



HAL
open science

[Pregnancies after kidney transplant: What are the consequences for the cognitive development of children?]

Virginie Dardier, Agnès Lacroix, Cécile Vigneau

► To cite this version:

Virginie Dardier, Agnès Lacroix, Cécile Vigneau. [Pregnancies after kidney transplant: What are the consequences for the cognitive development of children?]. *Néphrologie & Thérapeutique*, 2021, 17 (2), pp.74-79. 10.1016/j.nephro.2020.10.005 . hal-03134533

HAL Id: hal-03134533

<https://hal.science/hal-03134533>

Submitted on 24 Apr 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Grossesses après une transplantation rénale : quelles conséquences sur le développement cognitif des enfants ?

Pregnancies after kidney transplant: What are the consequences for the cognitive development of children?

Virginie Dardier^{a,*}, Agnès Lacroix^a, Cécile Vigneau^b

^a Université Rennes-Rennes 2, Laboratoire de psychologie, comportement, cognition et communication (LP3C), 35000 Rennes, France

^b Université de Rennes, CHU de Rennes, Inserm, EHESP, Institut de recherche en santé, environnement et travail (Irset), UMR S 1085, 35000 Rennes, France

*** Auteur correspondant**

E-mail : virginie.dardier@univ-rennes2.fr

Résumé

Grâce aux progrès médicaux dans le domaine de la transplantation du rein, la qualité de vie des femmes souffrant d'insuffisance rénale s'est largement améliorée depuis ces dernières années. Ainsi, leur fertilité a nettement progressé, et les grossesses sont désormais plus fréquentes et plus sécurisées. La transplantation rénale nécessite la prise constante de traitements immunosuppresseurs durant la grossesse. Ces produits peuvent passer la barrière placentaire et leur prescription fait donc l'objet d'un suivi médical rigoureux. Il existe de nombreux facteurs environnementaux qui peuvent avoir une incidence sur le développement de l'enfant durant la grossesse et nuire à son développement cognitif ultérieur. L'impact éventuel de ces traitements immunosuppresseurs sur le développement intellectuel à moyen et long terme des enfants concernés est pour l'instant encore peu documenté. Même si les données disponibles s'avèrent rassurantes, les méthodologies utilisées dans ces travaux suscitent néanmoins des questionnements et légitiment le développement de recherches complémentaires. L'objectif de cette revue est de proposer une synthèse des données existantes dans ce domaine et d'ouvrir des pistes pour des recherches futures.

Mots clés

Développement cognitif
Enfance
Grossesse
Traitements immunosuppresseurs
Transplantation rénale

Abstract

Thanks to medical progress in the field of kidney transplantation, the quality of life of women suffering from kidney failure has greatly improved in recent years. As a result, their fertility has increased significantly and pregnancies are now more frequent and safer. Kidney transplantation requires constant immunosuppressive treatment during pregnancy. These products can cross the placental barrier and their prescription is therefore subject to rigorous medical monitoring. There are many environmental factors that can affect the development of the child during pregnancy and affect its subsequent cognitive development. The possible impact of these immunosuppressive treatments on the medium- and long-term intellectual development of the children concerned is as yet little documented. Even if the available data are reassuring, the methodologies used in this work nevertheless raise questions and legitimize the development of complementary research. The aim of this review is to propose a synthesis of existing data in this field and to open up avenues for future research.

Keywords

Childhood
Cognitive development
Immunosuppressive treatments
Kidney transplantation
Pregnancy

Introduction

Durant ces dernières années, la transplantation rénale a permis d'accroître l'espérance de vie des femmes souffrant d'insuffisance rénale. Ces progrès médicaux ont également considérablement transformé leur qualité de vie en augmentant leur fertilité, et donc la possibilité d'avoir un enfant, assez rapidement après la greffe [1-3].

Même si elles sont plus fréquentes, ces grossesses présentent néanmoins des risques importants de complications diverses, tant pour la mère que pour l'enfant [4-7]. Les traitements immunosuppresseurs, indispensables suite à une transplantation, doivent être maintenus durant la grossesse afin d'éviter le rejet de la greffe. Ces traitements impliquent un suivi particulier des femmes transplantées, à la fois dans la planification de leur grossesse, mais aussi sur le choix des médicaments prescrits et leur posologie. Ainsi, il est préconisé d'attendre au moins deux ans après la greffe pour initier une grossesse, ceci afin de pouvoir mieux s'assurer de la stabilité de la transplantation (absence de rejet, équilibre des médicaments, fonction rénale satisfaisante sans protéinurie) [2]. Concernant les traitements immunosuppresseurs, même si ces produits sont connus pour passer la barrière placentaire, l'usage de certains d'entre eux est possible durant la grossesse [8]. Il est désormais admis que le temps de la grossesse constitue une période de vulnérabilité importante, durant laquelle divers facteurs environnementaux peuvent nuire au développement embryonnaire et fœtal. Des recherches ont par ailleurs montré que des atteintes cérébrales précoces peuvent avoir une influence sur le développement intellectuel des enfants [9].

Concernant les grossesses survenues après transplantation rénale, il existe à ce jour peu de données disponibles sur le développement, à moyen et long terme, de ces enfants exposés précocement à des traitements immunosuppresseurs [2,10]. Le choix d'étudier le devenir de ces enfants sur le plan neurocognitif apparaît donc aujourd'hui fondamental. Ces connaissances sont nécessaires afin de mieux informer et accompagner les femmes qui souhaitent engager ces projets de grossesses [11,12]. L'objectif est ici de proposer une synthèse des données existantes sur ces questions et d'envisager de futures voies de recherche.

Effet des traitements immunosuppresseurs durant la grossesse après greffe de rein

Les traitements par immunosuppresseurs doivent être maintenus durant la grossesse afin de prévenir les risques de rejet du greffon [12]. Ces traitements sont connus pour passer la barrière formée par le placenta et pour avoir des effets tératogènes chez l'animal, mais aussi parfois chez l'homme selon les produits utilisés [8]. En conséquence, certains traitements doivent être arrêtés plusieurs mois avant le début de la grossesse et d'autres peuvent être prescrits en adaptant les posologies. La prise de ces médicaments peut néanmoins favoriser les risques d'hypertension artérielle (HTA) et de diabète chez la mère, ce qui peut avoir une incidence sur la croissance fœtale. L'ensemble de ces contraintes implique donc une planification et un suivi particulier de ces grossesses à haut risque materno-fœtal [2,8].

Dans la population générale, la prévalence des malformations à la naissance est d'environ 3 %. Chez les enfants dont les mères ont pris un traitement immunosuppresseur durant la grossesse, ce chiffre varie, selon les publications menées auprès de grandes cohortes, entre 2,8 et 4 % [13]. Même si les données de la littérature internationale sont globalement rassurantes, les effets de certains traitements restent encore insuffisamment documentés [2]. De même, les études consacrées au suivi des grossesses des femmes transplantées donnent parfois peu de détails sur les traitements immunosuppresseurs prescrits.

Parmi ces traitements, la ciclosporine est très utilisée dans la transplantation d'organes, et notamment dans les greffes de rein [12]. Sa prescription peut être maintenue durant la grossesse sans risque pour le fœtus. D'autres traitements sont également compatibles avec une grossesse : tacrolimus, prednisone, azathioprine [2,14]. En revanche, d'autres produits comme le sirolimus ou l'évérolimus sont désormais proscrits pour les femmes enceintes. Actuellement, le traitement immunosuppresseur d'une femme transplantée désirant une grossesse repose principalement sur l'association entre un anticalcineurine (ciclosporine ou tacrolimus), un inhibiteur de la synthèse des acides nucléiques et des corticoïdes.

Enfin, dans le but d'éviter une exposition prolongée à des traitements immunosuppresseurs après la grossesse, l'allaitement est largement déconseillé ou proscrit selon les médicaments prescrits à la mère [1].

Naissances survenues après greffe de rein : données périnatales

Des grossesses à risque

Du fait de leur pathologie, les femmes en âge de procréer souffrant d'une insuffisance rénale ont des taux de fécondité faibles par rapport à la population générale. La transplantation améliore considérablement leur fertilité et ce, dès la première année qui suit la greffe [15]. Les recherches concernant les grossesses de ces femmes proviennent en majorité d'études de cohortes souvent multicentriques, composées d'effectifs restreints, ce qui limite largement la portée des résultats observés. Des méta-analyses comme celle publiée en 2011 par Deshpande et al. (portant sur 50 études et regroupant 4706 suivis de grossesses) ont permis d'aboutir à certains consensus sur les conséquences des transplantations rénales sur la santé des mères et des enfants, mais également de dégager les principaux facteurs de risque [16]. L'issue de ces grossesses s'avère globalement assez rassurante, tant pour la mère que pour l'enfant [2,4,16]. En effet, les taux de décès intra-utérin et les fausses couches, survenues avant la fin du premier trimestre, restent plus faibles que ceux observés dans la population générale. L'âge de la mère constitue un facteur important et les grossesses semblent plus favorables pour les mères les plus jeunes. De même, le moment de survenue de la grossesse est aussi à prendre en compte, car les complications sont souvent plus nombreuses dans l'année qui suit la transplantation [16].

Ces grossesses présentent des signes importants et variés de complications pour la mère, notamment des risques de pré-éclampsie, d'anémie et de diabète gestationnel [9,16-18]. Trois paramètres observés avant la grossesse constituent des facteurs de risque majeurs [16] :

- l'HTA ;
- la créatinine sérique élevée ;
- la protéinurie.

Les naissances par césarienne sont également beaucoup plus fréquentes que dans la population générale, et sont généralement liées à des risques majeurs de pré-éclampsie et de détresse fœtale [2]. En outre, les traitements immunosuppresseurs prescrits durant la grossesse sont susceptibles de favoriser des infections (urinaires et vaginales) chez la mère, et peuvent conduire à des infections néonatales chez l'enfant. Enfin, concernant l'évolution de la fonction rénale chez ces femmes, les études soulignent que, dans la grande majorité des cas observés, il n'y a globalement pas d'aggravation de leur état de santé dans les années qui suivent la grossesse [1,2,19]. Sur ce point, des travaux précisent néanmoins que les rejets sont d'autant moins fréquents si la grossesse survient plusieurs années après la greffe [10,20]. Ici encore, une planification rigoureuse apparaît donc nécessaire pour favoriser l'issue de la grossesse et le maintien de l'état de santé de la mère.

Des risques pour les enfants

Les risques pour l'enfant à naître sont également multiples [10,16] :

- un ralentissement de la croissance fœtale ;
- une prématurité (en moyenne la naissance se situe autour de 35,6 semaines) ;
- un faible poids de naissance (avec un poids moyen de 2420 grammes).

Le suivi mis en place en 2012 par Wielgos et al. auprès de 37 femmes (18 greffes du rein, 19 greffes du foie) a pu confirmer les risques précédemment décrits dans ces grossesses atypiques, tant pour les mères que pour les enfants [2]. Selon ces auteurs, il existe encore

peu de données sur les conséquences possibles de ces faibles poids de naissance sur le développement ultérieur de ces enfants, et notamment sur les risques de développer des troubles cardiovasculaires. Dans la lignée d'autres travaux plus anciens, cette recherche rappelle également que l'HTA et les troubles consécutifs aux maladies rénales constituent des facteurs de risque majeurs et spécifiques pour expliquer les retards de croissance in utero ainsi que les naissances prématurées [19,21,22]. Plus récemment, Bachmann et al. ont confirmé le risque majeur de prématurité dans ces populations [10]. Cette recherche, menée auprès de 28 femmes (32 grossesses), a permis de recueillir des informations sur le développement physique et moteur (poids, taille, périmètre crânien, tonicité et posture) de 32 enfants nés après une greffe, depuis leur naissance et jusqu'à l'âge de 2 ans. Ces enfants ont été exposés in utero à différents types d'immunosuppresseurs : tacrolimus, ciclosporine, prednisolone et azathioprine (en monothérapie ou en association selon les traitements prescrits aux mères). Un groupe d'enfants contrôles, issus de grossesses ordinaires, a été constitué pour cette étude. Les données recueillies auprès des enfants exposés in utero indiquent que leur poids de naissance, leur taille et leur périmètre crânien sont inférieurs à ceux des enfants du groupe contrôle. Néanmoins, 12 mois après la naissance, les différences entre les deux groupes ne sont plus significatives. Cette normalisation dans les profils développementaux des enfants du groupe expérimental est encore retrouvée à 24 mois (avec un examen médical dans les normes pour 95,2 % des enfants). Même si ces données sont donc rassurantes, elles concernent un faible nombre d'enfants et des recherches plus approfondies restent donc nécessaires afin de voir si, par exemple, des retards de développement peuvent s'observer à des âges plus tardifs. Enfin, concernant la planification des grossesses, cette étude montre que les risques d'avoir un enfant avec un faible poids de naissance ou une naissance prématurée sont moins importants lorsque la grossesse survient entre deux et cinq ans après la transplantation. Ces données confirment que les risques de complications pour l'enfant à naître sont majorés lorsque les grossesses surviennent trop précocement, dans l'année suivant la transplantation [23].

Quelle évolution sur le plan neurologique ?

Schreiber-Zamora et al. ont comparé en 2019 les données neurologiques de 36 enfants nés de grossesses après transplantation rénale à celles de 36 enfants contrôles nés de grossesses ordinaires, de même âge gestationnel [18]. Les évaluations ont eu lieu depuis la naissance des enfants jusqu'à leurs 3 ans. Les résultats globaux ont montré que le développement neurologique était normal pour les enfants des deux groupes. Néanmoins, des observations partielles soulignent des particularités dans le développement de certains enfants. Ainsi, parmi eux, 9 enfants (4 enfants du groupe expérimental et 5 enfants du groupe contrôle) présentent des résultats légèrement inférieurs à ceux attendus pour leur âge, et 1 enfant du groupe expérimental présente un retard modéré. Ces retards sont associés, pour la majorité des enfants concernés, à une prématurité et ont été transitoires pour la plupart des enfants (avec une normalisation à la fin de la première année). En revanche, les retards observés après un an ont été considérés comme étant plus sévères et se sont maintenus dans le temps. Ici encore, ce sont les troubles de la croissance utérine et la prématurité qui peuvent expliquer ces profils atypiques observés chez certains de ces enfants. Ces données confirment, d'une part, l'importance d'organiser le suivi de ces grossesses et, d'autre part, de promouvoir une perspective développementale dans l'observation des enfants afin de mieux comprendre l'évolution de leur développement dans le temps.

Développement neurocognitif et comportemental durant l'enfance

Greffe et grossesse : quelles conséquences sur le développement des enfants ?

Les conséquences des atteintes cérébrales apparues durant la vie fœtale peuvent s'observer sur le développement des enfants aux différents âges de la vie [11]. Sur ce point, même si les publications concernant les grossesses survenues après une greffe rénale sont nombreuses, les éléments concernant le devenir à moyen et long terme de ces enfants restent encore peu disponibles [2,10]. L'impact éventuel des facteurs de risque précédemment décrits, notamment le faible poids de naissance et la prématurité, sur le développement, durant l'enfance et à l'adolescence, est à ce jour très peu documenté. Ainsi, la majorité des données existantes se limite souvent à des évaluations essentiellement médicales du développement staturo-pondéral du jeune enfant [24], sans utilisation de tests psychologiques normalisés. Les dimensions cognitives, affectives et sociales sont rarement prises en compte dans ces évaluations. Enfin, même si les données concernant les effets des traitements immunosuppresseurs in utero sont globalement rassurantes, leurs conséquences éventuelles à moyen et long terme restent encore largement méconnues.

Le travail de Nulman et al. constitue l'une des rares recherches consacrées à l'étude des effets d'une exposition in utero à la ciclosporine chez des enfants dont les mères avaient suivi un traitement immunosuppresseur suite une greffe de rein [12]. Ce produit, très utilisé dans les greffes rénales, connu pour passer la barrière placentaire, peut donc potentiellement avoir une incidence sur le développement du système nerveux central et sur le poids de naissance du bébé [13,25]. Néanmoins, des facteurs confondants, comme l'HTA maternelle et les traitements associés à cette pathologie, peuvent également avoir des conséquences sur le développement de l'enfant [26]. Afin d'apporter plus de précisions sur les effets de la ciclosporine, Nulman et al. ont mené un suivi de 39 enfants nés après une transplantation rénale maternelle (l'âge des enfants suivis variait de 3 ans et 7 mois, à 15 ans et 9 mois) [12]. Un groupe contrôle de 39 enfants (appariés sur l'âge et le sexe), nés après une grossesse ordinaire, a également été constitué pour cette recherche. Les enfants qui, après la naissance, ont eu des infections graves, des accidents ou des diagnostics de troubles du développement n'ont pas été pris en compte dans le suivi.

Afin de mieux comprendre le rôle des comorbidités dans le développement de ces enfants, les auteurs ont également recueilli de nombreuses informations sur l'état de santé des mères. Deux groupes de mères ont donc été constitués. Les mères du groupe contrôle ont été appariées aux mères ayant eu une transplantation rénale sur plusieurs critères : l'âge des mères au moment de la grossesse, leur consommation d'alcool ou de tabac. Les données médicales concernant les 26 mères greffées de cette étude portaient sur la date de la greffe, la nature et la durée des traitements immunosuppresseurs (et des autres traitements associés). Les mères des deux groupes ont aussi été interrogées sur le déroulement de leur grossesse (maladies, complications) et, enfin, sur les circonstances de la naissance (âge gestationnel du bébé, poids de naissance, complications néonatales). Les femmes présentant d'autres comorbidités susceptibles d'affecter le développement du bébé (exposition à des traitements tératogènes, dépression, dépendance à l'alcool, etc.) n'ont pas été prises en compte dans cette étude. Enfin, les dyades mères-enfants retenues pour ce suivi ont été appariées en fonction de l'âge de la mère au moment de la grossesse, de sa consommation d'alcool et de tabac, mais aussi sur l'âge et le sexe de l'enfant.

Conséquences sur le développement cognitif et facteurs associés

Les mesures proposées dans l'étude comprenaient une évaluation médicale de l'enfant ainsi que la passation de différents tests psychologiques normalisés, largement utilisés en neuropsychologie. Concernant l'évaluation médicale, le poids, la taille et le périmètre crânien des enfants ont été relevés. Les évaluations de l'efficacité intellectuelle ont été réalisées par un psychologue avec l'échelle WPPSI-R de Weschler [27]. Les capacités

visuo-motrices (Test du Beery-VM14 et *Wide Range Assessment of Visual Motor Abilities* [WRAVMA]) [28,29] et l'adaptation sociale des comportements (Questionnaire *Child Behavior Check-list* [CBCL]) [30] ont également été évaluées. Les auteurs ont aussi proposé une évaluation psychologique aux mères des deux groupes pour prendre en compte leur efficacité intellectuelle (échelle WAIS de Weschler) [27], leur niveau de dépression (échelle de dépression du *Center for Epidemiologic Studies* [CES-D]) [31], ainsi que leur statut socio-économique [32].

Les données recueillies montrent que, parmi les 39 enfants exposés à la ciclosporine, 38 ont également reçu de la prednisone et 18 enfants ont été exposés à l'azathioprine. Parmi les mères ayant une greffe rénale, toutes ont reçu des traitements contre l'HTA durant la grossesse et 15 d'entre elles ont également eu des traitements antibactériens. Les mères du groupe contrôle ont reçu de l'acétaminophène (paracétamol) ou des antibiotiques autorisés pendant la grossesse. Les groupes de mères ne se différencient pas sur le plan de l'évaluation de la dépression. En revanche, concernant l'efficacité intellectuelle et le niveau socio-économique, les mères du groupe contrôle présentent des résultats plus élevés que ceux des mères greffées. Les données périnatales recueillies indiquent que le poids de naissance et l'âge gestationnel sont plus faibles pour les enfants du groupe expérimental. Néanmoins, ces différences n'apparaissent plus significatives lorsque les enfants sont comparés à des âges plus tardifs. En ce qui concerne l'évaluation psychologique des enfants, il n'apparaît pas de différences significatives entre les deux groupes au niveau de l'efficacité intellectuelle et de l'adaptation sociale. De plus, il n'existe pas de différence sur le plan du quotient intellectuel entre les enfants exposés uniquement à la ciclosporine et ceux exposés à la fois à la ciclosporine et à l'azathioprine. Enfin, parmi ces enfants, les auteurs ne constatent pas de différence entre ceux qui ont été allaités et ceux qui ne l'ont pas été.

L'exposition précoce à l'HTA maternelle ainsi qu'aux différents traitements associés à cette pathologie constitue des facteurs de risque pour les naissances prématurées et le faible poids de naissance. Même si les résultats de cette étude confirment l'impact de ces facteurs de risque à la naissance, ils montrent également que les profils de développement des enfants peuvent aussi se normaliser dans le temps sur le plan staturo-pondéral. Les données recueillies soulignent le rôle majeur du facteur « prématurité » dans l'analyse des profils intellectuels des enfants exposés in utero. Ainsi, parmi les enfants exposés à la ciclosporine, les enfants prématurés (13 enfants) ont obtenu des quotients intellectuels ([QI] verbal et total) plus faibles (sauf pour le QI performance) que ceux des enfants du même groupe nés à terme (26 enfants). Enfin, le quotient intellectuel ainsi que le statut socio-économique des mères constituent également des éléments prédictifs majeurs du niveau d'efficacité intellectuelle des enfants. L'étude ne conclut pas à l'existence d'une association entre l'exposition précoce à la ciclosporine et le développement neurocognitif ou comportemental chez des enfants nés après une transplantation rénale maternelle. Ces résultats rassurants restent néanmoins à compléter par d'autres recherches menées auprès d'autres cohortes plus vastes permettant la généralisation des résultats. Ces travaux, menés dans une perspective développementale devront proposer des évaluations psychologiques normalisées, aux différents âges de l'enfance et de l'adolescence.

Exemple d'un suivi sur plusieurs années

Plus récemment, Kociszewska-Najman et al. ont comparé, pendant quatre années, le développement cognitif de 78 enfants nés après une transplantation maternelle (36 greffes de rein et 42 greffes de foie), à celui d'enfants contrôles, de même âge gestationnel, nés dans le cadre de grossesses ordinaires [11]. Concernant l'exposition aux immunosuppresseurs in utero, le groupe expérimental présente une grande variété de profils :

- tacrolimus (51 %) ;
- ciclosporine (26 %) ;
- azathioprine (3 %) ;
- azathioprine et ciclosporine (14 %) ;
- azathioprine et tacrolimus (6 %) ;
- stéroïdes (85 %).

Sur le plan des données périnatales, ce travail souligne un nombre plus important de césariennes dans le groupe des femmes greffées. Les enfants des deux groupes ne se différencient pas sur le plan de l'âge gestationnel, du poids de naissance, de l'hypotrophie ou des risques de pré-éclampsie. Cependant, si on distingue les enfants en fonction du type de greffe maternelle, on constate que les enfants dont la mère a eu une greffe rénale ont un âge gestationnel et des poids de naissance plus faibles que ceux des enfants nés après une greffe maternelle de foie. Les enfants observés ont été répartis en trois groupes d'âge (sans plus de précisions dans l'article). L'examen psychologique a été réalisé en fonction de l'âge des enfants avec un test standardisé permettant l'évaluation du développement intellectuel chez le jeune enfant et l'enfant d'âge scolaire. Trois tests ont été utilisés dans cette étude :

- test de Cattell pour les enfants les plus jeunes [33] ;
- échelle de Terman-Merrill pour les enfants de 2 à 7 ans [34] ;
- échelle des matrices progressives de Raven pour des enfants de 5 à 11 ans [35].

Ces tests, composés de différentes épreuves, permettent d'évaluer des composantes multiples du développement mental en fonction de l'âge de l'enfant : développement sensori-moteur et visuel chez les plus jeunes, production et compréhension du langage, capacités de raisonnement logique pour les enfants d'âge scolaire. Ces outils permettent d'obtenir des QI que les auteurs ont ici catégorisés en quatre groupes en fonction des performances obtenues par les enfants des deux groupes :

- QI très élevé (score supérieur à 130) ;
- QI élevé (score entre 102 et 129) ;
- QI moyen (score entre 90 et 109) ;
- QI inférieur à la moyenne (score entre 80 et 89).

Une première analyse a comparé les résultats des enfants exposés in utero à des traitements immunosuppresseurs en fonction des types de greffes (foie ou rein) ; les données ne montrent pas de différences significatives entre ces deux sous-groupes. Une seconde analyse n'a pas montré de différence entre les performances des enfants exposés in utero (toutes greffes confondues) et celles des enfants du groupe contrôle. Ainsi, quels que soit les groupes d'âges, l'efficacité intellectuelle s'avère globalement dans la moyenne pour l'ensemble des enfants des deux groupes. D'un point de vue strictement descriptif, les auteurs soulignent que les performances mesurées avec l'échelle de Terman-Merrill (pour des enfants âgés de 2 à 7 ans) sont plus faibles pour les enfants exposés in utero (avec des quotients intellectuels moyens) par rapport à ceux des enfants contrôles (qui ont davantage de quotients intellectuels élevés ou très élevés). Néanmoins, cette différence n'est pas significative d'un point de vue statistique. Les résultats de cette étude soulignent l'absence de troubles de l'efficacité intellectuelle chez les enfants nés après une greffe rénale maternelle exposés in utero à différents traitements immunosuppresseurs. Même si ces données sont là encore rassurantes, le faible effectif, les âges variés et l'absence de contrôle d'autres facteurs (comme, par exemple, les conditions de la grossesse, l'efficacité intellectuelle et le milieu socio-économique des mères) constituent des éléments qui limitent la généralisation de ces résultats. D'autres études sont donc nécessaires afin de confirmer ces premières données.

Conclusion et perspectives

D'une façon générale, les recherches consacrées au développement des enfants nés après une transplantation maternelle rénale sont rétrospectives et portent sur des aspects essentiellement médicaux [36]. Ainsi, les travaux portant sur le développement cognitif de ces enfants restent peu nombreux à ce jour. Ce manque de données peut interroger compte tenu du nombre de naissances qui augmente considérablement et des facteurs de risque associés désormais mieux documentés. En effet, ces enfants constituent une population vulnérable, tant sur le plan de la prématurité, des retards de croissance que des petits poids de naissance [2,37]. Or, ces facteurs de risque périnataux sont désormais connus pour être fréquemment associés à divers troubles neuro-développementaux dans d'autres populations d'enfants [38]. Ainsi, les problématiques médicales rencontrées durant ces grossesses atypiques se conjuguent d'emblée, et ce, dès le plus jeune âge, avec d'autres comorbidités et problématiques rencontrées chez les enfants prématurés. En effet, même si les malformations graves et les handicaps restent rares chez ces enfants [8], la prématurité les expose néanmoins à de nombreux risques neuro-développementaux sans doute encore largement méconnus [39].

L'exposition aux traitements immunosuppresseurs durant la grossesse constitue un élément supplémentaire à prendre en compte dans l'analyse des profils neurocognitifs des enfants nés après une transplantation maternelle [9]. La prématurité constitue, nous l'avons vu, un facteur confondant qui limite les conclusions concernant les éventuels effets des traitements immunosuppresseurs prescrits durant la grossesse. Aussi, afin de mieux différencier ces effets, des études comparatives avec des cohortes d'enfants prématurés, nés de grossesses ordinaires, pourront être envisagées. Même si les études réalisées récemment ne concluent pas à un effet des traitements immunosuppresseurs sur le développement intellectuel des enfants, les auteurs pointent tous les nombreuses limites à leurs travaux : faibles effectifs, âge de l'enfant, peu de données développementales précises (groupes d'âge très variés avec de faibles effectifs), limites des critères d'appariement choisis, absence de contrôle de facteurs importants (le niveau socio-économique des parents, par exemple) et, enfin, limites des outils d'évaluation. De plus, les informations disponibles concernant la nature des traitements antirejet prescrits durant la grossesse peuvent être parfois peu précises, ce qui limite également les conclusions de certaines recherches. L'ensemble de ces limites invite donc à la prudence dans la généralisation des résultats. Il motive également la mise en place de recherches futures menées par des équipes pluridisciplinaires, associant des médecins transplantateurs et des psychologues spécialisés en psychologie du développement et en neuropsychologie de l'enfant. Ces recherches devront être menées auprès de populations plus nombreuses, composées de groupes d'âges plus homogènes. Les domaines étudiés pourront concerner, selon les âges, différents aspects du développement moteur, cognitif ou social. Enfin, des suivis de cohortes pourront être envisagés avec une approche longitudinale sur des périodes plus étendues jusqu'à l'âge adulte. Cette méthodologie pourra permettre une meilleure compréhension des trajectoires développementales de ces enfants et la mise en place d'un accompagnement plus spécifique de ces grossesses « atypiques » dont les parcours complexes pourront ouvrir de nouveaux champs de recherche dans le domaine de la périnatalité.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs: effects on mother and child. N Engl J Med 2006;354:1281-93.

- [2] Wielgos M, Szpotanska-Sikorska M, Mazanowska N, Bomba-Opon D, Kociszewska-Najman B, Jabiry-Zieniewicz Z, et al. Pregnancy risk in female kidney and liver recipients: a retrospective comparative study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:1090-5.
- [3] Yoshikawa Y, Uchida J, Akazawa C, Suganuma N. Outcomes of and perspectives on pregnancy counseling among kidney transplant recipients. *Transplantation Reports* 2019;4:100019.
- [4] Blume C, Sensoy A, Gross MM, Guenter HH, Haller H, Manns MP, et al. A comparison of the outcome of pregnancies after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 2013;95:222-7.
- [5] You JY, Kim MK, Choi SJ, Oh SY, Kim SJ, Kim JH, et al. Predictive factors for adverse pregnancy outcomes after renal transplantation. *Clin Transpl* 2014;28:699-706.
- [6] Feriani H, Yaich S, Mnif K, Zaghdene S, Mondher M, Charfeddine K, et al. Grossesse après transplantation rénale : à propos de 24 cas. *Nephrol Ther* 2015;11:409.
- [7] Kallel H, Kossai I, Kacem H, Modher B, Romdhane M, Jamelleddine M. Grossesse et transplantation rénale. *Nephrol Ther* 2016;12:394.
- [8] Blume C, Pischle S, von Versen-Höyneck, Günter HH, Gross MM. Pregnancies in liver and kidney transplant recipients: a review of the current literature and recommendation. *Best Prac Res Clin Obst Gynaecol* 2014;28:1123-36.
- [9] Hruby R, Maas LM, Fedor-Freybergh PG. Early brain development toward shaping of human mind: an integrative psychoneurodevelopmental model in prenatal and perinatal medicine. *Neuro Endocrinol Lett* 2013;34:447-63.
- [10] Bachmann F, Budde K, Gerland M, Wiechers C, Heyne N, Nadalin S, et al. Pregnancy following kidney transplantation-impact on mother and graft function and focus on childrens' longitudinal development. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019;19:376.
- [11] Kociszewska-Najman B, Szpotanska-Sikorska, Mazanowska N, Wielgos M, Pietrzak B. The comparison of intelligence levels of children born to kidney or liver transplant women with children of healthy mothers. *J Mater Neonatal Med* 2017;31:1-13.
- [12] Nulman I, Sgro M, Barrera M, Chitayat D, Cairney J, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. *Paediatr Drugs* 2010;12:113-22.
- [13] Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, Hecker WP, Lavelanet A, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2004;9:103-14.
- [14] Fischer T, Neumayer HH, Fischer R, Barenbrock M, Schobel HP, Lattrell BC, et al. Effect of pregnancy on long-term kidney function in renal transplant recipients treated with cyclosporine and with azathioprine. *Am J Transplant* 2005;5:2732-9.
- [15] Davison JM, Bailey DJ. Pregnancy following renal transplantation. *J Obstet Gynaecol Res* 2003;29:227-33.
- [16] Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, Boyarsky BJ, Garonzik-Wang JM, Montgomery RA, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2011;11:2388-404.
- [17] Mohammadi FA, Borg M, Gulyani A, McDonald SP, Jesudason S. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. *Clin Transpl* 2017;31(10), [e13089].
- [18] Schreiber-Zamora J, Szpotanska-Sikorska M, Drozdowska-Szymczak A, Czaplinska N. Neurological development of children born to mothers after kidney transplantation. *J Mater Neonatal Med* 2019;32:1523-7.
- [19] Thompson BC, Kingdon EJ, Tuck SM, Fernando ON, Sweny P. Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital experience. *QJM* 2003;96:837-44.
- [20] Rose C, Gill J, Zalunardo N, Johnston O, Mehrotra A, Gill JS. Timing of pregnancy after kidney transplantation and risk of allograft failure. *Am J Transplantation* 2016;16:2360-7.

- [21] Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, Jarrell BE, Moritz MJ, Burke JF. National Transplantation Registry - outcome of 154 pregnancies in cyclosporine treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994;57:502-6.
- [22] Radomski JS, Ahlswede BA, Jarrell BE, Mannion J, Cater J, Moritz MJ, et al. Outcomes of 500 pregnancies in 335 female kidney, liver, and heart transplant recipients. *Transplant Proc* 1995;27:1089-90.
- [23] Christopher V, Al-Chalabi T, Richardson PD, Muiesan P, Rela M, Heaton ND, et al. Pregnancy outcome after liver transplantation: a single-center experience of 71 pregnancies in 45 recipients. *Liver Transpl* 2006;12:1138-43.
- [24] Stanley CW, Gottlieb R, Zager R, Eisenberg J, Richmond R, Moritz MJ, et al. Developmental well-being in offspring of women receiving cyclosporine post-renal transplant. *Transplant Proc* 1999;31:241-2.
- [25] Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:610-4.
- [26] McCowan LM, Buist RG, North RA, Gamble. Perinatal morbidity in chronic hypertension. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:123-9.
- [27] Wechsler D. Manual for the Wechsler preschool and primary scale of intelligence. New York: The Psychological Corporation; 1989.
- [28] Beery K. The Beery – Buktenica developmental test of visual-motor integration: manual. Parsippany: Modern Curriculum Press; 1997.
- [29] Adams W, Sheslow D. Wide range assessment of visual motor abilities. Wilmington: Wide Range Inc.; 1995.
- [30] Achenbach TM. Manual for the child behavior checklist/4-18 and profile. Burlington: Burlington University of Vermont, Department of Psychiatry; 1991.
- [31] Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1977;1:385-401.
- [32] Hollingshead AB. Four factor index of social status. New Haven: Yale University, Department of Sociology; 1975.
- [33] Atkinson L. Reliability and validity of ratio developmental quotients from the Cattell Infant Intelligence Scale. *Am J Ment Retard* 1990;95:215-9.
- [34] Dunsdon MI. A comparison of Terman-Merrill scale test responses among large samples of normal, maladjusted and backward children. *J Ment Sci* 1953;99:720-31.
- [35] Raven J, Raven JC, Court JH. Manual for Raven's progressive matrices and vocabulary scales. San Antonio: Harcourt Assessment; 2003.
- [36] Miniero R, Tardivo I, Curtoni ES, Segoloni GP, La Rocca E, Nino A, et al. Pregnancy after renal transplantation in Italian patients: focus on fetal outcome. *J Nephrol* 2002;15:626-32.
- [37] Kociszewska-Najman B, Pietrzak B, Cyganek A, Szpotanska-Sikorska M, Schreiber-Zamora J, Jabiry-Zieniewicz Z, et al. Intrauterine hypotrophy and premature births in neonates delivered by female renal and liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2011;43:3048-51.
- [38] van Veen S, Aarnoudse-Moens CSH, van Kaam AH, Ooterlaan J, van Wassenaer-Leemhuis AG. Consequences of correcting intelligence quotient for prematurity at age 5 years. *J Pediatr* 2016;173:90-5.
- [39] Blencowe H, Lee AC, Cousens S, Bahalim A, Narwal R, Zhong N, et al. Preterm birth-associated neurodevelopmental impairment estimates at regional and global levels for 2010. *Pediatr Res* 2013;74:17-34.