

Faculté de Médecine
École de Sages-femmes

Diplôme d'État de Sage-femme
2017-2018

Mucoviscidose et grossesse : les conséquences materno- fœtales

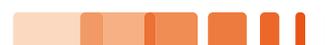
Revue de la littérature et étude de cas

Présenté et soutenu publiquement le 4 mai 2018
par

Solene Chevalier

Directeur : Dr. Perrine COSTE-MAZEAU, gynécologue obstétricien

Guidant : Mme Agnès BARAILLE, sage-femme enseignante à l'école de Limoges



Remerciements

Pour commencer, j'adresse mes remerciements au docteur P. Coste-Mazeau, gynécologue obstétricien et directrice de mon mémoire, pour m'avoir apporté ses connaissances et consacré de son temps aux diverses étapes de mon travail.

Je remercie également Mme M-N. Voiron pour m'avoir orientée au début de mon mémoire ainsi que Mme A. Baraille, ma guidante, pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

Je tiens à remercier Mme L. Derlich, masseur-kinésithérapeute, pour m'avoir chaleureusement accueillie dans ses locaux et permis d'étudier les dossiers des patientes du CRCM de Bordeaux.

Je souhaite remercier le docteur M. Dupuy-Grasset, pneumologue, ainsi que Mme I. Bourrat, sa secrétaire, pour m'avoir autorisé l'accès aux dossiers du CRCM de Limoges.

Je remercie Mr R. Peymirat pour m'avoir aidée dans mes recherches de documents lors de la réalisation de ma revue de la littérature ainsi que Mr F. Dalmay pour son aide lors de l'analyse statistique de mes résultats.

Enfin, je remercie tout particulièrement mes parents pour m'avoir soutenue et accompagnée tout au long de mes études.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Remerciements	2
Droits d'auteurs.....	3
Table des matières.....	4
Introduction.....	7
Première partie : Etude documentaire.....	8
1. Symptomatologie de la mucoviscidose	9
2. Dépistage	10
3. Traitements.....	10
4. Conséquences de la grossesse sur la maladie.....	11
5. Conséquences de la maladie sur la femme et son fœtus	11
6. Grossesse et transplantation	12
Deuxième partie : Protocole de recherche	13
1. Revue de la littérature	14
1.1. Bases de données.....	14
1.2. Mots clés.....	14
1.3. Ressources documentaires et humaines	14
1.4. Critères de sélections des études et articles	14
2. Etude observationnelle rétrospective	14
2.1. Type d'étude	14
2.2. La population.....	15
2.3. Nombre de sujets.....	15
2.4. Les variables	15
2.5. Méthode de collecte de données	15
2.6. Plan d'analyse.....	15
Troisième partie : Revue de la littérature.....	16
1. Evolution et conséquences du VEMS et de l'IMC pendant la grossesse et le post-partum	17
2. Taux de RCIU/PAG chez les fœtus de mères atteintes.....	20
3. Taux d'accouchement prématuré dans la population de patientes atteintes de mucoviscidose	20
4. Taux de césariennes	22
5. Conséquences d'une transplantation pulmonaire sur la grossesse	22
Quatrième partie : Analyse des résultats	24
1. Description de la population.....	25
2. Les traitements préalables ou instaurés.....	25
3. VEMS anté-conceptionnel et apparition de complications.....	26
3.1. Cas particulier de la patiente transplanté	26
3.2. Complications selon le VEMS hors transplantation	27
4. Influence de l'IMC	28
5. Modalités d'accouchement	28
6. L'enfant	28
Cinquième partie : Discussion.....	29



1. Points forts et limites.....	30
1.1. Points forts.....	30
1.2. Limites.....	30
2. Un VEMS > 70 % et un IMC > 18 garantissent-ils le bon déroulement de la grossesse ?.....	30
3. Les fœtus présentent-ils plus fréquemment un RCIU ?.....	31
4. La mucoviscidose est associée à une prématurité plus élevée.....	31
5. Le taux de césariennes est-il plus important ?.....	32
Conclusion	33
Références bibliographiques	34
Annexes.....	36
Annexe I. Classification des mutations	37
Annexe II. Médicaments de la mucoviscidose et leurs recommandations dans la grossesse	38
Annexe III. Etude de cas	39



Abréviations

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

BPCO : BronchoPneumopathie Chronique Obstructive

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

HSV : Herpès Simplex Virus

IMC : Indice de Masse Corporelle

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

TIR : Trypsine ImmunoRéactive

VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde



Introduction

La mucoviscidose est la maladie génétique autosomique récessive la plus fréquente en France. Elle touche autant les hommes que les femmes. Une personne sur 30 est hétérozygote, c'est-à-dire porteuse saine de la maladie. L'espérance de vie des personnes atteintes augmente chaque année. De 5 ans dans les années 1960, elle atteint aujourd'hui 47 ans. Cette nette amélioration permet aux femmes de se projeter plus facilement dans l'avenir et ainsi d'envisager une grossesse. Ainsi, une trentaine de femmes atteintes de la mucoviscidose débutent une grossesse chaque année en France. Les modifications physiologiques de la grossesse peuvent aggraver les symptômes de la maladie, notamment au niveau respiratoire. Réciproquement, la mucoviscidose peut avoir des conséquences sur le déroulement de la grossesse et le développement du fœtus. (1)



Première partie : Etude documentaire



La mucoviscidose, également appelée fibrose kystique du pancréas, touche 200 nouveaux cas par an en France. Cette maladie génétique est due à une mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) dont la conséquence est un dysfonctionnement des glandes exocrines qui se traduit par une sécrétion de mucus plus visqueux et plus abondant au niveau digestif, respiratoire et génital notamment (2). En fonction de la mutation (2 000 ont été décrites), la maladie sera plus ou moins sévère et les manifestations organiques différentes (3–5) (Annexe I).

1. Symptomatologie de la mucoviscidose

L'atteinte pulmonaire est la manifestation la plus fréquemment rencontrée. Elle va de la simple gêne respiratoire avec une toux chronique à l'insuffisance respiratoire ou encore la BPCO (BronchoPneumopathie Chronique Obstructive) (6).

Au niveau digestif, la mutation provoque un défaut d'absorption d'eau, de vitamines et de nutriments, ce qui explique les fréquentes dénutritions et carences vitaminiques visibles chez ces patientes. Un reflux gastro-œsophagien, des douleurs abdominales, des diarrhées ou des constipations peuvent être rencontrés (7). Le suc pancréatique, plus épais, s'accumule pour engendrer une pancréatite aiguë ou une insuffisance pancréatique. Cette dernière est à la fois exocrine (provoquant une diminution de la sécrétion d'enzymes pancréatiques) qu'endocrine (déclenchant parfois un diabète). La bile hépatique est également plus épaisse, le foie se dégrade alors par fibrose progressive (3,8,9).

Les glandes sudoripares possèdent également des canaux portant le gène muté. En cas de mucoviscidose, la transpiration a donc une concentration plus importante en sel (8).

Dans les sinus, le mucus est plus abondant et provoque des sinusites chroniques ainsi que des polypes.

La puberté est retardée chez les personnes atteintes de mucoviscidose. Pour les hommes, une stérilité est quasiment systématique du fait de l'obstruction des canaux déférents. Pour les femmes, la glaire cervicale est plus épaisse, ce qui altère la fertilité (1).



2. Dépistage

Le dépistage est réalisé dans différentes circonstances.

En post-natal, un prélèvement sanguin chez le nouveau-né est réalisé au 3^{ème} jour de vie. Il consiste à analyser le taux de TIR (Trypsine Immuno Réactive) qui est augmenté en cas d'obstruction des canaux pancréatiques. Si la TIR est élevée, une biologie moléculaire est également réalisée sur ce prélèvement pour étudier la présence des mutations du gène CFTR chez le nouveau-né.

Le test à la sueur (dosage du taux de sel dans la sueur) peut également être pratiqué devant des signes évocateurs durant l'enfance (difficultés respiratoires, non prise de poids..) (2).

Lorsqu'une femme atteinte de fibrose kystique souhaite une grossesse, la recherche des principales mutations de la mucoviscidose est proposée à son conjoint.

Un diagnostic anténatal (prélèvement de villosités chorales ou de liquide amniotique) est proposé devant des signes échographiques évocateurs d'atteinte fœtale ou si les deux parents sont porteurs de mutations (4,10).

3. Traitements

Aucun traitement, à ce jour, ne permet de guérir définitivement la maladie (11,12). La kinésithérapie permet d'extérioriser les sécrétions bronchiques et peut être pratiquée quotidiennement. Des traitements par aérosols, voire l'oxygénothérapie, permettent d'améliorer la capacité respiratoire. Des antibiotiques sont mis en place pour lutter contre l'infection (13). Au niveau nutritionnel, un régime hypercalorique et hyperprotidique est conseillé, accompagné d'une hydratation pouvant aller jusqu'à 3 litres d'eau par jour (8). La greffe pulmonaire est le recours ultime en cas d'insuffisance pulmonaire. Par la suite, un traitement à base d'immunosuppresseurs, d'antibiotiques et d'antifongiques est prescrit à vie.



4. Conséquences de la grossesse sur la maladie

Avant d'envisager une grossesse, il est préférable que les patientes atteintes de mucoviscidose s'entretiennent avec une équipe pluridisciplinaire. Les principales contre-indications sont : la dénutrition, l'insuffisance respiratoire sévère, le diabète déséquilibré, la transplantation pulmonaire récente (< 2 ans), l'hypertension artérielle pulmonaire (14).

Les modifications physiologiques de la grossesse peuvent aggraver les manifestations cardio-vasculaires (difficultés respiratoires majorées) et digestives de la patiente atteinte. Si le VEMS (Volume Expiratoire Maximal par Seconde) est supérieur à 70% et que l'IMC (Indice Masse Corporelle) est supérieur à 18, le pronostic de la grossesse est favorable. Ces deux paramètres sont évalués régulièrement au cours de la grossesse (15). Le VEMS sera contrôlé régulièrement par le pneumologue et la prise de poids est contrôlée tous les mois. La prise de poids minimale conseillée est de 10 kg afin de limiter les risques maternels et fœtaux.

5. Conséquences de la maladie sur la femme et son fœtus

Lorsqu'une femme atteinte de mucoviscidose est enceinte, elle présente un risque d'accouchement prématuré et de RCIU (Retard de Croissance Intra Utérin). Ce dernier est souvent causé par une prise de poids insuffisante, un VEMS < 70% ainsi qu'un diabète gestationnel ou antérieur à la grossesse (16).

Les traitements prescrits pour la maladie sont, pour la plupart, autorisés pendant la grossesse. La vitamine A ne doit toutefois pas excéder 10 000 UI/j et certains antibiotiques sont contre-indiqués (Annexe II) (16).

Au moment du travail et de l'accouchement, une oxygénothérapie peut être mise en place si les difficultés respiratoires sont trop importantes. Du point de vue obstétrical, une aide instrumentale ou une césarienne sont des pratiques plus fréquentes chez ces patientes (16). En effet, le risque de prématurité ainsi que les pathologies respiratoires diminuent la possibilité de réaliser un accouchement eutocique. Si une césarienne est réalisée, il faut veiller à ce que la patiente ait des antalgiques efficaces pour que les douleurs post-opératoires n'altèrent pas la respiration et le drainage bronchique (16,17).



Physiologiquement, tout au long d'une grossesse, les défenses immunitaires s'affaiblissent. Pour les patientes atteintes de mucoviscidose, le risque d'infection est alors majoré. Il faut le détecter rapidement pour mettre en place un traitement adapté et limiter les risques de complications.

6. Grossesse et transplantation

La grossesse chez une patiente transplantée pulmonaire est un cas particulier. Il est préférable d'attendre au minimum deux ans après une greffe pour envisager une grossesse. Les immunosuppresseurs sont poursuivis et il est même nécessaire d'augmenter la posologie à partir du deuxième trimestre. Ce traitement augmente les risques de développer une hypertension artérielle ou un diabète. Il augmente également le risque de RCIU ou de prématurité, déjà préexistants en dehors d'une greffe. Des problèmes infectieux chez les nouveau-nés sont à craindre en raison des thérapeutiques maternelles qui entraînent une immunodépression chez les enfants (11,13).

Chaque année, en France, environ 30 grossesses sont recensées chez les femmes atteintes de mucoviscidose. Mais que dit la littérature concernant les conséquences de la grossesse sur la mucoviscidose et réciproquement ? Qu'en est-il pour les patientes suivies aux CRCM (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose) de Limoges et Bordeaux ?

Les objectifs de cette étude étaient de réaliser une revue de la littérature concernant les conséquences de la grossesse sur la mucoviscidose et les conséquences materno-fœtales de la maladie. Nous avons comparé les conséquences réciproques à travers une étude observationnelle rétrospective de cas répertoriés entre 2010 et 2016 suivis aux CRCM de Bordeaux et de Limoges.



Deuxième partie : Protocole de recherche



1. Revue de la littérature

1.1. Bases de données

Les sources d'informations permettant de réaliser la revue de la littérature provenaient de Banques de données (Pubmed, Science direct, EM-consulte, CISMeF, BDSP), institutions (INSERM), SUDOC, MeSH.

1.2. Mots clés

Les mots clés ont été également utilisés en anglais : mucoviscidose, fibrose kystique, grossesse, accouchement, post-partum, césarienne, conséquences, prématurité, retard de croissance intra-utérin.

1.3. Ressources documentaires et humaines

Les principales ressources utilisées étaient des documents primaires (articles de revues, mémoires, thèses).

1.4. Critères de sélections des études et articles

Les documents étaient rédigés en français ou en anglais uniquement, publiés à partir de 2006, fiables et reconnus par des professionnels de santé. Les études descriptives sont les plus fréquentes dans nos recherches et seront donc retenues, bien qu'elles soient moins fiables que d'autres types d'études.

2. Etude observationnelle rétrospective

2.1. Type d'étude

Une étude observationnelle rétrospective a été réalisée, portant sur des patientes atteintes de mucoviscidose.



2.2. La population

La population était composée de femmes atteintes de mucoviscidose ayant accouché entre 2010 et 2016 en Nouvelle Aquitaine. Les femmes ont été suivies pour leur maladie au CRCM de l'Hôpital Le Cluzeau de Limoges ou au CRCM de l'hôpital Haut-Lévêque de Bordeaux. Le CRCM de Poitiers, fermé depuis 2014, n'a pu être inclus.

2.3. Nombre de sujets

Quinze grossesses ont été recensées (deux cas sur Limoges en 2015 et neuf sur Bordeaux entre 2010 et 2016, un cas sur Lesparre, un cas sur Bayonne en 2014, deux cas sur La Rochelle en 2013).

2.4. Les variables

Des variables qualitatives : mode d'accouchement, pathologies maternelles durant la grossesse, hospitalisation, AMP (Assistance Médicale à la Procréation) et quantitatives : VEMS, IMC/prise de poids, terme de l'accouchement, poids de naissance du nouveau-né ont été étudiées.

2.5. Méthode de collecte de données

Le logiciel FileMaker[®] a été utilisé pour étudier les dossiers obstétricaux de Limoges. Les données pneumologiques de ces femmes ont été recueillies à partir des dossiers papiers. Le même procédé a été utilisé pour les femmes de Bordeaux. Les données ont été collectées dans le logiciel Excel[®]

2.6. Plan d'analyse

Les résultats de notre étude ont été décrits puis comparés à ceux de la revue de la littérature (similitudes et discordances). Les taux de RCIU, de prématurité et de césariennes ont été comparés à la population générale. Les comparaisons de pourcentage ont été réalisées grâce au test du Khi-Deux avec un risque d'erreur $\alpha = 5 \%$ et $p < 0,05$.



Troisième partie : Revue de la littérature



Lorsqu'une grossesse débute chez une patiente atteinte de mucoviscidose, une surveillance accrue est préconisée tout au long de la grossesse. Des consultations en obstétrique et en pneumologie sont réalisées mensuellement pour évaluer l'état respiratoire et digestif de la patiente. L'objectif est d'apprécier l'évolution de la maladie et ainsi d'anticiper d'éventuelles conséquences sur la mère et/ou sur le fœtus.

1. Evolution et conséquences du VEMS et de l'IMC pendant la grossesse et le post-partum

Le VEMS et la prise de poids sont deux paramètres importants à surveiller régulièrement au cours de la grossesse.

E. Y. Cheng and al. (18) ont mené une étude rétrospective sur 24 patientes de janvier 1989 à mai 2004 à Seattle dont l'objectif était de voir si le VEMS et l'IMC pré-conceptionnels avaient eu une incidence sur l'évolution de la maladie pendant la grossesse. Le mode d'accouchement, le terme ainsi que le poids du nouveau-né étaient également pris en compte. L'étude décrivait qu'un VEMS < 50 % et un IMC < 20 en anté-conceptionnel étaient plus souvent associés à une hospitalisation ainsi qu'à des cures d'antibiotiques intraveineuses sans aggravation de la fonction pulmonaire. 25 % des patientes ont eu recours à une nutrition parentérale pendant leur grossesse, soit par perte de poids importante, soit par prise insuffisante. Une patiente présentant un VEMS à 37 % et un IMC à 17,7 anté conceptionnels est décédée dans le post-partum après une majoration importante des expectorations pulmonaires ainsi qu'une très faible prise de poids. Cette issue reste toutefois exceptionnelle.

N. Drioli, (19) à Lyon, a réalisé une étude observationnelle évaluant les besoins en informations des patientes atteintes de mucoviscidose tout au long de la grossesse et du post-partum. Différents paramètres ont été évalués tels que les antécédents médicaux et familiaux, le suivi médical instauré pendant la grossesse ainsi que l'évolution de la maladie et notamment les conséquences maternelles ou fœtales qui nous intéressaient pour notre étude. Six patientes suivies au CRCM de Montpellier et de Lyon Sud étaient concernées. Cette étude insistait sur l'importance de programmer une grossesse pour ces patientes.



Elle mettait en évidence, sans apporter de détail supplémentaire, que « les complications observées au cours de la grossesse étaient liées à l'état général de la mère avant la grossesse et aussi au suivi instauré pendant celle-ci. »

Une étude rétrospective descriptive réalisée au CHU de Brest (20) de 2003 à 2013 concernant cinq patientes suivies au CRCM avait pour objectifs de mettre en évidence les répercussions de la grossesse sur la mucoviscidose et de la maladie sur la grossesse. Trois des patientes avaient un IMC > 18 et un VEMS > 70 %. Elles n'ont eu aucun problème de prise de poids pendant la grossesse, ni de chute d'IMC dans le post-partum. Au niveau pneumologique, leur VEMS est resté stable tout au long de la grossesse ainsi que dans les mois qui ont suivi l'accouchement. Néanmoins, une d'elles a présenté une menace d'accouchement prématuré et a accouché à 34 SA + 5 j. Une quatrième dont l'IMC était à 16,6 et le VEMS à 62,6 % en anté-conceptionnel a eu une grossesse compliquée d'un RCIU et d'un accouchement prématuré à 32 SA. Son IMC à un an du post-partum a chuté à 14,2. La dernière patiente de l'étude avait un VEMS à 50,6 % et un IMC à 23,6 avant la grossesse. Elle a présenté une pré-éclampsie et son VEMS a chuté à 38 % dans le post-partum.

Cette étude décrivait que de manière générale de faibles valeurs de VEMS (< 70 %) et d'IMC (< 18) en anté-conceptionnel ont eu pour conséquences des complications autant obstétricales que respiratoires (détresse respiratoire, insuffisance pulmonaire), nutritionnelles (perte de poids, carences) et endocrinologiques. Toutefois l'une des patientes avec un VEMS > 70 % et un IMC > 18 a accouché prématurément à 34 SA + 5 j. La conclusion était que de telles conditions anté-conceptionnelles n'évitent pas toutes les complications. Néanmoins il n'est pas possible d'établir une liaison statistique entre la maladie de la patiente et l'accouchement prématuré compte tenu de la taille de la population concernée (5 patientes).

Les études qui suivent ont également évoqué le fait que la valeur de l'IMC et du VEMS sont prédictifs du bon déroulement de la grossesse sans pour autant rapporter les valeurs chiffrées.



Ainsi, Goddard et Bourke (21) ont publié une méta-analyse en 2009 dont les buts étaient de montrer l'effet de la mucoviscidose sur la grossesse et de comprendre l'importance des conseils pré-conceptionnels. L'une des études de cette méta-analyse avait comparé la survie sur 10 ans d'un groupe de patientes atteintes de mucoviscidose ayant eu une grossesse et un groupe de patientes atteintes n'ayant pas eu de grossesse. Il n'y avait pas eu de différence significative en termes de survie entre les deux groupes. Concernant le taux du VEMS, la méta-analyse concluait qu'un VEMS > 70 %, voir > 50 % en anté-conceptionnel assurait une certaine sécurité quant au bon déroulement de la grossesse. Certains auteurs nuançaient cette donnée en décrivant que la stabilité du VEMS était plus importante que sa valeur absolue. En effet, une grossesse a été décrite avec un VEMS stable et à 17 % : la patiente était toujours en bonne santé 8 mois après l'accouchement.

Patel et al, (22) aux USA, ont publié une étude cas témoin en 2015. L'objectif était de montrer la prévalence de grossesses chez les patientes atteintes de mucoviscidose entre 2000 et 2010 ainsi que les conséquences pendant la grossesse et l'accouchement en les comparant à des patientes non atteintes. 1119 patientes atteintes de mucoviscidose étaient comparées à 12 627 627 patientes non atteintes par la maladie. L'étude décrivait un nombre plus important de pneumonies, d'insuffisances respiratoires aigües et d'aide respiratoire par ventilation mécanique chez les patientes atteintes de mucoviscidose.

De plus, cette étude confirmait l'analyse précédente en montrant que lorsque le VEMS était > 70 % (parfois > 50 %), la maladie a moins de risque de se dégrader durant la grossesse.

Malgré de faibles effectifs de patientes malades, nous pouvons néanmoins entrevoir, à travers ces études, qu'il est primordial que le VEMS soit > 70 % et l'IMC > 18 pour limiter au maximum les complications maternelles et fœtales. En effet, plus le VEMS est proche de 100 %, meilleur est l'état de santé pulmonaire, ce qui est indispensable pour tolérer une grossesse. Il en est de même concernant le poids, qui prouve que la patiente a constitué des réserves indispensables pour elle et son fœtus. La mucoviscidose est connue pour engendrer des difficultés d'absorption d'aliments, notamment les vitamines et les graisses. La prise de poids pendant la grossesse est souvent faible chez ces femmes.

Le fait de contrôler ce facteur permet par la suite de prescrire éventuellement des compléments afin de pallier des carences et optimiser la croissance fœtale.

Si la grossesse engendre des complications de la maladie, quelles sont les conséquences de la maladie sur le fœtus et sur les conditions d'accouchement ?

2. Taux de RCIU/PAG chez les fœtus de mères atteintes

I. Durieu et D. Hubert (23), ont réalisé une revue de la littérature préalable à leur étude. Cette dernière avait pour but d'évaluer les pratiques des CRCM de France. En regroupant différentes données de la littérature, ils concluaient que « la proportion des naissances de petits poids est plus élevée [pour les grossesses de femmes atteintes de mucoviscidose] que dans la population générale ».

Trois études précédemment exposées (18–20) ont recensé respectivement 20 %, 37,5 % et 33 % de RCIU chez les fœtus de leurs patientes. La moyenne de ces trois études représentait 30,16 % de RCIU, ce qui était trois fois plus élevé que dans la population générale pour laquelle le taux moyen est d'environ 10 % (24).

E. Y. Cheng (18) a décrit que pour les patientes dont le VEMS était < 50 %, le poids du nouveau-né était inférieur à celui des patientes ayant un VEMS > 50 % (2,9 kg ± 0,4 versus 3,4 kg ± 0,8) à terme égal avec $p = 0,05$ objectivant une tendance à la significativité.

Ces données évoquent le fait que les fœtus de mères atteintes de mucoviscidose étaient plus à risque de RCIU ou de faible poids de naissance par rapport aux fœtus de mères non atteintes.

3. Taux d'accouchement prématuré dans la population de patientes atteintes de mucoviscidose

Plusieurs études ont mis en évidence un terme d'accouchement plus précoce pour les patientes atteintes de mucoviscidose.



Dans son mémoire de fin d'études en 2010, P. Martin (25) a décrit le cas de 5 patientes ayant accouché entre 2004 et 2009 au CHU de Nantes ainsi qu'au CH de Cholet. L'objectif était d'étudier l'association grossesse/mucoviscidose. Une patiente sur les cinq décrites a accouché prématurément à 36 SA + 1 j.

L. Lemonnier (26) a réalisé une étude rétrospective de 1992 à 2012 grâce au Registre français de la mucoviscidose sur 329 accouchements concernant 261 patientes (certaines ayant accouché plusieurs fois). Les objectifs étaient d'évaluer le taux d'AMP chez ces femmes, ainsi que le taux de prématurité, le poids et la taille des nouveau-nés de mère atteintes de mucoviscidose. Dans son étude, 22 % des patientes ont accouché prématurément. Ce taux présentait une différence significative ($p < 0,001$) comparé à celui de la population générale qui était de 7,4 % en 2010 (27).

D'autres études (20,22,28) ont également mis en évidence des taux de prématurité élevé puisqu'ils étaient respectivement de 40 %, 18,7 % et 24 %.

La méta analyse de Goddard (21) a retrouvé des taux allant de 8 % à 46 % au Royaume-Uni soit une moyenne de 25 %. La principale cause de prématurité dans ces études était la dégradation de l'état de santé maternel.

La moyenne d'accouchement prématuré de toutes ces études était de 25 %, soit environ 3,5 fois plus que dans la population générale française.

I. Durieu et D. Hubert (23), à travers leur revue de la littérature, évoquaient le fait que « le taux de prématurité est plus élevé que dans la population générale et très lié à la fonction pulmonaire ». Ceci nous conforte dans notre idée de début d'analyse. Si la fonction pulmonaire est altérée, des complications sont plus à craindre, notamment en termes de prématurité. De plus, l'étude cas-témoin de Patel (22) comparant 1119 patientes atteintes de mucoviscidose à 12 627 627 patientes non atteintes par la maladie mettait en évidence un Odds Ratio à 2,5 avec un $IC_{95\%} = [2,2 - 2,9]$. Le risque d'accouchement prématuré est significativement augmenté chez les patientes atteintes de mucoviscidose avec un facteur multipliant par 2,5 ce risque.



4. Taux de césariennes

Plusieurs de nos études décrites précédemment (18,20–22,25,26) ont évalué les taux de césariennes. Ils variaient de 19,7 % à 40 %. Toutes études confondues, les indications de césariennes étaient des stagnations de la dilation associées à des anomalies du rythme cardiaque fœtal, des décollements placentaires, des oligoamnios et des accouchements prématurés. D'autres indications moins caractéristiques de la maladie ont été retrouvées telles que des lésions à HSV (Herpès Simplex Virus) et des présentations du siège.

La moyenne était de 27,2 % contre 20 % dans la population générale. Cette augmentation peut être expliquée en partie par des difficultés respiratoires pendant le travail, par une limitation de la durée des efforts expulsifs ainsi que par l'éventuelle prématurité.

5. Conséquences d'une transplantation pulmonaire sur la grossesse

Khin M. Gyi et al (29) ont mené une étude rétrospective en 2006 afin de déterminer le devenir maternel, fœtal et les éventuelles conséquences de la grossesse sur le greffon. Ils ont décrit le cas de quatre patientes enceintes entre 1985 et 2003 qui avaient été précédemment transplantées. Deux des patientes de cette étude, avec un VEMS > 70 % en début de grossesse n'ont pas présenté de complication notable. Une des patientes avait un VEMS à 48 % en début de grossesse. Ce dernier a diminué peu à peu pour atteindre 15 % à trois ans du post-partum. Le VEMS de la quatrième patiente a chuté de 91 % en anté-conceptionnel à 15 % dans les deux ans du post-partum après un accouchement prématuré à 32 SA.

Cette étude a associé ces quatre patientes à six cas de la littérature. Sur les 10 cas réunis, trois patientes ont eu une infection pulmonaire pendant la grossesse. Quatre patientes sont décédées en moyenne dans les 26 mois suivant l'accouchement. La cause du décès était le rejet du greffon, trois patientes sur les quatre avaient eu des épisodes de rejet avant la grossesse. Elles n'ont pas respecté le délai recommandé de 2 ans entre la greffe ou un épisode de rejet et le début de la grossesse. L'une d'entre elles a eu cet épisode 5 mois avant le début de sa grossesse ; cette dernière s'est compliquée d'une thrombose veineuse profonde ainsi que d'une détresse respiratoire avant le décès dans le post-partum.

Concernant les nouveau-nés, neuf sur dix sont nés vivants. Cinq étaient prématurés et cinq avaient un faible poids de naissance (< 2 500 g). Nous n'avions pas d'information sur l'éventuel lien entre la prématurité et le faible poids.

Pour conclure, nous constatons que si le délai d'environ 2 ans après une greffe n'est pas respecté, les risques de rejet du greffon et de décès maternel sont importants. La transplantation augmente le risque de prématurité et de faible poids de naissance déjà plus élevés chez les patientes malades. Ceci est notamment dû à la malnutrition et à l'insuffisance respiratoire dans ces cas mais également aux traitements immunosuppresseurs.



Quatrième partie : Analyse des résultats



Synthèse des résultats descriptifs de la population étudiée

Nombre total de patientes	15	
Age moyen des patientes	29 ans	
Transplantation pulmonaire	1/15	6,60 %
Mutation chez le père	2/15	13,30 %
Grossesse spontanée	7/15	46,60 %
DPN réalisé	2/15	13,30 %
Primipare	10/15	66,60 %
Prise de poids moyenne	8,16 kg	
Mise en travail spontanée	9/11	81,80 %
Extrême prématurité (< 28SA)	1/15	6,60 %
Prématurité (> 34SA et < 37SA)	4/15	26,60 %
Accouchement à terme	10/15	66,60 %
Césarienne	5/15	33,30 %
Poids naissance moyen	2892 g	
Percentile moyen	43,88	

1. Description de la population

L'âge moyen des patientes était de 29 ans. Une seule a eu recours à une transplantation pulmonaire. Deux diagnostics prénataux ont été réalisés lorsque les pères étaient porteurs de mutations du gène CFTR. 46,60 % des grossesses étaient spontanées et 66,60 % des patientes étaient primipares. La prise de poids moyenne pendant la grossesse était de 8,16 kg.

2. Les traitements préalables ou instaurés

Les patientes, avant de débiter leur grossesse, possédaient des traitements plus ou moins complets afin d'améliorer leur qualité de vie. La majorité des traitements ont été conservés durant la grossesse. Il a été nécessaire d'augmenter les doses de certaines molécules en raison de l'augmentation du volume plasmatique. Certains antibiotiques ont dû être suspendus en début de grossesse ou remplacés par d'autres familles compatibles.

Dans notre étude, trois patientes n'étant pas traitées au long cours par antibiotiques en ont bénéficié durant la grossesse pour des infections pulmonaires. Deux patientes sous vitamine A avant la grossesse ont également suspendu leur traitement en raison de sa toxicité potentielle pour la mère et pour le fœtus si la dose est importante.

Trois patientes ont reçu des doses de corticothérapies lors de leur hospitalisation en raison d'une menace d'accouchement prématuré.

Un traitement par Tardyféron® B9 a été instauré pendant la grossesse ou le post-partum chez cinq patientes. Il n'était pas spécifique de la mucoviscidose mais était principalement dû aux carences physiologiques de la grossesse. Des compléments alimentaires, tels que fortimel®, ont été ajoutés pendant la grossesse ou le post-partum pour trois patientes.

Une insulinothérapie pour diabète gestationnel a été mise en place pour quatre patientes.

Des bronchodilatateurs ont été instaurés pour quatre patientes pendant leur grossesse pour améliorer leur qualité respiratoire lors d'épisodes d'infections pulmonaires ou de toux augmentées.

Une patiente a été traitée par immunosuppresseurs suite à sa transplantation pulmonaire. Les immunosuppresseurs doivent être obligatoirement conservés pendant la grossesse pour éviter au maximum le rejet. Cependant, ils majorent le risque de fausses couches et d'accouchement prématuré déjà présent chez les patientes atteintes non transplantées.

3. VEMS anté-conceptionnel et apparition de complications

3.1. Cas particulier de la patiente transplanté

Un cas est indépendant des autres car la patiente eu recours à une transplantation pulmonaire. Son VEMS (85 %) ainsi que son IMC (22,4) étaient satisfaisants avant la grossesse. Le VEMS est resté stable jusqu'à l'accouchement ainsi que dans le post-partum. Elle a perdu 3 kg pendant la grossesse mais son poids s'est stabilisé par la suite. Malgré des facteurs de bons pronostics en début de grossesse, cette dernière s'est compliquée d'une pré-éclampsie et d'un RCIU avec anomalies du rythme cardiaque fœtal et anomalies des dopplers (adiastolie ombilicale et vasodilatation cérébrale). Elle a été césarisée à 27 SA +2 j.

Le nouveau-né est décédé dans les jours qui ont suivi sa naissance d'une infection et des conséquences de sa prématurité.

Malgré le VEMS et l'IMC en anté-conceptionnel, les complications ont été graves de conséquences.

3.2. Complications selon le VEMS hors transplantation

Les VEMS de 4 patientes en anté-conceptionnel n'ont pas été réalisés ou non retrouvés dans les dossiers.

Six VEMS étaient supérieurs à 70 % avant la grossesse. Une patiente a eu une recrudescence d'expectorations ainsi qu'une hémoptysie. Une autre a présenté une surinfection virale au 4^{ème} mois et une menace d'accouchement prématuré à 34 SA + 2 j aboutissant à un accouchement à 35 SA. Une patiente a été hospitalisée pour surinfection virale au 3^{ème} mois. Une a eu une bronchite virale pendant la grossesse et une autre a accouché à 36 SA sans complication retrouvée. La dernière patiente n'a pas eu de complication.

Quatre VEMS étaient inférieurs à 70 %. Une de ces patientes a été hospitalisée pour une cure d'antibiotiques. Son VEMS a diminué pendant la grossesse, passant de 51 % à 43 % en raison d'une colonisation bactérienne. Elle a accouché à 36 SA + 4 j. Une autre a eu une infection bronchique. Une autre patiente a également présenté une infection bronchique pendant la grossesse et a reçu une cure d'antibiotiques à 2 mois. La dernière patiente a accouché à 36 SA + 3 j avec une augmentation des expectorations au 5^{ème} mois et une hémoptysie au 6^{ème} mois. Dans le post-partum, elle a été hospitalisée pendant 48h en soins intensifs associé à de la kinésithérapie quotidienne pour une insuffisance respiratoire.

Ainsi, quel que soit le VEMS anté-conceptionnel, plusieurs patientes ont eu des surinfections bronchiques, des augmentations du volume des crachats ainsi que des hémoptysies. Cependant, toutes les patientes avec un VEMS < 70 % ont présentées de telles complications contre quatre patientes sur les six avec un VEMS > 70 %. La seule complication

pulmonaire retrouvée dans le post-partum concernait également une patiente avec un VEMS < 70 % avant sa grossesse.

4. Influence de l'IMC

Toutes les patientes avaient des IMC compris entre 18 et 27,3, nous ne pouvons donc pas faire de lien entre un IMC < 18 en anté conceptionnel et l'apparition de complications.

5. Modalités d'accouchement

Cinq césariennes ont été réalisées. Les causes retenues étaient un accouchement prématuré, des anomalies du rythme cardiaque fœtal et des stagnations de la dilatation. Parmi les accouchements par la voie basse, un seul a été instrumental (ventouse).

6. L'enfant

Concernant les nouveau-nés, aucun n'était hypotrophe. Un seul avait un percentile à 10,03 soit à la limite de l'hypotrophie. Le poids de naissance moyen était de 2892 g et le percentile moyen était de 43,88.

Le pH est considéré comme normal lorsqu'il est supérieur à 7,15, en acidose lorsqu'il se situe entre 7 et 7,15 et en acidose sévère s'il est inférieur à 7.

Neuf nouveau-nés avaient un pH normal et un nouveau-né était en acidose à la suite d'une extraction par ventouse pour anomalies du rythme cardiaque fœtal. Aucun nouveau-né n'était en d'acidose sévère. Le pH n'a pas été retrouvé pour cinq nouveau-nés.

Pour les six dosages de lactates retrouvés, aucun n'était supérieur à 5 donc pathologique.

En étudiant les dossiers, onze Apgar ont été recensés chez les nouveau-nés. Tous ont été considérés comme satisfaisants à la naissance car aucun n'était inférieur à 7, à 5 minutes de vie.

Hormis l'enfant de la patiente transplantée né à 27 SA et décédé dans les suites de naissance, aucun nouveau-né n'a présenté de complication pouvant être en lien avec la pathologie.



Cinquième partie : Discussion



1. Points forts et limites

1.1. Points forts

L'association de la revue de la littérature à l'étude de cas nous a permis de réaliser une étude multicentrique. Par ce travail, nous avons pu recueillir davantage de données et ainsi comparer les différents résultats.

De plus, cette étude était innovante car elle n'a jamais été réalisée en Nouvelle-Aquitaine. La description des cas sur les 9 dernières années a permis de faire un descriptif et un bilan objectif du déroulement et des issues des grossesses de patientes atteintes de mucoviscidose.

1.2. Limites

Cependant, la littérature comprenait des études avec des effectifs disparates, les comparaisons n'ont alors pas toujours été fiables et significatives.

Notre étude de cas se constitue d'une population restreinte de 15 patientes et donc d'un manque de puissance pour établir des liens statistiques. De plus, certains des dossiers étaient incomplets et des données n'ont pas pu être collectées. L'accès à certains dossiers a également été difficile.

2. Un VEMS > 70 % et un IMC > 18 garantissent-ils le bon déroulement de la grossesse ?

La principale conclusion de la revue de la littérature est qu'un VEMS > 70 % (ou 50 %) et un IMC > 20 (ou 18) en anté-conceptionnel limitent le risque de complications pouvant apparaître pendant la grossesse et le post-partum sur le plan respiratoire, nutritionnel, endocrinologique et obstétrical.

Notre étude est en cohérence avec ces données. En effet, elle a mis en évidence que la valeur du VEMS > 70 % en anté-conceptionnel n'a pas empêché, pour 5 des 6 patientes concernées, l'apparition de complications aussi bien au niveau de la pathologie (infections bronchiques, hémoptysies, augmentation des expectorations) que de la grossesse (accouchement prématuré, RCIU). Cependant nous constatons que la seule patiente ayant

présenté des complications dans le post-partum avait un VEMS < 70 %. Ce faible effectif de 15 patientes nous empêche d'obtenir des résultats représentatifs.

Ainsi, notre hypothèse qui postulait qu'un VEMS > 70 % et un IMC > 18 évitaient à chaque patiente de présenter des pathologies pendant la grossesse et le post-partum n'est pas vérifiée. En effet, les seules valeurs du VEMS et de l'IMC ne peuvent pas suffire pour prévoir les complications de la grossesse. Sur le plan obstétrical, d'autres facteurs tels que l'âge, les antécédents, les conditions de travail, la fatigue... peuvent influencer et être des facteurs confondants.

En conclusion, nous pouvons retenir que les valeurs du VEMS et de l'IMC avant la grossesse permettront d'avoir une certaine sécurité au sujet des complications pouvant apparaître, mais ce ne sont pas les seuls facteurs à intervenir.

3. Les fœtus présentent-ils plus fréquemment un RCIU ?

Le taux de RCIU est de 10 % dans la population générale et de 30,2 % dans la revue de la littérature. Cette différence est significative avec un $p = 0,0027$.

Entre la population générale et l'étude de cas (respectivement 10 % et 6,6 %), la différence n'est pas significative avec un $p = 0,9999$ mais là encore notre étude manque de puissance.

Selon la littérature, nous pouvons tout de même conclure que le RCIU est plus fréquent chez les fœtus de patientes atteintes que chez les fœtus de patientes non atteintes.

4. La mucoviscidose est associée à une prématurité plus élevée

Nous retrouvons une différence significative entre le taux de prématurité dans la population générale (7 %) et celui de la revue de la littérature (25 %) ($p < 0,0001$). Entre le taux de la population générale et l'étude de cas, la différence est également significative (7 % versus 33,3 %) avec un $p = 0,0031$. Nos résultats sont en concordance avec ceux retrouvés.

Ils prouvent que les fœtus de patientes atteintes de mucoviscidose auront plus de risque de naître prématurément que les fœtus de patientes saines.



5. Le taux de césariennes est-il plus important ?

Concernant les césariennes réalisées, la différence est significative ($p < 0,001$) entre la population générale (20 %) et les résultats de la littérature (27,2 %). Entre la population générale et l'étude de cas (20 % versus 33,3 %), la différence n'est pas significative avec un $p = 0,2253$. Nous pouvons cependant observer que le pourcentage est plus élevé dans l'étude de cas, donc chez les patientes atteintes de mucoviscidose. Néanmoins, notre étude manque de puissance statistique en raison du faible effectif.

Nous pouvons tout de même conclure que les patientes atteintes de mucoviscidose dans nos recherches ont plus souvent eu une césarienne que les patientes non atteintes.



Conclusion

La revue de la littérature et l'étude régionale présentée illustrent les risques d'une grossesse en cas de mucoviscidose.

En anté-conceptionnel, un VEMS > 70 % et un IMC > 18 permettent d'avoir une relative sécurité quant au devenir de la grossesse et du post-partum. Cependant, ces valeurs seules ne garantissent pas l'absence totale de survenue de complications.

Ces complications peuvent être en lien avec la maladie, ou bien être d'origines obstétricales ou encore fœtales.

Les patientes peuvent présenter une augmentation des expectorations, des hémoptysies et des surinfections bronchiques pendant la grossesse.

Les fœtus ont trois fois plus de risque de développer un RCIU que ceux de la population générale (18–20,24).

Le recours à la césarienne est plus fréquent.

Les patientes qui ont bénéficié d'une transplantation pulmonaire avant la grossesse présentent davantage de complications; le traitement par immunosuppresseurs en est principalement la cause mais il ne peut être interrompu. En effet, le risque de rejet du greffon de la patiente au cours de la grossesse ou du post-partum n'est pas négligeable.

La surveillance des grossesses en cas de mucoviscidose doit donc être régulière et pluridisciplinaire, quels qu'aient été la prise en charge et/ou les traitements antérieurs; elle doit être réalisée dans une structure de soin adaptée à la prise en charge de ces grossesses pathologiques.

Cette étude pourrait s'étendre à tous les centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose pour obtenir des résultats plus représentatifs. En outre, il pourrait être intéressant d'étudier le devenir des patientes dans les années qui suivent leur accouchement, notamment du point de vue de l'évolution de la maladie à long terme.



Références bibliographiques

1. Dr Edenborough F. Fertilité et grossesse chez les femmes atteintes de fibrose kystique [Internet]. 2001 [cité 15 juill 2016]. Disponible sur: <http://vivreaveclafibrosekystique.com/nous-pouvons-vous-aider/conseils/sante/1382-2/>
2. Encyclopédie Orphanet Grand Public. La mucoviscidose [Internet]. 2006 [cité 14 juill 2016]. Disponible sur: www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Mucoviscidose-FRfrPub49v01.pdf
3. Ferec C. Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 14 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose>
4. Ferec C. La mucoviscidose du gène CFTR au conseil génétique. Collège National des Enseignants et Praticiens de Génétique Médicale; 2010 p. 3 à 5.
5. Fanen P, Asnain A. Mucoviscidose et gène CFTR [Internet]. Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology; 2016 [cité 15 juill 2016]. Disponible sur: <http://atlasgeneticsoncology.org/Educ/CisticFibFr.html>
6. Association vaincre la mucoviscidose. Infection et inflammation [Internet]. 2014 [cité 7 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.vaincrelamuco.org/face-la-mucoviscidose/la-recherche/thematiques-de-recherche/infection-et-inflammation>
7. Dray X, Hubert D, Munck A, Moreau J, Marteau P. Manifestations digestives de la mucoviscidose chez l'adulte. Décembre 2005;29(12):1279 à 1285.
8. Vantighem M-C, Moussaïd-Guennoun R, Perimenis P, Marcelli-Tourvieille S, Perez T, Wallaert B. Le diabète de la mucoviscidose chez l'adulte. sept 2005;66(4):347 à 354.
9. Lacaille F. Foie et mucoviscidose. Gastroenterol Clin Biol. 1997;21(8 et 9):607.
10. Eddlemen K. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. nov 2006;108(5):1067 à 1072.
11. Fondation du Souffle. Mucoviscidose [Internet]. 2015 [cité 13 juill 2016]. Disponible sur: <http://www.lesouffle.org/blog/vos-poumons/les-maladies/mucoviscidose/>
12. Pharmacien Giphar. Traitement de la mucoviscidose [Internet]. Comité éditorial Giphar; 2011 [cité 26 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.pharmacienghiphar.com/maladies/poumons-et-respiration/mucoviscidose/traitements-mucoviscidose>
13. Diot P, Vecellio-None L, Varaigne F, Marchand S, Lemarié E. Place de la rhDNase dans la Mucoviscidose. Rev Mal Respir. 20(2-C2):171 à 175.



14. Dr Vaysse C, Pr Lèguevaque P. Problèmes gynécologiques des patientes mucoviscidosiques : aspect pratique. 2012 p. 5-13.
15. Pascal. Comment se déroule la grossesse ? [Internet]. 2006 [cité 20 juin 2016]. Disponible sur: <http://lamucoviscidose.over-blog.com/article-4093423.html>
16. Durieu I. Prise en charge de la mucoviscidose pendant la grossesse. Rev Mal Respir. 2003;20(2):29 à 30.
17. Edenborough F-P, Borgo G. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2008;1, 6 à 11, 14 à 15.
18. Cheng E, Goss C. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. Journal of Cystic Fibrosis. Elsevier. 2006;85 à 91.
19. Drioli N. La grossesse au cours de la mucoviscidose : étude de cas. Rev Sage-Femme. 2007;6:174 à 180.
20. CHRU Brest. Grossesse et mucoviscidose : Etude retrospective descriptive : prise en charge de 5 patientes au CHU de Brest de janvier 2003 à décembre 2013. 2013 p. 5 à 9-11.
21. Goddard J, Bourke S. Review cystic fibrosis and pregnancy. The Obstetrician & Gynaecologist. 2009;19 à 24.
22. Patel E. Medical and obstetric complications among pregnant women with cystic fibrosis. Elsevier. 2015;1 à 9.
23. Durieu I, Hubert D. Grossesse et mucoviscidose. 2012 p. 4-10.
24. Epopé. Moins d'un quart des enfants porteurs d'un retard de croissance intra-utérin sont suspectés en anténatal [Internet]. 2015 [cité 13 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/moins-dun-quart-des-enfants-porteurs-dun-retard-de-croissance-intra-uterin-sont-suspectes-en-antenatal-517>
25. Martin P. Grossesse et Mucoviscidose. Nantes; 2010 p. 30 à 49.
26. Lemonnier L. Grossesse dans le registre francais de la mucoviscidose. Vaincre la mucoviscidose; 2012 p. 2-7 à 9.
27. INSERM. Prématurité Ces bébés qui arrivent trop tôt [Internet]. 2010 [cité 2 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/prematurite>
28. Budev M. Exacerbation of underlying pulmonary disease in pregnancy. 2005;33(10):4 à 5.
29. Gyi KM, Hodson M, Yacoub M. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: Case series and review. Elsevier. 2006;171 à 175.



Annexes

Annexe I. Classification des mutations.....	37
Annexe II. Médicaments de la mucoviscidose et leurs recommandations dans la grossesse	38
Annexe III. Etude de cas	38



Annexe I. Classification des mutations

Ces multitudes de mutations sont classées en 6 catégories :

- Classe 1 : mutation altérant la production de la protéine CFTR qui sera absente totalement ou partiellement
- Classe 2 : mutation modifiant la maturation de la protéine qui sera absente ou présente en petite quantité (ex : Phe508del)
- Classe 3 : mutation perturbant la régulation du canal chlore
- Classe 4 : mutation modifiant la conduction du canal chlore
- Classe 5 : mutation altérant la stabilité de l'ARNm
- Classe 6 : mutation perturbant la stabilité de la protéine mature

Les mutations des classes 5 et 6 ont des conséquences moins importantes sur la maladie que les autres classes.



Annexe II. Médicaments de la mucoviscidose et leurs recommandations dans la grossesse

Médicaments		Utilisation pendant la grossesse	Remarques
Classes	DCI		
Antibiotiques	Pénicilline, céphalosporines, azithromycine	Autorisés	
	Aminoglycosides (gentamicine, tobramycine)	Autorisés	Suivi des taux plasmatiques
	Inhalés : tobramycine, colistine, aztréonam	Autorisés	Absorption systémique basse
	Vancomycine	Avec prudence	Peu de données
	Quinolones	Proscrits	Dyscrasie cartilagineuse
	Triméthoprim-sulfaméthoxazole	Proscrits	Risque de malformations neurologiques et ictère du nouveau-né
	Tétracyclines	Proscrits	Anomalies de l'ostéogenèse et hypoplasie dentaire
	Carbapénèmes	Proscrits	Toxicité foetale (études animales)
Antidiabétiques	Insuline	Traitement de choix	
	Sulfonylurées	A éviter	Risque d'hypoglycémie néonatale
	Thiazolidinediones (par exemple : pioglitazone)	Proscrits	Toxicité foetale (études animales)
Autres	Substitution enzymes pancréatiques	Autorisée	
	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Autorisés	
	Vitamines liposolubles (A,D,E,K)	Autorisées	<ul style="list-style-type: none"> • A dose prophylactique • Vitamine A < 10000 IU/jour (risque de malformations neurologiques si surdosage)

Source : Rev Med Suisse 2013;2142-2149



Annexe III. Etude de cas

	Age	Lieu de la prise en charge	Transplantation pulmonaire	Statut de père	DPN
Patiente n°1	33	Limoges	Oui (pulmonaire bilatéral bilobaire en 08/2008)	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n°2	32	Limoges	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n°3	27	Bayonne	non	donnée non retrouvée	/
Patiente n°4	29	Bordeaux	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n°5	31	La Rochelle	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n°6	25	Bordeaux	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n°7	26	Bordeaux	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n°8	27	Bordeaux	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n°9	33	Bordeaux	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n°10	28	Bordeaux	non	mutation F508	oui
Patiente n° 11	30	Bordeaux	non	mutation F508	oui
Patiente n° 12	26	Lesparre	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n° 13	28	Lesparre	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n° 14	28	Bordeaux	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé
Patiente n° 15	32	Bordeaux	non	pas de mutation fréquente et rare identifiée	non réalisé

	Traitements avant grossesse	Traitements pendant grossesse	Traitements en post-partum
Patiente n°1	<ul style="list-style-type: none"> *prograf : 2,5 mg 1/0/1 *imurel : 100 mg/j *cortancyl : 5 mg/j *folate : 5 mg/j *inipomp : 40 mg/j *loxen : 50 mg : 2/j *créon : 25 000 4 à 10/j *toco : 500 mg/j *tardyféron : 80 mg/j *délursan : 250 mg : 4/j *uvedose : tous les 2 mois *bactrim : toutes les 3 semaines 	<ul style="list-style-type: none"> *prograf : 2,5 mg 1/0/1 *imurel : 100 mg/j *cortancyl : 5 mg/j *folate : 5 mg/j *inipomp : 40 mg/j *loxen 50mg : 2/j *trandate 200 : 2/j (au 7^{ème} mois) *créon : 25 000 : 4 à 10/j *toco : 500 mg/j *tardyféron interrompu en début de grossesse puis repris lors de l'hospitalisation *délursan : 250 mg : 4/j *uvedose tous les mois *levemir 7/0/0 + actrapid 6/6/6 *corticothérapie *spasfon : ALD *atarax : ALD *sulfate de magnésium avant la césarienne 	<ul style="list-style-type: none"> *prograf : 2,5 mg 1/0/1 *imurel : 100 mg/j *cortancyl : 5 mg/j *folates : 5 mg/j *inipomp : 40 mg/j *loxen : 50 mg 2/j (+ triatec) *créon : 25 000 4 à 10/j *toco : 500 mg/j *tardyféron : 80 mg/j *delursan : 250 mg : 4/j *uvedose tous les 2 mois *bactrim toutes les 3 semaines *lovenox 0,4 en PP immédiat
Patiente n°2	<ul style="list-style-type: none"> *mopral 20 mg : 2/j *créon 25 000 *uvedose *ventoline *tobi podhaler 4 gélules matin et soir en alternance 1 mois sur 2 avec colobreathe 1 gélule matin et soir 	<ul style="list-style-type: none"> *mopral 20 mg : 2/j *créon 25 000 *uvedose *lévémir 4/0/0 + novorapid 4/4/4 (arrêt au 2^{ème} trimestre) *amikacine pendant 5 mois *colimycine en nébulisations puis relais cayston 75 mg 3 nébulisations/j *fortimel : 3/j 	<ul style="list-style-type: none"> *mopral 20 mg : 2/j *créon 25 000 *fortimel 3/j *tardyféron B9 *tobi podhaler et colobreathe en alternance
Patiente n°3	<ul style="list-style-type: none"> *pulmozyme 1/j *kestin 10 mg/j 	<ul style="list-style-type: none"> *pulmozyme 1/j *kestin 10 mg/j *tardyféron B9 *ventoline *augmentin à plusieurs reprises lors d'encombrements *augmentin + exacyl lors de l'hémoptysie 	<ul style="list-style-type: none"> *pulmozyme 1/j *ventoline si besoin *zithromax 250 : 2cp lundi mercredi et vendredi sur une courte période

<p>Patiente n°4</p>	<ul style="list-style-type: none"> * créon 25 000 : 7/j * airomir : 2 bouffées ALD * QVAR : 2 bouffées 2x/j * colimycine 2MU : 1/j en alternance avec Tobi *mynocine 100 : 1/0/1 	<ul style="list-style-type: none"> * créon 25 000 : 7/j * airomir ALD *QVAR : 2 bouffées 2x/j *colimycine/tobi *vitamine B9 : 1/j * uvestérol 1/j * augmentin 1g 3x/j à plusieurs reprises pendant la grossesse * Bricanyl + pulmicort 2/j pdt 15j au 3^{ème} mois + compléments alimentaires * Azctam (4g 3/j) + Nebcine (500mg/j) pdt 15j au 5^{ème} mois *clamoxyll à 31SA * 2 cures de célestène à partir 33 SA + 2 j et adalate 3/j jusqu'à 35 SA * oroken la dernière semaine 	<ul style="list-style-type: none"> * créon 25 000 : 7/j * airomir ALD *QVAR : 2 bouffées 2x/j *colimycine/tobi * uvestérol 1/j * pulmozyme 1/j * tardyféron B9 2/j *compléments alimentaires *oligoéléments (AM)
<p>Patiente n°5</p>	<ul style="list-style-type: none"> * uvedose /mois * créon 25 000 : 8/j * airomir 2 bouffées/j * QVAR 2 bouffées matin et soir * Tobi 1 amp matin et soir * inexistum 20 : 1/j * toco 500 : 1/0/0 *pyostacine/mynocine *Rhumatologique : salasopyrine, plaquenil, biprofenid *V-fend 100 * colimycine + primalan * vitamine A 	<ul style="list-style-type: none"> * uvedose /mois * créon 25 000 : 8/j * airomir 2 bouffées/j * QVAR 2 bouffées matin et soir * Tobi 1 amp matin et soir * inexistum 20 : 1/j * toco 500 : 1/0/0 *pyostacine 500 : 2/0/2 pdt 1mois au 4^{ème} mois * fortimel max 1/j + fortimel extra 1/j suite à perte 4kg début grossesse *célestène 	<ul style="list-style-type: none"> * uvedose /mois * créon 25 000 : 8/j * airomir 2 bouffées/j * QVAR 2 bouffées matin et soir * tobi/coli * inexistum 20 : 1/j * toco 500 : 1/j * alternance pyostacine/mynocine (depuis 6 ans) * V-Fend 100 / 1/0/1 * parlodel
<p>Patiente n°6</p>	<ul style="list-style-type: none"> * QVAR 2 bouffées : 2/j *airomir : ALD *xyzall 	<ul style="list-style-type: none"> *QVAR 2 bouffées : 3/j *airomir : ALD * xyzall *uvedose du 6ème mois 	<ul style="list-style-type: none"> *QVAR 2 bouffées : 2/j * airomir : ALD *xyzall *Tardyféron B9 * lovenox 0,4 pdt 15 jours
<p>Patiente n°7</p>	<ul style="list-style-type: none"> *QVAR *airomir : ALD *xyzall 	<ul style="list-style-type: none"> *QVAR *airomir : ALD * xyzall (arrêt au cours de la grossesse) 	<ul style="list-style-type: none"> *QVAR *airomir : AMD *xyzall *lovenox 0,4 pdt 15 jours
<p>Patiente n°8</p>	<p>/</p>	<p>insulatard : 0/0/6</p>	<p>/</p>



Patiente n°9	<ul style="list-style-type: none"> *Ventoline 5 mg : 1 à 3/j * Seretide 500 : 2/j * Pulmozyne 1 aérosol/j ALD 	<ul style="list-style-type: none"> *Ventoline 5 mg : 1 à 3/j * Seretide 500 : 2/j * Pulmozyme 1 aérosol/j ALD * uvedose /mois *primpéran 10 mg : 3/j si vomissements *augmentin pendant 6j *insulatard 0/0/8 + novarapid 0/0/2 	<ul style="list-style-type: none"> *Ventoline 5 mg : 1 à 3/j * Seretide 500 : 2/j * Pulmozyme 1 aérosol/j ALD
Patiente n°10	/	* créon 25 000 : 8/j	*créon 25 000 : 8/j
Patiente n° 11	<ul style="list-style-type: none"> *créon 25 000 : 8/j *A313 : 1/j * toco 500 : 1/j 	<ul style="list-style-type: none"> * créon 25 000 : 8/j * uvedose /mois *TB9 : 1/j * amoxicilline au 1er trimestre * augmentin 3/j à 37 SA pour bronchite *ventoline si besoin 	<ul style="list-style-type: none"> * créon 25 000 : 8/j *A313 : 1/j * toco 500 : 1/j * uvedose /mois *ventoline si besoin
Patiente n° 12	<ul style="list-style-type: none"> * créon 25 000 : 4/j *QVAR : 2/0/2 *atarax si migraines * colimycine 2 MU/j 	<ul style="list-style-type: none"> * créon 25 000 : 4/j *QVAR : 2/0/2 	<ul style="list-style-type: none"> * créon 25 000 : 4/j *QVAR : 2/0/2 *atarax si migraines * colimycine 2 MU/j
Patiente n° 13	<ul style="list-style-type: none"> *créon 25 000 : 4/j *QVAR 2/0/2 * coli 2MU matin et soir * apranax pour migraine 	<ul style="list-style-type: none"> *créon 25 000 : 4/j *QVAR 2/0/2 * coli 2MU matin et soir *apranax pour migraine * progestatif jusqu'à 12SA 	<ul style="list-style-type: none"> *créon 25 000 : 4/j *QVAR 2/0/2 * coli 2MU matin et soir * apranax pour migraine A 8 mois du PP : QVAR 1 bouffées 2x/j
Patiente n° 14	/	*fortum + nebcine pendant 15j pour surinfection bronchique	<ul style="list-style-type: none"> * pyostacine 500 à 2 mois pendant 8 j * innohep pendant 6 sem *venofer à J1 pour Hb = 10
Patiente n° 15	<ul style="list-style-type: none"> * V-Fend 100 : 1/0/1 * zyrtec 10 : 1/j * pulmozyme : 1 amp/j * uvesterol/mois * bricanyl 1amp 3x/j *pyostacine 500 : 2/0/2 alterné /15j avec bactrim fort 1/0/1 * mopral 40 0/0/1 	<ul style="list-style-type: none"> * zyrtec 10 : 1/j *pulmozyme : 1 amp/j * uvesterol/mois * bricanyl 1amp 3x/j *cortancyl 7mg/j puis 5mg/j *zyrtec 1/j *QVAR : 2/2/2 * airomir : 2/2/2 *diffuK 1/j * tazocilline ceflox pdt 14j au 3^{ème} mois * augmentin au 5^{ème} mois 	<ul style="list-style-type: none"> * V-Fend 100 : 1/0/1 *zyrtec 10 : 1/j *cortancyl *pulmozyme 1 amp/j * uvedose *ventoline *symbicort * lovenox 0,4 pendant 15 j

	Gestité	Parité	Grossesse spontanée
Patiente n°1	1	1	FIV (3ème) = ICSI
Patiente n°2	1	1	FIV (gémellaire réduit à singleton à 11 SA + 2 j)
Patiente n°3	1	1	IIU
Patiente n°4	1	1	oui
Patiente n°5	1	1	IIU
Patiente n°6	1	1	oui
Patiente n°7	2	2	oui
Patiente n°8	1	1	IIU
Patiente n°9	4	2	IIU (gémellaire réduit à singleton à 6SA)
Patiente n°10	1	1	FIV (DPI)
Patiente n° 11	2	2	FIV (DPI)
Patiente n° 12	1	1	oui
Patiente n° 13	2	2	oui
Patiente n° 14	1	1	oui
Patiente n° 15	2	2	oui



	VEMS avant la grossesse	VEMS milieu de grossesse	VEMS à l'accouchement	VEMS en post-partum
Patiente n°1	85%	95% (6 ^{ème} mois)	94%	82% à 2 mois 87% à 16 mois
Patiente n°2	51%	43% (4 ^{ème} mois)	53%	55% à 2 mois 37% à 5 mois 41% à 8 mois
Patiente n°3	100%	/	/	78% à 4 mois 88% à 7 mois
Patiente n°4	/	91% (6 ^{ème} mois)	/	90% à 3 mois
Patiente n°5	87% amélioré à 92% après ventoline	/	/	90% à 5 mois
Patiente n°6	71%	/	/	/
Patiente n°7	/	/	/	74% à 7 mois
Patiente n°8	/	/	/	91% à 10 mois
Patiente n°9	85%	89% (5 ^{ème} mois)	89%	79% à 2 mois
Patiente n°10	/	95% (2 ^{ème} mois)	/	86% à 3 mois 92% à 16 mois
Patiente n° 11	92%	92% (4 ^{ème} mois)	/	79% à 4 mois
Patiente n° 12	66%	/	/	78%
Patiente n° 13	81%	72% (6 ^{ème} mois) 88% (8 ^{ème} mois)	/	77% à 2 mois
Patiente n° 14	60%	/	/	48% à 4 mois
Patiente n° 15	55%	49 % (5 ^{ème} mois)	42%	38% à 3 mois 31% à 6 mois



	IMC début grossesse	Prise de poids	IMC post-partum
Patiente n°1	22,4	moins 3,2 kg	21,15 en PP immédiat
Patiente n°2	19,7	2kg	20,45 en PP immédiat 16,9 à 17 mois
Patiente n°3	21,64	7kg	22 à 4 mois 21,23 à 7 mois
Patiente n°4	18,8	6kg après perte de poids de 4kg en début de grossesse	18,7 en PP 17,9 à 8 mois
Patiente n°5	19,8	10kg après perte de 4kg en début de grossesse	20,66 à 1 mois 19,8 à 5 mois
Patiente n°6	23,44	17	/
Patiente n°7	/	/	24,6 à 5 mois
Patiente n°8	/	/	/
Patiente n°9	20,7	13	23 à 2 mois
Patiente n°10	/	/	26,5 à 4 mois
Patiente n° 11	27,3	2	24,6 à 4 mois
Patiente n° 12	22,3	12	23 à 4 mois
Patiente n° 13	21,2	14	24,5 à 2 mois
Patiente n° 14	22,9	/	idem à 1 an
Patiente n° 15	22,9	10	23,7 à 2 mois 22,2 à 6 mois

	Complications obstétricales	Complications de la pathologie	Pathologies fœtales
Patiente n°1	PE surajoutée sévère à 25 SA + 3 j (protéinurie = 7 g/L avec HTA préexistante)	Diabète gestationnel sous insuline	*RCIU *adiastolie ombilicale avec vasodilatation cérébrale, inversion des rapports cérébro-placentaire *ARCF lors de l'hospitalisation
Patiente n°2	échec VME	*diabète mis sous insuline début grossesse *hospitalisation pour cure ATB IV à 9 SA + 6 j *colonisation pseudomonas aerginose et mycobactérie abscessus à 20 SA (cause de la diminution du VEMS à 43%) *blocage alimentaire	RAS
Patiente n°3	CU au 4 ^{ème} mois puis RAS	* 15 SA : toux + fièvre *expectorations vertes au 6 ^{ème} mois * hospitalisation pour hémoptysie à 35 SA	RAS
Patiente n°4	* diabète gestationnel sous régime * Modification du col à 31 SA --> hospitalisation * MAP modérée à 33 SA + 2 j --> hospitalisation (2 cures de célestène + adalate)	* augmentation du volume des crachats au 2 ^{ème} mois *toux augmentée au 7 ^{ème} mois	RAS
Patiente n°5	MAP à 34 SA + 2 j	surinfection virale au 4 ^{ème} mois	RAS
Patiente n°6	hydramnios	RAS	asymétrie des carrefours ventriculaires 26 SA (CMV négatif)



Patiente n°7	RAS	RAS	duplication urétérale gauche à 32 SA
Patiente n°8	diabète gestationnel sous insuline	RAS	RAS
Patiente n°9	diabète gestationnel sous insuline déséquilibré en fin de grossesse	hospitalisation pour surinfection virale à rhinovirus et coronavirus (crise d'asthme) au 3 ^{ème} mois	RAS
Patiente n°10	diabète gestationnel sous régime	RAS	RAS
Patiente n° 11	*décollement placentaire en début de grossesse *diabète gestationnel sous régime	bronchite virale	cassure du PA à 34 SA puis RAS
Patiente n° 12	RAS	ECBC : pneumocoque au 9 ^{ème} mois	RAS
Patiente n° 13	décollement placentaire en début de grossesse	RAS	RAS
Patiente n° 14	RAS	surinfection bronchique	RAS
Patiente n° 15	RAS	* augmentation des expectorations au 5 ^{ème} mois * hémoptysie au 6 ^{ème} mois	RAS



	Mise en travail	Terme d'accouchement	Mode accouchement	Anesthésie	Poids naissance	Percentile (audipog)
Patiente n°1	Césarienne avant le travail pour ARCF avec VCT = 2,7	27 SA + 2 j	césarienne	Rachianesthésie	835g	38,87
Patiente n°2	spontanée suite à la VME	36 SA + 4 j	voie basse (siège)	Péridurale	2250g	14
Patiente n°3	/	38 SA	voie basse	/	3110g	/
Patiente n°4	spontanée	37 SA	voie basse	aucune	2320g	10,03
Patiente n°5	spontanée	35 SA	voie basse	Péridurale	2650g	68,88
Patiente n°6	spontanée après RSM	40 SA + 3 j	césarienne pour stagnation dilatation à 9cm en OS	Péridurale	3480g	48,29
Patiente n°7	spontanée	41 SA	césarienne à dilatation complète pour non engagement avec quadruple circulaire serré	Péridurale	3430g	49,35
Patiente n°8	spontanée après RSM	39 SA + 6 j	voie basse	/	3130g	29,7
Patiente n°9	/	40 SA + 4 j	ventouse pour ARCF	Péridurale	3800g	85,27
Patiente n°10	spontanée	38 SA + 1 j	voie basse	Péridurale	3090g	43,95
Patiente n°11	spontanée	40 SA	voie basse	Péridurale	3340g	35,06

Patiente n° 12	/	39 SA	voie basse	/	2860g	/
Patiente n° 13	/	36 SA	voie basse	/	2870g	/
Patiente n° 14	déclenchement ocytocine après RSM > 24h	40 SA + 6 j	césarienne en urgence pour ARCF après échec de ventouse et spatule	/	3440g	44,48
Patiente n° 15	spontanée	36 SA + 3 j	césarienne pour ARCF avec non engagement en OS à dilatation complète	Rachianesthésie	2780g	58,49



	Sexe nouveau-né	Ph/lactates à la naissance	Apgar	Post-partum de la mère	Post-partum du nouveau-né
Patiente n°1	féminin	Ph = 7,18	3 7 7 10	Protéinurie persistante	Décès à la suite d'une infection à E. Coli et de la très grande prématurité
Patiente n°2	masculin	Ph = 7,3	10 10 10 10	RAS	RAS
Patiente n°3	/	/	/	Baby blues pendant 6 semaines	RAS
Patiente n°4	féminin	Ph = 7,43	10 10 10 10	RAS	RAS
Patiente n°5	masculin	/	/	RAS	RAS
Patiente n°6	masculin	Ph = 7,36 Lactates = 1,1	9 10 10 10	RAS	Surveillance périmètre crânien en post-partum et ETF + neuropédiatre à 4 mois
Patiente n°7	féminin	Ph = 7,29 Lactates = 1,34	9 10 10 10	RAS	RAS
Patiente n°8	masculin	/	9 10 10 10	RAS	RAS
Patiente n°9	féminin	Ph = 7,08 Lactates = 3,2	7 9 10 10	RAS	RAS
Patiente n°10	masculin	Ph = 7,27 Lactates = 3,4	5 10 10 10	RAS	RAS



Patiente n° 11	masculin	Ph = 7,38 Lactates = 2,79	10 10 10 10	RAS	RAS
Patiente n° 12	/	/	/	/	/
Patiente n° 13	/	/	/	/	/
Patiente n° 14	masculin	Ph = 7,19	4 5 9 10	cure venofer à J1 (Hb = 10 g/dl) ATB à 2 mois car ECBC positif	céphalématome + plaie cuir chevelu
Patiente n° 15	masculin	Ph= 7,25 Lactates = 3,34	6 8 10 10	hospitalisation 48h en soin intensif avec kiné quotidien	RAS



Mucoviscidose et grossesse : les conséquences materno-fœtales
Revue de la littérature et étude de cas

52 pages.

Mémoire de fin d'étude – Ecole de Sages-femmes de Limoges – 2017/2018

RESUME :

Une grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose reste peu fréquente en France. Un équilibre au niveau respiratoire et nutritionnel avant la grossesse est nécessaire pour que celle-ci se déroule au mieux.

Une revue de la littérature et une étude des 15 cas régionaux ont permis d'illustrer les complications obstétricales possibles, les RCIU, les accouchements prématurés et les césariennes sont plus fréquents que dans la population générale, ainsi que les complications de la maladie, notamment les surinfections bronchiques.

Les patientes transplantées pulmonaires sont d'autant plus à risque de complications.

MOTS-CLES : grossesse, mucoviscidose, complications

