

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2014

N° 162

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Pneumologie

par

Mlle Charlotte BRY
née le 26/06/1986 à REIMS

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2014

Impact sur la fonction respiratoire de la grossesse chez les
femmes transplantées pulmonaires :
Étude rétrospective multicentrique française

Président : Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN

Directeur de thèse : Madame le Docteur Isabelle DANNER BOUCHER

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Antoine MAGNAN,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse.

Vous m'avez permis de m'épanouir dans votre service de Pneumologie et d'acquérir des connaissances variées.

A Madame le Docteur Isabelle DANNER-BOUCHER,

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de m'avoir apporté ta confiance. Tes compétences scientifiques et ta disponibilité m'ont été d'une aide précieuse.

Merci pour les connaissances que tu m'as apportées durant mon internat, c'est un plaisir de travailler avec toi.

A Madame le Docteur Dominique HUBERT,

Je vous remercie de m'avoir permis de poursuivre votre travail si passionnant. J'espère pouvoir le valoriser comme il se doit.

A Madame le Docteur Magali MICHEL,

Ta bonne humeur et ta grande générosité m'a été d'un grand soutien. Je te remercie de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Professeur François-Xavier BLANC,

Je vous remercie pour votre disponibilité et vos conseils avisés. Je vous remercie de faire partie de mon jury.

A Monsieur le Professeur Olivier BARON,

Vos connaissances en matière de transplantation thoracique sont importantes. Vous me faites l'honneur de juger ce travail et je vous en remercie.

A toutes les médecins et attachés de recherche clinique des centres de transplantation qui ont participé au recueil de données,

Sans eux, ce travail et les avancées apportées n'auraient pas été possible.

A Madame Béatrice GUYMARC'H-DELASALLE,

Vous avez été d'une grande aide pour la réalisation des statistiques

A Monsieur Maxime LEBEAUPIN,

Vous m'avez bien guidé dans les démarches administratives complexes d'éthique et anonymat, ainsi que pour la rédaction et la soumission de mon protocole au GNEDS.

A mes parents,

Qui ont toujours su me pousser et me donner confiance. Sans eux, je n'aurai pas fait ce long chemin que sont les études de médecines.

Une pensée particulière pour mon père, qui je l'espère, est fier de moi.

A mon frère Timothée,

Ta présence m'est précieuse.

Je te souhaite la même réussite, sans en douter.

A Paul,

Tu as toujours été à mes côtés. Après nos travaux de thèse prolongés, une page se tourne enfin.

A ma famille et mes amis,

Vous avez toujours été là pour me soutenir et m'entourer chaleureusement.

TABLE DES MATIERES

Abréviations	2
Introduction	3
Matériels et Méthodes.....	4
Population.....	4
Méthodes	4
Ethique et consentement.....	5
Analyses statistiques	5
Résultats.....	6
Evolution de la fonction respiratoire	7
Complications maternelles pendant la grossesse	8
Complications maternelles à distance de la grossesse	9
Nouveau-nés	9
Discussion	10
Conclusion.....	15
Bibliographie	16
Annexes.....	18
Annexe 1 : Recommandations concernant la gestion des grossesses chez les femmes transplantées d'organes.....	18
Annexe 2 : Protocole de soumission au GNEDS	19

Abréviations

Ac anti-HLA : AntiCorps anti-Human Leukocyte Antigen

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

AST : American Society of Transplantation

BOS : Bronchiolitis Obliterans Syndrome = broncholite oblitérante

BPCO : BronchoPathie Chronique Obstructive

CLAD : Chronic Lung Allograft Dysfunction = dysfonction chronique du greffon

CMV : CytoMégaloVirus

CNIL : Commission Nationale Informatique et Liberté

CV : Capacité Vitale

GNEDS : Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé

HTA : HyperTension Artérielle

HTAP : HyperTension Artérielle Pulmonaire

IMC : Indice de Masse Corporel

ITG : Interruption Thérapeutique de Grossesse

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

NTPR : National Transplantation Pregnancy Registry

PMA : Procréation Médicalement Assistée

RAS : Restrictive Allograft Syndrome = rejet chronique restrictif

SA : Semaines d'Aménorrhée

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Introduction

La transplantation pulmonaire est une technique innovante qui connaît depuis les années 1980 un développement important¹. Elle est proposée aux patients présentant une insuffisance respiratoire terminale². Les avancées dans ce domaine ont permis d'améliorer la durée et la qualité de vie des patients.

43 % des transplantés pulmonaires sont des femmes, jeunes et désireuses d'enfant. La meilleure maîtrise des complications chez les transplantées d'organes solides a permis d'autoriser des grossesses, bien que certains se posent des questions éthiques³. Les plus grandes études concernent les transplantées rénales⁴⁻⁶ et décrivent un risque accru d'hypertension artérielle (HTA), pré-éclampsie, diabète gestationnel, prématurité. Ces études incluant de nombreuses grossesses sont la base des recommandations établies pour la gestion des grossesses chez les transplantées d'organes solides⁷ (Annexe 1). Les risques semblent différents pour les transplantées pulmonaires mais la littérature reste pauvre avec souvent de petits effectifs⁸⁻¹². Selon l'important registre américain National Transplantation Pregnancy Registry¹³ (NTPR), il apparaît un plus haut risque de complications (rejet, mortalité, prématurité) pour ces patientes. Actuellement, il n'existe pas de recommandations internationales quant à la gestion des grossesses chez les greffées pulmonaires. L'objectif principal de notre étude multicentrique, qui regroupe l'ensemble des grossesses françaises est d'évaluer l'impact de la grossesse sur le greffon pulmonaire. Les objectifs secondaires sont de décrire les complications maternelles au cours de la grossesse et l'état de santé de l'enfant à la naissance.

Matériels et Méthodes

Population

De façon rétrospective, nous avons inclus toutes les grossesses ayant débuté, entre le 1^{er} janvier 1991 et le 1^{er} avril 2013, chez les femmes transplantées pulmonaires (mono, uni ou cardio pulmonaire) en France.

Le recrutement a été réalisé en contactant le médecin référent de chaque centre de transplantation pulmonaire français, au nombre de 11 actuellement. Les patientes ont un suivi médical très régulier permettant de recueillir la majorité des cas, et limitant aussi les données manquantes. Les données sont extraites directement des dossiers médicaux des patientes.

Les critères d'exclusion étaient les femmes mineures en début de grossesse, et les femmes majeures sous tutelle ou personnes protégées.

Méthodes

Le critère de jugement principal était le VEMS à 1 an après la fin de la grossesse. Le VEMS (volume expiratoire maximal par seconde) est mesuré par spirométrie standardisée et exprimé en % de la valeur prédite pour l'âge, le sexe et la taille. Celui-ci est comparé au VEMS d'avant la grossesse, défini par le dernier VEMS disponible avant grossesse. Une diminution du VEMS de 5% ou plus est considérée comme significative¹⁴.

Les données relatives à l'état initial des patientes ont été recueillies (âge à la transplantation, âge au début de grossesse, maladie sous jacente, type de greffe). Pour les patientes ayant bénéficié de plusieurs transplantations, nous avons pris en compte la dernière transplantation avant la grossesse.

Les caractéristiques de la grossesse (accord préalable, grossesse spontanée ou assistée, suivi de grossesse spécifique, menace d'accouchement prématuré, interruption de grossesse, étiologies et terme, traitement immunosuppresseur, infections, type d'accouchement et terme) ont été étudiées. Celles concernant le nouveau-né (poids, état de santé initial, allaitement) ont été relevées. L'état de santé du nouveau-né a été considéré comme normal quand le score d'Apgar à 5 min était égal à 10.

Les critères tels que l'indice de masse corporelle (IMC), VEMS, insuffisance rénale, diabète, HTA, rejet aigu cellulaire, CLAD (dysfonction chronique du greffon) ont été relevés à 3 temps différents : avant la grossesse, en fin de grossesse, 1 an après la fin de la grossesse.

Le rejet aigu cellulaire est défini soit par un diagnostic anatomopathologique de certitude, le plus souvent obtenu sur une biopsie transbronchique, soit par une diminution du VEMS, s'améliorant après corticothérapie, et après élimination des diagnostics différentiels^{15,16}.

Le CLAD est défini comme une diminution irréversible de plus de 10% de VEMS ou de la capacité vitale (CV), pendant plus de 3 semaines, par rapport à la meilleure valeur depuis la transplantation, après exclusion des diagnostics différentiels. Cette définition est récente, datant de 2013¹⁷. Les cas relevés dans notre étude correspondent plutôt à l'ancienne définition de syndrome de bronchiolite oblitérante (BOS) soit une diminution du VEMS de plus de 20% pendant plus de 3 semaines.

Les décès de patientes ont été relevés jusqu'en avril 2013. Le temps de suivi n'est pas équivalent pour chaque patiente puisqu'il dépend de la date de la grossesse.

Ethique et consentement

L'étude a été approuvée par le comité d'éthique du CHU de NANTES (GNEDS).

Etant donnée la configuration anonyme de l'étude, aucune déclaration à la Commission Nationale Informatique et Liberté (CNIL) n'a été nécessaire.

Analyses statistiques

Les analyses statistiques sont principalement descriptives. Le critère principal est le VEMS à 1 an après la fin de la grossesse. Il est comparé au VEMS avant grossesse avec un t-test apparié. Des analyses multivariées ont permis de rechercher l'existence de facteurs de risque de diminution du VEMS.

Les critères quantitatifs sont présentés avec leur moyenne, leur écart-type et les critères qualitatifs avec effectif et pourcentage.

Une analyse descriptive permet d'étudier les complications obstétricales, néonatales et de l'enfant.

Une valeur de p inférieure à 0.05 est considérée comme significative.

Les analyses ont été réalisées avec les logiciels statistiques SPSS Statistics 19 et SAS 9.3.

Résultats

Nous avons inclus 39 grossesses menées par 35 patientes transplantées pulmonaires suivies dans 9 des 11 centres français. Deux centres ont inclus 22 grossesses, soit plus de 50% des grossesses. Les patientes étaient âgées de 28 ans en moyenne en début de grossesse. La majorité avait bénéficié d'une transplantation bipulmonaire (63%) pour mucoviscidose (71%). Le délai moyen entre la transplantation et la grossesse était de 63 mois (Tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des 35 patientes enceintes transplantées pulmonaires

Age à la transplantation, années (moy±SD, min-max)	23±5	13-34
Age moyen en début de grossesse, années (moy±SD, min-max)	28±5	19-38
IMC avant la grossesse, kg/m2 (moy±SD, min-max)	19,8±2,5	16-25
VEMS avant la grossesse, % de la théorique (moy±SD, min-max)	83±25	31-122
Délai Transplantation-grossesse, mois (moy±SD, min-max)	63±44	6-172
Maladie pulmonaire		
mucoviscidose (n, %)	25	71%
HTAP (n, %)	7	20%
Autres (n, %)	3	9%
Organe(s) transplanté(s)		
bi poumon (n, %)	22	63%
cœur poumon (n, %)	13	37%

26 grossesses ont abouti à une naissance, soit 67%. Pour les 13 autres grossesses, il y a eu 7 fausses couches spontanées, 3 interruptions thérapeutiques de grossesse (ITG) , 2 interruptions volontaires de grossesse (IVG) et 1 décès maternel pendant la grossesse. Les IVG étaient réalisées pour non désir de grossesse. Les étiologies des ITG étaient dans 2 cas des grossesses trop précoces par rapport à la transplantation, dans l'autre cas, une mauvaise stabilité de l'état respiratoire.

7 grossesses (18%) ont nécessité un recours à l'aide médicale à la procréation.

7 grossesses ont été débutées sans l'accord de l'équipe de transplantation (Tableau 2).

Tableau 2 : Devenir des grossesses (n=39)

Fausse couche spontanée (n, %)	7	18%
Interruption volontaire de grossesse (n, %)	2	5%
Interruption thérapeutique de grossesse (n, %)	3	8%
Décès de la patiente (n, %)	1	3%
Naissances (n, %)	26	67%

Evolution de la fonction respiratoire

Le VEMS avant la grossesse était en moyenne de 82,5%, en fin de grossesse de 80,2% et 1 an après la grossesse de 77,3%. La diminution du VEMS entre la période d'avant grossesse et 1 an après (après exclusion des patientes décédées et perdues de vue) était significative (83.9% contre 77.3%, $p=0.04$, soit une diminution de 7.9%) (Figure 1). Les analyses en sous groupes (exclusion des CLAD, CLAD après grossesse et CLAD avant grossesse) ne mettaient pas en évidence de diminution significative du VEMS.

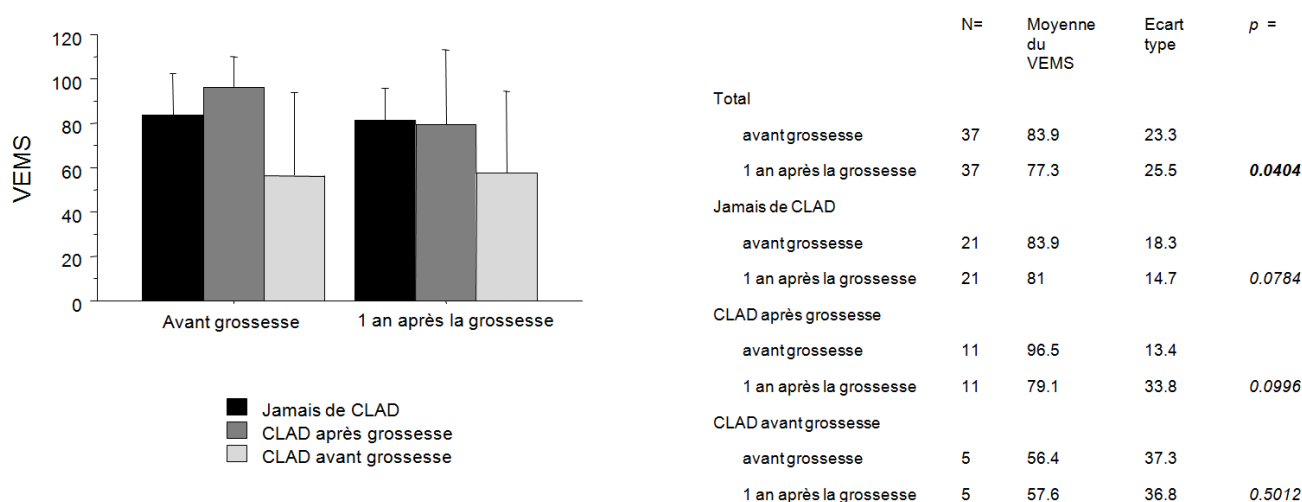


Figure 1 : Comparaison du VEMS avant et après la grossesse . Analyse de la population globale et en sous groupe en fonction de l'existence de CLAD.

Les résultats représentent les moyennes du VEMS, exprimées en pourcentage de la valeur prédite, avec leur barre d'erreur standard.

Après comparaison du VEMS avant et 1 an après la grossesse, nous avons relevé une diminution de plus de 5% du VEMS après 14 grossesses (13 patientes, dont une avec 2 grossesses). Pour les 23 autres grossesses (21 patientes, dont 2 avec 2 grossesses), la fonction respiratoire était considérée comme stable. 2 patientes étaient décédées avant d'obtenir le VEMS 1 an après la grossesse. L'analyse des facteurs de risque n'a pas permis d'identifier des facteurs de risque de façon statistiquement significative (Figure 2).

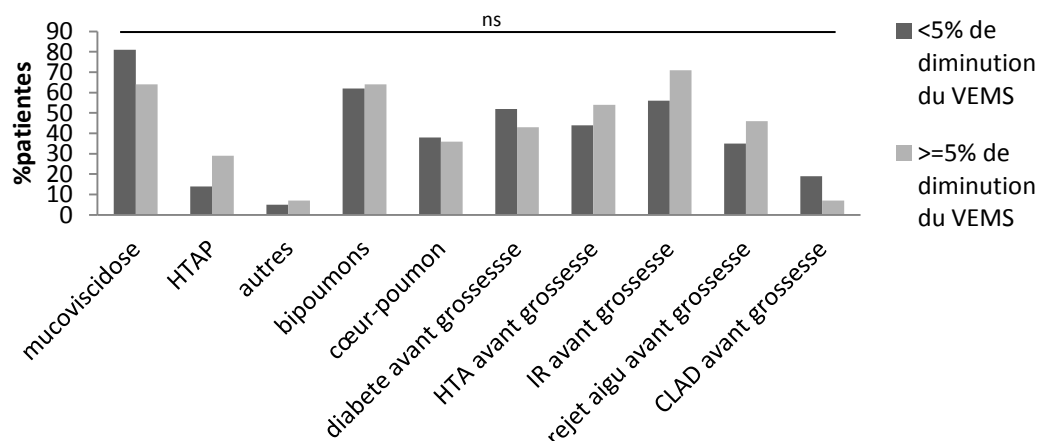


Figure 2 : Facteurs de risque de diminution du VEMS à 1an après la fin de la grossesse.

Variation calculée entre le VEMS avant la grossesse et le VEMS 1 an après la grossesse.

Comparaison de 2 groupes : diminution du VEMS et absence de diminution du VEMS. Variation du VEMS calculé entre le VEMS avant grossesse et VEMS 1 an après la grossesse.

ns = non significatif ; IR : insuffisance rénale

Complications maternelles pendant la grossesse

Les complications pendant la grossesse incluaient 18 cas de diabète dont 2 diabètes gestationnels, 17 HTA dont 3 nouvelles, 1 pré-éclampsie, 19 insuffisances rénales dont une non connue antérieurement, 8 infections dont une sévère aboutissant au décès de la patiente à 6 semaines d'aménorrhée (SA) (Tableau 3).

Il n'y pas eu de rejet aigu cellulaire ou de CLAD diagnostiqué pendant les grossesses.

Le traitement immunosuppresseur pendant la grossesse comportait une association de corticoïde (24 patientes), ciclosporine (17), tacrolimus (16), imurel (22).

Tableau 3 : Comorbidités des patientes

	N	%
Diabète		
avant la grossesse	19	51
pendant la grossesse	18	55
nouveau pendant la grossesse	2	6
HTA		
avant la grossesse	18	51
pendant la grossesse	17	59
nouveau pendant la grossesse	3	10
Insuffisance rénale		
avant la grossesse	21	58
pendant la grossesse	19	61
nouveau pendant la grossesse	1	3
Rejets aigus		
avant la grossesse	14	39
pendant la grossesse	0	0
après la grossesse	11	33
Infections pendant la grossesse	8	24

Complications maternelles à distance de la grossesse

A 1 an après la grossesse, 11 patientes ont présenté un ou plusieurs rejets aigus cellulaires. 15 patientes présentaient un CLAD, dont 10 déclarés après la grossesse (1 CLAD déclaré par une patiente après 2 grossesses) (Tableau 4). Actuellement, 9 patientes sont décédées dont une pendant la grossesse, avec un délai moyen de 4,6 ans après la grossesse, et de 8.2 ans après la transplantation. 7 des patientes décédées présentaient un CLAD. 5 patientes sont décédées d'insuffisance respiratoire terminale en lien avec un CLAD, 2 d'infection pulmonaire, 1 d'embolie pulmonaire et 1 d'insuffisance cardiaque.

Tableau 4 : Caractéristiques des patientes présentant un CLAD

Date du diagnostic par rapport à la grossesse		
Avant (n, %)	5	16%
Pendant (n, %)	0	0%
Après (n, %)	10	46%
Délai CLAD-grossesse (n=10), mois		
(moy±SD, min-max)	22.5±14.6	6-48
Délai CLAD-transplantation (n=10), mois		
(moy±SD, min-max)	78.1±38.2	25-120
Devenir des patientes		
Stabilité (n, %)	5	33%
Retransplantation (n, %)	3	20%
Décès (n, %)	7	47%

Nouveau-nés

Il y a eu 26 nouveau-nés, dont 90% avec un état clinique normal à la naissance. Les accouchements ont été déclenchés pour 50% d'entre eux, et 48% des patientes ont accouché par césarienne. Deux enfants ont présenté des complications graves à la naissance liées à la prématurité (22 et 28 SA). Il y a eu un mort né. Le terme était en moyenne à 36 SA, avec 43% de prématurité (< 37 SA). Le poids moyen était de 2409 g. 48% présentaient des petits poids de naissance (<2.5 kg). 95% des enfants n'ont pas été allaités. Il n'a pas été relevé de malformation ou de mucoviscidose (Tableau 5).

Tableau 5 : Caractéristiques des nouveau-nés (n = 26)

Terme à l'accouchement, SA (moy±SD, min-max)	36±5	22-41
Accouchement déclenché (n, %)	11	50%
Césarienne (n, %)	12	48%
Prématurité (<37SA) (n, %)	11	43%
Poids à la naissance, g (moy±SD, min-max)	2409±0,92	600-3990
Petit poids (n, %)	12	48%
Allaitement (n, %)	1	5%

Discussion

Cette première étude, qui constitue à notre connaissance la plus grande cohorte de grossesses chez les transplantées pulmonaires, montre une diminution significative du VEMS 1 an après une grossesse, en moyenne de 7.9%. Ceci n'avait jamais encore été décrit dans les précédentes études. On compte actuellement une centaine de grossesses chez les transplantées pulmonaires : 35 sont actuellement répertoriées dans le registre américain NTPR qui regroupe les grossesses chez les transplantées d'organes solides. L'évolution de la fonction respiratoire n'y est pas précisément décrite bien qu'il soit noté un plus grand nombre de rejets de greffon dans les 2 ans après la grossesse, en comparaison avec les autres organes. Récemment l'étude monocentrique reprenant 14 grossesses réalisée par Thakrar et al¹⁸ retrouvait une stabilité du VEMS après la grossesse (1,1% de variation) ; ceci probablement en raison de l'exclusion d'une patiente présentant un CLAD sévère au début de la grossesse.

Dans notre étude, 14 patientes présentaient une diminution du VEMS de plus de 5% et 10 de plus de 10%, 1 an après la grossesse. Pourtant, seulement 4 patientes ont développé une dysfonction chronique du greffon 1 an après la grossesse et 2 autres patientes 2 ans après la grossesse. Une seule patiente sur les 6 qui avaient un CLAD avant la grossesse a diminué son VEMS. L'analyse en sous-groupe des patientes avec et sans CLAD ne permettait pas d'identifier de diminution significative. Cela est probablement lié à un manque de puissance dû au faible effectif.

Pour les 7 autres patientes, aucune cause de diminution du VEMS n'a été identifiée ; à 1 an, il n'y avait pas de diagnostic de CLAD posé ; aucune d'entre elles n'est décédée ce qui suggère qu'elles n'évoluent pas comme des CLAD. Il aurait été intéressant de relever les VEMS plusieurs années après la grossesse pour savoir si cette diminution se poursuit ou est transitoire. Il est difficile de savoir si cette diminution doit être considérée comme cliniquement significative.

Les patientes de notre cohorte française ne sont pas en tous points comparables aux autres cohortes. L'âge moyen était de 28 ans ce qui est plus jeune que dans les études précédentes^{13,18}. La mucoviscidose est plus fréquente que dans les autres études, et représente 71% contre 57% pour Shaner et al¹³. En France, la première cause de transplantation pulmonaire est la mucoviscidose¹⁹, ce qui n'est pas le cas aux Etats-Unis, où c'est l'emphysème qui prédomine.

Le délai entre la grossesse et la transplantation de 63 mois concorde avec le délai d'au moins un an recommandé par le NTPR et l'American Society of Transplantation (AST) pour les grossesses après transplantation d'organes solides^{20,21}. Il est même bien supérieur, comme dans toutes les études

précédentes, car les complications sont plus fréquentes chez les transplantées pulmonaires. Les études récentes plaident plutôt pour un délai de 2 ans pour les grossesses chez les transplantées pulmonaires¹³.

41% des grossesses n'étaient pas planifiées, ce qui est comparable au 36% de Thakrar et al¹⁸. Environ 50% des grossesses dans la population générale française ne sont pas prévues. L'information sur la contraception est primordiale et doit être réalisée rapidement après la transplantation. Elle est souvent négligée. Il existe actuellement plusieurs choix de contraception avec peu de risque sur la santé et peu d'interférences avec les immunosuppresseurs²¹.

Avant d'entreprendre une grossesse, la patiente doit être informée des risques qu'elle prend pour sa santé et celle de son futur enfant. L'équipe de transplantation, avec l'aide d'autres spécialistes, doit essayer de trouver le meilleur moment pour une grossesse en fonction de la stabilité du greffon et des comorbidités. L'équilibre du diabète, de l'HTA et de l'insuffisance rénale est important. S'il n'est pas suffisant, la grossesse peut être déconseillée. Des adaptations thérapeutiques sont souvent nécessaires car nombre de traitements prescrits chez les transplantés peuvent être tératogènes, notamment les antifongiques et les antihypertenseurs.

Parmi nos grossesses, aucune n'a eu lieu sous mycophenolate mofetil. Cet immunosuppresseur de la classe des anti métabolites, appartient au groupe D de la Food and Drug Administration Pregnancy Categories²². Il a été démontré chez l'animal, puis chez l'homme, qu'il augmente les risques de fausses couches et de malformations congénitales (d'environ 24%) telles que les malformations faciales, de l'œsophage, du cœur, du rein, des membres^{23,24}. Il est recommandé de remplacer celui-ci par l'azathioprine, au moins 6 semaines avant la conception⁴, d'où l'importance de planifier la grossesse. Ce traitement fait partie aussi de la catégorie D, mais aucune augmentation de malformations n'a été décrite chez l'Homme²⁵.

Le recours à la procréation médicalement assistée (PMA) avait eu lieu pour 18% des grossesses, comparable aux 21% relevés dans l'étude de Thakrar et al¹⁸. La plupart des femmes étaient âgées de plus de 30 ans, avec un moyenne d'âge de 32,4 ans. Hormis une patiente, toutes présentaient une mucoviscidose, pathologie connue pour affecter la fertilité chez l'homme et chez la femme²⁶. Alors que dans l'étude anglaise aucune naissance viable n'étaient relevée, 5 de nos grossesses médicalement assistées (sur 7, soit 71%) ont abouti à un nouveau-né. La PMA peut donc être une solution pour ces patientes.

Nous relevons un taux de 24% d'infections pendant la grossesse, équivalent aux précédentes études. Les cas relevés étaient dus à des infections respiratoires. Une patiente a présenté une infection sévère à type de choc septique et syndrome de détresse respiratoire aiguë, aboutissant au décès de

la patiente à 6 SA. Le risque d'infection est présent pour tous les greffés mais celui-ci augmente pendant la grossesse.

Contrairement aux autres études, aucune patiente n'a présenté de rejet aigu ou CLAD nouveau pendant la grossesse. Shaner et al¹³ relevaient 17% de rejet aigu. Il est possible que les rejets aigus cellulaires soient sous-diagnostiqués pendant la grossesse. Celui-ci nécessite de réaliser des examens invasifs tels que des biopsies transbronchiques, à risque pendant une grossesse. Néanmoins, certains auteurs décrivent des mécanismes possibles d'une immunotolérance pendant la grossesse²⁷, en raison d'une diminution de la réponse lymphocytaire T.

A l'inverse, la période de post-partum est souvent considérée comme à risque de rejet. Nous avons relevé 4 rejets aigus chez 2 patientes, dans les 6 mois après la grossesse. La première a rapidement développé un CLAD. La seconde a présenté une aggravation de son CLAD à 7 mois du post-partum.

Ce phénomène est possiblement dû à la disparition brutale du placenta ainsi que la diminution du taux de progestérone. Aussi, le volume de distribution varie rapidement, rendant difficile le contrôle du taux d'immunosuppresseurs. D'autre part, les patientes peuvent présenter une dépression du post-partum²⁸ et peuvent interrompre leur traitement, comme ce fut le cas pour l'une d'entre elles qui a développé une CLAD à 36 mois du post-partum. Dans certains centres, la posologie des corticoïdes était augmentée pendant quelques mois après l'accouchement pour couvrir ce risque supposé mais d'autres études sont requises pour savoir si cela est nécessaire.

Dix patientes après la grossesse ont développé un CLAD, avec un délai moyen de 22.5 mois après la grossesse et de 6.5 ans après la transplantation. Actuellement, 3 patientes ont été retransplantées, 4 sont décédées et 3 présentent un CLAD modéré.

Le délai entre la transplantation et le CLAD après une grossesse est peu comparable à celui retrouvé habituellement chez l'ensemble des transplantés. La prévalence à 3 ans est de 30% et à 5 ans de 50%²⁹. Dans notre étude, le délai moyen entre la transplantation et la grossesse est de 63 mois. Chez les patientes qui présentent des complications graves et rapides après la transplantation, dont les CLAD, et qui n'ont pas un état de santé stable, la grossesse est contre-indiquée. C'est un biais important qui explique ce délai plus long.

Actuellement, 9 patientes sont décédées après leur grossesse, avec un délai moyen de 8.2 ans après transplantation et de 4.6 ans après la grossesse. L'étiologie la plus fréquente, comme pour tous les transplantés pulmonaires est le CLAD, qui représentait 56% des décès. Parmi les 14 patientes diminuant leur VEMS de plus de 5% après la grossesse, 5 patientes sont décédées et présentaient toutes un CLAD.

La médiane de survie chez nos patientes est effectivement plus longue que celle connue après une transplantation pulmonaire, d'environ 4 ans¹⁹. Mais comme nous l'avons décrit précédemment il existe certaines différences. D'abord, toutes sont des femmes, plus jeunes avec une moyenne d'âge de 28 ans contre 46.4 ans pour les transplantés en 2013, et avec une surreprésentation de la mucoviscidose. La survie chez les patients transplantés pulmonaire pour mucoviscidose est meilleure que pour les autres étiologies¹⁹ (survie à 5 ans de 58.9% pour les transplantés pour mucoviscidose, 46.1% pour les autres). Aussi, le même raisonnement concernant le délai d'apparition du CLAD peut être appliqué: les femmes ayant une grossesse après transplantation présentent une meilleure stabilité de leur état de santé, ce qui constitue un biais.

Notre taux de naissance est de 67%, ce qui est plus important que dans la littérature. Il est possible qu'il y ai eu un biais de sélection et que toutes les fausses couches précoces n'aient pas été relevées. Ceci confirme bien que les grossesses avec naissance sont possibles chez les transplantées pulmonaires.

Nos résultats confirment les données précédemment décrites, avec un fort taux de prématurité, puisque la moyenne du terme était de 36 SA avec 48% de prématurité. En lien avec la prématurité, le poids de naissance était en moyenne de 2409 g. Armenti et al⁶ relevaient un poids moyen de 2285 g à la naissance. Dans la population générale, le poids moyen à la naissance est de 3500 g, significativement supérieur ($p < 0.001$).

Ces complications sont décrites chez les patientes atteintes de mucoviscidose non transplantées. Néanmoins, elles existent chez les autres transplantées d'organes, laissant supposer que le traitement immunosuppresseur joue aussi un rôle. D'ailleurs, lorsque l'on compare les patientes transplantées pour mucoviscidose (28 grossesses) aux autres (11 grossesses), le taux de prématurité (42% pour les transplantées pour mucoviscidose, 43% pour les autres) et la moyenne du poids de naissance (2480 g chez les transplantées pour mucoviscidose, 2180 g chez les autres) sont équivalents.

L'accouchement était souvent déclenché et par césarienne. Il est pourtant clair qu'il n'y a pas d'autres raisons que des causes obstétricales à réaliser une césarienne^{11,30}. L'accouchement est plus complexe et plus à risque que pour une autre femme du fait des complications plus fréquentes telles que l'HTA gravidique avec risque de pré-éclampsie, le diabète gestationnel et la prématurité.

Une seule femme (5%) a allaité. Les données actuelles ne sont pas claires quant à la gestion de l'allaitement.

Actuellement, aucun enfant ne semble avoir de problème de développement psycho moteur ou n'a présenté de malformation mais il existe de nombreuses données manquantes.

Notre étude comporte plusieurs limites. Bien que nous reportions un grand nombre de grossesses, celui-ci reste limité et les analyses statistiques sont de faible puissance. Néanmoins, c'est certainement grâce à cette cohorte que nous pouvons obtenir des résultats intéressants, qui n'avaient pas été démontrés avant.

Il aurait été intéressant de pouvoir comparer les VEMS à un groupe témoin mais la transplantation pulmonaire reste rare et beaucoup de facteurs confondants existent, rendant un appariement difficile. Aussi, il serait intéressant de reprendre le sous-groupe des patientes présentant une diminution du VEMS à 1 an après la grossesse sans diagnostic de CLAD posé, et de suivre l'évolution du VEMS et de la mortalité. Ces analyses complémentaires aideraient probablement à savoir si la baisse du VEMS à la limite de la significativité observée est cliniquement pertinente et si la grossesse comporte un risque réel sur le greffon pulmonaire.

Nous avons choisi d'inclure toutes les grossesses, y compris celles avec une interruption précoce. Certaines grossesses ont pu ne pas être relevées car l'inclusion était basée sur l'interrogatoire des médecins référents dans les centres de transplantation. Aussi, certaines grossesses avec interruption rapide ont pu être méconnues.

Le recueil des données était rétrospectif. Aussi, les données obstétricales et celles concernant l'enfant sont difficiles à obtenir, car souvent non renseignées dans le dossier médical de transplantation. Ceci explique les données manquantes.

Nous avons eu la chance de pouvoir réaliser une étude multicentrique, mais il existe sur certains points une hétérogénéité des pratiques. Plusieurs investigateurs ont rempli les données, il peut exister une part de subjectivité.

Pour pouvoir rassembler un nombre conséquent de données, l'étude s'est déroulée sur plusieurs dizaines d'années. L'évolution des connaissances, concernant la transplantation pulmonaire et les grossesses, est à prendre en compte.

En l'état des connaissances actuelles, et des études concernant le CLAD, quelques données comme le statut vis à vis du Cytomégalovirus (CMV) (connu comme facteur de risque de CLAD), le rejet humoral et les taux d'anticorps anti-Human Leukocyte Antigen (ac anti-HLA) auraient pu être intéressantes.

Des précisions supplémentaires sur l'insuffisance rénale (clairance de la créatinine, protéinurie) et les immunosuppresseurs (taux pendant et après la grossesse) dont la gestion est essentielle, aurait pu être apportées.

Conclusion

Il existe donc actuellement plusieurs études internationales rapportant la possibilité de grossesses chez les femmes transplantées pulmonaires, et permettant de les autoriser. Les patientes doivent être informées que la grossesse comporte un risque pour leur santé et le nouveau-né. Les principaux risques encourus sont l'altération de la fonction du greffon après la grossesse, la déstabilisation des comorbidités (HTA, insuffisance rénale, diabète) et les infections pendant la grossesse, la prématurité et ses complications pour le nouveau-né. Le projet de grossesse doit être anticipé et réalisé en coordination entre la patiente, l'équipe de transplantation et une équipe médicale multidisciplinaire spécialisée. Une étude prospective nationale voire internationale et l'élaboration de recommandations internationales concernant la conduite à tenir pour les grossesses spécifiquement chez les transplantées pulmonaires serait des projets intéressants à réaliser.

Bibliographie

1. Kirby TJ, Mehta A. Lung transplantation: state of the art. *Appl Cardiopulm Pathophysiol ACP*. 1992;4(4):263-271.
2. Yusen RD, Christie JD, Edwards LB, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2013; Focus Theme: Age. *J Heart Lung Transplant*. 2013;32(10):965-978. doi:10.1016/j.healun.2013.08.007.
3. Ross LF. Ethical Considerations Related to Pregnancy in Transplant Recipients. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1313-1316. doi:10.1056/NEJMs041648.
4. 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 Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 2002;17 Suppl 4:50-55.
5. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. *N Engl J Med*. 2006;354(12):1281-1293. doi:10.1056/NEJMra050431.
6. Armenti VT, Constantinescu S, Moritz MJ, Davison JM. Pregnancy after transplantation. *Transplant Rev Orlando Fla*. 2008;22(4):223-240. doi:10.1016/j.tre.2008.05.001.
7. Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl*. 2010:65-85.
8. Estensen M, Gude E, Ekmehag B, et al. Pregnancy in heart- and heart/lung recipients can be problematic. *Scand Cardiovasc J SCJ*. 2011;45(6):349-353. doi:10.3109/14017431.2011.605168.
9. Parry D, Hextall A, Robinson VP, Banner NR, Yacoub MH. Pregnancy following a single lung transplant. *Thorax*. 1996;51(11):1162-1164; discussion 1164-1165.
10. Baron O, Hubaut J, Galetta D, et al. Pregnancy and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2002;21(8):914-917.
11. Wu DW, Wilt J, Restaino S. Pregnancy after thoracic organ transplantation. *Semin Perinatol*. 2007;31(6):354-362. doi:10.1053/j.semperi.2007.09.005.
12. Zurbano F, López F, Fornet I, de Miguel JR, Segovia J, Ussetti P. Maternity and lung transplantation: cases in Spain. *Arch Bronconeumol*. 2012;48(10):379-381. doi:10.1016/j.arbres.2012.04.013.
13. Shaner J, Coscia LA, Constantinescu S, et al. Pregnancy after lung transplant. *Prog Transplant Aliso Viejo Calif*. 2012;22(2):134-140. doi:10.7182/pit2012285.
14. B E Pennock RMR. Changes in measured spirometric indices. What is significant? *Chest*. 1981;80(1):97-9. doi:10.1378/chest.80.1.97.
15. Ahmad S, Shlobin OA, Nathan SD. Pulmonary complications of lung transplantation. *CHEST J*. 2011;139(2):402-411. doi:10.1378/chest.10-1048.

16. Stewart S, Fishbein MC, Snell GI, et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2007;26(12):1229-1242. doi:10.1016/j.healun.2007.10.017.
17. Verleden GM, Raghu G, Meyer KC, Glanville AR, Corris P. A new classification system for chronic lung allograft dysfunction. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2014;33(2):127-133. doi:10.1016/j.healun.2013.10.022.
18. Thakrar MV, Morley K, Lordan JL, et al. Pregnancy after lung and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant*. 2014;33(6):593-598. doi:10.1016/j.healun.2014.02.008.
19. RAMS_2013_GRF_PCP_VF - pcp.pdf. Available at: <http://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2013/donnees/organes/04-coeur-poumon/pdf/pcp.pdf>. Accessed July 27, 2014.
20. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. 2005;5(7):1592-1599. doi:10.1111/j.1600-6143.2005.00969.x.
21. Deshpande NA, Coscia LA, Gomez-Lobo V, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy After Solid Organ Transplantation: A Guide for Obstetric Management. *Rev Obstet Gynecol*. 2013;6(3-4):116-125.
22. Mycophenolate mofetil (CellCept) Use During Pregnancy. Available at: <http://www.drugs.com/pregnancy/mycophenolate-mofetil.html>. Accessed July 22, 2014.
23. Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate Fetal Toxicity and Risk Evaluation and Mitigation Strategies. *Am J Transplant*. 2013;13(6):1383-1389. doi:10.1111/ajt.12238.
24. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation*. 2006;82(12):1698-1702. doi:10.1097/01.tp.0000252683.74584.29.
25. De Boer NKH, Jarbandhan SVA, de Graaf P, Mulder CJJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol*. 2006;101(6):1390-1392. doi:10.1111/j.1572-0241.2006.00538.x.
26. Kopito LE, Kosasky HJ, Shwachman H. Water and electrolytes in cervical mucus from patients with cystic fibrosis. *Fertil Steril*. 1973;24(7):512-516.
27. Ma KK, Petroff MG, Coscia LA, Armenti VT, Adams Waldorf KM. Complex chimerism: pregnancy after solid organ transplantation. *Chimerism*. 2013;4(3):71-77. doi:10.4161/chim.25401.
28. Mastrobattista JM, Gomez-Lobo V, Society for Maternal-Fetal Medicine. Pregnancy after solid organ transplantation. *Obstet Gynecol*. 2008;112(4):919-932. doi:10.1097/AOG.0b013e318187d00c.
29. Glanville AR, Abouyoun C, Klepetko W, et al. Three-year results of an investigator-driven multicenter, international, randomized open-label de novo trial to prevent BOS after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant*. 2014. doi:10.1016/j.healun.2014.06.001.
30. Troché V, Ville Y, Fernandez H. Pregnancy after heart or heart-lung transplantation: a series of 10 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1998;105(4):454-458.

Annexes

Annexe 1 : Recommandations concernant la gestion des grossesses chez les femmes transplantées d'organes.

Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2010:65-8

Table 14. Pregnancy after transplantation management options.	Prenatal
Prepregnancy	Accurate early diagnosis and dating of pregnancy
Patients should defer conception for at least 1 year after transplantation, with adequate contraception	Clinical and laboratory monitoring of functional status of transplanted organ and immunosuppressive drug levels: Every 4 weeks until 32 weeks Every 2 weeks until 36 weeks Then weekly until delivery
Assessment of graft function (organ specific): • Recent biopsy • Proteinuria • Hepatitis B & C status • CMV, toxoplasmosis, herpes simplex status	Monthly urine culture
Maintenance immunosuppression options: • Azathioprine • Cyclosporine • Tacrolimus • Corticosteroids • Mycophenolate mofetil • Enteric-coated mycophenolate sodium • Sirolimus	Surveillance for rejection with biopsy if it is suspected
The effect of comorbid conditions, (i.e. diabetes, hypertension) should be considered and their management optimized; non-renal recipients should have their baseline kidney function assessed	Surveillance for bacterial or viral presence, i.e. CMV, toxoplasmosis, hepatitis
Vaccinations should be given if needed (i.e. rubella, etc.)	Fetal surveillance
Explore etiology of original disease; discuss genetic issues, if relevant	Monitor for hypertension and nephropathy
Discuss the effect of pregnancy on renal allograft function	Surveillance for preeclampsia
Discuss the risks of intrauterine growth restriction, prematurity, low birthweight	Screening for gestational diabetes
	Labor and Delivery
	Vaginal delivery is optimal; cesarean delivery for obstetric reasons
	For heart/heart-lung/lung recipients: Vigilance for poor or absent cough reflex, the need for airway protection Unpredictable response to vasoactive medications Judicious use of intravenous fluids
	Postnatal
	Monitor immunosuppressive drug levels for at least 1 month postpartum, especially if dosages increased during pregnancy
	Surveillance for rejection with biopsy if it is suspected
	Breastfeeding discussion
	Contraception counseling

Annexe 2 : Protocole de soumission au GNEDS

Impact sur la fonction respiratoire de la grossesse chez les femmes transplantées pulmonaires : étude rétrospective multicentrique française

Ref : RC14_0147

Investigateur Coordonnateur ou personne qui dirige et surveille la réalisation de la recherche : Dr Isabelle DANNER BOUCHER
Pneumologue PH CHU Nantes

Méthodologiste :

Béatrice GUYOMARC'H
Institut du Thorax
Hôpital Guillaume et René Laennec
Boulevard Jacques Monod
Saint-Herblain
44093 Nantes Cedex 1
Tel : 02 40 16 58 59
Email : beatrice.guyomarch@univ-nantes.fr

Etablissement responsable de la recherche :



CHU de Nantes
Contact : Anne Omnès
Département promotion, Direction de la Recherche
5, allée de l'île Gloriette
44 093 Nantes cedex 01 (FRANCE)
Contact :
Tel : 02 53 48 28 35
Fax : 02 53 48 28 36

Tables des matières

RESUME	21
LISTE DES ABREVIATIONS	22
INTRODUCTION	23
JUSTIFICATION DE L'ETUDE	23
OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT	24
Objectif et critère d'évaluation principal	24
Objectifs et critères d'évaluation secondaires	24
POPULATION ETUDIEE.....	24
Description de la population	24
Critères d'inclusion	24
Critères de non-inclusion	24
DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	25
Méthodologie générale de la recherche	25
Techniques d'études et d'analyses	25
Calendrier de l'étude	26
DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES	26
Recueil et traitement des données de l'étude	26
Statistiques	27
SECURITE / EFFET INDESIRABLE	28
ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES	28
Droit d'accès aux données et documents source.....	28
Données informatisées et soumission à la CNIL	28
Considérations éthiques - Information des patientes.....	28
Amendements au protocole.....	28
Règles relatives à la publication	28
ANNEXE 1 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	29
ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION PATIENT	30
AVIS DU GROUPE NANTAIS D'ETHIQUE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE (GNEDS)	31

RESUME

Titre de l'étude	<i>Impact sur la fonction respiratoire de la grossesse chez les femmes transplantées pulmonaires : étude rétrospective multicentrique française</i>
Mots clés	Transplantation pulmonaire, grossesse, VEMS
Responsable de la recherche	CHU DE NANTES
Investigateur coordonnateur (si étude multicentrique)	Dr Isabelle DANNER BOUCHER
Nombre de centres prévus	9
Type d'étude	Recherche non Interventionnelle
Planning de l'étude	Période de recrutement : septembre 2013 à septembre 2014 Durée de suivi par patient : durée minimum d'un an (de la grossesse jusqu'au recrutement)
Design de l'étude	❖Multicentrique ❖rétrospective ❖descriptive
Objectifs de l'étude	1- Objectif principal : identifier l'impact de la grossesse sur le fonctionnement du greffon 2- Objectifs secondaires : identifier les facteurs de risque d'altération du VEMS pouvant contre indiquer une grossesse. Identifier les complications chez les patientes transplantées pulmonaires au cours de la grossesse identifier les complications fœtales et néonatales spécifiques aux grossesses chez les TP connaître le taux de décès dans cette population connaître le taux de rejet aigu au cours et après la grossesse connaître le taux de CLAD- comparaison à la prévalence dans la population de tous transplantés pulmonaires
Nombre de cas prévisionnel	40
Critères principaux de sélection, d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion	Inclusion : toutes les patientes, transplantées bi, mono ou cardio pulmonaires, suivies en France, ayant eu une ou plusieurs grossesses Exclusion : mineures (âge de moins de 18 ans au début de la grossesse)
Traitement, acte, combinaison d'actes à l'étude (si applicable)	0
Critère de jugement principal	VEMS à 1an après la fin de grossesse
Critère(s) de jugement secondaire(s)	Mortalité Nombre de CLAD Nombre de rejets aigus
Soumission au Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)	oui

LISTE DES ABREVIATIONS

TP transplantation pulmonaire

VEMS volume expiratoire maximal par seconde

MAP menace d'accouchement prématuré

AMP Assistance médicale à la procréation

CLAD Chronic lung allograft dysfunction = dysfonction chronique du greffon

BOS Bronchiolitis obliterans syndrome = broncholite oblitérante

RAS restrictive allograft syndrome = rejet chronique restrictif

BPCO bronchopathie chronique obstructive

INTRODUCTION

La transplantation pulmonaire connaît depuis les années 1980 un développement important. Elle est devenue à l'heure actuelle le traitement de référence de nombreuses pathologies au stade de l'insuffisance respiratoire terminale. Elle a permis de considérablement allonger l'espérance de vie de patients souvent jeunes, atteints le plus fréquemment de mucoviscidose, HTAP, BPCO.

Les patientes transplantées pulmonaires sont généralement des femmes jeunes en âge et désireuses de procréer. Pendant de nombreuses années, devant le risque de complications, maternelles et fœtales, les grossesses étaient peu recommandées. Des études sur des cohortes importantes de transplantées notamment rénales ont permis d'étudier les complications sur le greffon, obstétricales, et néonatales et de tirer des recommandations pour la gestion de ces grossesses à risque. Quelques études étrangères sur des petits effectifs, telles que des revues de cas, ont été publiées chez les transplantées pulmonaires.

Dans le cas présent, il s'agit d'une étude multicentrique rétrospective descriptive française étudiant l'évolution des patientes greffées mono, bi ou cardio-pulmonaire, qui ont eu des grossesses, de 1991 à 2013. L'objectif principal est d'observer l'évolution du fonctionnement du greffon pulmonaire évalué par le VEMS, à la suite d'une grossesse. Les objectifs secondaires sont l'étude des facteurs de risque de dysfonctionnement du greffon en cours ou après la grossesse (délai transplantation-grossesse, VEMS pré grossesse, insuffisance rénale, traitement immunosuppresseur, HTA, diabète) ; la prévalence de CLAD et de décès ; la prévalence des complications obstétricales et néonatales.

JUSTIFICATION DE L'ETUDE

Les références bibliographiques figurent en annexe du document.

La transplantation pulmonaire connaît depuis les années 1980 un développement important [1], [2]. Elle est devenue à l'heure actuelle le traitement de référence de nombreuses pathologies au stade de l'insuffisance respiratoire terminale. Elle a permis de considérablement allonger l'espérance de vie de patients souvent jeunes, atteints de mucoviscidose, HTAP, BPCO [3].

Les patientes transplantées pulmonaires en France sont généralement des femmes jeunes et désireuses de procréer [3], [4]. Pendant de nombreuses années, devant les risques d'altération du greffon, de complications obstétricales, fœtales ou néonatales chez ces patientes fragiles, les grossesses étaient peu recommandées. Des études sur des cohortes importantes de transplantées rénales [5] ont permis d'étudier les complications liées à une grossesse chez des femmes transplantées. Quelques études étrangères sur des petits effectifs (souvent cas cliniques) [6], [7] ont été publiées chez les transplantées pulmonaires. Il existe actuellement peu de données sur l'évolution respiratoire de ces patientes, étudiée par le VEMS. Il n'existe pas d'études françaises reprenant tous les cas jusqu'à ce jour. Actuellement, il n'existe pas de recommandations quant à la gestion d'une grossesse chez ces patientes.

Cette étude a donc pour but d'identifier si la grossesse présente un risque d'évolution défavorable du greffon (suivi par le VEMS) et le type de complications (CLAD, rejet aigu, infections...). Si ce risque est augmenté, peut-on identifier des facteurs prédictifs d'évolution défavorable, permettant de donner une conduite à tenir pour la gestion des grossesses chez les patientes. D'autre part, cette étude peut permettre d'identifier des complications obstétricales plus spécifiques chez ces patientes, ainsi que l'évolution du fœtus et de l'enfant.

OBJECTIFS ET CRITERES DE JUGEMENT

Objectif et critère d'évaluation principal

Objectif principal

L'objectif principal est d'observer l'évolution du VEMS au cours et après une grossesse chez une femme transplantée pulmonaire

Critère d'évaluation principal

Le critère principal est le VEMS à 1 an après la fin de la grossesse.

Objectifs et critères d'évaluation secondaires

Objectifs secondaires

Objectifs secondaires :

Etudier si le fait d'avoir une grossesse chez une transplantée pulmonaire comporte un risque vital accru.

Identifier des facteurs de risque de mauvaise évolution respiratoire

Etudier les complications obstétricales, néonatales et chez l'enfant

Critères d'évaluation secondaires :

Mortalité

Les facteurs de risque évalués sont : la maladie pulmonaire sous-jacente, le type de greffe, le délai entre la transplantation et la grossesse, HTA, diabète, dyslipidémie insuffisance rénale, traitement immunosuppresseur, VEMS en pré grossesse, infection, accord médical préalable à la grossesse, suivi pendant la grossesse.

Complications obstétricales, néonatales et de l'enfant :

- Interruption de grossesse (type, cause, date) terme, mode d'accouchement, MAP, HTA, diabète gestationnel
- Poids de naissance, APGAR, malformations
- taille, problème médical

POPULATION ETUDIEE

Description de la population

La population étudiée regroupe des femmes transplantées pulmonaires (mono, uni ou cardio pulmonaire) ayant mené une grossesse, entre le 1^{er} janvier 1991 et le 1^{er} avril 2013. Le nombre de patientes prévues est d'environ 40. Le recrutement est réalisé en contactant un médecin référent de chaque centre de transplantation pulmonaire français, au nombre de 11, qui communique, avec l'accord des patientes, les données dans un tableau Excel pré- rempli. Les données sont extraites directement des dossiers médicaux des patientes.

Critères d'inclusion

Les patients incluses sont toutes les femmes, ayant subi au moins une transplantation pulmonaire, et ayant mené une grossesse par la suite.

Critères de non-inclusion

Ne seront pas inclus dans l'étude :

- Toutes les femmes mineures en début de grossesse
- Toutes les femmes majeures sous tutelle ou personnes protégées

DEROULEMENT DE L'ETUDE

Méthodologie générale de la recherche

La recherche présente les caractéristiques suivantes :

- ❖ Etude descriptive
- ❖ Etude **multicentrique**
- ❖ Etude **contrôlée**
- ❖ Etude **rétrospective**

Techniques d'études et d'analyses

Description détaillée des paramètres d'évaluation

Les données concernant la caractéristiques de la patiente, les antécédents et les pathologies du greffon sont recueillies : avant la grossesse, pendant ou en fin de grossesse, 1 an après la grossesse, et en janvier 2014.

Caractéristiques de la patiente : âge, taille (cm), poids (kg), IMC (poids/taille²)

Antécédents de la patiente :

-diabète (oui/non) et traitement : molécules

-insuffisance rénale évaluée par la clairance de la créatinine et la protéinurie des 24h

-HTA (oui/non) et traitement : molécules

- dyslipidémie (oui/non) et traitement

-atteinte hépatique : type, traitement

Pathologies du greffon :

-fonction du greffon : VEMS en pourcentage de la valeur prédite. Evaluation de cet indice par une spirométrie forcée

-rejet aigu, date :

-CLAD : sous-type si possible, date du diagnostic

-infections pulmonaires : type (virus, bactérie, parasite), date

-traitement immunosuppresseur : molécule, posologie pour corticoïdes

Date de transplantation

Date de grossesse

Type de grossesse : spontanée, AMP

Accord médical pour la grossesse (oui/non)

Suivi comme grossesse à risque (oui/non)

Hospitalisation pour MAP au cours de la grossesse, terme

Interruption de grossesse : type (IVG, ITG, FC) et terme

Caractéristiques de l'accouchement : terme, accouchement déclenché ou spontané, voie basse ou césarienne

Caractéristiques de l'enfant à la naissance : date de naissance, poids, taille, score d'APGAR à 5min, malformations

Allaitement

Caractéristiques de l'enfant en 2013 : scolarité, poids, taille, pathologie médicale

Description des techniques et analyses

Biologie : créatinine, bilan hépatique, bilan lipidique, protéinurie, glycémie, dosage sanguin des immunosuppresseurs

Examen clinique : poids, taille, HTA,

Calendrier de l'étude

Visite	T0	T1	T2	T3	T4
	Avant grossesse	Pendant la grossesse	Fin de grossesse	1an après grossesse	2014
Information de la patiente					X
Antécédents : infections, rejet aigu, CLAD	x	Si survenue	X	x	X
Examen clinique : tension artérielle, poids, taille	x	Si survenue d'HTA gravidique	X	x	X
Epreuve fonctionnelle respiratoire : VEMS	X		X	X	X
Bilan lipidique	x		x	x	X
Créatinine et protéinurie	x		x	x	X
Bilan hépatique	x		x	x	X
Glycémie, hémoglobine glycosylée	x		x	x	X

DATA MANAGEMENT ET STATISTIQUES

Recueil et traitement des données de l'étude

Recueil des données

Les données sont collectées dans un tableau excel que la personne référente pour chaque centre remplit (médecin ou ARC ou interne) et retourne à l'investigateur principal par e-mail.

Codage des données nantaises et anonymat des données hors CHU de Nantes

En signant ce protocole l'investigateur principal et l'ensemble des co-investigateurs s'engagent à maintenir confidentielles les identités des patientes qui ont participé à l'étude.

La transmission des données d'une personne à des fins de recherche ne sera dès lors possible que sous réserve de l'apposition d'un système de codage ; la présentation des résultats de la recherche doit exclure toute identification directe ou indirecte.

Les patientes sont identifiées par leurs initiales, complétées d'un numéro attribué à l'inclusion. Le recours à la date de naissance étant important, seul l'année de naissance est recueillie.

Le transfert des données s'effectuera en deux étapes afin de mettre en place une configuration anonyme pour l'étude:

- ❖ les centres français envoient une base codée (possibilité pour l'expéditeur de remonter vers l'identité des patientes)
- ❖ l'investigateur coordonnateur centralise toutes les données issues des centres associés sur une autre base.

Etant donné la configuration anonyme de l'étude aucune déclaration à la CNIL n'est nécessaire.

Ce code sera la seule information qui figurera sur le cahier d'observation (CRF) et ne permettra pas de rattacher a posteriori le CRF au patient.

Traitement des données

La collecte des données cliniques reposera sur la mise en place d'une base de données clinique et la création de masques de saisie à l'image du cahier d'observation en conformité avec le protocole et les réglementations actuellement en vigueur.

La structure de la base de données et des écrans de saisie sera approuvée par le responsable de la recherche.

Statistiques

Le nombre de patientes prévues est de 40.

Nom et coordonnées du responsable de l'analyse : Béatrice GUYOMARCH, Institut du Thorax

Hôpital Guillaume et René Laennec Boulevard Jacques Monod Saint-Herblain 44093 Nantes Cedex 1

Description des méthodes statistiques prévues, y compris du calendrier des analyses intermédiaires prévues

Les analyses statistiques seront des analyses descriptives. Le critère principal est le VEMS à 1 an, exprimé en pourcentage de la valeur prédite pour l'âge, le sexe et la taille, c'est un critère quantitatif. Il sera comparé au VEMS avant grossesse avec un t-test apparié, des moyennes avec écart-type seront utilisées pour présenter les résultats. Des modèles mixtes pourront être utilisés pour suivre l'évolution du VEMS au cours et après la grossesse. Des analyses multivariées permettront d'identifier si certains facteurs de risque connus jouent un rôle dans l'évolution respiratoire. Ces facteurs de risque sont : la maladie pulmonaire sous-jacente, le type de greffe, le délai entre la transplantation et la grossesse, HTA, diabète, dyslipidémie insuffisance rénale, traitement immunosuppresseur, VEMS en pré grossesse, infection, accord médical préalable à la grossesse, suivi pendant la grossesse.

Les critères quantitatifs seront présentés avec leur moyenne, écart-type et les critères qualitatifs avec effectif et pourcentage.

Une analyse descriptive permettra d'étudier les complications obstétricales, néonatales et de l'enfant.

Justification statistique du nombre d'inclusions

Les femmes transplantées pulmonaires ont un suivi médical très régulier dans les centres. Tous les cas de grossesse chez ces femmes sont renseignés dans les dossiers médicaux. S'agissant d'une étude rétrospective, nous allons essayer d'être le plus exhaustif possible. En 2006, à l'initiative d'un médecin parisien, en coopération avec le centre de transplantation pulmonaire de France, 17 cas de grossesses chez des femmes transplantées pulmonaires avaient été recueillis. Dans la suite de ce travail, nous recueillerons environ 40 nouveaux cas. Le nombre total d'inclusion sera donc d'une quarantaine de patientes.

Degré de signification statistique prévu

Le seuil de signification prévu est 5%.

Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Les données manquantes seront décrites avec des effectifs et des pourcentages. S'agissant d'une étude observationnelle (rétrospective), aucune stratégie ne sera utilisée pour tenir compte de ces données manquantes.

Choix des personnes à inclure dans les analyses

Tous les patients inclus seront intégrés dans l'analyse statistique

SECURITE / EFFET INDESIRABLE

La survenue d'un Effet Indésirable lié à la prise en charge du patient au cours du présent protocole donnera lieu à une déclaration dans le système de vigilance adéquat (pharmacovigilance, biovigilance, hémovigilance, matériovigilance, etc...).

ASPECTS ADMINISTRATIFS ET REGLEMENTAIRES

Droit d'accès aux données et documents source

Les données médicales de chaque patiente ne seront transmises qu'à l'organisme de rattachement de la personne responsable de la recherche ou toute personne dûment habilitée par celui-ci dans les conditions garantissant leur confidentialité.

Le cas échéant, l'organisme de rattachement de la personne responsable pourra demander un accès direct au dossier médical pour vérification des procédures et/ou des données de la recherche, sans violer la confidentialité et dans les limites autorisées par les lois et réglementations.

Données informatisées et soumission à la CNIL

Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004.

De par sa configuration strictement anonyme, le protocole ne fera pas l'objet d'une demande d'autorisation à la CNIL. L'anonymat exonère de démarches auprès de la Cnil

Considérations éthiques - Information des patientes

L'investigateur s'engage à informer les patientes de façon claire et juste du protocole (note d'information en annexe). Il remettra aux patientes un exemplaire de la note d'information. Celle-ci précisera la possibilité pour la patiente de refuser de participer à la recherche.

L'investigateur notera dans le dossier de la patiente que celle-ci a bien été informée oralement, a reçu la note d'information et a donné son accord pour participer à la recherche.

Amendements au protocole

Le protocole modifié devra faire l'objet d'une version actualisée datée.

La note d'information devra faire l'objet de modification si nécessaire.

Règles relatives à la publication

Une copie de la publication sera remise au CHU de Nantes, responsable de la recherche, qui sera nécessairement cité. Les auteurs seront déterminés au prorata du nombre de patientes incluses. L'investigateur coordonnateur établit la liste des auteurs.

ANNEXE 1 : REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] M. L. Dalton, « The first lung transplantation », *Ann. Thorac. Surg.*, vol. 60, n° 5, p. 1437-1438, nov. 1995.
- [2] T. J. Kirby et A. Mehta, « Lung transplantation: state of the art », *Appl. Cardiopulm. Pathophysiol. ACP*, vol. 4, n° 4, p. 263-271, 1992.
- [3] R. D. Yusem, J. D. Christie, L. B. Edwards, A. Y. Kucheryavaya, C. Benden, A. I. Dipchand, F. Dobbels, R. Kirk, L. H. Lund, A. O. Rahmel, J. Stehlik, et International Society for Heart and Lung Transplantation, « The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2013; Focus Theme: Age », *J. Heart Lung Transplant.*, vol. 32, n° 10, p. 965-978, oct. 2013.
- [4] M. I. Hertz, M. M. Boucek, L. B. Edwards, B. M. Keck, A. W. Rowe, D. O. Taylor, E. P. Trulock, et D. A. Waltz, « The ISHLT transplant registry: moving forward », *J. Heart Lung Transplant. Off. Publ. Int. Soc. Heart Transplant.*, vol. 25, n° 10, p. 1179-1185, oct. 2006.
- [5] 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. Off. Publ. Eur. Dial. Transpl. Assoc. - Eur. Ren. Assoc.*, vol. 17 Suppl 4, p. 50-55, 2002.
- [6] V. Troché, Y. Ville, et H. Fernandez, « Pregnancy after heart or heart-lung transplantation: a series of 10 pregnancies », *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 105, n° 4, p. 454-458, avr. 1998.
- [7] F. Zurbano, F. López, I. Fornet, J. R. de Miguel, J. Segovia, et P. Ussetti, « Maternity and lung transplantation: cases in Spain », *Arch. Bronconeumol.*, vol. 48, n° 10, p. 379-381, oct. 2012.

ANNEXE 2 : NOTE D'INFORMATION PATIENT



Note d'information pour participer à la recherche
« Impact sur la fonction respiratoire de la grossesse chez les
femmes transplantées pulmonaires : étude rétrospective
multicentrique française »

Médecin investigateur

Nom : DANNER Isabelle

Service : Pneumologie

Adresse : Hôpital Guillaume et René LAENNEC

Boulevard Jacques Monod

44093 NANTES CEDEX 1

Téléphone : 0240085267

Etablissement responsable de la recherche

Nom : CHU de Nantes

Adresse : 5 allée de l'île Gloriette

44 093 NANTES

Ce document est remis à la patiente et son accord est tracé dans le dossier médical

Madame,

Le service de pneumologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Nantes effectue une recherche intitulée « Impact sur la fonction respiratoire de la grossesse chez les femmes transplantées pulmonaires : étude rétrospective multicentrique française » ayant pour objectif d'étudier le déroulement des grossesses chez les patientes transplantées pulmonaires, ainsi que le devenir des patientes. Cette recherche nationale vise à collecter certaines données des patientes concernées depuis 1990 jusqu'à janvier 2014. Cette recherche est réalisée uniquement à partir de données médicales collectées au cours de votre prise en charge et/ou grâce aux réponses que vous apporterez au cours de votre entretien avec le médecin.

Votre médecin va vous proposer d'y participer. Vous êtes libre d'accepter ou de refuser, et votre décision ne portera aucun préjudice à la qualité de votre prise en charge. Si vous refusez de participer, les données ne seront ni utilisées pour la recherche « Grossesse et transplantation pulmonaire » ni transférées au CHU de Nantes et resteront destinées à l'usage strict du soin.

Cette recherche est réalisée en collaboration avec l'ensemble des centres de transplantations français. Elle ne présente aucun risque pour votre santé. Les résultats qui en seront issus ne permettront pas d'apporter des informations pertinentes pour votre santé en particulier. Ils favoriseront le développement des connaissances dans le domaine de la santé.

Votre médecin pourra vous informer, à votre demande, des résultats globaux de cette recherche.

Pour être menée à bien, cette recherche nécessite la mise en œuvre d'un traitement informatisé de vos données personnelles afin de permettre d'analyser les résultats. Un fichier informatique comportant vos données va donc être constitué. Par mesure de confidentialité et pour respecter votre vie privée, vos données seront anonymisées. Seuls les professionnels de santé personnellement en charge de votre suivi auront connaissance de vos données nominatives. Le CHU de Nantes ne pourra pas remonter, même indirectement, à votre identité.

Cette étude utilisant des données strictement anonymes répond à la loi Informatique et Libertés.

Ce projet ainsi que le présent document ont été présentés au Groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé GNEDS.

Le médecin qui vous a proposé la recherche et vous a donné par oral toutes les informations nécessaires peut répondre à toutes vos questions.

Date de délivrance de l'information : _____

Merci de conserver cette notice d'information

AVIS DU GROUPE NANTAIS D'ETHIQUE DANS LE DOMAINE DE LA SANTE (GNEDS)

Nom du protocole	Impact sur la fonction respiratoire de la grossesse chez les femmes transplantées pulmonaires : étude rétrospective multicentrique française
------------------	---

Investigateur principal	Dr Isabelle DANNER BOUCHER
Lieu de l'étude	CHU DE NANTES et les centres de transplantation pulmonaire en France
Type de l'étude	Recherche non Interventionnelle
Type patients/participants	toutes les patientes, transplantées bi, mono ou cardio pulmonaires, suivies en France, ayant eu une ou plusieurs grossesses
Nombre de patientes/participantes prévues	40
Objectif principal	identifier l'impact de la grossesse sur le fonctionnement du greffon
Objectif secondaire	identifier les facteurs de risque d'altération du VEMS pouvant contraindre une grossesse, les complications chez les patientes transplantées pulmonaires au cours de la grossesse et les complications foetales et néonatales spécifiques aux grossesses chez les TP connaître le taux de décès dans cette population, le taux de rejet aigu au cours et après la grossesse et le taux de CLAD- comparaison à la prévalence dans la population de tous transplantés pulmonaires

Documents communiqués

Lettre de saisine	oui
Protocole	oui
Lettre d'information	oui
Lettre de consentement	oui

Remarque générale

Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

Confidentialité

Confidentialité	Oui
Codage des données	Oui

Commentaires : aucune remarque .

Information et consentement

Consentement :

Recueil nécessaire	Non
Type consentement préférable	Oral
Traçabilité dans le dossier	Oui

Commentaires : le GNEDS préconise le recueil d'un consentement écrit plutôt qu'oral, ce qui ne devrait en aucune façon nuire à l'adhésion à l'étude

Lettre information précisant:

Titre de l'étude	oui
But de l'étude	oui
Déroulement de l'étude	oui
Prise en charge courante inchangée	oui
Possibilité de refus de transmission des résultats	oui
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	oui
Possibilité pour le patient de se retirer du l'étude	oui
Traçabilité dans le dossier	oui

Commentaires : la lettre d'information est vague sur les objectifs de l'étude. Elle devrait préciser plus clairement qu'il s'agit d'identifier les facteurs de risque induits par la grossesse sur le greffon, son rejet éventuel mais aussi sur le déroulement de la grossesse et la santé du fœtus. Il serait utile de donner aussi les principales catégories d'informations recueillies car le terme de « certaines » est trop vague.

Conclusion

Avis favorable	Oui
Révision nécessaire selon commentaires	Il est nécessaire de préciser les objectifs de l'étude et la nature des informations recueillies dans la note d'information. Il est souhaitable de recueillir un consentement écrit

Correspondant Recherche
Cellule GNEDS-RNI

Date de l'avis: 11/06/2014

**Impact sur la fonction respiratoire de la grossesse chez les femmes
transplantées pulmonaires :
Etude rétrospective multicentrique française**

RESUME

Introduction : Les grossesses chez les transplantées pulmonaires sont rares. Cette étude multicentrique française rapporte l'évolution de la fonction respiratoire, ainsi que les complications chez les patientes et les nouveau-nés.

Matériels et Méthodes : Nous avons inclus 39 grossesses chez 35 transplantées pulmonaires en France. Les données concernant les patientes, les grossesses et les nouveau-nés ont été relevées à partir des dossiers médicaux dans 9 centres de transplantation.

Résultats : L'âge moyen était de 28 ± 5 ans. 71% présentaient une mucoviscidose. Le délai entre la grossesse et la transplantation était de 63 ± 44 mois. 67% des grossesses ont permis une naissance. Le VEMS 1 an après la grossesse diminuait significativement de 7.5%. 10 patientes ont développé une dysfonction chronique du greffon (CLAD) après la grossesse.

Conclusion : La grossesse chez les transplantées pulmonaires est possible et aboutit à des naissances. La fonction du greffon semble diminuer significativement après la grossesse sans que cette baisse soit toujours rapportée à un diagnostic de CLAD. Le risque de complications chez la mère et l'enfant est plus important que dans la population générale. La programmation de la grossesse et la coordination des soins semblent primordiaux.

MOTS-CLES

Transplantation pulmonaire, grossesse, spirométrie, CLAD, rejet, mucoviscidose, prématurité