

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2008

N° 123

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Qualification en : Cardiologie et pathologie vasculaire

par

Magali MICHEL

Née le 30 novembre 1980 à Mulhouse

Présentée et soutenue publiquement le 11 septembre 2008

TRANSPLANTATION THORACIQUE ET GROSSESSE

L'expérience nantaise

Président : Monsieur le Professeur Jean-Noël TROCHU

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sabine PATTIER

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	6
I Greffe et Grossesse : un modèle complexe	7
1. Particularités du patient greffé - Généralités	7
1. L'immunodépression	7
1. 1. a. Le traitement immunosuppresseur	7
1. 1. b. Les complications secondaires à l'immunodépression.....	10
1.2. Les comorbidités associées.....	13
1. 3. Le risque de rejet.....	15
2. Modifications physiologiques de la grossesse normale	19
2. 1. Modifications cardio-vasculaires.....	19
2.2. Modifications respiratoires.....	21
2.3. Modifications rénales	21
II Patients, matériel et méthode	23
1. Sélection de la population	23
2. Recueil des données	23
2. 1. Données maternelles	23
2. 2. Données concernant l'enfant.....	24
3. Critères de suivi	24
4. Analyse des résultats	24
III Résultats	25
1. La population maternelle	25
1.1. Effectifs.....	25
1. 2. Age moyen.....	26
1. 3. Terrain.....	26
1. 3. a. Diabète	26
1. 3. b. Hypertension artérielle.....	26
1. 3. c. Insuffisance rénale.....	27
2. Les grossesses	29
2. 1. Nombre et caractéristique des grossesses	29
2. 2. Délai avant la conception.....	30
2. 3. L'accouchement	31
3. Le greffon	32
3. 1. La fonction du greffon	32
3. 2. Le rejet.....	33
4. Le traitement immunosuppresseur	34
5. Evénements maternels intercurrents	37
5. 1. Les infections	37
5. 2. Les processus néoplasiques.....	37
5. 3. Les décès.....	37
6. Les enfants	38
6. 1. Terme - poids.....	38
6. 2. Evolution à distance.....	39
IV Discussion : une situation à risque	40
1. Le risque maternel	40
1. 1. L'adaptation du greffon	40
1. 2. Le rejet.....	41
1. 2. a. Incidence.....	41
1. 2. b. Dépistage et surveillance	42

1. 2. c. Moment opportun de la grossesse.....	42
1. 3. Hypertension artérielle, pré-éclampsie et insuffisance rénale	43
1. 3. a. L'hypertension artérielle	43
1. 3. b. L'insuffisance rénale.....	44
1. 4. Le risque infectieux.....	46
2. Le risque foetal.....	47
2. 1. Le risque infectieux.....	47
2. 1. a. Le risque viral.....	47
2. 1. b. Le risque parasitaire.....	48
2. 2. Le risque tératogène.....	49
2. 3. Le risque génétique.....	51
2. 4. Prématurité et hypotrophie.....	53
2. 5. Devenir à moyen et long terme	54
3. Planification de la grossesse.....	55
3. 1. La contraception.....	55
3. 2. La gestion du traitement médicamenteux.....	57
3. 2. a. le traitement immunosuppresseur	57
3. 2. b. Le traitement anti-hypertenseur	58
3. 2. c. Les autres traitements	59
3. 3. La surveillance materno-foetale.....	60
3. 4. L'accouchement.....	61
3. 5. L'allaitement	62
4. La surmortalité maternelle.....	63
CONCLUSION.....	64
ANNEXES	65
Annexe 1	66
Annexe 2	67
BIBLIOGRAPHIE	68

INDEX DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Caractéristiques de la population maternelle</i>	25
<i>Tableau 2 : Fonction rénale maternelle</i>	27
<i>Tableau 2 bis : Fonction rénale maternelle selon la clairance de la créatinine</i>	27
<i>Tableau 3 : Nombre et caractéristiques des grossesses</i>	29
<i>Tableau 4 : Caractéristiques des accouchements</i>	31
<i>Tableau 5 : Surveillance de la fonction systolique</i>	32
<i>Tableau 6 : Traitements immunosuppresseurs et leurs posologies (mg) en début et fin de grossesse</i>	34
<i>Tableau 7 : Ciclosporinémie ($\mu\text{g/l}$) et tacrolémie (mg/l) en début et fin de grossesse</i>	35
<i>Tableau 6 : Caractéristiques des enfants</i>	38

ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
BEM : Biopsie Endomyocardique
CMD : Cardiomyopathie Dilatée
CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
CMV : Cytomégalovirus
DAVD : Dysplasie Arythmogène du Ventricule Droit
DEM : Débit Expiratoire Moyen
EBV : Epstein Barr Virus
EFR : Exploration Fonctionnelle Respiratoire
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
FIV : Fécondation In Vitro
HHV : Human Herpes Virus
HLA: Human Leucocyte Antigen
HPV : Human Papillomavirus
HTA : Hypertension artérielle
HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
IT : Insuffisance Tricuspidale
IV : Intra-veineux
MAP : Menace d'Accouchement Prématuro
MMF : Mycophénolate Mofétil
mTOR : mammalian Target of Rapamycin
PCR : Polymerase Chain Reaction
SA : Semaines d'Aménorrhée
VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde

INTRODUCTION

La transplantation cardiaque et pulmonaire a pour but de sauver la vie des patients mais aussi de leur assurer une qualité de vie normale.

Au début des années 1960, cette thérapeutique était considérée comme expérimentale et controversée. Un an après la première transplantation cardiaque par le Professeur Barnard en Afrique du Sud en 1967, l'équipe Française du Professeur Cabrol à la Pitié-Salpêtrière expérimente la transplantation cardiaque. Le patient ne surviva qu'une cinquantaine d'heures.

Le Professeur Leriche (1879-1955) soulignait qu'« il n'y a greffe que quand la continuité de la vie personnelle du transplant est assurée ». Ainsi, la reprise d'une activité physique, professionnelle et d'une activité génitale s'accompagne fréquemment chez les jeunes femmes d'un désir d'enfant.

Dans les premiers temps de ces transplantations, il était d'usage de décourager les patientes et de recommander une contraception stricte voire même la ligature tubaire.

L'amélioration du traitement immunosuppresseur avec l'apparition de la ciclosporine en 1981, le développement des techniques pour détecter et traiter les rejets ont permis une augmentation des taux de survie après transplantation cardiaque et pulmonaire. De plus, l'expérience acquise dans le suivi des grossesses après transplantation rénale et hépatique (1) et l'évolution satisfaisante des premières grossesses, souvent fortuites, chez des femmes transplantées cardiaques ont permis de mieux préciser les risques encourus modifiant l'attitude des équipes quant à la grossesse chez ces patientes (2).

A Nantes, nous prenons en charge à l'institut du Thorax 124 femmes transplantées (70 transplantées cardiaques et 54 transplantées pulmonaires ou cardio-pulmonaires) dont 59 en âge de procréer. Dix d'entre elles ont mené à terme des grossesses.

Ce travail a pour principaux objectifs, à travers notre petit groupe de patientes, d'évaluer le risque d'une telle grossesse, le suivi strict qu'elle impose et les complications potentielles pour la future mère et l'enfant. Nous espérons ainsi pouvoir mieux conseiller les couples souhaitant un enfant et améliorer le suivi de ces grossesses considérées à risque.

I Greffe et Grossesse : un modèle complexe

1. Particularités du patient greffé - Généralités

1. L'immunodépression

1. 1. a. Le traitement immunosuppresseur

Outre la bonne qualité du greffon, un des éléments déterminants du succès de la greffe à court et long terme réside dans la qualité et l'intensité du traitement immunosuppresseur. La prévention du rejet repose sur l'association de traitements bien codifiée afin de bloquer la cascade de réactions immunologiques contre le greffon.

Le rejet est en effet médié par une réponse immune cellulaire contre les antigènes allogéniques (complexe majeur d'histocompatibilité, CMH, principalement) exprimés par les cellules du greffon. Il existe schématiquement une phase de sensibilisation pendant laquelle les lymphocytes réagissent contre les antigènes du donneur, s'activent et prolifèrent, et une phase effectrice aboutissant à la destruction du tissu greffé. Cette dernière comprend une grande variété de mécanismes telle que l'hypersensibilité retardée impliquant la sécrétion de cytokines par les lymphocytes T4, la cytotoxicité directe par les lymphocytes T CD8, la lyse par le complexe anticorps-complément et l'ADCC (« antibody-dependent cell mediated cytotoxicity »).

Idéalement, le traitement immunosuppresseur devra induire une tolérance du greffon, c'est-à-dire une absence de réactivité immunitaire destructrice envers les antigènes spécifiques étrangers permettant l'acceptation du greffon.

Il existe plusieurs classes médicamenteuses. Leurs mécanismes d'action sont complexes et variés. Ces traitements ne sont pas dépourvus d'effets secondaires pouvant gêner, en l'absence d'une information éclairée, leur bonne observance.

Le **sérum anti-lymphocytaire** est d'origine animale (cheval, lapin). Son effet immunosuppresseur est dû à la fraction d'immunoglobuline G purifiée qui contient des anticorps dirigés contre les antigènes de surface des lymphocytes T, B et macrophages. Il est administré en réanimation, par voie intraveineuse (IV) durant les trois à cinq premiers jours suivant la transplantation. Il peut être responsable de lymphopénie précoce et

profonde, de thrombopénie entre le 7^{ème} et le 10^{ème} jour, de fièvre, frissons et prurit. Les manifestations anaphylactoïdes plus rares, telles que l'hypotension artérielle par exemple, imposent l'arrêt de la perfusion.

Le traitement par **corticoïdes** est utilisé dès 1960 lors des transplantations rénales. Il inhibe les différentes étapes de la réponse immunitaire : prolifération lymphocytaire T, cytotoxicité interféron et interleukine-2 dépendante, présentation des antigènes à la surface des monocytes et macrophages. Il est commencé à forte dose par voie intraveineuse dès l'intervention chirurgicale. Le relais per-os se fera dès que possible et l'on diminuera la posologie progressivement jusqu'à une dose d'entretien. Les effets secondaires des corticoïdes sont fréquemment observés dès le début du traitement : rétention hydro-sodée avec faciès lunaire, hypertension artérielle, intolérance au glucose voire diabète cortico-induit. Ils imposent des mesures hygiéno-diététiques strictes. Secondairement, on pourra observer chez certains patients des problèmes d'obésité, d'ostéoporose et d'ostéonécrose aseptique des têtes fémorales.

Découverte dans les années 1970, la **ciclosporine** est extraite d'un champignon, le *Tolypocladium inflatum*. Son mode d'action est principalement ciblé sur l'inhibition de l'activation des lymphocytes T mais la modulation de l'activité d'autres cellules et médiateurs entre aussi en ligne de compte : elle inhibe en effet l'activité enzymatique de la calcineurine et induit ainsi une moindre synthèse d'interleukine 2 qui est un facteur majeur d'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Par ailleurs, elle inhibe la capacité présentatrice d'antigène des cellules de Langerhans et la libération d'histamine par les mastocytes.

Elle est introduite par voie intraveineuse le deuxième jour ou le troisième jour si la diurèse et la fonction rénale se sont stabilisées. Les posologies sont titrées en fonction des taux sanguins. Les effets secondaires les plus fréquents sont l'insuffisance rénale et l'hypertension artérielle. On rapporte également des problèmes d'hirsutisme, d'hyperplasie gingivale, d'encéphalopathie avec cécité corticale (3), de myopathie et d'anorexie. La ciclosporine est métabolisée par le cytochrome P 450. Il existe donc de nombreuses interactions médicamenteuses qui nécessitent une prudence tout particulière lors des modifications de traitement.

Le **tacrolimus** est un macrolide isolé de *Streptomyces tsukubaensis* en 1983 au Japon. Son mode d'action est similaire à celui de la ciclosporine en bloquant la prolifération des lymphocytes T. Il est aussi métabolisé au niveau hépatique imposant les mêmes précautions concernant les interactions médicamenteuses. La néphrotoxicité est moindre et

l'hypertension artérielle plus rare. Il peut induire un diabète et on rapporte des effets secondaires à type de tremblements, de paresthésies et de céphalées.

L'**azathioprine** est un prodrogue du 6-mercaptopurine, un analogue des bases puriques. Elle inhibe la synthèse des acides nucléiques et donc la prolifération des cellules T, des cellules cytotoxiques Natural Killer (NK) et des monocytes. La toxicité médullaire de ce traitement impose une surveillance régulière de l'hémogramme. L'azathioprine augmente l'incidence des cancers par son effet carcinogène direct (altération chromosomique) et indirect (réplication des virus oncogènes).

L'**acide mycophénolique** est indiqué en remplacement de l'azathioprine dans le traitement préventif du rejet. Il inhibe une enzyme, l'inosine monophosphate deshydrogénase, responsable de la synthèse de novo des purines dont dépend la prolifération des lymphocytes. De plus, il inhibe la prolifération des cellules endothéliales faisant espérer un effet de prévention du rejet chronique. Ce traitement est synergique de la ciclosporine. Il existe également une toxicité médullaire engendrant anémie et leucopénie. Il n'y a pas d'autres effets secondaires notables hormis des troubles digestifs qui imposent parfois l'arrêt du traitement.

Il existe enfin une dernière classe d'immunosuppresseur : les inhibiteurs de la mTOR (mammalian target of rapamycin) qui, en prévenant la transcription de différents ARN messagers intervenant dans le cycle cellulaire, bloque l'activation lymphocytaire. Le **sirolimus** et l'**évérolimus** en sont des représentants. Ce dernier a obtenu l'AMM en 2004 dans la prévention du rejet d'organe chez les patients adultes présentant un risque immunologique faible à modéré et ayant reçu une allogreffe rénale ou cardiaque. Par son caractère antiprolifératif, il diminuerait l'incidence de survenue des cancers notamment cutanés et ralentirait la progression de la maladie du greffon (4). Parmi ses effets indésirables, on rapporte essentiellement une cicatrisation anormale, des problèmes de stomatites aphteuses et de dyslipidémie.

Une triple thérapie, associant classiquement un inhibiteur des calcineurines, l'acide mycophénolique et des corticoïdes, sera classiquement poursuivie à la sortie de l'hôpital. Selon l'existence de rejets, leur nombre, la présence d'une insuffisance rénale, d'un diabète, de complications cardio-vasculaires, carcinologiques, infectieuses ou propres à chaque médicament, l'immunosuppression sera adaptée en recherchant le meilleur rapport tolérance/efficacité.

1. 1. b. Les complications secondaires à l'immunodépression

- Complications infectieuses

Tout patient soumis à un traitement immunosuppresseur est exposé à un risque accru d'infection bactérienne, virale, mycotique et opportuniste. Il existe un véritable calendrier des risques d'infections dans les suites de la transplantation.

Les infections précoces sont surtout bactériennes à fort tropisme pulmonaire et urinaire.

Plus tard, à partir du sixième mois, les infections sont classiquement communautaires. Il faut cependant être attentif aux réactivations virales et infections telles que l'aspergillose, la tuberculose et la pneumocystose dont l'intérêt de la prophylaxie par triméthoprime-sulfaméthoxazole est indiscutable.

Les sites d'infection tardive varient mais l'organe cible le plus fréquent, toutes transplantations confondues, demeure le poumon (5).

Parmi les infections virales, les infections à **Cytomégalovirus** (CMV) peuvent être redoutables et responsables de défaillance multi viscérale. Elles sont associées à un risque accru de rejet, de dysfonction d'organe, d'athérosclérose accélérée du greffon, d'infection opportuniste, de cancer, de diabète et de syndrome de Guillain Barré (6). Chez le greffé pulmonaire, il existe une association significative entre la positivité des PCR à 3 et 6 mois post-opératoire et le développement d'un syndrome de bronchiolite oblitérante (7). Chez le greffé cardiaque, le CMV active les mécanismes inflammatoires responsables de la formation de lésions athéromateuses. Il accélérerait ce phénomène en réduisant les effets de la synthèse endothéliale de monoxyde d'azote. Le « miss match » (donneur à sérologie positive et receveur à sérologie négative) oblige à une surveillance attentive par PCR CMV et à un traitement préventif pendant trois voire six mois (8).

Le **virus d'Epstein Barr** (EBV), responsable de mononucléose infectieuse, est également incriminé dans le développement de lymphomes EBV-dépendants.

Les infections fongiques, dominées par les candidoses puis par les aspergilloses, compliquent souvent les infections bactériennes graves et prolongées.

Un traitement préventif est également nécessaire en cas de « miss match » concernant la **toxoplasmose**

- Complications néoplasiques

Ces complications, à forte pathogénie virale, justifient d'utiliser l'immunosuppression efficace la plus faible possible. Elles compromettent significativement la survie à long terme (9) en étant la première cause de décès tardif.

Ce risque apparaît très hétérogène selon le type de tumeur.

Les atteintes cutanées sont les plus fréquentes et représentent 30 à 50% des cancers (43,6% des cancers totaux chez les transplantés cardiaques entre 1985 et 1991 selon l'expérience nantaise (10)). Le risque de développer un carcinome spinocellulaire est multiplié par 100 et le risque de maladie de Kaposi liée au HHV8 par 500 (11). Du fait d'une plus grande immunosuppression, le risque est deux fois plus important chez le transplanté cardiaque par rapport au transplanté rénal (12). Les lésions céphaliques sont plus fréquentes (70% contre 40% chez le transplanté rénal). Le risque est multiplié par trois sous trithérapie par rapport à la bithérapie. Des posologies plus faibles d'immunosuppresseurs réduisent par contre ce risque (13). Les lésions apparaissent tardivement en moyenne 8 à 10 ans après la transplantation. Les cancers cutanés semblent être un marqueur prédictif de survenue d'un second cancer (30% de greffés cardiaques et 20% de greffés rénaux ont présenté un cancer associé dans une série lyonnaise récente (14)). Ce risque impose une éviction solaire systématique et une consultation dermatologique annuelle.

Le développement de cancer solide extra cutané est également lié à l'état d'immunosuppression fragilisant le transplanté vis-à-vis des agents carcinogènes et des virus oncogènes. Les facteurs de risque chez le transplanté cardiaque sont le sexe masculin, l'âge supérieur à 50 ans et les antécédents de néoplasie. La fréquence de survenue de tumeurs telles que l'adénocarcinome pulmonaire, du sein ou de la prostate semble cependant identique à celle de la population générale mais leur évolution est plus agressive (9).

On redoute particulièrement l'apparition de lymphomes (29% des cancers à un an) dont l'incidence est également plus élevée chez les transplantés cardiaques que chez les transplantés rénaux (15). Outre l'EBV, on incrimine aussi la responsabilité du CMV et de l'hépatite C dans leur survenue (16).

Chez la femme transplantée, l'apparition de dysplasie cervicale de novo liée au papillomavirus nécessite une surveillance gynécologique régulière (80% des patients après cinq ans de greffe sont infectés par le papillomavirus humain (17)). Fin 2006, un vaccin

recombiné dirigé contre certains papillomavirus (6, 11, 16 et 18) a obtenu l'AMM et est recommandé à toutes les jeunes filles de 14 ans avant qu'elles ne soient exposées au risque infectieux. Il n'existe pas de données sur l'utilisation de ce vaccin chez les sujets qui présentent une altération de la réponse immunitaire. Ils pourraient ne pas répondre au vaccin.

1.2. Les comorbidités associées

Le patient greffé est à haut risque cardiovasculaire.

Chez le transplanté cardiaque, l'**hypertension artérielle** est très fréquente. Selon les dernières données du registre de la Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire (18), elle atteint, après un délai de cinq ans, 94% des patients transplantés cardiaques et 86% de transplantés cardio-pulmonaires. D'origine multifactorielle (19), elle est dominée par l'action des anticalcineurines et notamment de la ciclosporine. Plusieurs traitements anti-hypertenseurs peuvent s'avérer nécessaires (20). L'hypertension artérielle participe d'autre part à l'altération de la fonction rénale (21).

L'**insuffisance rénale** est en effet fréquente et apparaît significative chez 14% des patients transplantés cardiaques à dix ans (18). Elle est principalement secondaire au traitement par ciclosporine qui est directement néphrotoxique par vasoconstriction intra rénale. Il existe deux formes de néphrotoxicité: l'une aigue ou fonctionnelle et l'autre chronique ou structurelle. Le traitement par inhibiteurs des calcineurines favorise le développement d'une néphropathie vasculaire et tubulo-interstitielle détruisant progressivement le parenchyme rénal et aboutissant à l'insuffisance rénale chronique (22). Le phénomène est complexe et multifactoriel impliquant de nombreux mécanismes cellulaires et moléculaires (interleukine, endothéline...) (23).

Le développement d'une insuffisance rénale terminale est extrêmement préoccupant car entaché d'une très lourde morbi-mortalité (24).

Le diabète est un facteur de risque important dans le développement de la maladie cardiovasculaire (25) et notamment de la coronaropathie du greffon. Bien connu chez le transplanté rénal et hépatique, son existence est associée à un risque accru d'échec de la greffe et de décès (26). Il existe des facteurs prédisposants tels que l'âge, les antécédents familiaux et l'origine ethnique (27) et il complique généralement le traitement par corticoïdes et tacrolimus. Le nombre de rejet traité par forte dose de corticoïdes apparaît comme un autre facteur de risque (28). L'incidence de développement d'un diabète chez le transplanté cardiaque est d'environ 24% à un an et de 32% à cinq ans (29). La prévention et le dépistage sont des points clés (30). Outre les mesures hygiéno-diététiques indispensables, l'utilisation d'hypoglycémifiants oraux est souvent limitée et l'insuline est alors requise.

Les perturbations du **bilan lipidique** et notamment l'hypertriglycéridémie sont communes après la transplantation (31). Aggravées par le traitement immunosuppresseur (corticoïdes,

ciclosporine, sirolimus), elles justifient la prescription de statines dont la posologie sera adaptée à la fonction rénale. De plus, ce traitement préviendrait la coronaropathie du greffon chez l'animal (32). Chez le patient transplanté cardiaque, il stabiliserait la fonction endothéliale coronaire et il est associé à une réduction de la mortalité et des rejets sévères (33). Leur prescription est donc systématique en prévention primaire et secondaire de la maladie cardiovasculaire.

1. 3. Le risque de rejet

Toute greffe d'organe est dominée par le risque de rejet. Il existe schématiquement 3 types de rejet :

Le **rejet hyper-aigu** est heureusement devenu rare. Il survient dans les heures qui suivent la transplantation et est lié à l'existence d'anticorps préformés qui se fixent sur l'endothélium du greffon pour activer la cascade du complément et la destruction du greffon. Le traitement consiste en l'administration d'immunoglobulines et la réalisation de plasmaphérèses. Il peut être prévenu, dans le cadre du bilan pré-transplantation, par la recherche d'anticorps anti-HLA qui apparaissent après une transfusion sanguine, une grossesse même interrompue ou une transplantation. Ainsi, juste avant la greffe, on réalise un test de compatibilité ou cross match qui consiste à rechercher la présence dans les différents sérums du receveur d'anticorps dirigés contre les antigènes HLA du greffon que l'on propose de transplanter. La présence d'Ig G dirigés contre les lymphocytes T du donneur est une contre indication à la greffe. L'accessibilité à la greffe est très difficile pour les patients hyperimmunisés qui bénéficient de priorité pour l'attribution d'un greffon sans incompatibilité HLA en respectant la règle des antigènes interdits.

Le **rejet aigu** est considéré avant tout comme un processus à médiation cellulaire impliquant les lymphocytes T CD8 cytotoxiques. Il se déroule en trois étapes : reconnaissance des allo-antigènes par les récepteurs des lymphocytes T, activation et prolifération clonale des lymphocytes T puis destruction du greffon par des mécanisme de cytotoxicité et d'apoptose. Etant donné la gravité du retentissement des phénomènes de rejet sur le **greffon cardiaque**, le retard et la non spécificité des signes cliniques et électriques, la faible sensibilité diagnostique de l'échocardiographie (34), il existe un programme de réalisation systématique de biopsies endomyocardiques. Elles restent l'examen de référence. Hebdomadaire durant le premier mois, elles s'espaceront ensuite avec l'ancienneté de la greffe. Le risque diminue après un an de greffe mais reste majeur en cas d'arrêt du traitement immunosuppresseur.

La lésion élémentaire anatomopathologique correspond à un infiltrat de cellules immunocompétentes (lymphocytes, monocytes et macrophages) dans le myocarde, siégeant autour des veinules ou les traversant, pouvant diffuser et s'insinuer entre les cellules musculaires cardiaques. Depuis 1990, il existe une classification adoptée par la Société Internationale de Transplantation Cardiaque permettant de coter la sévérité du rejet. Mise à jour en 2004, elle guide les praticiens dans la gestion du traitement du rejet (35).

Celui-ci repose sur des corticoïdes à forte dose par voie intraveineuse voir du sérum anti-lymphocytaire en cas d'échec.

Si l'importance des mécanismes humoraux est reconnue dans le cadre du rejet hyper-aigu, elle le devient dans les rejets aigus dont l'incidence est croissante (36). En transplantation cardiaque, la fréquence du rejet humoral est estimée entre 11 et 59% (37). Il doit être suspecté lorsqu'il y a une discordance entre une dysfonction du greffon et une absence d'argument histologique pour un rejet cellulaire. La classification anatomopathologique a été revue en 2001 lors de la conférence de Banff afin d'en définir des critères plus précis (38). Comme pour le greffon rénal, ils associent des signes histologiques d'agression tissulaire, des dépôts vasculaires et/ou tissulaires d'immunoglobulines et de complément, et la détection d'anticorps anti-donneurs circulants. Les dépôts de C4d au niveau des capillaires interstitiels sont corrélés à une diminution significative de la survie du greffon. Le traitement consiste en l'administration d'immunoglobulines par voie intra-veineuse associée ou non à des échanges plasmatiques. On pourra y associer d'autres médicaments pour diminuer la production d'anticorps tels que le cyclophosphamide ou le rituximab (39).

L'incidence du rejet aigu est élevée chez les **greffés pulmonaires**, jusqu'à 50 à 60% au cours de la première année. Les patients peuvent être asymptomatiques ou présenter des signes peu spécifiques comme de la fièvre, de l'asthénie ou de la dyspnée. Des biopsies transbronchiques sont réalisées en postopératoire, à chaque nouvelle symptomatologie respiratoire, anomalie radiologique ou dégradation de la fonction respiratoire sans explication infectieuse chez des patients éduqués à une surveillance spirométrique à domicile. Elles participent également au diagnostic d'infections pulmonaires opportunistes. En l'absence de protocole précis validé, la réalisation des biopsies transbronchiques systématiques reste discutée (40). Le traitement doit cependant être débuté le plus tôt possible, le rejet aigu étant le premier facteur favorisant du rejet chronique (41). Il se base aussi sur des corticoïdes par voie intraveineuse à forte dose suivis d'une augmentation de la corticothérapie orale.

Le rejet humoral est moins connu en transplantation pulmonaire (35). Les critères histologiques semblent centrés sur la microcirculation avec un aspect de nécrose des capillaires septaux. Le degré de positivité du C4d est corrélé avec le degré d'agression tissulaire et l'atteinte clinique (42). Les cas décrits rapportent la positivité d'anticorps anti-cellules endothéliales.

L'évolution inéluctable à distance est le **rejet chronique**.

Il est caractérisé par une occlusion lente et constante des artères, veines et autres structures tubulaires du tissu greffé.

La **maladie coronaire du greffon** est l'une des principale cause de décès à long terme chez le greffé cardiaque. Il existe un épaissement artériel coronaire intimal diffus, principalement distal, rendant les gestes de revascularisation difficiles. D'après les données du registre de la Société Internationale de Transplantation Cardiaque et Pulmonaire de 2005, elle atteint 32% des patients à 5 ans et 45% à 8 ans.

Souvent asymptomatique, elle peut être responsable de tableau d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde indolore, de troubles du rythme et de mort subite.

L'évolution des lésions peut être fulgurante. La physiopathologie est mal définie : d'origine mixte, on incrimine des facteurs immunologiques et non immunologiques tels que les troubles lipidiques, l'insulinorésistance, les troubles de l'hémostase et les phénomènes inflammatoires dus aux infections (43).

Son dépistage justifie la réalisation régulière de coronarographie couplée à l'échographie endocoronaire dont la sensibilité est meilleure.

Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire doit être strict. Les traitements par aspirine et statine sont systématiques et un traitement par diltiazem diminuerait l'incidence de survenue de la maladie coronaire du greffon en agissant sur la relaxation des fibres musculaires lisses et en protégeant de la dysfonction endothéliale (44). Le traitement immunosuppresseur sera adapté en préférant l'évérolimus. Si les lésions le permettent, on proposera des gestes de revascularisation par angioplastie avec stent actif ou par pontage aorto-coronaire. En dernier recours, le seul traitement radical consiste en la retransplantation.

Le **syndrome de bronchiolite oblitérante** correspond à une forme d'insuffisance respiratoire obstructive progressive qui peut être longtemps asymptomatique. Il touche environ la moitié des transplantés pulmonaires et affecte leur espérance de vie (45). Il est responsable d'un tiers des décès à un an et atteint 50% des survivants à 5 ans.

Les explorations fonctionnelles respiratoires, pratiquées régulièrement, sont indispensables à son dépistage qui se manifeste par la baisse des débits forcés à bas volume (DEM 25-75) et plus tardivement du VEMS témoignant d'une atteinte distale sévère

et des grosses voies aériennes. Les anomalies radiologiques apparaissent bien après les altérations fonctionnelles. La certitude histologique est rarement disponible et les lésions rarement univoques (lésions de bronchiolite constrictive, bronchectasies, vasculopathie...). Parmi les facteurs prédisposants à prévenir, on incrimine les pneumopathies à CMV, le miss match HLA et les rejets aigus même minimes (46).

Le traitement de la bronchiolite oblitérante consiste en un renforcement du traitement immunosuppresseur mais l'évolution individuelle est peu prévisible. Il peut exister une stabilisation pendant plusieurs années ou dégradation en quelques mois faisant proposer dans quelques cas une retransplantation.

2. Modifications physiologiques de la grossesse normale

2. 1. Modifications cardio-vasculaires

Durant la grossesse normale, on observe des modifications importantes de la physiologie, notamment cardio-vasculaire. Les adaptations de l'hémodynamique ont pour finalité d'optimiser la perfusion placentaire pour permettre au fœtus de se développer dans les meilleures conditions possibles.

Au cours du premier trimestre, la **pression artérielle**, et plus particulièrement la pression artérielle diastolique, diminue entraînant un élargissement de la différentielle. Il existe un abaissement des résistances vasculaires systémiques secondaire à la production de progestérone, prostaglandines et monoxyde d'azote (NO) diminuant le tonus vasculaire. Le développement d'une circulation placentaire à bas niveau de résistance y participe également. La pression artérielle réaugmente progressivement à partir du milieu de la grossesse pour revenir aux valeurs préconceptionnelles au troisième trimestre. Elle augmente avec l'âge de la mère mais diminue chez les multipares. En fin de grossesse, les chiffres tensionnels sont influencés par la posture. Ils sont plus élevés chez la femme assise qu'en décubitus dorsal. La chute de la pression artérielle peut s'accompagner de manifestations syncopales en rapport avec la compression de la partie inférieure de l'aorte, des artères iliaques primitives et de la veine cave inférieure. La mesure de la pression artérielle sera systématique à chaque consultation afin de dépister une hypertension artérielle nécessitant un traitement adapté. L'HTA gravidique s'installe après la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. Les chiffres tensionnels se normalisent le plus souvent dans les 6 semaines qui suivent la délivrance. L'HTA est chronique lorsqu'elle est constatée avant la 20^{ème} SA. Elle peut être découverte au cours de la grossesse mais ne disparaît pas dans les 12 semaines du post-partum.

La **volémie** augmente dès la cinquième semaine, croît rapidement jusqu'à la fin du sixième mois puis ensuite plus lentement. L'augmentation totale est de l'ordre de 50% (47). On note une diminution de l'hématocrite, la majoration du volume plasmatique étant proportionnellement plus importante par rapport au volume globulaire. Une valeur inférieure à 30% est cependant anormale. La rétention hydrosodée est d'origine multifactorielle avec notamment une activation du système rénine-angiotensine par les œstrogènes ainsi que d'autres systèmes hormonaux comme l'axe hypophyso-corticosurrénalien. Elle est régulée physiologiquement car un apport sodé supplémentaire ne majore pas l'expansion volémique.

Du fait d'une augmentation de la précharge et d'une diminution de la postcharge, le **débit cardiaque** augmente aussi d'environ 40%. Cette augmentation est plus importante au cours des grossesses gémellaires. L'augmentation du volume d'éjection systolique est plus importante que celle de la fréquence cardiaque. A partir du sixième mois, le débit varie selon la position de la femme. En décubitus dorsal, la compression de la veine cave inférieure par l'utérus gravide est responsable d'une réduction du retour veineux, et donc du débit cardiaque, susceptible d'induire chez la mère des lipothymies voire des syncopes, associés à une hypo perfusion utéroplacentaire. Le retour veineux est assuré par la circulation collatérale (veines azygos, lombaires, para spinales). Ce syndrome de compression cave est symptomatique chez environ 10% des patientes à terme mais peut avoir des conséquences hémodynamiques infra cliniques dès le début du deuxième trimestre. Les symptômes régressent lorsque la patiente est placée en décubitus latéral (48).

Pendant le travail et la délivrance, les modifications hémodynamiques sont influencées par de nombreux facteurs : le mode d'accouchement, la position maternelle avec la surélévation des jambes, l'administration de sédatifs, l'anesthésie éventuelle, les médications telles que les ocytociques à action tachycardisante et hypertensive, et la force des contractions utérines.

Lors d'un accouchement par voie basse, la consommation d'oxygène est triplée et le débit cardiaque augmente encore de 10 à 40% par rapport aux valeurs du pré-partum. Les contractions utérines responsables d'une vidange veineuse de 300 à 500 ml de sang et la levée de la compression cave participent à la majoration parfois brutale du retour veineux lors de l'expulsion. La pression artérielle augmente lors des contractions. Ces phénomènes sont suivis d'une bradycardie réflexe. Les pertes sanguines, de 500 ml lors d'une délivrance normale à 1000 ml lors d'une césarienne, sont très bien tolérées car le volume sanguin total a augmenté durant toute la grossesse (5 à 5,5 litres à terme).

Dans le post-partum, la situation hémodynamique est encore susceptible de se dégrader. Les valeurs de fréquence cardiaque et du débit cardiaque reviennent aux niveaux du pré-partum dès la fin de la première heure après l'expulsion et la pression artérielle et le volume d'éjection systolique dans les 24 heures suivantes. Le volume plasmatique quant à lui diminue progressivement jusqu'au 3^{ème} jour lors d'un accouchement par voie basse, tandis que lors d'une césarienne, il diminue brutalement lors des premières heures puis plus lentement jusqu'au 5^{ème} jour. La diurèse du post-partum permet de rétablir la volémie entre 6 et 8 semaines.

Pendant la grossesse, s'installe un état d'hypercoagulabilité avec augmentation du taux de nombreux facteurs de la coagulation : fibrinogène, facteurs VII, VIII, IX et X. S'y ajoutent une hyperactivité plaquettaire, une diminution du taux d'antithrombine III et de l'activité fibrinolytique surtout au 3^{ème} trimestre. Ces mécanismes d'adaptation visent à prévenir les accidents hémorragiques de la délivrance (49).

2.2. Modifications respiratoires

Le diaphragme est ascensionné de quelques centimètres pendant la grossesse, entraînant une diminution du volume résiduel partiellement compensé par un élargissement du diamètre thoracique.

Le volume de réserve expiratoire est également diminué et de ce fait la capacité résiduelle fonctionnelle. Cette dernière est compensée par une augmentation du volume courant. La stimulation des centres respiratoires par la progestérone entraîne une augmentation de la ventilation par augmentation du volume courant, la fréquence respiratoire restant identique. Finalement, les capacités pulmonaires de la femme gravide sont peu modifiées.

La consommation d'oxygène est augmentée en fin de grossesse pour satisfaire aux besoins utéroplacentaires mais cette augmentation est moindre que celle de la ventilation minute faisant persister une alcalose respiratoire partiellement compensée par l'élimination de bicarbonate.

2.3. Modifications rénales

La grossesse ne semble pas avoir d'effet délétère sur la fonction rénale lorsque celle-ci est normale. Elle est caractérisée par une augmentation de la perfusion rénale et quelques modifications mineures telles que l'alcalose respiratoire chronique et l'hyponatrémie.

L'hyperfiltration glomérulaire aboutit à une diminution de la concentration plasmatique de la créatinine de 35-40 $\mu\text{mol/l}$. Ainsi une valeur estimée normale de 70 $\mu\text{mol/l}$ peut représenter une insuffisance rénale sous-jacente. Le débit de filtration glomérulaire revient à la valeur pré-gravide dans les trois mois après l'accouchement. Dans ce contexte, il existe une augmentation de la fraction d'excrétion de l'albumine mais une valeur supérieure à 500 mg/j est pathologique.

L'hyponatrémie est corrélée à l'augmentation des béta-HCG qui agirait directement ou par l'intermédiaire d'une hormone ovarienne, la relaxine. Sa correction est inutile et inefficace. La natrémie augmente spontanément 1 à 2 mois après l'accouchement.

D'autre part, il existe une diminution du tonus musculaire lisse provoquant une dilatation urétéro-pyélique susceptible d'entraîner une pyélonéphrite en cas de bactériurie asymptomatique.

II Patients, matériel et méthode

1. Sélection de la population

Depuis 1985, date du début du programme de transplantation cardiaque au CHU de Nantes, 568 patients ont été greffés avec un maximum de 40 en 1991. Depuis 1988, 217 transplantations pulmonaires ou cardio-pulmonaires ont eu lieu avec un maximum de 27 en 2006. Nous avons étudié de manière rétrospective les dossiers de toutes les patientes transplantées cardiaque, cardio-pulmonaire et bipulmonaire-hépatique ayant débuté des grossesses menées à terme ou non entre novembre 1986 (date de la première grossesse dans notre équipe) et janvier 2008.

2. Recueil des données

Pour chaque patiente et enfant, nous avons colligé des données cliniques et para-cliniques.

2. 1. Données maternelles

- Données administratives : nom et prénom, date de naissance, âge
- Pathologie cardiaque ou respiratoire sous jacente
- Age au moment de la transplantation
- Terrain : hypertension artérielle et son traitement, diabète et son traitement, insuffisance rénale selon la formule de Cockcroft
- Concernant les grossesses : délai avant de débuter la première grossesse par rapport à la transplantation, nombre de grossesses, grossesse spontanée, grossesse préparée, fausses couches, interruption thérapeutique de grossesse
- Concernant l'accouchement : terme, accouchement spontané ou provoqué, modalité de l'accouchement (césarienne ou voie basse)
- Infections survenues pendant la grossesse ou au décours immédiat
- Traitement immunosuppresseur : molécule, modification du traitement pendant la grossesse

2. 2. Données concernant l'enfant

- Date de naissance
- Poids de naissance
- Score d'Apgar
- Etat de santé actuel

3. Critères de suivi

Ces informations ont été recueillies par l'analyse des dossiers médicaux hospitaliers et par un suivi téléphonique et/ou par entretien auprès des patientes, du gynécologue, du pneumologue ou du cardiologue.

4. Analyse des résultats

Notre travail est qualitatif et descriptif. Du fait du petit nombre de patientes, il n'est donc pas question de réaliser des analyses statistiques autres que descriptives.

III Résultats

1. La population maternelle

1.1. Effectifs

Parmi les 59 patientes en âge de procréer suivies dans notre service, 12 femmes ont débutée des grossesses. Six d'entre elles sont transplantées cardiaques, cinq cardio-pulmonaires et une patiente bipulmonaire-hépatique. Les pathologies cardio-pulmonaires sous-jacentes et les dates de transplantation sont répertoriées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population maternelle

Patientes	Date de naissance	Pathologie cardiopulmaire	Date de transplantation	Organe(s) transplanté(s)
1	05.05.1972	DAVD	16.08.1992	cœur
2	02.12.1969	CMD primitive	30.10.1983	cœur
3	17.11.1972	CMD primitive	19.07.2004	cœur
4	08.01.1963	CMD primitive	07.06.1997	cœur
5	13.01.1975	CMD post-infection	03.01.2001	cœur
6	31.08.1958	CMH puis CMD	11.04.1985	cœur
7	19.03.1969	mucoviscidose	08.01.1992 20.05.2003	cœur, poumons (2 fois)
8	31.03.1967	Eisenmenger	11.04.1989	cœur, poumons
9	02.06.1967	HTAP idiopathique	20.05.1993	cœur, poumons
10	01.04.1978	mucoviscidose	01.11.2002	cœur, poumons
11	13.02.1967	mucoviscidose	20.12.1990	cœur, poumons
12	09.12.1967	mucoviscidose	02.02.1998	bi-pulmonaire, foie

DAVD : dysplasie arythmogène du ventricule droit, CMD : cardiomyopathie dilatée, CMH : cardiomyopathie hypertrophique, HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

Les patientes n°1 et 2 sont sœurs. Elles ont été transplantées à 11 ans d'intervalle, l'une pour une cardiomyopathie dilatée d'étiologie indéterminée en 1983 (n°2) et l'autre pour une DAVD en 1992 (n°1).

1. 2. Age moyen

Il s'agit de femmes transplantées jeunes.

L'âge moyen au moment de la transplantation est de 27 ans (20-34 ans) pour les transplantées cardiaques et de 25,6 ans (23-32 ans) pour les patientes transplantées cardio-pulmonaires. La patiente transplantée bipulmonaire-hépatique avait 31 ans au moment de la greffe.

1. 3. Terrain

1. 3. a. Diabète

Il n'y a pas de femmes diabétiques dans le groupe des greffées cardiaques.

Deux patientes greffées cardio-pulmonaires dans un contexte de mucoviscidose (n°10 et 11) étaient diabétiques insulino-dépendantes avant de débuter leur grossesse. La patiente n°7 a développé un diabète à distance de sa seconde grossesse. La patiente n°12 greffée bipulmonaire-hépatique a développé un diabète en fin de grossesse.

Un tiers de nos patientes (n°7, 10, 11, 12), toutes aux antécédents de mucoviscidose, est donc actuellement diabétique. Elles sont toutes sous insulinothérapie.

1. 3. b. Hypertension artérielle

Cinq patientes (n°2, 3, 4, 8 et 9) étaient hypertendues avant de débuter leur grossesse et le sont toujours actuellement.

Les traitements antihypertenseurs utilisés pendant les grossesses sont respectivement pour les patientes:

- n°2 : Clonidine- Labetalol- Furosémide,
- n°3 : Méthildopa,
- n°4 : Acebutolol en relais d'un traitement par IEC
- n°8 et 9 : Dihydralazine.

L'hypertension artérielle de la patiente n°2 était difficilement contrôlable à la fin de chacune de ses trois grossesses obligeant à provoquer l'accouchement par césarienne.

L'hypertension artérielle de la patiente n°6 était gravidique. Traitée par Dihydralazine, son profil tensionnel s'est normalisé après l'accouchement.

La patiente greffée bipulmonaire-hépatique n'était pas hypertendue pendant sa grossesse mais l'est actuellement.

1. 3. c. Insuffisance rénale

Toutes nos patientes sont insuffisantes rénales chroniques.

Tableau 2 : Fonction rénale maternelle,

Créatininémie exprimée en $\mu\text{mol/l}$, en début et fin de grossesse puis lors de la dernière consultation (D : dialyse)

Patientes (n° de la grossesse)	Début de grossesse	Fin	Actuel
1	90	130	100
2(1)	113	194	-
2(2)	146	134	-
2(3)	150	171	160
3	80	83	77
4(1)	80	106	-
4(2)	80	100	105
5	99	grossesse en cours	-
6	81	108	D
7(1)	97	98	-
7(2)	80	88	177
8	98	98	103
9	171	137	149
10	155	117	141
11	72	grossesse interrompue	-
12	76	75	72

Tableau 2 bis : Fonction rénale maternelle selon la clairance de la créatinine

Patientes	1	2 (1)	2 (2)	2 (3)	3	4 (1)	4 (2)	5	6	7 (1)	7 (2)	8	9	10	11	12
Clairance 1	64	54	40	40	86	72	68	61	84	57	66	57	35	32	72	63
Clairance 2	45	30	44	32	83	54	55		75	70	70	66	45	44		72
Clairance 3	51			35	90		46	60	D		27	46	36	37		65

Clairance 1 : clairance de la créatinine calculée selon la formule de Cockcroft au début de la grossesse (ml/min)

Clairance 2 : clairance de la créatinine en fin de grossesse

Clairance 3 : clairance de la créatinine actuelle (lors de la dernière consultation)

Sept patientes présentaient une insuffisance rénale débutante avant la conception (clairance de la créatine moyenne à 72 ml/min, de 61 à 86 ml/min). L'insuffisance rénale des cinq autres patientes (n°2, 7, 8, 9 et 10) est modérée à sévère (clairance à 59 ml/min en moyenne, de 57 à 32 ml/min).

Durant leur grossesse, la fonction rénale de trois patientes s'est dégradée : l'insuffisance rénale débutante des patientes n°1 et 4 est passée au stade modéré persistant et l'insuffisance rénale modérée est devenue sévère pour la patiente n°2. Aucune d'entre elles n'a été dialysée au décours immédiat de la grossesse.

Seule l'insuffisance rénale terminale de la patiente n°6 a nécessité la mise en route d'un programme d'hémodialyse plusieurs années après sa seconde grossesse.

2. Les grossesses

2. 1. Nombre et caractéristiques des grossesses

Le nombre total de grossesse est difficile à déterminer. En effet, il est peu envisageable d'interroger toutes les femmes suivies dans notre service sur un sujet aussi sensible que la survenue de fausses couches. Elles peuvent choisir de ne pas en parler à leur cardiologue ou pneumologue et les données précises nous sont donc inconnues.

Parmi les patientes transplantées de notre série, nous dénombrons 14 grossesses menées à terme.

Les patientes n°1 et 5 sont actuellement enceintes.

Tableau 3 : Nombre et caractéristiques des grossesses

Patientes	Gestité - Parité	Grossesse spontanée	Grossesse préparée
1	G2-P1	oui	oui
2	G3-P3	oui	oui (sauf 3ème)
3	G2-P2	oui	oui
4	G4-P2	stimulation (sauf 2ème)	oui
5	G2-P0	FIV	oui
6	G2-P2	oui	non
7	G2-P2	oui	non
8	G1-P1	oui	non
9	G1-P1	oui	oui
10	G1-P1	oui	oui
11	G1-P0	oui	non
12	G2-P1	oui	non

FIV : fécondation in-vitro

Quatre patientes ont eu des grossesses avant leur transplantation :

- les patientes n°3 et n°6, dont les grossesses ont été menées à terme,
- la patiente n°4, dont les grossesses ont été interrompues, l'une volontairement en 1983 et l'autre médicalement en 1991
- la patiente n°12 dont la grossesse a également été interrompue médicalement.

La patiente n°5 tente de concevoir un enfant depuis 2003 à l'aide de méthodes de fécondation in-vitro. Elle a fait une fausse couche en 2007 attribuée à un utérus cloisonné. La grossesse actuelle, débutée spontanément, se déroule dans de bonnes conditions.

Hormis la patiente n°4 qui a également bénéficié, avec insistance, de stimulation ovarienne pour avoir son premier enfant, toutes les autres grossesses (16/18) ont débuté spontanément. Les patientes n°2 et 10 avaient contacté des services pratiquant la Fécondation In Vitro. Le recours à cette technique n'a finalement pas été nécessaire.

La majorité des grossesses (11/18) a été préparée, planifiée, c'est à dire après avoir informé le médecin de l'unité de transplantation ou le gynécologue.

2. 2. Délai avant la conception

Le délai post-greffe avant la conception est de 4 ans en moyenne (7 mois - 11 ans).

Dans le groupe des greffées cardiaques, le délai moyen est de 5,4 ans.

La patiente n°6 est la première transplantée cardiaque de notre série à avoir conçu un enfant en 1986. Elle avait 28 ans. La grossesse a été spontanée un an et demi après la transplantation et n'a pas été préparée. La patiente n°1, rassurée par l'expérience de sa sœur, a attendu 11 ans avant de débiter une grossesse. Elle avait 20 ans au moment de la transplantation. Elle attend son second enfant.

Chez les femmes greffées cardio-pulmonaires, le délai moyen avant la conception est de 2,3 ans. En 1991, la patiente n°11 a débutée une grossesse spontanément 7 mois après la transplantation. Elle était âgée de 24 ans. Elle n'avait pas de contraception et était traitée par Itraconazole en prévention d'une infection aspergillaire. La grossesse a été sanctionnée par une interruption thérapeutique de grossesse. Il s'agit du seul cas de notre série. Cette patiente a été traitée en 2000 par une hystérectomie et ovariectomie pour une endométriose sévère.

La patiente greffée bipulmonaire-hépatique a attendu deux ans et demi avant d'être enceinte.

2. 3. L'accouchement

Tableau 4 : Caractéristiques des accouchements

Patientes	Terme à l'accouchement (SA)	Accouchement spontané	Accouchement provoqué	Césarienne	Voie basse
1	36	non	oui	oui	non
2(1)	34+5j	non (MAP)	oui	oui	non
2(2)	36+3j	non	oui	oui	non
2(3)	31	non	oui	oui	non
3	32	oui	non	oui	non
4	38	non	oui	oui	non
6	34	non	oui	oui	non
6	36	oui	non	non	oui
7	38+3j	oui (MAP)	non	non	oui
	39+2j	non	oui	non	oui
8	39	oui (MAP)	non	non	oui
9	37	oui (MAP)	non	non	oui
10	37	oui (MAP)	non	non	oui
12	34+3j	non	oui	oui	non

MAP : menace d'accouchement prématuré, SA : semaines d'aménorrhée

Dix accouchements sur quatorze étaient prématurés (<37 SA).

La majorité d'entre eux (8/14) s'est fait par césarienne.

Ces derniers ont tous été provoqués pour des raisons médicales :

- hypertension artérielle sévère, altération de la fonction rénale (patientes n°1 et 2) ;
- jumeau n°1 décédé in-utéro avec une présentation en siège, chorio-amnionite à *Escherichia Coli* (patiente n°3);
- dystocie cervicale, pyélonéphrite aiguë, retard de croissance intra-utérin (patiente n°4);
- trouble de l'hémostase, cholestase (patiente n°12).

Quatre accouchements (patientes n°1 et 2) l'ont été dans des contextes pré-éclampsiques.

Cinq femmes (patientes n°2, 7, 8, 9 et 10) ont présenté des menaces d'accouchement prématuré d'évolution favorable sous traitement tocolytique et repos. Les accouchements ont été spontanés par voie basse à la 38^{ème} semaine d'aménorrhée pour la patiente n°7, à la 39^{ème} semaine pour la patiente n°8 et à la 37^{ème} semaine pour les deux autres patientes.

3. Le greffon

3. 1. La fonction du greffon

Tableau 5 : Surveillance de la fonction systolique (fraction d'éjection du ventricule gauche en %) des patientes transplantées cardiaques par échocardiographie et des explorations fonctionnelles respiratoires (volume expiratoire maximal seconde en %) des patientes transplantées cardio-pulmonaires et bi-pulmonaire-hépatique.

Patientes	Début grossesse	FEVG (%)		VEMS (%)		
		Fin	Actuel	Début	Fin	Actuel
1	76	75	65			
2(1)	75	75				
2(2)	80	80				
2(3)	80	80	80-IT 3/4			
3	70	70	70			
4(1)	70	70				
4(2)	80	74	75			
5	70		70			
6	70	72				
7(1)				98	97	
7(2)				91	89	90
8				60	74	85
9				99	95	87
10				87	88	94
11				67	68	
12				72	56	35

Les patientes transplantées cardiaques ont toutes bénéficié d'une surveillance mensuelle par échocardiographie et électrocardiogramme (ECG).

La fonction systolique était conservée (FEVG>70%) pour chacune d'entre elles avant de débiter leur grossesse et reste stable. Ce suivi a vu apparaître et croître des valvulopathies et notamment des insuffisances tricuspides (IT). Vraisemblablement d'étiologie post-traumatique secondaire aux biopsies endo-myocardiques, l'IT est actuellement significative pour la patiente n°2 et est surveillée avec attention pour la patiente n°1 actuellement enceinte.

Les ECG ne se sont pas modifiés pendant les grossesses.

Les patientes transplantées cardio-pulmonaires ou bi-pulmonaires avaient pour consigne de surveiller quotidiennement leur débit expiratoire à domicile. Des EFR complètes étaient réalisées tous les quinze jours ou mensuellement. Il n'y a pas eu de diminution significative du VEMS des patientes pendant leur grossesse sauf pour la patiente n°12 atteinte d'un rejet chronique.

3. 2. Le rejet

Toutes les patientes greffées cardiaques ont eu des biopsies endomyocardiques (BEM) quelques mois avant de débuter leur grossesse. Ces grossesses étaient préparées sauf pour la patiente n°6. Les biopsies étaient programmées de manière systématique. La patiente n°5 a eu une biopsie 18 mois avant de débuter sa dernière grossesse.

Des biopsies ont aussi été réalisées au décours de presque toutes les grossesses (1^{ère} grossesse patiente n°1, deux premières grossesses patiente n°2, grossesse gémellaire patiente n°3, 1^{ère} grossesse patiente n°4).

Les patientes n°1 et 2, greffées depuis 16 et 23 ans respectivement, n'en ont plus depuis 2004 du fait de difficultés techniques et de la présence d'insuffisance tricuspide.

Seule la patiente n°6 a fait deux épisodes de rejet 10 et 17 mois avant de débuter sa grossesse.

Aucune des patientes n'a eu de rejet au décours des grossesses.

Dans le groupe des patientes greffées cardio-pulmonaires, la surveillance est basée sur les EFR. Il n'y a pas eu de rejet pendant ni au décours des grossesses.

La patiente n°7 a fait un épisode de rejet plus d'un an après son deuxième accouchement traité efficacement par bolus de corticoïdes (VEMS à 90% actuellement vs 91% avant la conception).

La patiente n°12 est atteinte d'un rejet chronique avec des sténoses bronchiques étagées, complexes et inaccessibles pour la plupart à des dilatations. Ses EFR se sont dégradées dès la fin de sa grossesse (VEMS à 72% en début de grossesse vs 56% à la fin de la grossesse vs 35% actuellement). La question d'une retransplantation est en suspend.

4. Le traitement immunosuppresseur

Toutes les patientes étaient sous bi ou trithérapie immunosuppressive avant de débuter leur grossesse.

Tableau 6 : Traitements immunosuppresseurs et leurs posologies (mg) en début et fin de grossesse

Patientes	Molécules	Début de grossesse	Fin
1	ciclosporine	160	200
	azathioprine	50	50
2(1)	ciclosporine	200	200
	prednisone	0	25
2(2)	ciclosporine	190	200
	prednisone	0	25
2(3)	ciclosporine	150	185
	prednisone	0	15
	azathioprine	50	50
3	ciclosporine	170	230
	prednisone	5	7,5
	azathioprine	25 puis 50	0
4(1)	ciclosporine	200	200
	prednisone	10	10
4(2)	ciclosporine	150	200
5	ciclosporine	250	
	MMF	0	
	azathioprine	25	
6	ciclosporine	260	440
	prednisone	10	7,5
	azathioprine	0	50
7(1)	ciclosporine	500	520
	prednisone	5	15
	azathioprine	100	125
7(2)	ciclosporine	3,6	4,6
	prednisone	5	10
	azathioprine	100	100
8	ciclosporine	450	150
	prednisone	5	25
	azathioprine	50	150
9	ciclosporine	630	760
	prednisone	5	20
	azathioprine	100	50
10	ciclosporine	300	250
	prednisone	7,5	7,5
11	ciclosporine	320	
	prednisone	5	
	azathioprine	50	
12	tacrolimus	12	14,5
	prednisone	10	10
	azathioprine	0	50

Toutes les patientes étaient sous inhibiteurs des calcineurines pendant leur grossesse. Onze d'entre elles (n°1-11) étaient traitées par ciclosporine, soit treize grossesses menées à terme. La patiente n°12 était sous tacrolimus.

Tableau 7 : Ciclosporinémie ($\mu\text{g/l}$) et tacrolémie (mg/l) en début et fin de grossesse

Patientes	Début de grossesse	Fin
1	80	157
2(1)	82	114
2(2)	66	125
2(3)	42	90
3	107	175
4(1)	97	106
4(2)	80	95
6	420	607
7(1)	168	220
7(2)	75	156
8	195	450
9	140	248
10	212	380
12	8,8	14

Les dosages de la patiente n°6 sont sériques.

La surveillance des taux sériques était bimensuelle ou mensuelle.

Les posologies ont été augmentées à la fin de chaque grossesse sauf pour la patiente n°8 pour laquelle les taux de ciclosporine ont été largement diminués au profit de l'azathioprine du fait d'un surdosage médicamenteux.

Au moment de débiter leur grossesse, certaines patientes greffées cardiaques (n°1, 2, deuxième grossesse patiente n°4, 5) n'avaient plus de traitement par corticoïdes. Il a été réintroduit de manière systématique mais transitoirement à la fin des grossesses de la patiente n°2 afin de prévenir un rejet.

Toutes les patientes greffées cardio-pulmonaires et bi-pulmonaires étaient sous corticothérapie pendant leur grossesse et les posologies ont été augmentées pour chacune d'entre elles dans le péri-partum.

Neuf grossesses se sont déroulées sous azathioprine (n°1, troisième grossesse patiente n°2, n°3, 6, deux grossesses patientes n°7, n°8, 9 et 12). Ce traitement a été introduit en relais du mycophénolate mofétil (MMF) pour les patientes n°3 et 5 dont la première grossesse s'est soldée par une fausse couche. L'azathioprine a été arrêté au troisième trimestre pour la patiente n°3 parallèlement à une augmentation de la posologie de la ciclosporine.

Les posologies ont été augmentées en fin de grossesse pour les patientes n°7, 8 et 12.

Deux patientes (n°3 et 5) étaient sous MMF avant la conception. Ce traitement a été arrêté à l'annonce des grossesses.

5. Evénements maternels intercurrents

5. 1. Les infections

Deux patientes, n°7 et 8, ont eu des épisodes de surinfection broncho-pulmonaire sans germe identifié pendant leurs grossesses. Elles ont été hospitalisées. L'évolution a été favorable pour chacune d'elle sous antibiothérapie. Il n'y a pas eu de retentissement sur les EFR. La patiente n°7 a également eu une infection urinaire à *Escherichia Coli* compliquée d'une menace d'accouchement prématurée d'évolution favorable sous traitement médical.

La patiente n°3 a présenté une chorio-amnionite à *Escherichia Coli* diagnostiquée en fin de grossesse. L'une des jumelles était décédée in-utéro et l'accouchement a été déclenché par césarienne à 32 SA. Sous antibiothérapie, il n'y a pas eu de complication maternelle ni pour la seconde jumelle.

La patiente n°4 a présenté à la fin de sa première grossesse un épisode de pyélonéphrite aiguë à *Escherichia Coli*. Elle a également été hospitalisée. En raison de la présence d'une dystocie cervicale et d'un retard de croissance intra-utérin du fœtus, l'accouchement a été provoqué par césarienne à 38 SA. Les suites materno-fœtales ont été simples.

5. 2. Les processus néoplasiques

Quatre mois après son accouchement, la patiente n°6 a été traitée pour une dysplasie du col de l'utérus.

5. 3. Les décès

Trois patientes greffées cardiaques sont décédées.

La patiente n°3 est décédée subitement 5 mois après son accouchement. La biopsie endomyocardique réalisée quatre mois auparavant ne montrait pas de rejet et la coronarographie de l'année précédente était normale.

La patiente n°4 est aussi décédée subitement 9 mois après son second accouchement.

La patiente n°6, atteinte d'un rejet chronique avec une dysfonction biventriculaire, est décédée 11 ans après son accouchement au décours d'une séance d'hémodialyse. Une réinscription sur la liste de transplantation était en discussion.

6. Les enfants

6. 1. Terme - poids

Quatorze enfants, quatre garçons et dix filles, sont nés vivants.

La jumelle « f » est décédée in-utéro sans étiologie retrouvée à l'examen anatomopathologique.

Tableau 6 : Caractéristiques des enfants

Patientes	Enfants	Date de naissance	Sexe	Poids de naiss(g)
1	a	09.07.2003	M	2440
2	b	22.01.2001	F	2320
	c	14.05.2003	M	2480
	d	08.12.2005	F	1210
3	e	09.09.2007	F	1570
	f	décédée in utéro	F	1135
4	g	19.04.2000	F	2410
	h	17.09.2005	F	1290
6	i	10.08.1987	F	2550
7	j	25.04.1996	F	3500
	k	05.02.1998	F	3900
8	l	11.08.1992	M	2810
9	m	14.04.1997	M	2270
10	n	31.07.2006	F	2250
12	o	22.08.2001	F	2370

Parmi ces enfants, dix sont nés prématurément et hypotrophes c'est-à-dire pesant moins de 2500 grammes à la naissance. Leur poids moyen de naissance était de 2383 g (1210 à 3900g).

Le score d'Apgar était de 10/10 pour tous. Ils ont tous été hospitalisés pour des durées variables dans un service de néonatalogie, de 2 jours pour le petit « l » à un mois et demi pour la petite « d » qui a été alimentée par voie entérale pendant plusieurs jours.

6. 2. Evolution à distance

L'état clinique actuel de tous les enfants est bon.

Les enfants des patientes n°1 et 2 ont eu une consultation de cardiologie avec une échocardiographie à la naissance, à l'âge de 2 ans puis tous les 5 ans. Ils n'ont pas de cardiopathie. Ils n'ont pas de problème scolaire.

La fille de la patiente n°6, âgée de 21 ans actuellement, a développé une cardiomyopathie hypertrophique. Elle n'est pas symptomatique et souhaite avoir un enfant.

Le fils de la patiente n°8 a 16 ans. Il va bien et veut devenir pâtissier. Du fait des antécédents parentaux (mère aux antécédents de syndrome d'Eisenmenger et père de maladie d'Ebstein), il a eu une surveillance cardiologique dans la petite enfance mais n'est plus suivi actuellement.

Les enfants des patientes n°7, 9 et 12 vont bien. Les quatre petites filles n'ont pas la mucoviscidose. Leur croissance est bonne et elles n'ont pas de problèmes scolaires. Des tests génétiques avaient été pratiqués chez les pères des enfants avant la conception.

IV Discussion : une situation à risque

L'amélioration de la qualité de vie et la restitution de cycles ovulatoires, vers le 6^{ème} mois en moyenne, permettent aux jeunes femmes transplantées d'envisager une grossesse (50, 51, 59). Les équipes médico-obstétricales sont confortées par l'expérience satisfaisante des grossesses après transplantation hépatique et surtout rénale (environ 14000 grossesses répertoriées depuis 1958 (52)). Cependant la grossesse chez les patientes greffées cardiaque et pulmonaire apparaît comme une situation à risque. Peu de travaux sont disponibles dans la littérature. Nous proposons, à partir de l'expérience nantaise, de préciser ce risque afin d'améliorer la prise en charge de ces jeunes patientes, d'informer les couples de manière éclairée, de prévenir les complications potentielles et de les traiter à temps le cas échéant.

1. Le risque maternel

1. 1. L'adaptation du greffon

La grossesse est parfaitement tolérée par un cœur et des poumons sains (53).

Il existe au cours de la grossesse une augmentation de la volémie, une augmentation de la fréquence cardiaque en réponse à une élévation des catécholamines circulantes et une augmentation du débit cardiaque pouvant faire craindre une dysfonction du greffon.

Le cœur transplanté, dénervé, obéit parfaitement à la loi de Starling et sa réponse est bien adaptée (54).

La fraction d'éjection du ventricule gauche des patientes greffées cardiaques de notre série, surveillées mensuellement par échocardiographie, ne diminue pas pendant la grossesse ni au décours immédiat. Elle reste supérieure à 70%.

En effet, le cœur greffé est très sensible aux catécholamines circulantes qui augmente sa contractilité. La majoration du débit cardiaque existe précocement et dans les mêmes proportions qu'au cours d'une grossesse normale dès lors qu'il n'y a ni hypertension artérielle pulmonaire, ni dilatation ventriculaire droite et que la FEVG est supérieure à 60 % (55).

Seul le rejet modifiant les fonctions systoliques et/ou diastoliques du greffon peut empêcher l'adaptation du débit cardiaque en réponse à l'augmentation du retour veineux.

Dans ce contexte, l'adaptation hémodynamique du greffon est donc suffisamment correcte pour autoriser la voie basse. L'analgésie péridurale permet de réduire les fluctuations tensionnelles et peut donc être proposée sans réserve (56).

1. 2. Le rejet

1. 2. a. Incidence (Annexes 1 et 2)

Le rejet du greffon n'apparaît pas plus fréquent pendant la grossesse.

Dans notre série, il n'y a pas eu de rejet symptomatique pendant les grossesses ni dans le post-partum immédiat.

Seule une patiente transplantée cardio-pulmonaire a fait un rejet plus d'un an après sa deuxième grossesse. L'évolution a été favorable après un traitement par corticoïdes par voie intraveineuse à forte dose avec une récupération satisfaisante et persistante de ses EFR (VEMS aux alentours 90% en février 2008).

Le cas de la patiente greffée bipumonaire-hépatique est complexe. Elle a développé des sténoses bronchiques diffuses inaccessibles à des dilatations pouvant entrer dans le cadre d'un rejet chronique. Il n'y a pas de lien évident avec la grossesse mais l'altération des EFR a commencé pendant cette dernière et sans amélioration au décours.

Certains auteurs considèrent la grossesse comme un état d'immunodépression « physiologique » suggérant que les rejets devraient être rares. Cependant leur taux est similaire à celui de la population non gestante (57). Armenti en 2004 rapporte un taux de rejet de 21% dans une série de 33 patientes greffées cardiaques enceintes (60). La plupart des rejets étaient de bas grade et n'ont pas nécessité de traitement supplémentaire.

D'autres suggèrent que l'utérus est un site à l'immunité privilégiée notamment pendant la première moitié de la grossesse.

Pour autant, les traitements immunosuppresseurs ne doivent pas être diminués. En raison des variations du volume de distribution, on recommande une surveillance des taux sériques tous les quinze jours, ou au moins mensuellement, et une adaptation des posologies. Une réduction inappropriée de l'immunosuppression exposerait à un risque majoré de rejet.

Dans le post-partum, on a décrit un risque accru de rejet lors du retour à l'équilibre immunologique antérieur par un phénomène de rebond de l'immunité. Ce risque semble finalement plus théorique que réel. Pendant cette période, le monitoring des taux sériques

des immunosuppresseurs reste indispensable du fait des variations importantes de volémie afin d'éviter un surdosage médicamenteux.

1. 2. b. Dépistage et surveillance

La surveillance est échographique pour les patientes greffées cardiaques mais cet examen apparaît peu spécifique en ce qui concerne le rejet (34). L'échocardiographie permet cependant de surveiller ou dépister d'autres anomalies telles que les valvulopathies par exemple. Les ultra-sons sont inoffensifs pour la mère et l'enfant. Toutes nos patientes greffées cardiaques en ont donc bénéficié mensuellement.

La réalisation de biopsie, seul argument objectif au diagnostic de rejet, n'est pas systématique. Elles peuvent être discutées en cas de suspicion clinique de rejet mais l'utilisation d'un amplificateur de brillance n'est pas recommandée. Les biopsies doivent idéalement être réalisées avant la conception et dans le mois suivant l'accouchement.

Comparées aux autres patientes greffées et à partir de petites séries de la littérature, les patientes transplantées pulmonaires enceintes apparaissent plus à risque de rejet, de dysfonction d'organe et de décès. Leur surveillance doit être attentive. Les experts recommandent à ces femmes de tester régulièrement leur fonction respiratoire pendant la grossesse. L'équipe de Gyi préconise l'utilisation quotidienne d'un spiromètre (95). Une détérioration de la fonction respiratoire nécessitera de rechercher un rejet aigu ou chronique et/ou un problème infectieux requérant un traitement spécifique (58, 95).

Il faut se méfier d'autre part de la réapparition tardive d'anticorps anti-HLA stimulés par la grossesse et impliqués dans le rejet humoral. Cela suggère la réalisation de dosages sanguins et de biopsies à distance de l'accouchement.

1. 2. c. Moment opportun de la grossesse

Quelque soit l'organe transplanté, les auteurs recommandent d'attendre au moins deux ans avant de débiter une grossesse afin de s'assurer de la bonne fonction de l'organe greffé sans rejet. Ce délai permet également de réduire les posologies des immunosuppresseurs limitant ainsi le risque infectieux. Le délai moyen était de quatre ans dans notre étude. Les grossesses les plus précoces étaient spontanées et n'avaient pas été préparées.

Des délais d'attente plus longs sont discutables car ils exposent les patientes au risque de rejet chronique (43-45).

1. 3. Hypertension artérielle, pré-éclampsie et insuffisance rénale (Annexes 1 et 2)

1. 3. a. L'hypertension artérielle

La grossesse après transplantation est associée à un risque accru d'hypertension artérielle (HTA), de pré-éclampsie et de rupture prématurée des membranes.

L'HTA est fréquente chez les transplantées d'organe avant la grossesse. Son apparition ou aggravation, très souvent à partir du troisième trimestre, survient dans environ 30% des cas contre 8% dans la population générale (25, 27).

La moitié de nos patientes étaient hypertendues pendant leur grossesse. Quatre d'entre elles sont transplantées cardiaques soit 4/6 greffées cardiaques hypertendues. Quatre accouchements sur quatorze, de deux patientes transplantées cardiaques, l'ont été dans un contexte pré-éclamptique.

En 1993, Scott et son équipe rapportent, dans une série de 25 grossesses, que 12 patientes greffées cardiaques étaient hypertendues et que 6 ont souffert de pré-éclampsie (59). Plus récemment, en 2004, dans une série de 54 grossesses, le registre américain NTPR (National Transplantation Pregnancy Registry) retrouvaient 46% de femmes hypertendues et 10% de pré-éclampsie (60).

Ces deux pathologies sont également fréquentes chez la patiente transplantée pulmonaire. Au décours de la transplantation, 51% des patientes sont hypertendues à 1 an et 85% à 5 ans. Armenti rapporte un taux de 53% d'HTA et de 13% de pré-éclampsie dans une série de 15 grossesses en 2004 (60).

Bien que les mécanismes ne soient pas encore clairement élucidés, l'incidence de l'hypertension pendant la grossesse dépendrait du type d'immunosuppresseurs utilisés: 63 à 73% des patientes greffées rénales seraient hypertendues sous ciclosporine et 47% sous tacrolimus (61).

Dans notre travail, trois patientes hypertendues étaient sous l'association ciclosporine-corticoïdes, deux sous ciclosporine-corticoïdes-azathioprine et une sous ciclosporine seule. Dans certaines séries plus importantes de patientes greffées rénales où l'on associe la ciclosporine aux corticoïdes, ces taux atteignent jusqu'à 72% alors qu'ils sont plus faibles chez les transplantées hépatiques (28%±19% chez 285 patientes). Ces dernières sont plus souvent sous monothérapie, tacrolimus (62), et les posologies utilisées sont plus faibles.

L'HTA et la pré-éclampsie mettent en jeu le pronostic fœtal avec le risque d'hypotrophie, de mort fœtale in utero, de prématurité et le pronostic maternel avec l'éclampsie.

La gestion du traitement anti-hypertenseur pendant la grossesse sera développée dans un autre chapitre.

Il n'y a malheureusement pas de stratégie particulière pour réduire le risque de pré-éclampsie. Sa physiopathologie n'est pas claire, mais les patientes ont toutes en commun d'être greffées et d'être traitées par des immunosuppresseurs ce qui semble renforcer l'étiopathogénie immunologique de cette affection. Il semble y avoir des facteurs prédisposants génétiques (HLA DR4), immunologiques, vasculaires (lésions vasculaires chroniques), gravidiques (grossesses multiples, hydramnios, anasarque foeto-placentaire) et médicamenteux (ciclosporine). Le diagnostic peut être difficile lorsque qu'une HTA chronique préexiste. Certains préconisent l'administration de faible dose d'aspirine en prophylaxie. Son traitement est le même que chez les patientes non transplantées. Elle nécessite une hospitalisation et du repos. Les traitements antihypertenseurs (alpha-méthyl-dopa, hydralazine, labétalol) seront utilisés prudemment car un contrôle trop « efficace » de la pression artérielle peut entraîner une insuffisance de la perfusion placentaire avec retentissement fœtal. Dans les cas sévères, l'accouchement sera provoqué (4/4 accouchements provoqués dans notre travail).

Ainsi, l'hypertension artérielle sévère mal contrôlée ne permet pas d'autoriser une grossesse.

1. 3. b. L'insuffisance rénale

Pendant leur grossesse, la fonction rénale de quatre de nos patientes s'est détériorée (4/12). L'insuffisance rénale de trois de ces femmes était débutante à modérée. Leur taux de créatinine sérique a augmenté de 52 $\mu\text{mol/l}$ en moyenne (+20 à 80 $\mu\text{mol/l}$).

Trois patientes ont débuté et mené à terme quatre grossesses avec des taux de créatinine supérieurs à 150 $\mu\text{mol/l}$. La fonction rénale est restée stable pour deux d'entre elles mais s'est altérée pour la troisième. Deux d'entre elles étaient hypertendues. Deux accouchements l'ont été dans un contexte pré-éclampsique. Les quatre enfants sont nés prématurés et hypotrophes.

Un travail récent portant sur une série de 234 grossesses chez des patientes greffées rénales en Moyen Orient précise qu'à partir de ce taux de 150 $\mu\text{mol/l}$, soit dix patientes dans ce travail, les chiffres de créatinine sérique augmentent de manière significative (63).

Deux patientes ont dû être dialysées dans le post-partum. L'incidence des pré-éclampsies n'était cependant pas majorée contrairement à la mortalité néonatale (20 vs 3,5%).

En cas d'insuffisance rénale même modérée, la grossesse entraîne une accélération de la détérioration de la fonction rénale (64). Il n'y a pas d'augmentation de la filtration glomérulaire survenant au cours d'une grossesse normale. On rapporte le rôle néfaste de l'hypertension artérielle, de l'augmentation de la protéinurie induite par la grossesse et des infections urinaires. Il existe donc un risque surajouté de prématurité, d'hypotrophie et d'évolution vers l'insuffisance rénale terminale, le risque étant d'autant plus grand que l'insuffisance rénale est importante. En cas d'insuffisance rénale sévère, la grossesse est habituellement contre-indiquée.

1. 4. Le risque infectieux

Le risque infectieux de la patiente greffée enceinte ne semble pas majoré par rapport à la population greffée générale.

Dans notre série, on a relevé cinq épisodes infectieux sur quatorze grossesses d'évolution favorable sous antibiothérapie: deux surinfections broncho-pulmonaires et une infection urinaire basse chez des patientes greffées cardio-pulmonaires, une pyélonéphrite aigue et une chorio-amnionite chez des patientes greffées cardiaques.

En 2003, le registre américain NTPR rapporte un taux d'infections de 11% pour les greffées cardiaques et de 20% pour les greffées cardio-pulmonaires (26).

Cependant, une infection, quelle soit virale, bactérienne ou fongique, représente un risque majeur pour la mère et l'enfant.

Une asepsie rigoureuse est recommandée lors des examens gynécologiques et lors du travail. Quand une infection est suspectée, des prélèvements seront réalisés et seront associés si besoin à une antibiothérapie adaptée (65).

Plus particulièrement, on recommande la réalisation mensuelle d'un ECBU devant l'importance des bactériuries asymptomatiques pendant la grossesse (2 à 10%). En l'absence de traitement adapté, plus de 30% des femmes enceintes feront une pyélonéphrite (66).

Comme pour toutes femmes enceintes, la primo-infection à CMV doit être combattue par des mesures hygiéniques strictes. Le risque foetal est lui aussi majeur. Nous n'avons pas constaté de réactivation du CMV pendant la grossesse de nos patientes. On conseille une surveillance mensuelle des PCR.

Les infections à papillomavirus doivent particulièrement être dépistées. Une patiente de notre série a été traitée pour dysplasie cervicale quatre mois après son accouchement. Il existe en effet une fréquence accrue de dysplasies voire de cancers in situ ou invasifs lors des grossesses et après l'accouchement du fait d'une diminution de l'immunité cellulaire (17).

2. Le risque foetal

Le risque pour l'enfant est dominé par la nécessité, pour la mère, de poursuivre le traitement immunosuppresseur.

2. 1. Le risque infectieux

Bien qu'aucune infection n'ait atteint les quatorze enfants nés vivants de notre série, il existe un risque infectieux théorique.

2. 1. a. Le risque viral

Pendant la grossesse, le risque d'infection virale, responsable de virémie, prédomine.

Les patients greffés sont pour la plupart infectés par le CMV qui reste quiescent mais peut se réactiver notamment pendant la grossesse. Toutefois, le principal danger repose sur la primo-infection principalement en début de grossesse et qui touche 1 à 3% des femmes. Elle sera symptomatique pour l'enfant dans 10% des cas environ. On rapporte des complications telles que la prématurité, l'hypotrophie, l'hépto-splénomégalie, l'ictère, le purpura, la chorioretinite, les micro ou hydrocéphalies voire la mort foetale in utero. La surdité et les séquelles cérébrales ne sont pas régressives.

La prévention de la primo-infection est la même que pour les femmes non greffées. Chez les patientes immunisées, on ne peut que recommander la surveillance du taux d'anticorps ou la PCR CMV. Les traitements, ganciclovir et immunoglobulines, ne préviennent pas la maladie foetale.

Si les prélèvements maternels et foetaux (liquide amniotique, sang foetal) sont positifs et s'il existe des anomalies cérébrales à l'échographie et à l'IRM, on proposera une interruption thérapeutique de grossesse (ITG). Si une réactivation est documentée chez la patiente enceinte greffée, il existe une indication au traitement antiviral par ganciclovir. Ce médicament est déconseillé pendant la grossesse du fait d'un effet tératogène et embryotoxique chez l'animal. Il n'existe pas de données pertinentes pour évaluer l'effet malformatif ou foetotoxique du ganciclovir, il n'y a donc pas d'argument pour conseiller une ITG systématique.

Le risque d'herpès néonatal existe si l'infection ou sa réactivation survient près du terme. Il peut être minimisé par une césarienne et l'aciclovir peut être utilisé sans danger au cours de la grossesse.

Rappelons que la vaccination contre la rubéole doit idéalement être faite avant la greffe. Le risque de réaction adverse, sévère voire mortelle, lors de l'injection d'un vaccin vivant chez un sujet immunodéprimé contre indique son administration (67).

2. 1. b. Le risque parasitaire

Les patientes greffées immunisées contre la toxoplasmose peuvent transmettre le parasite à leur fœtus. Le diagnostic de réactivation se fera par une augmentation du taux d'IgG et parfois d'IgM lors des sérologies mensuelles. Chez les patientes non immunisées, il faut prévenir la séroconversion en respectant les mesures hygiéno-diététiques. En cas d'infection materno-fœtale, la conduite à tenir répond à un arbre décisionnel précis en fonction du terme et des anomalies échographiques dépistées chez l'enfant. On proposera alors un traitement médical ou dans les formes sévères, une ITG.

2. 2. Le risque tératogène

La poursuite du traitement immunosuppresseur expose au risque tératogène.

Tous les médicaments immunosuppresseurs traversent le placenta (68). Les données publiées chez les femmes enceintes exposées à la ciclosporine (69), au tacrolimus et à l'azathioprine sont nombreuses et ne mettent pas en évidence d'augmentation des malformations (4 à 5% selon le registre américain NTPR en 2003 (70)). La patiente peut donc être rassurée quant au risque malformatif.

Cependant, on rapporte en période néonatale, lors du traitement par tacrolimus, des troubles transitoires de la fonction rénale associée à une hyperkaliémie (71). Chez les enfants exposés à la ciclosporine, il existe une atteinte réversible des lymphocytes B ou T sans répercussion clinique. La prématurité et le retard de croissance intra-utérin sont fréquents mais il est difficile de les mettre exclusivement sur le compte du médicament.

Les données chez la femme enceinte traitées par corticoïdes, quelles que soient la molécule, sont rassurantes. Un impact sur la surrénale fœtale et néonatale est théoriquement possible mais le retentissement est peu probable avec un traitement d'entretien en cours de grossesse.

Le mycophénolate, mutagène *in vivo*, clastogène et carcinogène, est à l'origine de malformations fœtales à type de cardiopathie, hernie diaphragmatique, agénésie du corps calleux, hypoplasie des oreilles et polydactylie (71, 75).

De plus en plus de cas sont rapportés dans la littérature. Dans une série de 15 grossesses exposées au MMF, le NTPR rapporte quatre cas d'enfants avec des malformations. L'équipe de Le Ray en France a décrit le cas d'une patiente greffée rénale exposée au MMF pendant le premier trimestre et dont la grossesse a été interrompue médicalement à 22 semaines en raison de malformations fœtales multiples à type de micrognathie, de fente palatine et d'atrésie de l'oreille externe (72).

Chez la femme en âge de procréer traitée par MMF, il faut utiliser une contraception efficace. On doit arrêter ce traitement suffisamment à l'avance, au moins 6 semaines avant la conception, et le relayer si nécessaire par une autre thérapeutique. Cela a été le cas pour deux de nos patientes greffées cardiaques mais le traitement n'a été interrompu qu'à la l'annonce de la grossesse.

L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée pendant la grossesse. En cas d'exposition au mycophénolate pendant le premier trimestre, il faudra réaliser un dépistage prénatal ciblé des malformations potentielles et en informer les parents. La découverte de telles malformations pourra être sanctionnée par une ITG.

Les données concernant l'exposition aux inhibiteurs de la mTOR sont peu nombreuses (73, 74). Elles ne permettent pas encore de conclure quant à l'absence formelle de malformation chez les enfants exposés à ce traitement (75). Chez l'animal, on décrit des malformations squelettiques, notamment à type de fissure sternale. On ne recommande pas son utilisation pendant la grossesse. Une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement ainsi qu'au cours des huit semaines suivant son arrêt.

2. 3. Le risque génétique

L'enfant à naître hérite d'un risque génétique.

Les couples qui le souhaitent peuvent bénéficier d'un conseil génétique afin de recevoir des informations sur la maladie et d'évaluer le risque de transmission. Idéalement la consultation aura lieu avant la conception. Outre le cardiologue ou le pneumologue et le généticien, le couple pourra rencontrer un psychologue afin d'évaluer sa capacité à assumer le risque d'avoir un enfant porteur de la maladie du parent atteint.

Le diagnostic prénatal est entouré par de nombreuses lois. Ainsi, la patiente devra signer, selon l'article R. 162 161 du Code de la Santé Publique, un consentement éclairé avant la pratique d'un ou de plusieurs prélèvements.

Dans le cadre de la cardiomyopathie hypertrophique par exemple, la transmission est autosomique dominante, à révélation retardée et expressivité variable. Le risque théorique de transmission est de 50%. Il existe de nombreux gènes identifiés codant pour les protéines du sarcomère mais aucune mutation n'est prédominante. L'identification de la mutation responsable chez le cas index représente donc un travail particulièrement long mais une fois identifiée, il devient facile à l'aide de test génétique, par séquençage direct du fragment d'ADN concerné, de déterminer le statut des apparentés et par conséquent de l'embryon (76).

Les patientes greffées cardiaques de notre série, « connaissant le risque », n'avaient pas souhaité de conseil génétique.

La situation est différente en ce qui concerne les patientes atteintes de la mucoviscidose. C'est l'une des maladies génétiques les plus fréquentes qui concerne environ 1/2500 naissances avec des variations selon les régions. La maladie est autosomique récessive. Un individu sur 25 est porteur sain. La pénétrance est complète chez les homozygotes mais la sévérité est variable. Le gène est localisé en 7q31 et code pour la protéine transmembranaire CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) qui est un canal chlore établissant un équilibre hydro électrolytique de part et d'autre de la membrane. Plus de 1000 mutations différentes sont actuellement connues variant d'une population à l'autre. En France, la mutation DF 508 est prédominante et il existe des tests PCR permettant de rechercher les 29 mutations les plus fréquentes. Le risque est de 25% pour la descendance des couples hétérozygotes. La probabilité d'être hétérozygote est de 2/3 pour les frères et sœurs d'un sujet atteint.

Un diagnostic prénatal ou préimplantatoire peut être envisagé si le couple a un risque de 25 ou 50%. Il est donc proposé aux couples hétérozygotes par biopsie de villosités choriales à 12 semaines d'aménorrhée (SA). Si le diagnostic prénatal par biologie moléculaire est impossible, une amniocentèse peut être réalisée à 18 SA pour doser des iso enzymes de la phosphatase alcaline dans le liquide amniotique, un taux normal permettant d'éliminer une mucoviscidose.

Dans notre série, des tests génétiques avaient été pratiqués avant la conception chez les pères des enfants.

Seulement l'évaluation du risque n'est pas toujours aisée car on ne dispose pas encore de test diagnostic pour de nombreuses pathologies bien que l'on sache qu'il existe une transmission familiale (cardiomyopathie dilatée primitive par exemple à transmission autosomique dominante, récessive ou liée à l'X).

De plus, l'étude des gènes en biologie moléculaire pose des problèmes éthiques difficiles à résoudre. Si ce diagnostic est possible, est-il souhaitable? Faut-il effectuer un diagnostic prénatal d'une affection qui n'entraîne ni la mort à court ou moyen terme, ni retard mental sévère, voire qui ne se manifeste qu'à l'âge adulte et pas toujours de façon sévère? Enfin, le diagnostic anténatal pouvant déboucher sur une interruption de grossesse, on se renseignera sur la position du couple vis-à-vis de cette situation.

Parfois, et c'est le cas de certaines pathologies congénitales cardiaques comme pour l'une de nos patientes, le diagnostic et la surveillance ne pourront être qu'échographique afin de vérifier qu'il n'y a pas eu récurrence de la malformation. L'examen sera réalisé par un échocardiographe « de référence » souvent sur l'échographie morphologique de la 22^{ème} semaine.

Actuellement, il existe également en France la possibilité de réaliser un diagnostic préimplantatoire (DPI) consistant à prélever, sur l'embryon de quelques cellules, une cellule pour y pratiquer l'examen désiré. On implantera alors que les œufs indemnes (non homozygotes D F508 pour la mucoviscidose par exemple). Cette technique hautement sophistiquée pose également des problèmes éthiques complexes : intégrité de l'embryon? Que faire des œufs non utilisés? Ces indications sont pour l'instant exceptionnelles.

2. 4. Prématurité et hypotrophie (Annexes 1 et 2)

Parmi les quatorze enfants nés vivants, dix sont nés prématurés et hypotrophes.

Sept d'entre eux sont nés par césarienne.

La fréquence de la prématurité (terme <37 SA) chez les patientes greffées thoraciques est nettement supérieure à celle de la population générale estimée à 7%. Elle est le plus souvent liée à une décision médicale en raison de la souffrance d'un fœtus hypotrophe ou de l'aggravation de l'état maternel. Selon les séries, on retrouve des taux allant de 32 à 63% (30). Chez les greffées cardiaques, Armenti rapporte en 2004 un taux de 32% (60) et Scott en 1993 un taux de 36% (59). Ces chiffres sont superposables pour les patientes greffées rénales avec 50% de prématurité selon les séries (50).

L'hypotrophie (poids <2500g) est secondaire à une souffrance chronique du fœtus et apparaît souvent dans un contexte pré-éclamptique. Sa fréquence est également élevée, jusqu'à 80% dans un travail de Sibanda en 2007.

Face aux nombreux risques auxquels sont exposés ces enfants, ces complications apparaissent prépondérantes. Elles sont pourvoyeuses de pathologies néonatales telles que la maladie des membranes hyalines, la persistance du canal artériel, l'hypoglycémie et l'anémie. De ce fait, tous les enfants de notre série ont été hospitalisés en néonatalogie pour des durées variables, jusqu'à 45 jours pour l'un d'entre eux. Les suites au décours ont toutes été simples.

2. 5. Devenir à moyen et long terme

Malgré le développement des registres de transplantation, les données concernant le devenir des enfants nés de mères transplantées sont finalement limitées.

Les retards de développement sont rarement détectés avant l'âge scolaire. Le suivi des enfants exposés in-utéro aux immunosuppresseurs excède rarement la période néonatale. Les résultats sont par ailleurs obtenus de manière rétrospective, source de nombreux biais.

En 2000, une étude regroupant 48 enfants nés de mères transplantées rénales retrouvait un développement néonatal normal pour 98% d'entre eux (77). De même, 27 enfants nés de patientes transplantées hépatiques traitées par tacrolimus ont eu une croissance normale jusqu'à leur petite enfance avec un suivi moyen de 39 mois (78).

Cependant, dans un autre registre, parmi 175 enfants exposés à la ciclosporine in-utéro, 29 d'entre eux, soit 16%, ont eu un retard de développement arrivé à l'âge scolaire. Le retard était important pour trois enfants (1,7%) et huit ont été traités pour des problèmes d'hyperactivité.

Les conséquences à long terme sur le risque de survenue de cancer ou de trouble de la reproduction chez ces enfants devenus adultes sont méconnues. Au début des années 1990 et à partir de travaux chez la souris, Classen et son équipe suspectent un risque accru de pathologie auto-immune (79, 80) chez les enfants de mères traitées par ciclosporine. Il y a peu de travaux chez l'homme confirmant cette hypothèse (81) mais un suivi plus long des enfants semble nécessaire.

Dans notre série, nous disposons d'un recul de 21 ans. L'aînée des enfants, devenue adulte, a développé la même pathologie hypertrophique que sa mère.

L'interrogatoire des patientes a confirmé un développement staturo-pondéral correct des enfants et l'absence de retard intellectuel.

Un suivi au long cours concernant les risques pré-cités semble intéressant. Il faudrait pour cela penser à interroger les patientes régulièrement. Notre série est petite. Etendre ce projet à un niveau national apparaît un projet séduisant.

3. Planification de la grossesse

Riche de notre expérience et de celle de la littérature, il nous apparaît indispensable que ces grossesses soient planifiées (53). Le risque materno-fœtal doit être évalué avec le couple et le médecin de l'unité de transplantation. La grossesse n'est pas une maladie mais la patiente transplantée nécessite une « préparation » dès avant la conception afin de limiter au maximum le risque materno-fœtal. Si ce dernier est jugé trop important, en cas de dysfonction du greffon par exemple, de comorbidités sévères telle qu'une insuffisance rénale, une hypertension artérielle ou un diabète mal contrôlé, la grossesse ne sera pas autorisée. Mais parfois le désir profond des couples outrepassé les conseils médicaux d'où l'absolue nécessité de délivrer une information éclairée.

3. 1. La contraception

La patiente devra savoir que la transplantation rétablit la fonction ovarienne parfois très rapidement d'où l'éventualité d'une grossesse inattendue.

Ces femmes se croient souvent hypofertiles, la contraception doit donc être envisagée dès la période postopératoire.

Dans un premier temps, elle a pour but d'éviter la survenue d'une grossesse à une période inappropriée. Cela a été le cas pour l'une de nos patientes et la grossesse, trop précoce, a été interrompue médicalement.

Pendant les deux premières années, la stabilité de l'état cardiaque et pulmonaire ainsi que la gestion de l'immunosuppression priment. Plus tard, la contraception permet aux femmes qui désirent une grossesse de la programmer quand les conditions idéales sont réunies. Les couples pourront profiter de cette période pour avoir recours au conseil génétique. La nécessité de s'accorder un recul suffisant impose une méthode de contraception dont le souci essentiel est de garantir son innocuité tout en gardant son efficacité.

Autrefois, on proposait une méthode définitive, la ligature tubaire. Cette méthode a été utilisée pour une patiente greffée cardiaque au décours de sa troisième grossesse.

Le dispositif intra-utérin est une méthode contre-indiquée. En raison de l'immunosuppression, il risque d'entraîner des complications infectieuses telles que des endométrites, des salpingites voir des pelvipéritonites. De plus, le dispositif intra-utérin voit son efficacité diminuée du fait de l'utilisation des thérapeutiques immunosuppressives. Enfin,

il augmente les pertes sanguines à chaque menstruation, ce qui n'est guère souhaitable chez des patientes souvent anémiques.

Les méthodes locales telles que le préservatif, les diaphragmes, les spermicides sont sans risques pour la santé. Elles nécessitent des contraintes de mise en place mais ont l'avantage de protéger contre les infections et les dysplasies cervicales. Cependant, le taux d'échec est supérieur à 50% (82)

En ce qui concerne la contraception orale, les oestroprogestatifs sont contre-indiqués. Leurs effets métaboliques sont importants et peuvent être à l'origine de complications thromboemboliques ou d'infarctus du myocarde. Ils peuvent également, même à faible dose, majorer une hypertension artérielle. De plus, ils perturbent l'élimination de la ciclosporine et potentialisent son hépatotoxicité.

On préfère souvent les pilules progestatives pures ou microprogestatifs. Elles sont mieux tolérées mais l'irrégularité de leur prise fait courir aux patientes un réel risque de grossesse. La majorité de nos patientes avait un traitement contraceptif par pilules progestatives avant de décider la mise en route d'une grossesse. Les autres n'avaient pas de contraception, ce qui était tout à fait volontaire pour l'une d'entre elle.

Là encore, l'information doit être claire avec un rapport bénéfice risque en faveur d'une contraception adaptée dans les deux premières années post-opératoires.

3. 2. La gestion du traitement médicamenteux

3. 2. a. Le traitement immunosuppresseur

Avant de débiter une grossesse, le traitement immunosuppresseur doit être stable à de faible dose limitant ainsi le risque infectieux (83).

Comme évoqué précédemment, certains immunosuppresseurs sont contre-indiqués pendant la grossesse. Ainsi, le MMF devra être arrêté au moins six semaines avant la conception et les inhibiteurs de la mTOR ne sont pas recommandés pendant la grossesse. Une information adaptée devra être délivrée précocement à la patiente. La relation de confiance entre la patiente et le médecin permettra, à l'arrêt de la contraception, d'arrêter également ces traitements et de le relayer par une autre thérapeutique si nécessaire.

Pendant la grossesse, les variations de la volémie maternelle imposent une surveillance rapprochée des taux sériques des médicaments. On préconise un bilan biologique tous les quinze jours ou au moins mensuellement. Les posologies sont habituellement augmentées pendant la grossesse. Dans le post-partum, le monitoring des médicaments est donc particulièrement important pour éviter leur toxicité (84).

Par ailleurs, dans les deux premiers mois après l'accouchement, la gestion du traitement immunosuppresseur peut être plus difficile du fait de la survenue de troubles psychiques. Le syndrome du 3^{ème} jour ou « post-partum blues » touche environ 50 à 80% des femmes. Il s'agit d'un épisode banal disparaissant en quelques heures ou quelques jours. Dans 10% des cas, les symptômes persistent et sont le point de départ d'une dépression du post-partum ou l'annonce d'une psychose puerpérale. Chez la patiente greffée susceptible d'arrêter son traitement, il existe un risque de rejet. Elles doivent donc être surveillées attentivement et la durée anormale du post-partum blues ou la majoration des troubles doivent alerter. Dans la série de Scott en 1993, 2 patientes sont décédées dans un état dépressif majeur après leur accouchement (59).

3. 2. b. Le traitement anti-hypertenseur

Le traitement antihypertenseur doit idéalement être ajusté avant la conception (85).

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II, tératogènes, sont contre indiqués pendant toute la grossesse. Durant les deuxième et troisième trimestres, ils provoquent une hypoperfusion rénale chez le fœtus avec un risque d'oligoamnios, de retard de croissance intra-utérin, d'insuffisance rénale anurique à la naissance et de décès. Au premier trimestre, on associe l'exposition aux IEC à un développement accru de cardiopathies congénitales (86).

Les bêta-bloquants sont largement utilisés pendant la grossesse. Aucun n'est connu pour être tératogène. L'aténolol augmente les résistances de l'artère ombilicale et de l'aorte du fœtus (87) et affecte sa croissance (88). Le métoprolol, un autre bêta-bloquant cardiosélectif, pourrait avoir les mêmes effets. Le labétalol présente des effets alpha-bloquants et peut être utilisé par voie intra-veineuse en cas d'hypertension artérielle sévère.

Avec un recul de plus de quarante ans, la méthyldopa est un traitement anti-hypertenseur fréquemment utilisé pendant la grossesse. Le poids de naissance, les complications néonatales et le développement pendant la première année sont similaires chez les enfants exposés à ce traitement et dans un groupe placebo (89). Chez la mère, il peut provoquer fatigue, dépression et dans de rares cas des anémies hémolytiques imposant l'arrêt du médicament. La clonidine est administrée chez la femme enceinte en seconde intention en cas d'hypertension réfractaire.

Les inhibiteurs des canaux calciques sont utilisés pour traiter l'hypertension artérielle chronique et l'hypertension artérielle dans les contextes pré-éclamptiques. Le vérapamil, la nicardipine et la nifédipine, administrés per-os pendant le premier trimestre, ne sont pas tératogènes (90). La nifédipine n'est plus administrée en sub-linguale en raison du risque d'hypotension maternelle et de détresse fœtale.

Le traitement diurétique peut être continué pendant la grossesse. Cependant, le traitement par spironolactone n'est pas recommandé car ses effets anti-androgéniques perturberaient la croissance fœtale.

Le traitement anti-hypertenseur doit donc être revu avant le début de la gestation ce qui est possible si la grossesse est programmée.

3. 2. c. Les autres traitements

Les statines, systématiquement prescrites chez les transplantées cardiaques (31-33), sont contre indiquées pendant la grossesse et sont suspendues à l'arrêt de la contraception.

L'aspirine à de faible dose est préconisée en prophylaxie de la pré-éclampsie.

D'autres traitements sont couramment utilisés chez le patient transplanté. Leur poursuite ou leur arrêt doivent systématiquement être discutés chez la femme enceinte. Par exemple, l'utilisation du triméthoprim-sulfaméthoxazole ou du valganciclovir ne doit être envisagée au cours de la grossesse que si nécessaire.

3. 3. La surveillance materno-foetale

Pour autoriser une grossesse, l'état cardio-respiratoire de la patiente doit être stable dès avant la conception.

On réalise au minimum un électrocardiogramme et une échocardiographie en cas de transplantation cardiaque, une radiographie du thorax et des EFR en cas de transplantation pulmonaire. La réalisation systématique d'un cathétérisme cardiaque droit et de biopsies endomyocardiques est controversée si l'état cardiovasculaire est stable (51). Prévoir une coronarographie, éventuellement couplée à une échographie endocoronaire, permettra de connaître le statut coronarien de la patiente.

On doit disposer d'un bilan hépatorénal de base qui sera utile à titre comparatif en cas de pré-éclampsie. Un contrôle immunitaire vis-à-vis de la rubéole, de la toxoplasmose, du CMV, de l'hépatite B et du VIH sera réalisé. Les vaccinations doivent idéalement être faite avant la transplantation. Sinon, on recommande aux patientes d'être vaccinée avant la grossesse contre la grippe, le pneumocoque, l'hépatite B et le tétanos.

Une fois la grossesse débutée, la surveillance médicale sera double. La patiente rencontrera en alternance le médecin de l'unité de transplantation et le gynécologue. En l'absence de pathologie, le suivi sera mensuel en consultation externe.

Chaque visite doit comporter un examen clinique complet avec une pesée.

La surveillance de la pression artérielle peut être complétée par un enregistrement sur 24 heures.

La réalisation d'un électrocardiogramme et d'une échocardiographie ou d'EFR, selon l'organe transplanté, est systématique ou à chaque modification de symptomatologie pouvant faire suspecter un rejet. On ne réalise pas de biopsies endomyocardiques systématiques. En cas de doute, on prendra l'option d'en faire sous contrôle échocardiographique ou de traiter la patiente empiriquement. La radiographie du thorax est faite à la demande.

Les bilans biologiques comportent classiquement une numération formule sanguine, un bilan d'hémostase, un ionogramme sanguin et urinaire, un bilan hépatique complet, un dosage du fer sérique, du calcium, du magnésium et un bilan lipidique. La surveillance de la fonction rénale doit être attentive avec un dosage d'urée, créatinine, acide urique, protéinurie des 24 heures, ECBU et calcul de la clairance de la créatinine. Les dosages de ciclosporine ou tacrolimus seront au moins mensuels.

Les bilans comprendront une surveillance des PCR CMV, EBV, de la sérologie de la toxoplasmose et des hépatites. On recommande également la réalisation de prélèvements vaginaux mensuels.

Les écho-dopplers obstétricaux sont habituellement prévus à 12, 22 et 32 SA. Le gynécologue jugera de la nécessité d'en réaliser d'autres supplémentaires. L'échographie de datation sera particulièrement intéressante car la connaissance du terme précis guidera la stratégie de l'accouchement.

3. 4. L'accouchement

La période du péripartum est également planifiée à l'avance.

L'accouchement par voie basse sera privilégié et la césarienne réservée aux indications obstétricales (91, 92). Les modalités de l'accouchement dépendent ainsi plus des conditions obstétricales que de l'antécédent de transplantation.

Le risque infectieux est majoré en cas de césarienne. L'antibioprophylaxie sera systématique ce qui n'est pas le cas lors d'un accouchement par voie basse. Cependant, elle sera discutée en cas de valvulopathie associée, notamment en cas d'insuffisance tricuspide fréquente chez la greffée cardiaque (93).

Le taux de césarienne reste élevé dans cette population : 8/14 dans notre série, 30% d'après l'équipe d'Armenti chez les greffées cardiaques et 38% chez les greffées pulmonaires. Les accouchements par césarienne ont été provoqués dans des contextes pré-éclamptiques, de retard de croissance intra-utérin, de dystocie cervicale, de trouble modéré de l'hémostase et de cholestase.

L'anesthésie péridurale est recommandée afin de contrôler la douleur du travail, de minimiser la réponse sympathique et de réduire les variations de pression artérielle (56).

Outre la surveillance clinique habituelle, un monitoring scopique est nécessaire afin de dépister les troubles du rythme. Les variations hémodynamiques sont bien tolérées par un cœur transplanté. Une surveillance hémodynamique invasive n'est pas indiquée en routine mais peut être discutée individuellement notamment en cas d'hypertension artérielle pulmonaire, de dysfonction d'organe ou de rejet.

3. 5. L'allaitement

Bien que controversé, les experts américains ne contre-indiquent pas absolument l'allaitement. Le taux d'immunosuppresseur dans le lait maternel est variable et mal connu. Il dépend de différents facteurs tels que les taux sériques maternels, le poids moléculaire des drogues, leur liposolubilité et liaison aux protéines plasmatiques. Mais continuer d'exposer l'enfant à ces traitements n'apparaît pas raisonnable. Aucune de nos patientes n'a allaité. Plus d'études sont nécessaires afin d'établir des recommandations claires (92).

Le traitement par bromocriptine sera manié avec prudence chez ces patientes fréquemment hypertendues. Il est contre-indiqué en cas de toxémie gravidique, d'hypertension artérielle du post-partum ou puerpérale, d'insuffisance coronaire et de facteurs de risque cardiovasculaires.

4. La surmortalité maternelle

Il s'agit, à mon avis, du principal problème que pose ces grossesses.

Ohler et ses collaborateurs retrouvent en 2007, dans une série de 54 patientes du NTPR, une mortalité maternelle de 25% dans le groupe des greffées cardiaques et de 33% dans le groupe des greffées pulmonaires ou cardio-pulmonaire (94).

Dans notre série, nous déplorons trois décès maternels 5 mois, 9 mois et 11 ans après les naissances des enfants. Les patientes étaient toutes transplantées cardiaques. On peut s'interroger sur la responsabilité des grossesses chez les deux premières patientes. Leurs décès subits posent la question d'une coronaropathie accélérée ou d'un rejet aigu. Nous ne disposons pas d'examen anatomopathologique nous permettant de conclure. Outre les biopsies prévues dans le mois suivant l'accouchement, faut-il également programmer une coronarographie couplée à une échographie endo-coronaire? Y-a-t-il eu une hyper immunisation favorisant ces complications? La recherche d'anticorps anti-HLA était négative dans le post-partum pour la patiente n°3 mais cette recherche était précoce. La grossesse favorise en effet la réapparition de ces anticorps et majore le risque de rejet humoral. Il serait intéressant de les doser à distance, à six mois voire un an, et de contrôler les biopsies. Cette attitude permettra peut-être aux équipes médicales de revoir les protocoles d'immunosuppression. De plus amples travaux seront évidemment nécessaires pour tenter de répondre à ces interrogations.

Ainsi, peut-on cautionner une grossesse chez une patiente dont la situation clinique laisse encore de nombreuses questions en suspend et dont l'espérance de vie est limitée? D'un autre point de vue, doit-on décourager un couple dont le seul bonheur est d'avoir une vie « normale » et de concevoir un enfant? Une patiente nous a rapporté avoir accepté la transplantation dans le but d'avoir un enfant.

Il s'agit d'une question éthique dont la réponse n'est pas univoque.

Le rôle de chaque praticien de l'équipe médico-obstétricale est, à mon sens, d'évaluer l'état clinique de la patiente et le risque materno-fœtal potentiel. Il doit délivrer une information éclairée au couple. Si le risque paraît faible, le médecin ne peut pas contre-indiquer la grossesse. A l'inverse, dans le cadre de cette relation de confiance, la patiente devra informer son médecin de l'arrêt de la contraception afin d'organiser un suivi adapté.

CONCLUSION

Dans les premiers temps de la transplantation thoracique, l'objectif principal était la survie du patient. L'amélioration de celle-ci, grâce au développement des traitements immunosuppresseurs, a vu croître le nombre de jeunes femmes en âge de procréer.

Ainsi, passée la période des premiers mois post-opératoires, l'objectif devient la restitution d'une bonne qualité de vie. Cela suppose donc la possibilité d'avoir des enfants pour les jeunes femmes qui le désirent.

Comme nous l'avons vu dans ce travail, la grossesse chez les patientes transplantées thoraciques est une situation à risque tant pour la mère que l'enfant. Chez la mère, il existe un risque accru d'hypertension artérielle, de pré-éclampsie et d'altération de la fonction rénale. L'accouchement et le post-partum restent des périodes à risque et imposent une surveillance stricte.

Les enfants sont exposés à un risque tératogène et génétique. Ils naissent généralement prématurément et sont hypotrophes. Le recul ne date que d'une vingtaine d'année et un suivi régulier de ces enfants est nécessaire.

La grossesse est envisageable sous réserve de la bonne fonction du greffon, de l'absence de rejet et d'un contrôle strict des comorbidités associées. Les traitements, et notamment le traitement immunosuppresseur, doivent être adaptés. La relation de confiance établie avec le médecin permettra d'organiser un suivi adapté et cela dès avant la conception.

Une collaboration multi-disciplinaire, impliquant médecins de l'équipe de transplantation, gynécologues-obstétriciens, anesthésistes et pédiatres, est indispensable.

Ainsi, la planification et l'information se révèlent être des mots clés.

Les couples doivent connaître les difficultés qu'impose le projet d'une grossesse.

La connaissance plus précise de la littérature par ce travail et les registres de suivi américains et anglo-saxons sont très utiles pour délivrer cette information éclairée.

ANNEXES

	Scott et al 1993 (59)	Armenti et al 2004 (60)	Sibanda et al 2007 (51)	Ohler et al 2007 (94)	Nantes 2008
nombre de grossesses	30	54	18	NR	11
délai greffe-grossesse (années)	2,7	4,1	NR	NR	5,4
HTA	48%	46%	NR	43%	63%
diabète	0	4%	NR	NR	0
rejet	0	21%	NR	19%	0
infection	NR	21%	NR	14%	18%
pré éclampsie	24%	10%	NR	11%	44%
ITG	10%	9%	0	8%	0%
fausses couches	7%	17%	6%	18%	9%
naissances vivantes	83%	69%	83%	70%	89%
âge gestationnel moyen (SA)	35 SA	37 SA	37 SA	37 SA	35 SA
prématurité	36%	32%	33%	NR	88%
hypotrophie	20%	32%	80%	33%	88%
césarienne	32%	30%	45%	NR	88%

Annexe 1

Synthèse des données de la littérature et de notre série concernant les grossesses après **transplantation cardiaque** (51, 59, 60, 94)

	Gyi et al 2006 (53, 95)	Armenti et al 2004 (60)	Ohler et al 2007 (94)	Nantes 2008
nombre de grossesses	10	15	NR	7
décal greffe-grossesse (années)	1,1 à >3 ans	3,1	NR	2,3
HTA	NR	53%	33%	28%
diabète	NR	27%	NR	43%
rejet	50%	27%	0	14%
infection	NR	20%	67%	28%
pré éclampsie	NR	21%	33%	0
ITG	10%	33%	0	14%
fausses couches	0	13%	0	0
naissances vivantes	90%	53%	100%	100%
âge gestationnel moyen (SA)	34 SA	35 SA	37 SA	37 SA
prématurité	56%	63%	NR	50%
hypotrophie	56%	63%	67%	50%
césarienne	33%	38%	NR	33%

Annexe 2

Synthèse des données de la littérature de notre série concernant les grossesses après **transplantation pulmonaire ou cardio-pulmonaire** (53, 60, 94, 95)

Les données d'Armenti, d'Ohler et de leurs collaborateurs sont issues du registre américain (NTPR) (60, 94).

Les données de Sibanda sont issues du registre anglo-saxon (51).

BIBLIOGRAPHIE

1. Ville Y, Fernandez H, Frydman R. La grossesse après transplantation rénale. A propos de 27 patientes et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 683-689
2. Troche V, Ville Y, Fernandez H. La grossesse après transplantation cardiaque et cardio-pulmonaire. *J Gynecol Obstet Reprod* 1997; 26 : 597-605
3. Madan B, Schey SA. Reversible cortical blindness and convulsions with cyclosporine A toxicity in a patient undergoing allogeneic peripheral stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1997; 20 (9): 793-795
4. Eisen HJ, Tuzcu MT, Bernhardt P. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathie in cardiac transplant recipients. *New England Journal of Medicine* 2003; 349: 847-58
5. San Juan R, Aguado JM, Lumbreras C. Incidence, clinical characteristics and risk factors of late infection in solid organ transplant recipients: data from the RESITRA Study Group. *Am J Transplant* 2007; 4: 964-71
6. Perez-Sola MJ, Caston JJ, Torre-Cisneros J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2008; 26(1): 38-47
7. Westall G, Michaelides A, Kotsimbos T. Bronchiolitis obliterans syndrome and early human cytomegalovirus infection after lung transplantation. *Transplantation* 2003; 75: 2064-8
8. Gupta S, Mitchell JD, Drazner MH. High incidence of cytomegalovirus disease in D+/R- heart transplant recipients shortly after completion of 3 months of valganciclovir prophylaxis. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(5): 536-9
9. Ippoliti G, Rinaldi M, Viganò M. Incidence of cancer after immunosuppressive treatment for heart transplantation. *Critical Reviews in Oncology-hematology* 2005; 101-113
10. Roussel JC, Pattier S, Trochu JN, Despins Ph. Outcome of heart transplants 15 to 20 years ago: graft survival, post-transplant morbidity and risk factors for mortality. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27(5): 486-93
11. Euvrard S., Kanitakis J., Claudy A. Complications cutanées après greffe d'organe solide. *La Presse médicale* 1999, vol 28 n°33, 1833-1838
12. Jensen P, Hansen S, Fauchald P. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 177-86
13. Dantal J, Hourmant M, Cantarovich D. Effect of long-term immunosuppression in kidney-graft recipients on cancer incidence: randomised comparison of two cyclosporin regimen. *Lancet* 1998; 351: 623-8

14. Euvrard S, Kanitakis J, Chapuis F. Subsequent skin cancers in kidney and heart transplant recipients after the first squamous cell carcinoma. *Transplantation* 2006; 81: 1093-100
15. Mihalov M, Abraham K, Holmes EW. Incidence of post-transplant malignancy among 674 solid-organ recipients at a single center. *Clin Transpl* 1996; 10: 248-55
16. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL. Hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1995; 90: 548-52
17. Kazadi Buanga J., Acosta Vasquez M.J. Immunosuppression et pathologie gynécologique « de novo ». *Médecine d'Afrique Noire* 2000; 47(10)
18. Taylor DO, Edwards LB, Boucek MM. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult heart transplant report. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26(8): 769-81
19. Eisen HJ. Hypertension in heart transplant recipients: more than just cyclosporine. *Journal of American College of Cardiology* 2003; 41: 433-4
20. Ozdogan E, Banner N, Yacoub M. Factors influencing the development of hypertension after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1990; 9: 548-53
21. Farge D., Julien J. Hypertension artérielle après transplantation, traité de Médecine, 3^e éd, ed Flammarion 1996
22. Nankivell BJ, Borrows RJ, Fung CL. The natural history of chronic allograft nephropathy. *N Engl J Med* 2003; 349: 2326-33
23. Pallet N, Anglicheau D. Physiopathologie de la néphrotoxicité des inhibiteurs de la calcineurine. *Le courrier de la transplantation* 2008; vol VIII, n°1: 9-13
24. Villar E, Boissonnat P, Sebbag L. Poor prognosis of heart transplant patients with end-stage renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007; 11: 951-7
25. Kasiske BL., Chakkera HA., Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1735-43
26. Kasiske BL., Snyder JJ., Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in United States. *Am J Transplant* 2003; 3: 178-85
27. Reisaeter AV, Hartmann A. Risk factors and incidence of posttransplant diabetes mellitus. *Transplant Proc* 2001; 33: 8-18
28. Martinez-Dolz L, Almenar L, Palencia M. Predictive factors for development of diabetes mellitus post-heart transplant. *Transplant Proceedings* 2005; 37: 4064-4066
29. Hertz MI, Taylor DO, Trulock EP. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: nineteenth official report-2002. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 950-70
30. Davidson J, Wilkinson A, Dantal J. New onset diabetes after transplantation: 2003 International Consensus Guidelines. *Transplantation* 2003; 75(suppl): 3-24

31. Keogh A, Simons L, Baron D. Hyperlipidemia after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998; 7: 171-175
32. Meiser BM, Wenke K, Reichart B. Decreases accelerated graft vessel disease after heart transplantation in an animal model. *Transplant Proc* 1993; 25: 2077-2079
33. Wu AH, Ballantyne CM, O'Brien KD. Statin use and risks of death or fatal rejection in the heart transplant lipid registry. *The American J of Cardiology* 2005; 95: 367-372
34. Mondillo S, Maccherini M, Galderisi M. Usefulness and limitations of transthoracic echocardiography in heart transplantation recipients. *Cardiovascular Ultrasound* 2008; 6: 2
35. Stewart S, Winters GL, Billingham ME. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1710-1720
36. Renaudin K. Diagnostic anatomopathologique du rejet humoral d'allogreffe. *Le courrier de la transplantation* 2004; 4: 187-191
37. Michaels PJ, Espejo ML, Kobashigawa J. Humoral rejection in cardiac transplantation : risk factors, hemodynamic consequences and relationship to transplant coronary artery disease. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 58-69
38. Rodrigues ER. The international Society for Heart and Lung Transplantation. The pathology of heart transplant biopsy specimens: revisiting the 1990 ISHLT working formulation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22, 1: 3-15
39. Guillemain R. Rejet humoral en transplantation cardiaque. *Le courrier de la transplantation* 2004; 4: 202-210
40. Haloun A. Intérêt des biopsies pulmonaires transbronchiques systématiques après transplantation pulmonaire ou cardiopulmonaire. *Le Courrier de la Transplantation* 2001; 1: 16-18
41. Boehler A, Estenne M. Obliterative bronchiolitis after lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2000; 6: 133-9
42. Magro CM, Pope-Harman, Klinger D. Use of C4d as a diagnostic adjunct in lung allograft biopsies. *Am J Transplant* 2003; 3: 1143-54
43. Drobinski G, Collet JP, Varnous S. Atherosclerosis of cardiac transplants: physiopathology and treatment. *Sang thrombose vaisseaux*. 2004; vol 16, 10: 520-6
44. Schroeder JS, Gao SZ, Alderman EL. A preliminary study of diltiazem in the prevention of coronary artery disease in heart transplant recipients. *N Engl J Med* 1993; 328: 164-70
45. Heng D, Sharples L D, Wallwork J. Bronchiolitis obliterans syndrome: incidence, natural history, prognosis and risk factors. *J heart Lung Transplant*. 1998; 17: 1255-1263
46. Khalifah A, Hachem R, Walter M. Minimal acute rejection after lung transplantation: a risk of bronchiolitis obliterans syndrome. *American Journal of transplantation*. 2005; 5: 2022-2030

47. Pritchard JA. Changes in the blood volume during pregnancy and delivery. *Anesthesiology* 1965;26:393-399
48. Metcalfe J, McAnulty J. Cardiovascular Physiology. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:693-710
49. Cabanes L. Pregnancy and heart. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 2004; 53: 91-96
50. Diaz JM, Canal C, Ballarin J. Pregnancy in recipients of kidney transplantation: effects on the mother and the child. *Nefrologia* 2008; 28: 174-177
51. Sibanda N, Briggs JD, Rudge C. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant Pregnancy Registry. *Transplantation* 2007; 83: 1301-1307
52. Davidson JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynecol Res* 2003; 29(4):227-233
53. Baron O, Treilhaud M, Haloun A. Pregnancy and heart-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21 (8):914-917
54. Morini A, Spina V, Papalia U. Pregnancy after heart transplant: update and case report, *Human reproduction* 1998; 13 : 749-757
55. Camann WR, Goldman GA, Green M. Cearean delivery in a patient with a transplanted heart. *Anesthesiology* 1989;71:618-620
56. Troche V, Ville Y, Fernandez H. Pregnancy after heart or heart-lung transplatation: a series of 10 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:454-458
57. Davidson JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynecol Res* 2003; 29:227
58. Bhatia P, Bhatia K. Pregnancy and the lungs. *Postgrad Med J* 2000; 76:683-689
59. Scoot JR, Wagoner LE, Olsen SL. Pregnancy in heart transplant recipients: management and outcome. *Obstet Gynecol* 1993; 82:324-327
60. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2004; 103-114
61. Armenti VT, Moritz MJ, Cardonick EH. Immunosuppression in pregnancy. Choices for infant and maternal health. *Drugs* 2002; 62:2361
62. Framarino dei Maltesta M, Rossi M, Rocca B. Pregnancy after liver transplantation: report of 8 new cases and review of literature. *Transplant Immunol* 2006; 15:297
63. Al Duraihimh H, Ghamdi G, Al-Sayyari A. Outcome of 234 pregnancies in 140 renal transplant recipients from five middle eastern countries. *Transplantation* 2008; 85: 840-843
64. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am.J.Kidney.Dis.*1999; 33(2), 235-252

65. Wiel R, Barfield N, Schoter GP. Children of mother with kidney transplant. *Transplant Proc* 1985; 27: 1569-72
66. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* CD000490, 2007
67. Kroger AT, Atkinson W. General recommendation on immunization: recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR Recomm Rep* 2006; 55: 1-48
68. Ostensen M, Khamashata M, Lockshin M. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006; 8:209
69. Bar Oz B, Hackman R, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71 (8): 1051-5
70. Armenti VT, Radomski JS, Mortiz MJ. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR). In: *Clinical Transplants 2003*, Cecka JM and Terasaki PI, UCLA immunogenetics Center, Los Angeles, CA, 2005
71. <http://www.lecrat.org>
72. Le Ray C, Coulomb A, Audibert F. Mycophenolate Mofetil in pregnancy after renal transplantation: A case of major fetal malformations. *Obstet Gynecol* 2004; 103:1091
73. Jankowska I, Oldakowska-Jedynak U, Jabiry-Zieniewicz A. Absence of teratogenicity of sirolimus used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplant Proc* 2004; 36:3232
74. Guardia O, Del C. Rial M, Casdei D. Pregnancy under sirolimus immunosuppression. *Transplantation* 2006; 81(4):636
75. Sifontis NM, Coscia LA, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation* 2006; 82(12): 1698-702
76. Charron P. Cardiomyopathie hypertrophique familiale. *Encyclopédie Orphanet* 2005
77. Willis FR, Findlay CA, Gorrie MJ. Children of renal transplant recipient mothers. *J Paediatr Child Health* 2000; 36:230-235
78. Jain A, Venkataramanan R, Fung JJ. Pregnancy after liver transplantation under tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64:559-565
79. Delforge C, Kartheuser R, De Plaen JF, Goenen M, Hubinont C. Pregnancy after cardiac transplantation. *Transplantation Proceedings* 1997; 29, 2481-2483
80. Classen JB, Shevach EM. Evidence that cyclosporine treatment during pregnancy predisposes offspring to develop autoantibodies. *Transplantation* 1991; 51:652-657
81. Scott JR, Branch DW, Holman J. Autoimmune and pregnancy complications in the daughter of a kidney transplant patient. *Transplantation* 2002; 73(5): 815-6

82. Hunt SE. Pregnancy in heart transplant recipients: a good idea? *J Heart Lung Transplant* 1991; 10:499-503
83. Framarino dei Malatesta M, Rossi M, Rocca B: Fertility following solid organ transplantation. *Transpl Proc* 2007; 39:2001-2004
84. Wu D, Wilt J, Restaino S. Pregnancy after thoracic organ transplantation. *Semin Perinatol* 2007; 31:354-362
85. Podymow Tiina, August Phyllis. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension* 2008; 51: 960
86. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Ray WA. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med* 2006. 354: 2443-2451
87. Montan S, Ingermarsson I, Sjoberg R. Randomised controlled trial of atenolol and pindolol in human pregnancy: effects on fetal haemodynamics. *Br Med J* 1992; 304: 946-9
88. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension in pregnancy. *Br Med J* 1990; 301: 587-9
89. Mutch LM, Moar VA, Redman CW. Hypertension during pregnancy, with and without specific hypotensive treatment. Périnatal factors and neonatal morbidity. *Early Hum Dev* 1977. 1; 47-57
90. Magee LA, Schick B, Koren G. The safety of calcium channel blockers in human pregnancy: a prospective, multicenter cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 823-28
91. Baxi LU, Rho RB. Pregnancy after cardiac transplantation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 33-34
92. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 1592-1599
93. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M. Prevention of Infective Endocarditis. Guidelines From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease and the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007; 116: 1736-1754
94. Ohler L, Coscia LA, Armenti VT. National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): Pregnancy outcomes in female thoracic transplant recipients. *J Heart Lung Transplantation* 2007, abstract
95. Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. *J Cyst Fibros* 2006; 5: 171-175

NOM: MICHEL

PRENOM: Magali

Titre de Thèse: Transplantation thoracique et grossesse : l'expérience nantaise

RESUME

La transplantation thoracique a pour but de sauver la vie des patients mais aussi de leur assurer une qualité de vie normale avec souvent, un désir de grossesse pour les jeunes greffées. Notre travail a étudié rétrospectivement les dossiers de douze patientes ayant mené à terme quatorze grossesses. Il s'agit d'une situation à risque materno-foetal nécessitant une information éclairée des jeunes couples et une planification attentive, notamment en ce qui concerne la gestion du traitement médicamenteux. Les risques d'hypertension artérielle et de prééclampsie obligent souvent à un accouchement prématuré par césarienne. Les enfants sont exposés à un risque tératogène, génétique et naissent hypotrophes. La grossesse chez ces patientes peut être autorisée sous couvert d'une surveillance médico-obstétricale stricte. La principale réserve à ce projet familial reste la surmortalité maternelle.

MOTS-CLES

Transplantation thoracique, grossesse, risque materno-foetal, pré-éclampsie, prématurité, hypotrophie, planification, surmortalité maternelle