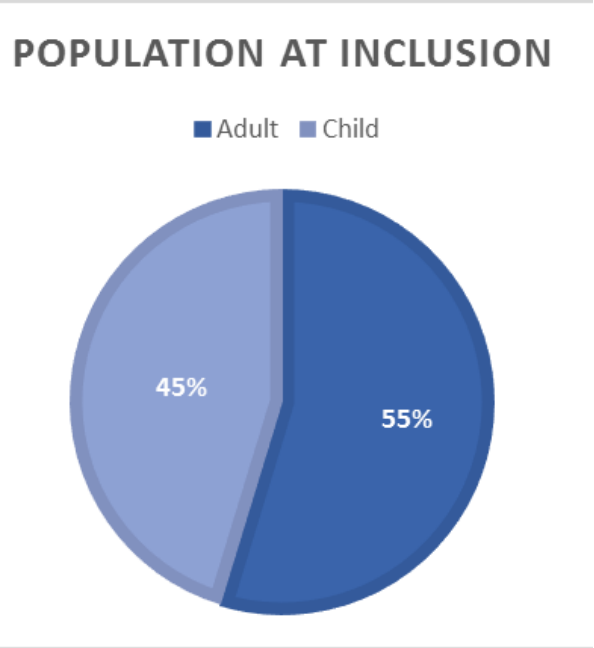
Fertilité et grossesse

Dr Aude Servais
Service de Néphrologie et Transplantation adulte,
Centre de référence pour les maladies rénales héréditaires (MARHEA),
Hôpital Necker-Enfants Malades,
Paris, France

Introduction

- Plus de la moitié des patients ayant une cystinose sont désormais adultes
- Ceci soulève la question de la fertilité
- Discussion de:
  - Fertilité et grossesse chez les femmes
  - Fertilité chez les hommes



Cohorte RaDiCo

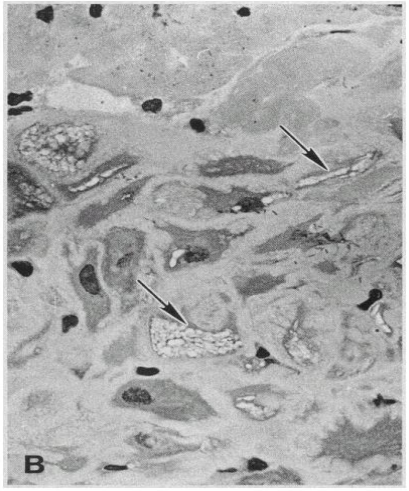
Fertilité chez les femmes

- En general, fertilité normale
- Un retard pubertaire peut être observé: effet protecteur sur les gonades d'un traitement précoce par cystéamine
- La maladie rénale chronique et l'hypothyroidie : effet non spécifique sur la fertilité
  - Menstruations et dosages hormonaux normaux si la fonction rénale est préservée et après transplantation
- Pas de contre-indicaton spécifique aux différentes formes de contraception
  - Suivre les recommendations concernant les patientes ayant une maladie rénale ou transplantées

Tête and Broyer, in Cystinosis, 1999;
Langman et al, Kidney int, 2016

Grossesse

- Conseil préconceptionnel
- 1ère grossesse publiée en 1988: cristaux de cystine dans le placenta
- Adaptation des traitements avant la grossesse et suivi très rapproché
- Arrêt de la cysteamine pendant la grossesse
  - Toxicité dose-dépendente chez l'animal
  - Discussion du moment optimal pour l'arrêt



Reiss et al, NEJM, 1988; Beckman et al, Teratology, 1998; Servais et al, JIMD, 2022; Blakey et al, CKJ, 2019

Grossesses et cystinose

ERKNet
The European Rare Kidney Disease Reference Network
European Reference Networks

- Série européenne:
  - 19 grossesses dans 7 centres européens

N pregnancies	19
Maternal age (years)	28.5 (21–36)
Age at cystinosis diagnosis (years)	1.4 (0.5–4.0)
Height (cm)	150.5 (122.0–159.0)
Weight (kg)	53.4 (30.0–60.0)
Diabetes mellitus	2 (10.5%)
Hypertension	12 (63.2%)
Pre-pregnancy CKD stage	
1–3	0
4	1 (5.3%)
5	18 (94.7%)
Renal replacement modality for CKD 5	
Hemodialysis	1 (5.6%)
Kidney transplant	17 (94.4%)
Pre-pregnancy serum creatinine (μmol/L)	121 (53–329)
Pre-pregnancy eGFR (ml/min/1.73 m^2)	50 (23–111)
Pre-pregnancy urine protein/creatinine ratio (mg/mmol)	7 (0–61)

Servais et al, JIMD, 2022

Evolution maternelle

Outcome	$n = 19$ pregnancies
Live birth	13 (68.4%)
Pregnancy failure	
Spontaneous early miscarriage	3 (15.8%)
Ectopic pregnancy	1 (5.3%)
Early pre-eclampsia (21 weeks)	1 (5.3%)
Pre-term with neonatal death	1 (5.3%)
Pre-eclampsia	7/15 (46.7%)
Gestational diabetes	2/15 (13.3%)
Induction of labor	14/15 (93.3%)
Serum creatinine 6 months postpartum (μmol/L) 1 patient with stage 4 CKD pre-pregnancy progressed to ESRD post-pregnancy	129 (66–400)
eGFR 6 months postpartum (ml/min)	43.0 (11.6–114.0)

Taux de succès: 86.7%

Après exclusion des fausses couches

Césarienne: 13/13

prématurité,

disproportion céphalopelvienne

Suivi multidisciplinaire:

maternité niveau 3,

équipe de néphrologie spécialisée

Servais et al, JIMD, 2022

Evolution du fœtus et de bébé

Live births	13 (68.4%)
Gestational age (weeks)	34 (24–37)
Birth weight (g)	2175 (620–3374)
Requirement for neonatal intensive care unit	5 (38.5%)
Mode of feeding	
Breast	2 (15.4%)
Bottle	11 (84.6%)
Age of infant at last follow-up (years)	3.9 (0.5–35.0)

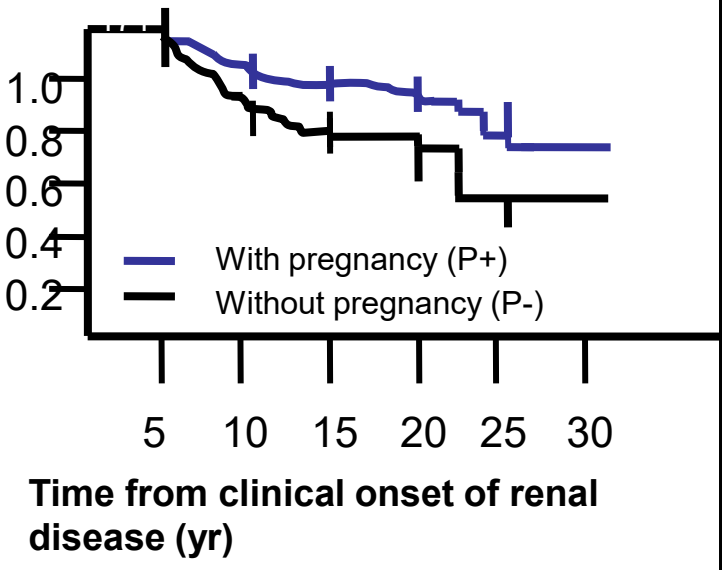
Servais et al, JIMD, 2022

Grossesse et maladie rénale

Fonction rénale « normale»

Impact de la grossesse sur le rein:

- Evolution de la fonction rénale similaire avec ou sans grossesse
- La grossesse ne modifie pas l'évolution de la fonction rénale, de la protéinurie ou de l'hypertension



Impact sur la grossesse:

- Pré-éclampsie: 8.5%
- Prématurité
- Petit poids de naissance
- Risque de décès périnatal

Jungers et al. Lancet, 1995; Limardo et al, AJKD, 2010; Liu et al, AJKD, 2014; Al Khalaf et al, AJOG, 2022

Grossesse et maladie rénale

Fonction rénale altérée

Impact de la grossesse sur le rein:

- Augmentation du risque de diminution du DFG si DFG<40 mL/min **ET** protéinurie > 1g/j

Impact sur la grossesse:

- Naissance prématurée
- Petit poids de naissance
- Pré-éclampsie
- Décès périnataux (DFG<40 et Pu>1)

Imbasciati et al, AJKD 2007

Grossesse et maladie rénale

- Si DFG avant grossesse> 60 mL/min:

  Bon pronostic maternel et fœtal

- Si DFG< 40 mL/min ET Pu > 1g/j:

  Mauvais pronostic maternel et fœtal

  Grossesse déconseillée

- Entre 40 et 60 mL/min:

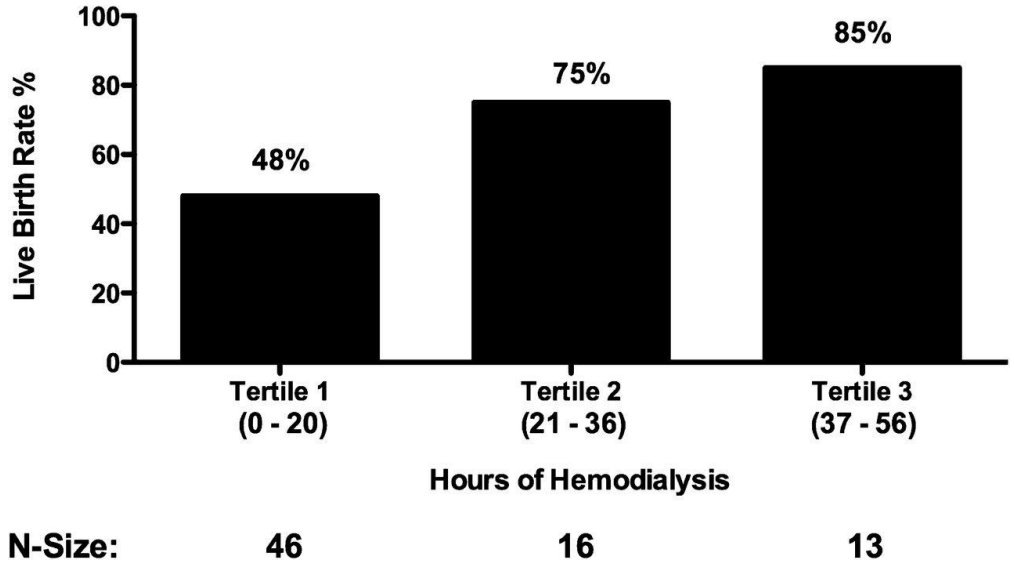
  Risque modéré, discussion au cas par cas

Grossesse et maladie rénale

- Information
- Planning
- Adaptation des médicaments
- PA< 135/85 mmHg, auto-mesure
- Correction de l’anémie
- Vitamine D
- Suivi multidisciplinaire
- Suivi dans des unités spécialisées: néphrologues, obstétriciens

Grossesse et dialyse

- Dialyse quotidienne: 6 jours/7
- Mère:
  - Anémie (EPO,fer) et HTA
  - Préeclampsie 19%
- Taux de succès: 80%
- Prématurité
- Petit poids de naissance



Piccoli, CJASN, 2010; Picccoli, NDT, 2015, Sahir, Nephrology, 2013; Hladunewich et al, JASN, 2014

Grossesse et transplantation rénale

- Grossesse planifiée>1 an après transplantation
  - Pas de rejet
  - Bonne fonction rénale (créatinine<130 µmol/l), pas de protéinurie
  - Adapter les traitements
- Fertilité similaire à la population générale
- Risque accru de:
  - HTA
  - Pre-éclampsie
  - Diabète gestationnel
  - Prématurité
  - Petit poids de naissance

McKay, Revue, CJASN 2008; Levidiotis et al, JASN, 2009;
Wyld, American Journal of Transplantation, 2013

Quel est le moment optimal pour planifier une grossesse?

- Si DFG>60 ml/min
- En dialyse: oui, mais dialyse quotidienne
- De préférence après greffe: attendre 1 an
- A planifier: adaptation des médicaments
- Suivi multidisciplinaire

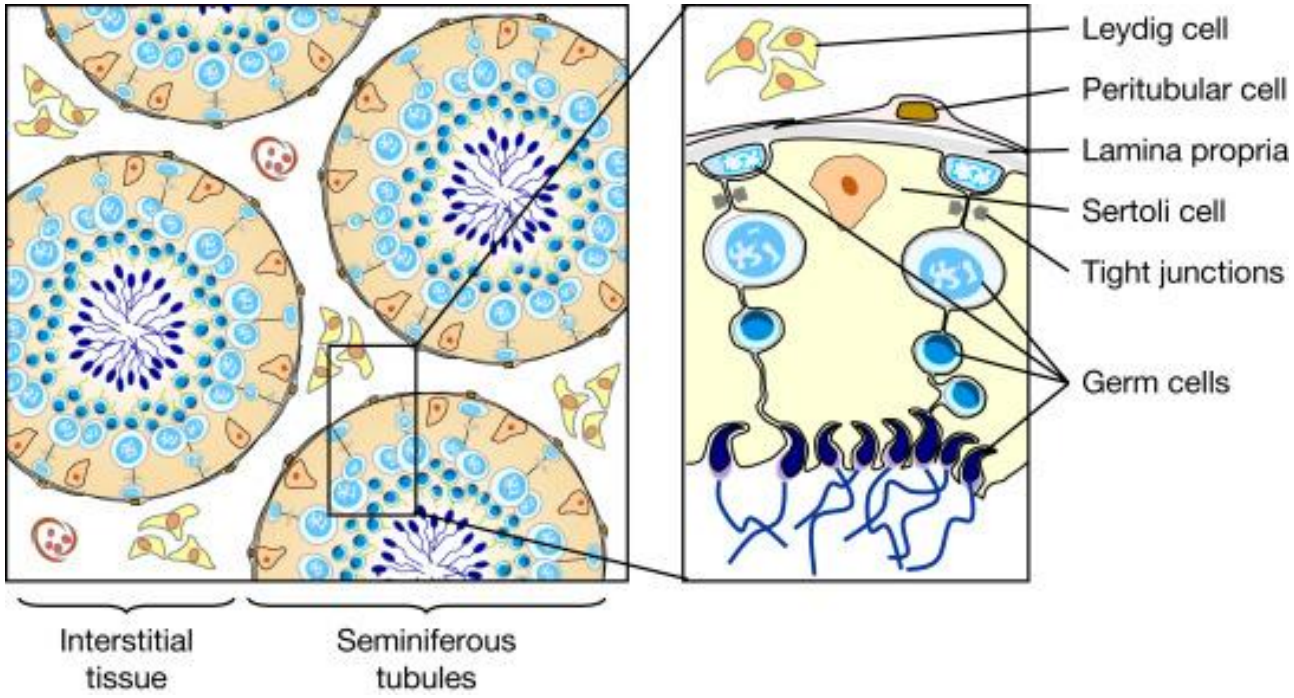
Fertilité masculine

- Diminution des hormones sexuelles: hypogonadisme primaire initialement décrit en 1993
  - Retard pubertaire
  - Taux abaissés de testosterone: dysfonction des cellules de Leydig
  - Diminution de l'inhibine B: dysfonction des cellules de Sertoli cell
  - Pas d'impact de la fonction rénale ou du traitement immunosuppresseur
- Fonction testiculaire endocrine compensée dans les études plus récentes
- Testostérone indiquée seulement chez des patients symptomatiques pour induire la puberté ou maintenir les caractères sexuels secondaires
  - Risque d'infertilité

Chik et al, Ann Int Med, 1993; Besouw et al, Fertil Steril, 2010;
Reda et al, JIMD, 2021; Rohayem, Hum Reprod, 2021

Fertilité masculine

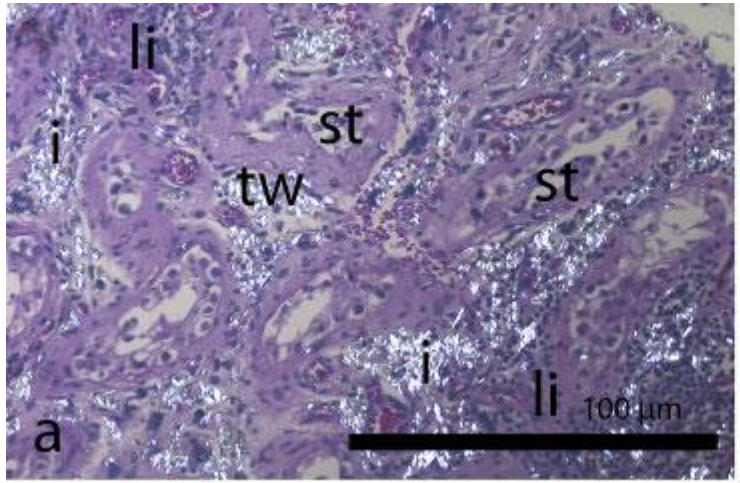
- Volume testiculaire normal chez les jeunes patients
- Peut diminuer progressivement
  - Associé à une surcharge lysosomale en cystine dans les cellules de Sertoli et de Leydig+ inflammation
  - Altération de la spermatogenèse

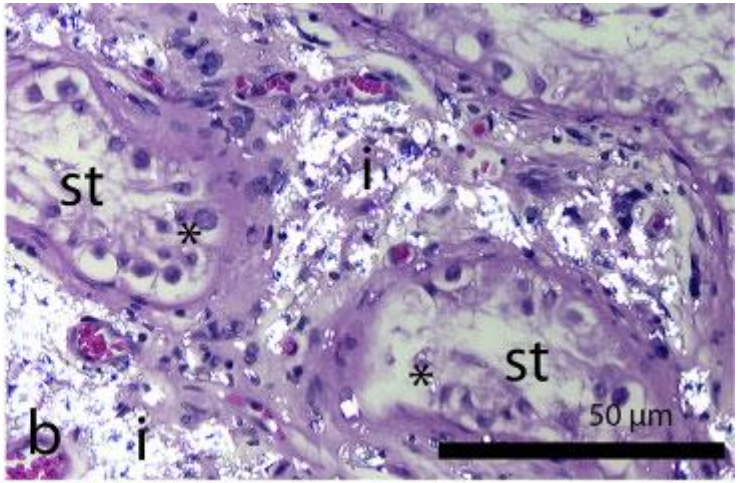


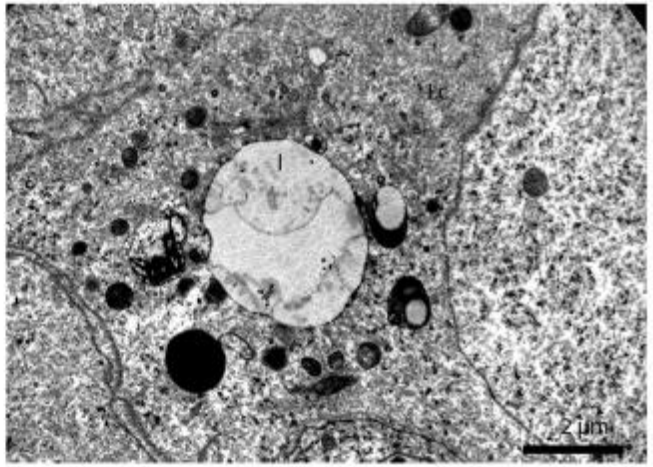
Reda et al, JIMD, 2021; Rohayem, Hum Reprod, 2021;

Jegou et al, Science direct, 2018

Fertilité masculine







Lysosomes (l) within Leydig cells (Lc) in the testicular interstitium

- Les études animales ont écarté un effet négatif de la cystéamine sur la fertilité
- Accumulation de cystine dans les testicules malgré un traitement régulier par cystéamine
- La cystéamine pourrait freiner l'altération testiculaire sans néanmoins la stopper complètement

Rohayem, Hum Reprod, 2021

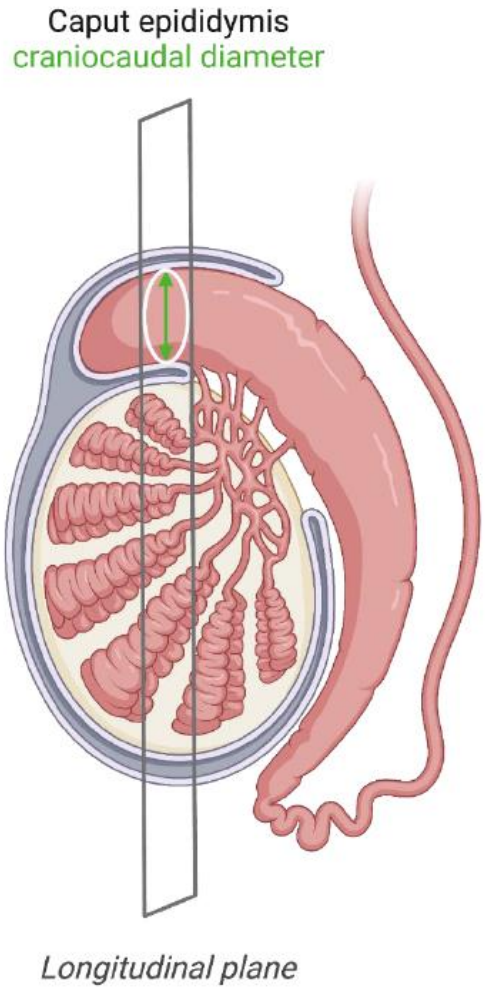
Fertilité masculine

Obstruction due à une dysfonction épididymaire

-Obstruction du système excrétoire

-Dilatation du rete testis testiculaire sur les échographies de 2/3 des patients

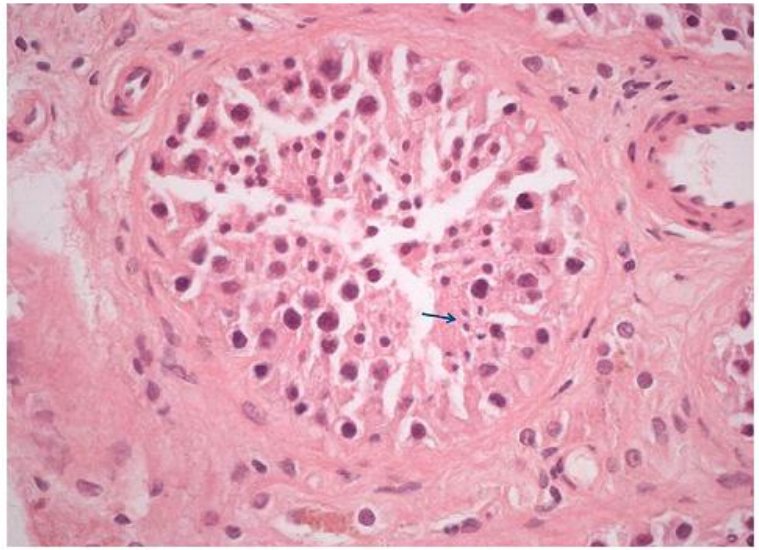
-Sans lien avec la sévérité de l'hypogonadisme primaire



Reda et al, JIMD, 2021; Rohayem, Hum Reprod, 2021

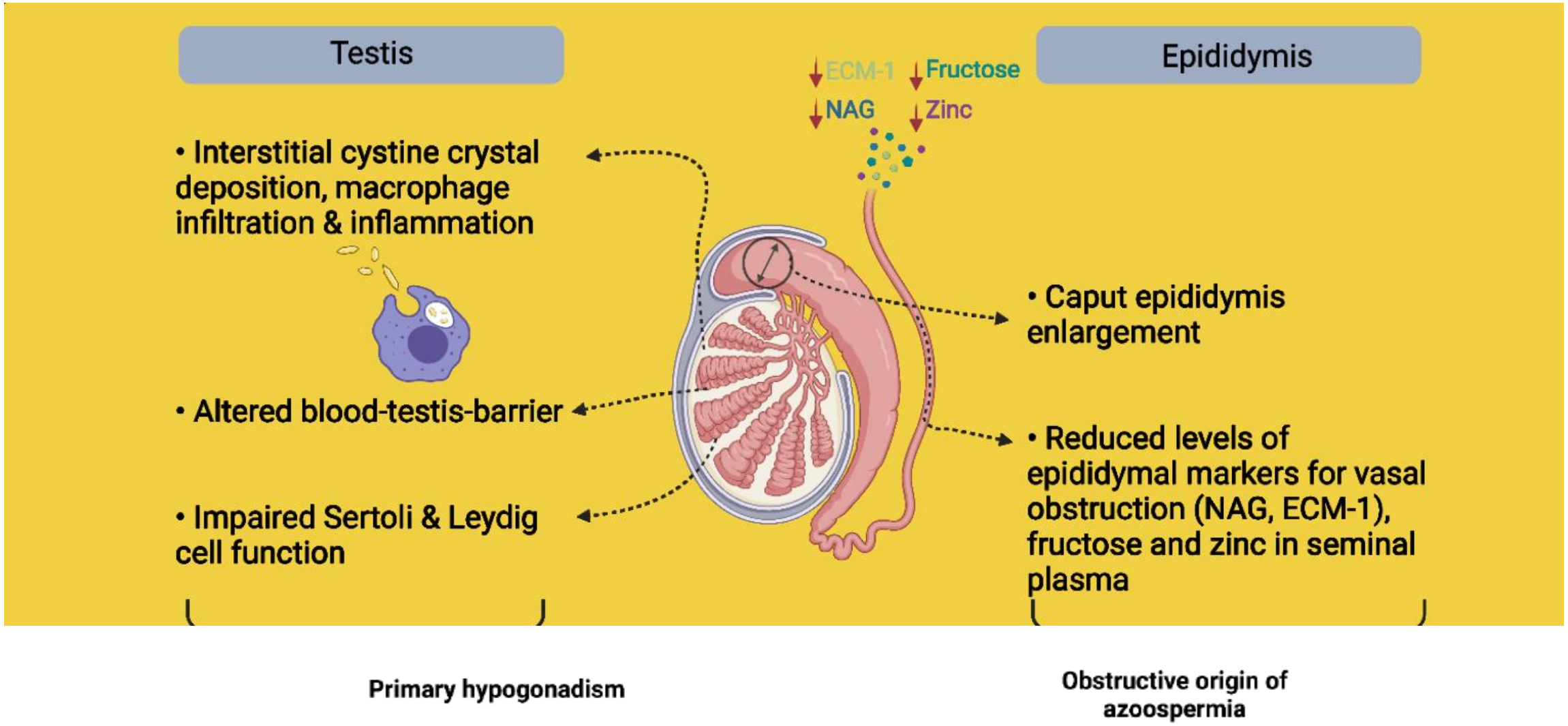
Spermatogenèse

- Azoospermie ou oligospermie chez la majorité des patients avec cystinose infantile
  - Même si les tests hormonaux sont normaux
  - Normozoospermie également rapportée
  - Pas de différence selon le type de mutation dans la forme infantile
  - Oligo or normozospermie rapportée dans la cystinose juvénile
- Spermatogenèse préservée dans le centre des testicules de certains patients



Fibrose sans dysplasie germinale et avec spermatogenèse suffisante

Chik et coll, Ann Int med, 1993; Besouw et coll, Fertil Steril, 2010; Rohayem at al, Hum Reprod, 2021; Roda et al, JIMD, 2021



Reda et al, Cells, 2021

Fertilité masculine

- Cryopréservation de sperme peut être une option après la puberté
  - Peut être utilisé pour des méthodes d'aide médicale à la procréation
- Chez les patients azoospermique, le sperme peut être prélevé de manière chirurgicale
- 1 conception réussi grâce à une méthode d'aide médicale à la reproduction
  - Aspiration épididymaire percutanée de sperme puis injection intracytoplasmic
  - Jumeaux bien portants!

Chik et coll, Ann Int med, 1993; Besouw et coll, Fertil Steril, 2010; Veys K et al, JIMD, 2017; Rohayem at al, Hum Reprod, 2021; Roda et al, JIMD, 2021

Conclusion: femmes

- Les grossesse doivent être planifiées
- Bon pronostic si DFG >60 ml/min et PU<1g/j
- En dialyse: dialyse quotidienne
- Après transplantation: attendre au moins 1 an
- Suivi multidisciplinaire
- Adaptation des traitements avant le grossesse
  - Arrêt de la cystéamine
- Risque accru de pré-éclampsie
  - Comme les autres patientes avec maladie rénale ou greffe

Conclusion: males

- Fertilité diminuée en raison d'un hypogonadisme et d'une azoospermie obstructive
- Possibilité de cryopréservation de sperme chez les jeunes patients
- Spermatogenèse préservée dans le centre des testicules: extraction par des moyens chirurgicaux
- Conception avec des techniques de procréation médicale assistée

ERKNet

Necker
ENFANTS MALADES
HÔPITAL UNIVERSITAIRE

RaDiCo
Rare Disease Cohorts

imagine
INSTITUT DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Merci pour votre attention!