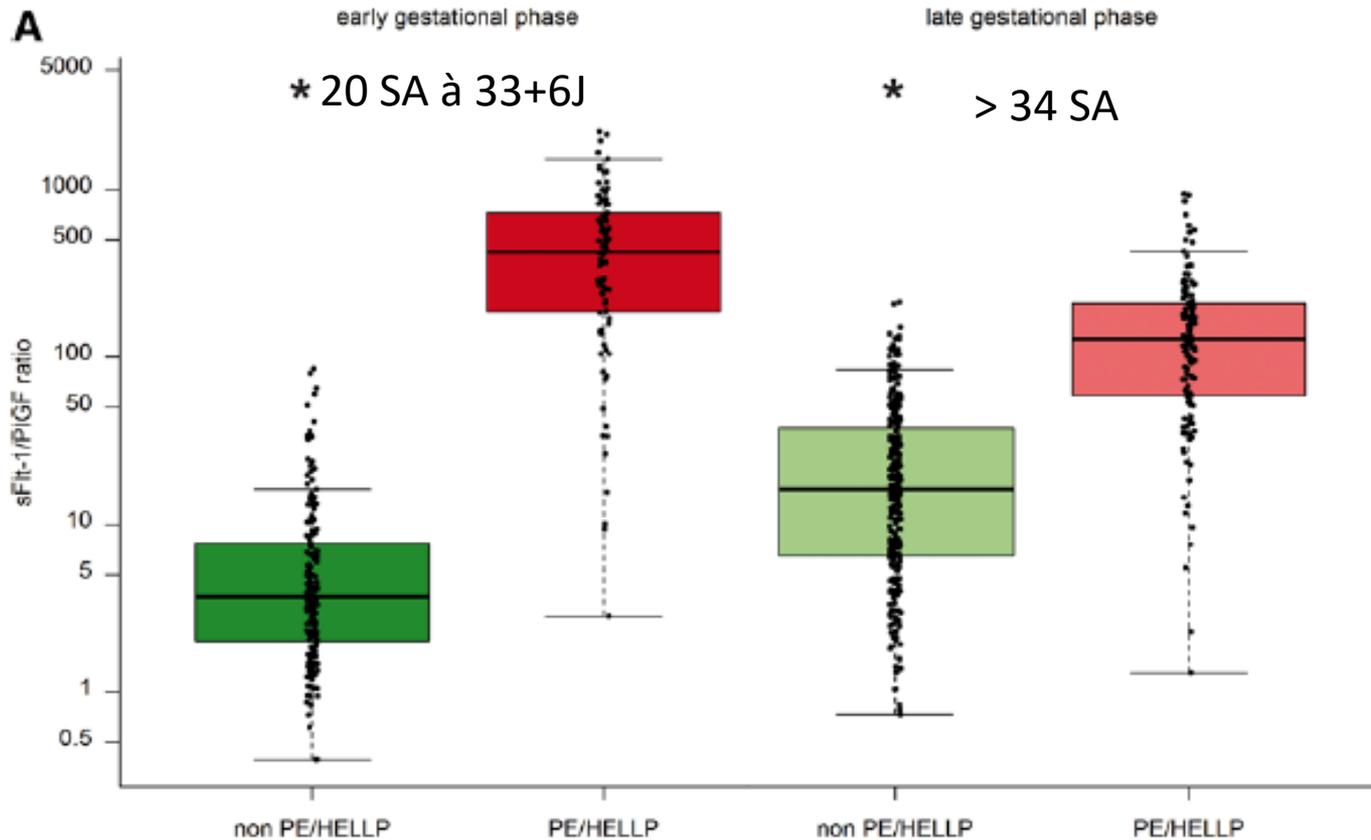
Marqueurs de l'angiogenèse



Marqueurs de l'angiogenèse



Marqueurs de l'angiogenèse



234 grossesses avec pré-éclampsie ou/et HELLP matchées à 468 grossesses normales