

UNIVERSITE DE NANTES
UFR DE MEDECINE
ECOLE DE SAGES-FEMMES
Diplôme d'état de Sage-femme

Grossesse et Mucoviscidose

A propos de cinq cas et revue de la littérature

Pauline MARTIN

21/12/1986

Directeur de mémoire : Dr DANNER Isabelle

Année universitaire 2009-2010

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Introduction.....	1
Première partie : Généralités.....	2
I. Mucoviscidose.....	2
1) Généralités.....	2
1.1) Historique.....	2
1.2) Epidémiologie.....	3
2) Génétique.....	3
2.1) Le gène responsable de la mucoviscidose.....	3
2.2) Les mutations.....	3
3) Physiopathologie.....	3
4) Description clinique et Examens complémentaires.....	6
4.1) Manifestations respiratoires.....	6
4.1.1) Examens complémentaires.....	6
4.1.2) Complications.....	6
4.2) Manifestations digestives et nutritionnelles.....	7
4.2.1) Atteinte pancréatique.....	7
4.2.2) Atteintes intestinales.....	8
4.2.3) Autres atteintes de la sphère digestive.....	8
4.2.4) Atteintes hépatobiliaires.....	9
4.2.5) Examens complémentaires.....	9
4.3) Atteintes de la sphère génitale.....	9
4.3.1) Chez l'homme.....	9
4.3.2) Chez la femme.....	10
4.4) Autres formes cliniques.....	10
5) Dépistage et diagnostic.....	11

5.1) Dépistage anténatal.....	11
5.2) Dépistage néonatal.....	12
5.3) Dépistage chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent.....	13
6) Prise en charge et Traitement.....	13
6.1) Prise en charge respiratoire.....	13
6.2) Prise en charge nutritionnelle et digestive.....	15
6.3) Prévention.....	16
II. Grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose.....	17
1) Fertilité et contraception.....	17
1.1) Physiopathologie.....	17
1.2) Contraception.....	18
1.3) Infertilité prouvée.....	18
2) Grossesse.....	19
2.1) Retentissement de la grossesse sur la mucoviscidose.....	19
2.1.1) Changements physiologiques liés à la grossesse....	19
2.1.2) Conséquences de la grossesse sur la maladie.....	19
2.2) Retentissement de la mucoviscidose sur la grossesse.....	21
2.2.1) Sur le plan nutritionnel et digestif.....	21
2.2.2) Sur le plan obstétrical.....	21
2.3) Impact psychologique d'une grossesse.....	23
2.4) Contexte de l'interruption médicale de grossesse.....	23
2.4.1) Indications médicales.....	23
2.4.1.1) Indications maternelles.....	23
2.4.1.2) Indications fœtales.....	23
2.4.2) Indications psychosociales.....	23
2.4.3) Impact psychologique.....	24
Deuxième partie : Etude.....	25

I. Objectifs et Méthodes.....	25
II. Recueil des données.....	25
III. Résultats.....	36
Troisième partie : Discussion.....	45
I. Comparaison des résultats de l'étude aux données de la littérature.....	45
1) Contraception.....	45
2) Fertilité.....	45
3) Retentissement de la grossesse sur la mucoviscidose.....	46
4) Retentissement de la mucoviscidose sur la grossesse.....	48
5) Accouchement	49
6) Issues néonatales et Allaitement maternel.....	51
7) Post-partum.....	52
8) Suivi obstétrical de ces grossesses.....	52
II. Rôle de la sage-femme.....	53
Conclusion	58

Bibliographie

Annexes

- Le bilan annuel effectué dans le cadre du suivi de la mucoviscidose
- Traitements retrouvés dans notre étude
- La kinésithérapie respiratoire

Liste des abréviations

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

VEMS : Volume Expiratoire Maximum Seconde

ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats

EFR : Epreuves Fonctionnelles Respiratoires

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie Orale

SOID : Syndrome d'Occlusion Intestinale Distale

RGO : reflux gastro-œsophagiens

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

CCNE : Comité Consultatif National d'Ethique

CRCM : Centre de Ressource et de Compétence pour la Mucoviscidose

Voie IV : Intra-Veineuse

FIV ICSI : Fécondation In Vitro par micro-injection de spermatozoïdes

IAD/IAC : Insémination Avec sperme de Donneur/Conjoint

IMC : Indice de Masse Corporelle

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

PO : par Voie Orale

SIG : Suivi Intensif de Grossesse

SFAD : Sage-femme à Domicile

ADO : Antidiabétiques Oraux

SDC : Suites De Couches

AVB : Accouchement Voie Basse

APD : Analgésie Péridurale

EE : Efforts Expulsifs

AM : Allaitement Maternel

AA :Allaitement Artificiel

Introduction

La mucoviscidose est la maladie génétique de pronostic sévère la plus fréquente dans la population caucasienne.

Il s'agit d'une pathologie touchant de nombreux organes et dont les principales manifestations sont nutritionnelles et respiratoires.

L'amélioration de sa prise en charge a permis une augmentation considérable de l'espérance de vie, entraînant ainsi un désir croissant de parentalité pour ces patients adultes.

L'association entre cette pathologie et la grossesse est souvent méconnue des sages-femmes et obstétriciens et amène un certain nombre de questions : La mucoviscidose contre-indique t-elle la grossesse ? La grossesse n'est-elle pas néfaste pour l'évolution de la maladie ? Quelles sont les complications pouvant survenir ? Existe-t-il une prise en charge spécifique à adapter ?

C'est pour tenter de répondre à toutes ces questions que nous développerons ici dans un premier temps quelques notions concernant cette maladie, puis nous présenterons une étude descriptive chez cinq patientes atteintes de mucoviscidose dont le déroulement de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum ont été analysés de même que leur évolution sur le plan nutritionnel et respiratoire. La dernière partie de ce travail nous permettra de comparer les résultats de ces observations avec les données de la littérature et enfin nous évoquerons la place de la sage-femme au sein de cette prise en charge.

Première partie : Généralités

I. Mucoviscidose

1) Généralités

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques létales dans la population caucasienne ; d'évolution chronique et progressive, elle se transmet simultanément par les deux parents (transmission autosomique récessive) et s'exprime le plus souvent dès la petite enfance.

Il s'agit d'une exocrinopathie généralisée qui touche les glandes séreuses, sont donc concernés l'appareil respiratoire, le tube digestif et ses annexes, mais aussi les glandes sudoripares et le tractus génital.

La forme clinique la plus retrouvée associe des troubles respiratoires, digestifs mais aussi des troubles de la croissance staturo-pondérale qui peuvent potentiellement évoluer vers un phénomène de dénutrition.

1.1) Historique [34]

1936 : première description de la maladie par Fanconi qui décrit une fibrose kystique du pancréas et une broncheectasie.

1943 : le terme « mucoviscidose » utilisé pour la première fois par Sidney Farber.

1945 : la transmission de la maladie de façon héréditaire est suggérée par Dorothy Andersen.

1959 : aide au diagnostic par le test de la sueur découvert par Gibson et Cocke.

1962 : amélioration de la survie grâce à l'antibiothérapie anti-staphylococcique par Lawson.

1978 : Kraemer met en évidence le lien entre bon état nutritionnel et meilleur pronostic.

1983 : possibilité d'un dépistage anténatal grâce à Quinton.

1984 : 1^{ère} greffe cœur-poumon.

1985 : localisation du gène responsable de la maladie sur le chromosome 7 par Tsui.

1989 : séquençage du gène CFTR par l'équipe de Lap-Chi Tsui, Collins et Riordan

1990 : avènement des centres de prise en charge spécialisés.

2002 : dépistage néonatal systématique.

1.2) Epidémiologie [25,27]

La mucoviscidose correspond à la plus fréquente des maladies génétiques graves puisqu'elle touche 1/2500 naissances en Europe et en Amérique du Nord. L'incidence des hétérozygotes, porteurs sains de la maladie, est de 1/25 soit 4 % de la population générale occidentale.

Grâce à l'amélioration de la prise en charge de ces patients, l'espérance de vie a atteint 42.4 ans en 2004, soit une augmentation de plus de 10 ans depuis 1995. Ainsi, aujourd'hui près de 40% des patients atteignent l'âge adulte parmi les 6000 malades que l'on recense en France.

Il faut savoir que cette maladie touche exclusivement les personnes de couleur blanche, rarement la population noire et exceptionnellement les asiatiques.

Le sex-ratio est proche de 1, même si le plus souvent, l'atteinte va être plus sévère chez les femmes sans qu'il existe d'explication à cela.

2) Génétique [25,30,34]

2.1) Le gène responsable de la mucoviscidose

Il s'agit du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) qui se situe sur le bras long du chromosome 7, il est constitué de 27 exons répartis sur 25000 paires de bases qui codent la chaîne des 1480 acides aminés constituant la protéine CFTR.

Cette protéine possède une fonction essentielle pour l'organisme puisqu'elle permet l'hydratation des sécrétions, nous reviendrons sur ses caractéristiques qui permettent de comprendre toutes les atteintes retrouvées par la suite.

2.2) Les mutations

En 2007, on démontre plus de 1500 mutations sur le gène responsable de la mucoviscidose. Elles sont regroupées en six classes en fonction des conséquences fonctionnelles qu'elles sont susceptibles d'occasionner :

- Classe 1 : mutation altérant la production de la protéine
- Classe 2 : mutation perturbant la maturation cellulaire de la protéine
- Classe 3 : mutation perturbant la régulation du canal chlorure
- Classe 4 : mutation altérant la conduction du canal chlorure
- Classe 5 : mutation altérant la stabilité de l'ARN messager CFTR
- Classe 6 : mutation altérant la stabilité de la protéine mature

Les classes 1 et 2 correspondent aux mutations les plus graves car elles ne confèrent aucune fonctionnalité à la protéine CFTR.

La mutation la plus connue reste la mutation deltaF508, que l'on retrouve dans 2/3 des cas. Elle correspond à une délétion de trois nucléotides au niveau du 10^{ème} exon du gène, aboutissant à l'élimination d'un acide aminé (la phénylalanine) en position 508.

Seules quatre autres mutations, hormis deltaf508, représentent plus de 1% des cas :

Nom de la mutation	Fréquence	Nom de la mutation	Fréquence
DeltaF508	66%	R553X	0.7%
G542X	2.4%	621+1G	0.7%
G551D	1.6%	1717-1G	0.6%
N1303K	1.3%	R117H	0.3%
W1282X	1.2%	R1162X	0.33%

Les autres mutations sont rares voire exceptionnelles et ne sont retrouvées qu'au sein d'une seule et même famille.

Cette variabilité génotypique explique la très grande diversité phénotypique de la maladie avec dans certains cas des formes pauci symptomatiques voire asymptomatiques de diagnostic tardif pour lesquelles on peut parler de « maladies du gène CFTR ».

On rappelle que la transmission se fait sur le mode autosomique récessif, les différents génotypes retrouvés sont donc :

Paires de mutations	Fréquence
DeltaF508-DeltaF508 (homozygote)	50%
DeltaF508-autre mutation (hétérozygote composite)	40%
Autre mutation-autre mutation	10%

3) Physiopathologie [25,27]

Cette protéine membranaire, lorsqu'elle n'est pas touchée par ces mutations, se comporte comme un canal ionique laissant passer l'ion chlorure contre un gradient électrochimique.

Outre cette fonction, elle régule également d'autres canaux comme le canal chlore à rectification sortante, le canal sodium épithélial et le canal potassium à rectification entrante.

Elle va permettre également le transport d'ATP, la modulation des phénomènes d'exocytose et d'endocytose ainsi que la régulation du Ph des organelles intracellulaires. Elle agit donc en tant que protéine multifonctionnelle.

La protéine CFTR se situe au pôle apical des cellules des épithéliums sécrétoires de plusieurs organes : poumon, pancréas, glandes sudoripares, intestin proximal, glandes salivaires, vésicule biliaire et tractus génital. Ce qui explique les différentes manifestations cliniques que nous verrons par la suite.

Lorsqu'une mutation affecte le gène codant pour cette protéine, le défaut de synthèse de celle-ci entraîne un déficit du chlore extracellulaire et donc un défaut d'hydratation du mucus. S'ensuit une hyperviscosité des sécrétions liée à une réabsorption majeure de l'eau, secondaire à la rétention cellulaire de l'ion chlorure.

Si l'on prend l'exemple des poumons : on y trouve la production d'un mucus épais, difficile à évacuer. Ceci va altérer les battements ciliaires, favoriser la pullulation microbienne et enfin induire une dilatation des bronches.

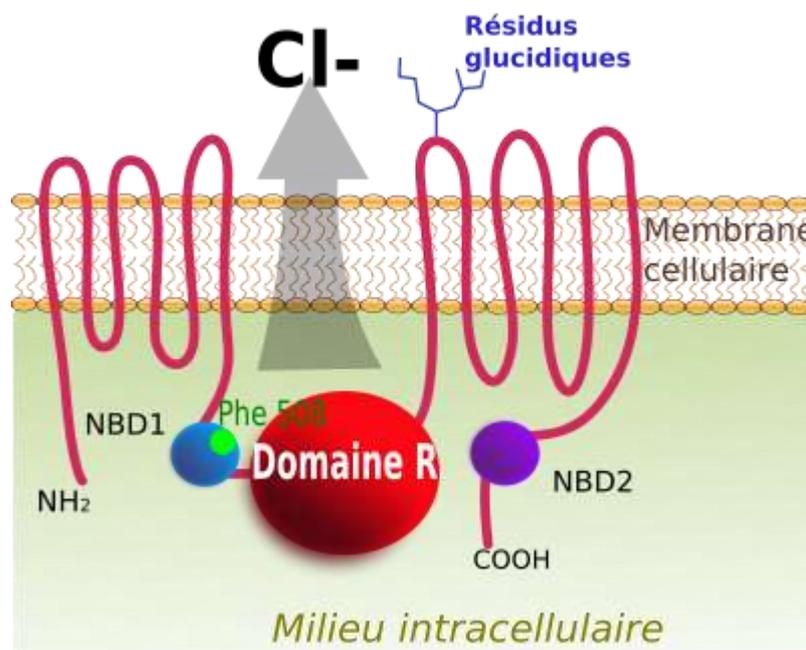


Schéma fonctionnel de la protéine CFTR

4) Description clinique et Examens complémentaires [25,27,30,34,35]

La sévérité du tableau clinique varie en fonction de l'âge du patient et pour chaque âge selon l'expression phénotypique des anomalies génétiques.

La forme typique est diagnostiquée dès la première année de vie et associe troubles respiratoires, digestifs et nutritionnels.

4.1) Manifestations respiratoires

L'atteinte pulmonaire est quasiment constante à l'âge adulte et conditionne le pronostic puisqu'elle reste la cause majeure de mortalité et de morbidité. L'histoire naturelle de la maladie consiste en une dégradation progressive de l'état respiratoire. Il existe en effet une inflammation chronique des bronches avec des épisodes de surinfection bactérienne qui entretiennent un cercle vicieux.

Les premiers signes cliniques sont : une toux récurrente, initialement sèche parfois paroxystique puis grasse ; des crachats et des difficultés expiratoires.

Les germes colonisant l'arbre bronchique en premier lieu sont *Haemophilus influenzae* et le *Staphylococcus aureus* puis *Pseudomonas aeruginosa* à un stade plus avancé.

Progressivement va s'installer une fibrose du parenchyme pulmonaire provoquant une insuffisance respiratoire majeure et marquant un tournant dans l'histoire de la maladie.

4.1.1) Examens complémentaires

*Epreuves fonctionnelles respiratoires

Elles recherchent l'existence d'un syndrome obstructif, notamment par la mesure du Volume Expiratoire Maximum Seconde (VEMS). Ce sont elles qui vont apprécier la gravité de l'état respiratoire.

*Les gaz du sang

Ils vont dépister la survenue d'une hypoxémie et donc déterminer les besoins en oxygène d'un patient.

*Radiologie

La radiographie de thorax n'est absolument pas spécifique, elle montre des lésions variées à type d'images diffuses, bronchiques et alvéolaires qui sont seulement évocatrices.

Le scanner thoracique peut, lui, permettre de préciser l'intensité des lésions bronchiques.



Scanner thoracique d'une patiente atteinte de mucoviscidose

*Bactériologie

L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC), recueillis lors des séances de kinésithérapie, fournit des renseignements fiables sur la colonisation bactérienne de l'arbre bronchique. Ce prélèvement est répété très régulièrement chez les patients.

4.1.2) Complications

*Pneumothorax qui peut être récurrent

*Hémoptysie

*Exacerbation infectieuse

4.2) Manifestations digestives et nutritionnelles

4.2.1) Atteinte pancréatique

*Fonction exocrine

L'insuffisance pancréatique externe est retrouvée dans 90% des cas, le plus souvent dès la petite enfance d'où la première dénomination pour la mucoviscidose : « fibrose kystique du pancréas ». L'obstruction des canaux pancréatiques par les sécrétions visqueuses entraîne un défaut d'excrétion des enzymes digestives qui vont s'attaquer directement au tissu pancréatique et entraîner cette fibrose.

L'atteinte pancréatique se caractérise par un syndrome de malabsorption des graisses ainsi que des vitamines liposolubles (A,D,E,K). Les signes cliniques qui en découlent sont très caractéristiques avec une stéatorrhée et un ballonnement abdominal.

L'insuffisance pancréatique est à l'origine d'un phénomène de malnutrition pouvant retentir sur la courbe de croissance staturo-pondérale. Il est donc indispensable de favoriser un bon équilibre nutritionnel chez ces patients, celui-ci étant étroitement lié à une dégradation potentielle de leur état respiratoire.

*Fonction endocrine

L'apparition d'un diabète insulino-dépendant est secondaire à l'extension de la fibrose jusqu'aux îlots de Langerhans. Il touche 13 à 16% des malades et apparaît assez tardivement après une longue période de simple intolérance au glucose.

Un déséquilibre glycémique chronique est largement corrélé à une dégradation sur le plan respiratoire et doit donc être dépisté par la pratique annuelle d'une Hyperglycémie Provoquée par Voie Orale (HGPO).

4.2.2) Atteintes intestinales

*L'iléus méconial

Il peut survenir dès la période néo-natale chez 10 à 20% des enfants porteurs de la maladie. C'est la manifestation la plus précoce de la mucoviscidose qui peut même être dépistée in utero lors de l'échographie morphologique du deuxième trimestre avec la visualisation d'une hyperechogénicité intestinale.

A la naissance, il se manifeste par un retard d'émission du méconium.

*Le syndrome d'occlusion intestinale distale (SOID)

Il faut y penser rapidement devant de violentes douleurs abdominales pour éviter une intervention chirurgicale puisque le traitement médicamenteux est très efficace. Dans 20% des cas, le premier épisode survient à l'âge adulte.

4.2.3) Autre atteintes de la sphère digestive

*La constipation

*Le prolapsus rectal qui est favorisé par un volume de selles plus important, par la malnutrition et les efforts de toux. Très fréquent chez les nourrissons, il peut ainsi parfois révéler la maladie.

*Les reflux gastro-œsophagiens (RGO) : ils sont très fréquents chez le nourrisson, on les retrouve chez l'adulte dans plus de 25% des cas. Leur mécanisme est encore mal connu, même si l'on sait qu'ils vont de toute façon être majorés par la toux chronique et les manœuvres de kinésithérapie respiratoire.

4.2.4) Atteintes hépatobiliaires

L'insuffisance hépatobiliaire est fréquente mais n'évolue vers la cirrhose biliaire multi-lobaire que dans 5 à 8% des cas et en général à l'âge adulte. Celle-ci peut elle-même se compliquer d'une hypertension portale et d'une insuffisance hépatocellulaire justifiant le recours à une greffe.

4.2.5) Examens complémentaires

*Mesure de l'élastase fécale, mesure du débit lipidique des selles sur trois jours

*Bilan biologique : ionogramme sanguin, bilan lipidique, dosage des vitamines A, D, E, K, bilan hépatique, électrophorèse des protides

*Echographie doppler abdominale

4.3) Atteinte de la sphère génitale

4.3.1) Chez l'homme [3,14,20,21]

95% des hommes atteints de mucoviscidose sont infertiles par une agénésie bilatérale des canaux déférents qui entraîne une azoospermie de nature obstructive.

Cette anomalie découverte de façon isolée lors d'un bilan d'infertilité doit systématiquement faire rechercher une mucoviscidose.

L'appareil génital est donc altéré puisque d'autre part l'épididyme et les vésicules séminales sont atrophiés voire absents. La spermatogénèse est, elle, conservée dans l'ensemble avec néanmoins une réduction du nombre de spermatozoïdes matures, il faut savoir également qu'il existe souvent un retard pubertaire comme chez les femmes.

Même si notre étude n'inclut pas les grossesses issues des partenaires d'hommes atteints de mucoviscidose, il est bien sûr indispensable de parler de ceux qui aujourd'hui expriment un réel désir de parentalité (78% d'après une étude anglo-saxonne) et qui d'autre part peuvent également bénéficier d'une prise en charge d'assistance médicale à la procréation (AMP).



Trois techniques vont être proposées pour le recueil du sperme :

- MESA : aspiration microchirurgicale du sperme contenu dans l'épididyme
- TESA ou TES : recueil du sperme contenu dans les testicules par aspiration ou par biopsie
- PESA : aspiration percutanée du sperme contenu dans l'épididyme.

La procédure PESA va être utilisée en première intention puisqu'elle est peu invasive, ensuite on utilisera plutôt la technique MESA si l'épididyme est hypoplasique, enfin on ira jusqu'à la biopsie testiculaire lorsque les premières tentatives seront infructueuses. Ensuite, le transfert sera réalisé via fécondation in vitro avec micro injection (FIV/ICSI).

Il reste difficile d'appréhender le nombre de grossesses résultant de ces tentatives, néanmoins une étude française (Hubert et al. 2006) retrouve 62.5% de grossesses issues de 19 tentatives de MESA.

Il est indispensable d'informer le couple quant à la nécessité d'effectuer un conseil génétique chez la partenaire au préalable puisque le gène mutant pour la mucoviscidose sera obligatoirement transmis par le père. Un diagnostic anténatal peut bien entendu être proposé pour ces couples, de même qu'une demande d'Insémination Avec sperme de Donneur (IAD) est tout à fait recevable puisque même si les résultats concernant la partenaire ou bien le fœtus reviennent négatifs, seules les trente mutations les plus fréquentes ont été recherchées. Il existe donc un risque de 1/400 pour que le fœtus soit atteint par le biais d'une mutation plus rare.

L'information de ces hommes est donc vraiment primordiale, aussi bien à l'adolescence concernant leur très probable infertilité, que plus tard lorsqu'un désir d'enfant sera exprimé. L'assistante sociale et la psychologue de l'équipe du Centre de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) vont jouer un rôle très important pour l'accompagnement de ces patients.

4.3.2) Chez la femme

Il peut exister une hypofertilité lorsque la glaire cervicale est altérée, ceci sans anomalie morphologique de l'appareil génital contrairement à ce qui se passe chez le garçon.

4.4) Autres formes cliniques

On rappelle l'émergence ces dernières années de formes mineures, on désigne ainsi soit les formes multi organiques d'intensité modérée, soit les formes où le tableau clinique est dominé par l'atteinte majeure d'un seul organe avec par exemple une insuffisance respiratoire isolée.

Considérer ces patients comme atteints de mucoviscidose « véritable » n'est pas un fait accepté par tous.

5) Dépistage et diagnostic [18,27,31,35]

5.1) Dépistage anténatal

Il peut exister en fait deux cas de figure :

*Le couple ayant un risque connu d'avoir un enfant porteur de la maladie, ce qui est le cas chez le couple hétérozygote déjà dépisté, lorsqu'un des deux partenaires est malade, ou encore après la naissance d'un enfant atteint. Actuellement, on voit également de plus en plus de parents demandeurs d'un conseil génétique pour des risques de transmission de la mucoviscidose liés à des parents plus éloignés.

*Un signe d'appel échographique : apparition d'une hyperéchogénicité au niveau des anses intestinales qui peut être en lien avec un iléus méconial, une péritonite méconiale, un volvulus ou encore une atrésie du jéjunum qui, tous, peuvent révéler une mucoviscidose.

Le diagnostic anténatal sera donc systématiquement proposé à ces couples et sera réalisé idéalement à environ 10 semaines d'aménorrhée (SA) par une biopsie de trophoblaste. L'amniocentèse, elle, ne sera réalisée que si l'analyse des villosités choriales est impossible ou lorsqu'un signe échographique apparaît après 18 SA. Celle-ci va être moins spécifique car même si les enzymes de la phosphatase alcaline sont effondrés, cela ne correspondra pas à un diagnostic formel et nécessitera la réalisation d'un dépistage génétique.

Le diagnostic pré-implantatoire est également possible pour les grossesses à haut risques de transmission de la maladie et chez les couples ayant recours à une Assistance Médicale à la Procréation (AMP).

Toutes ces procédures seront effectuées après le recueil du consentement écrit des deux parents et uniquement si un résultat en faveur d'une mucoviscidose supposait la réalisation d'une interruption médicale de grossesse (IMG).

Ethique Le dépistage de masse en période anténatale n'a pas été recommandé par le Comité Consultatif National d'Ethique (CCNE) dans son avis n°83 du 25/03/2004 puisqu'il pose des

problèmes d'ordre éthique mais aussi économique, juridique et scientifique.



Image échographique d'une hyperéchogénéité des anses intestinales.

5.2) Dépistage néonatal

En 2002, la France a été le premier pays à instaurer le programme de dépistage néonatal systématique (Test de Guthrie) dans les trois premiers jours de vie. Entre fin 2002 et 2005, 621 mucoviscidoses ont été diagnostiquées sur plus de deux millions de nouveau-nés prélevés soit une incidence de 1/4376 naissances. Ce test permet un diagnostic précoce de la maladie et donc une prise en charge précoce, ce qui on espère permettra à long terme une nouvelle augmentation de l'espérance de vie pour ces patients.

C'est un test génétique qui nécessite une information claire aux parents de la part du soignant en maternité (et donc le plus souvent de la part de la sage-femme) ainsi qu'un consentement écrit.

Le prélèvement d'une goutte de sang au talon du nouveau-né permet le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR), proenzyme sécrétée par le pancréas. Lorsque le taux est supérieur à 60 µg/l, une recherche des principales mutations du gène CFTR est réalisée, lorsqu'une ou deux mutations sont retrouvées, l'enfant subit un test de la sueur un mois après sa naissance afin de déterminer son statut homo ou hétérozygote. Lorsqu'aucune mutation n'est dépistée, un contrôle de la TIR au 21^{ème} jour de vie est réalisé.

5.3) Diagnostic chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent

*Test de la sueur

Avant la mise en place de ce dépistage de masse, le diagnostic de la mucoviscidose pouvait se faire à trois périodes de la vie. En effet, on rappelle que certaines formes cliniques vont être de diagnostic plus tardif, sur certains signes isolés comme ceux-ci :

Chez le nouveau-né : occlusion, détresse respiratoire, ictère prolongé.

Chez le nourrisson : diarrhées chroniques, retard pondéral, infections chroniques respiratoires.

Dans l'enfance : diabète, bronchopathie chronique, prolapsus rectal.

Chez l'adolescent ou l'adulte : retard pubertaire, stérilité masculine, diabète, bronchopathie chronique.

Ce dépistage est réalisé via le test de la sueur qui se fait en trois temps : l'obtention, le recueil de la sueur et la détermination de sa concentration en chlore (pathologique quand supérieure à 60 mmol/l à deux reprises). Il sera systématiquement associé à une enquête familiale.

*Génotypage

Lorsque le test de la sueur n'est pas réalisable ou lorsqu'il est douteux, on recherche 23 des mutations les plus fréquentes par la réalisation d'un dépistage génétique.

6) Prise en charge et Traitement [25,26,27,28,30,34,35]

Le suivi des patients atteints de mucoviscidose s'appuie sur une équipe pluridisciplinaire : infirmiers coordonateurs, pneumologues, kinésithérapeutes, psychologues, diététiciens, assistante sociale, et ceci est un des aspects fondamentaux de leur prise en charge. Elle est coordonnée par les CRCM dont l'émergence dans les années 1990 a permis une véritable augmentation de l'espérance de vie pour ces patients. Ces personnes sont vues en consultation tous les trois mois, effectuent un bilan annuel en hôpital de jour et sont hospitalisées en cas d'aggravation sur le plan respiratoire ou nutritionnel.

Aucun traitement curatif n'a été découvert pour le moment, les différents traitements restent donc symptomatiques.

6.1) Prise en charge respiratoire

*La kinésithérapie

Elle représente presque toute la prise en charge à elle seule et a pour objectif principal de mobiliser et d'évacuer les sécrétions bronchiques. Elle a également un effet bénéfique sur la mobilité articulaire et l'entretien du travail musculaire.

Idéalement, le patient effectue une séance de travail hebdomadaire avec son kinésithérapeute pour ainsi apprendre les techniques d'auto-drainage et donc réaliser des exercices de façon autonome et pluriquotidienne. Lors des séances, une oxygénation peut-être associée de même que des fluidifiants ou aérosols qui permettront une meilleure mobilité des sécrétions.

Le malade développe souvent une relation de confiance et d'intimité avec son kinésithérapeute qui représente un des acteurs principaux de ce suivi.

Cf. annexe

*L'antibiothérapie

Les infections et surinfections bronchiques aiguës et chroniques vont progressivement détériorer la fonction pulmonaire et doivent donc être traitées de manière plus ou moins agressives par des antibiotiques. Elle doit être adaptée aux germes retrouvés par les ECBC.

Les antibiotiques utilisés chez ces patients sont utilisés à des doses plus élevées et pour des cures dont la durée est d'environ 15 jours. Il existe trois voies d'administration potentielles

*Voie orale : en général suffisante pour les infections à *Haemophilus* et *Staphylococcus* mais sur une assez longue durée.

*Voie intraveineuse (IV) : pour les infections à *Pseudomonas aeruginosa* associant le plus souvent aminosides et bêta-lactamines.

Il faut savoir que l'infection par *Pseudomonas* marque un tournant dans l'histoire de la maladie et doit être éradiquée le plus précocement possible. Le protocole thérapeutique mis en place lorsque la primo-colonisation a lieu, va être le plus agressif possible. Si les ECBC reviennent négatifs après cela, les aérosols sont maintenus pendant 6 mois. Lorsque les ECBC restent positifs, la colonisation est semble-t-il chronique et nécessite des cures d'antibiotiques par voie intraveineuse de façon systématique.

*Les aérosols

Ils permettent d'inhaler un brouillard de toutes petites particules médicamenteuses qui ne vont toucher que l'arbre respiratoire. Plusieurs types de médicaments peuvent être administrés de cette façon :

- Les antibiotiques : les plus fréquemment administrés étant les aérosols de Tobid® et Colimycine®
- Les bronchodilatateurs lors des périodes d'exacerbation avant les séances de kinésithérapie.
- Les fluidifiants bronchiques : ex Pulmozyme® qui permettent de diminuer le nombre d'épisodes d'exacerbations respiratoires.

*La corticothérapie

Par voie orale, elle est administrée lorsque l'action des antibiotiques n'est pas jugée suffisante, elle doit être de courte durée en raison d'un possible effet délétère sur l'équilibre glycémique et la croissance.

*L'oxygénothérapie

Au stade de l'insuffisance respiratoire grave, une oxygénothérapie ou une ventilation non invasive peut être nécessaire.

*La greffe pulmonaire ou cœur-poumon

Elle correspond à l'ultime recours pour ces malades présentant une insuffisance respiratoire avancée et offre des perspectives thérapeutiques nouvelles.

6.2) Prise en charge nutritionnelle et digestive

*Nutrition

L'équilibre nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose est primordial et doit faire l'objet d'un suivi accru puisqu'une altération sera difficilement rattrapable. Le diététicien doit faire partie intégrante de cette prise en charge et élaborer un plan de nutrition adapté, personnalisé à chaque personne et à chaque période de la vie.

Le régime alimentaire doit en effet être hypercalorique et hyperprotidique, il va donc falloir orienter les goûts de l'enfant vers des produits à haute valeur énergétique (produits laitiers, fromages, sucres lents). Quelques compléments alimentaires peuvent être donnés entre les repas.

*Supplémentation enzymatique et vitaminique

- L'apparition des extraits pancréatiques gastro-protégés a permis aux patients de tolérer ce régime et de diminuer tous les symptômes liés à l'insuffisance pancréatique exocrine. Chez l'adulte, les doses recommandées ne doivent pas dépasser un apport quotidien de 250000 UI/jour.
- Un apport complémentaire en vitamines A, D, E, K doit être assuré en fonction du résultat des dosages effectués régulièrement. En ce qui concerne la vitamine K, habituellement elle ne se fait que pendant la première année de vie mais peut également être nécessaire en cas de cure antibiotiques de longue durée.
- Des suppléments en oligoéléments, en eau et en sel peuvent également être apportés en cas de forte chaleur.

*Prise en charge des complications digestives

- Atteinte hépatobiliaire

L'acide urso-désoxycholique (AUDE) administré précocement semble ralentir l'évolution vers la cirrhose. On sera vigilant également en ce qui concerne les traitements de routine qui parfois peuvent être hépatotoxiques.

- Diabète

Le traitement de base du diabète chez le patient atteint de mucoviscidose est l'insuline qui elle la seule à avoir démontré un réel bénéfice aussi bien sur le plan endocrinologique que respiratoire. L'insulinothérapie doit être adaptée au maximum au mode de vie du malade. Néanmoins, les antidiabétiques oraux (ex : Novonorm®) sont de plus en plus utilisés en première intention.

6.3) Prévention

L'exercice physique n'est absolument pas déconseillé, au contraire puisque certaines études en cours essaient de standardiser des programmes d'entraînement sportif adaptés à certains exercices de kinésithérapie respiratoire.

La consommation de tabac est très fortement déconseillée, ces patients doivent également éviter les risques d'exposition aux produits allergisants.

La scolarisation et l'insertion en milieu professionnel doivent être favorisées, l'assistante sociale et la psychologue vont alors jouer un rôle déterminant afin de faire face aux différents obstacles.

II. Grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose

Introduction

La première grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose et allant à terme fut décrite en 1960 à une époque où la médiane de survie n'était que de dix ans [6]. La patiente mourut six semaines après son accouchement et les médecins très vite déconseillèrent fortement la grossesse et influencèrent les patientes dans le sens de l'interruption médicale.

Aujourd'hui, l'augmentation de l'espérance de vie ainsi que de la prise en charge a induit une augmentation de la population adulte et donc du nombre d'hommes et de femmes voulant devenir parents. De même, les statistiques depuis 1990 sont en faveur de la poursuite de ces grossesses avec des résultats de plus en plus probants, le développement des techniques d'AMP y ayant concouru également.

Nous allons définir les conséquences liées au déroulement de ces grossesses en partant de tout ce qui attrait à la fertilité jusqu'à la période post-natale.

1) Fertilité féminine et contraception [3,10,13,21,22]

1.1) Physiopathologie

Toutes les femmes mucoviscidosiques en âge de procréer doivent être considérées comme potentiellement fertiles jusqu'à preuve du contraire, même si l'on sait que les chances de fertilité sont diminuées de 20% environ par rapport à une femme en bonne santé. Ce chiffre est actuellement contesté, il est donc impératif d'informer les patientes en matière de contraception et quant aux risques d'une grossesse imprévue.

Différents paramètres peuvent être modifiés :

*Sur le tractus génital, il n'existe pas d'anomalie morphologique, néanmoins la glaire cervicale peut être épaissie, déshydratée et donc gêner la progression des spermatozoïdes. On peut également retrouver des troubles d'origine endocrinienne (puberté et ménarche retardées, dystrophie ovulatoire, cycles irréguliers, périodes d'aménorrhée).

Tous ces éléments vont potentiellement engendrer une infertilité primaire.

*Il faut également prendre en compte l'état général de la patiente puisque sa fonction respiratoire, son état nutritionnel, l'existence d'un diabète ou d'une infection chronique sont des facteurs qui vont directement influencer les chances de fertilité.

Il faut être vigilant quant à l'interprétation de l'Indice de masse corporelle (IMC) puisqu'il peut être normal même s'il existe un retard de croissance associé à un poids insuffisant.

1.2) Contraception

On l'a compris même si de nombreux éléments rentrent en ligne de compte et diminuent le potentiel de fertilité, dès lors que la jeune fille atteint l'âge de procréer, il est indispensable d'aborder la question de la contraception pour les parents et l'équipe prenant en charge la maladie dans sa globalité. Le but étant d'éviter une grossesse accidentelle mettant en jeu l'état de santé de la patiente.

Le choix de la méthode contraceptive doit être personnalisé :

*Les méthodes barrières sont une excellente option puisque l'on ajoute l'effet protecteur contre les infections sexuellement transmissibles. N.B : la recommandation reste la même que pour la population générale et encourage la vaccination anti-Papillomavirus.

*La contraception orale reste la méthode la plus utilisée chez les femmes atteintes de mucoviscidose (26%) néanmoins sa mise en place nécessite une surveillance renforcée quant à un éventuel changement clinique sur le plan respiratoire. En effet, la progestérone peut avoir un effet défavorable sur la production de mucus et sa viscosité, même si cette donnée est actuellement contestée. Les cliniciens devront également accroître le suivi lors des cures d'antibiotiques car il existe une possible interaction qui entraîne une diminution de l'efficacité de la pilule. On évitera ce mode de contraception s'il existe un diabète, une insuffisance hépatique ou encore un syndrome de malabsorption.

*Le dispositif intra-utérin peut être choisi également, on préférera le stérilet à la progestérone (Mirena®) et plutôt chez une patiente multipare. Une antibioprophyllaxie devra être prescrite lors de son insertion pour éviter le risque infectieux.

*La contraception d'urgence n'est absolument pas contre-indiquée chez les patientes atteintes de mucoviscidose et peut être prise exactement dans les mêmes conditions.

1.3) Infertilité prouvée [19]

Dès que le couple manifeste le désir d'avoir un enfant, il faut les informer quant à la nécessité de consulter à partir de six mois d'infertilité. La qualité de la glaire sera alors étudiée par le Test de Hünher puis lorsque celle-ci est altérée, l'insémination avec sperme de conjoint (IAC) reste la meilleure solution. La fécondation in vitro pourra également être envisagée en cas d'échec de l'IAC. L'AMP doit être réalisée avec les plus grandes précautions pour éviter une

grossesse multiple qui occasionnerait une surcharge cardio-pulmonaire, un déséquilibre nutritionnel et un risque de prématurité d'autant plus importants.

Une étude française portant sur 38 tentatives d'AMP entre 1998 et 2008 a retrouvé un taux de 86.7% de grossesses cliniques et 80% de naissances d'enfants vivants avec 100% de grossesses uniques sans augmentation de la morbidité et de la mortalité maternelle ou fœtale.

Ethique Les préoccupations sont liées au pronostic de la qualité de vie de ces enfants dans une famille où l'un des deux parents possède une espérance de vie réduite, néanmoins aujourd'hui aucun praticien n'est en mesure de prédire la durée de vie d'une patiente quel que soit son état de santé. La majorité des médecins de la reproduction ne souhaitent donc plus refuser une prise en charge AMP pour le seul motif que l'espérance de vie est plus faible chez ces patients.

2) Grossesse

2.1) Retentissement de la grossesse sur la mucoviscidose

2.1.1) Changements physiologiques liés à la grossesse [25,27]

Tout d'abord, il est important de définir les modifications physiologiques que la grossesse peut occasionner sur le plan respiratoire, cardio-vasculaire et métabolique ; elles visent à assurer les besoins augmentés en oxygène liés à la croissance fœtale.

*Au niveau respiratoire : les adaptations pulmonaires sont largement influencées par l'action de la progestérone qui va avoir un effet stimulateur. On va trouver une diminution du volume de réserve (de 15 à 20%) ainsi que du volume résiduel. Par conséquent, on aura une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). La capacité inspiratoire augmente de 5 à 10 % et la capacité pulmonaire totale (CPT) n'est pas ou peu modifiée. Il n'existe pas de phénomène restrictif ou obstructif, ni de diminution du VEMS mais une hyperventilation.

*Sur le plan cardio-vasculaire : augmentation du volume plasmatique d'environ 50 %, augmentation de la fréquence cardiaque dès 5 SA.

Tous ces changements vont être parfaitement tolérés par une femme en bonne santé sans antécédent respiratoire et ne retentissent pas sur les échanges materno-fœtaux. Par contre, chez la patiente possédant une pathologie pulmonaire telle que la mucoviscidose, une hyperventilation peut favoriser une décompensation, retentir sur l'hématose et donc mettre en jeu la qualité des échanges. Il sera donc important pour les professionnels (pneumologues et obstétriciens) de faire la différence entre des signes cliniques qui apparaissent physiologiquement et des signes qui marquent une altération de l'état général.

2.1.2) Conséquences de la grossesse sur la maladie [4,7,11,17,27,33,29]

*Sur la fonction respiratoire

Chez ces patientes, tout est lié à la fonction pulmonaire de départ, c'est-à-dire celle précédant la grossesse. Une patiente démarrant avec une insuffisance respiratoire importante et invalidante aura moins de chances de mener à bien cette grossesse sans complication. On détermine un seuil au-dessus duquel la grossesse peut être envisagée de manière assez sereine, c'est celui d'un VEMS supérieure à 50% de sa valeur initiale. Le risque étant celui d'une diminution de celle-ci au fur et à mesure de la progression de la grossesse et en période post-natale et donc d'une dégradation de la fonction respiratoire par rapport à celle de départ. Plus la femme partira d'un statut respiratoire équilibré sur tous les plans et moindres seront les conséquences néfastes de la grossesse sur son état de santé, c'est pourquoi la planification par l'équipe du CRCM est primordiale. Les études démontrant une dégradation excessive de l'état de la patiente après la grossesse concernent des femmes dont le VEMS de départ était inférieure à 50% et la maladie à un stade particulièrement avancé.

Des épisodes d'exacerbations infectieuses peuvent apparaître nécessitant la réalisation de cures antibiotiques de manière assez agressive.

*Sur le plan cardio-vasculaire

Les patientes ayant développé une hypertension pulmonaire dans les années précédentes vont être exposées à un risque d'insuffisance cardiaque droite pouvant aller jusqu'au collapsus. Ce genre de complication est d'autant plus redouté en fin de grossesse et en période post-natale.

*Sur le plan nutritionnel

La grossesse va entraîner une élévation des coûts énergétiques nécessaires pour compenser l'augmentation du métabolisme maternel et la croissance fœtale. Ceci représente des besoins caloriques de l'ordre de 50 à 100 Kcal jusqu'à 200 à 300 Kcal par jour en fin de grossesse. Ils sont en général difficiles à assumer du fait de l'équilibre nutritionnel souvent précaire pour ces patientes.

Les niveaux vitaminiques doivent également être surveillés puisque le fœtus peut également puiser sur les réserves maternelles.

En cas de diabète préexistant, la grossesse peut induire un déséquilibre glycémique et augmenter les besoins en insuline.

2.2) Retentissement de la mucoviscidose sur la grossesse [1,3,6,10,23,28,33]

2.2.1) Sur le plan nutritionnel et digestif

*Risque de perte de poids et donc de déséquilibre nutritionnel

*Risque d'apparition d'une intolérance aux hydrates de carbone ou d'un diabète gestationnel

*Risque de déséquilibre d'un diabète insulino-dépendant préexistant

*Risque d'insuffisance pancréatique majorée

*Risque de reflux gastro-œsophagiens majeurs notamment si préexistants et donc de nausées et de vomissements.

*Risque de constipation

2.2.2) Sur le plan obstétrical

Pour le fœtus

*Risque de fausse couche spontanée notamment lorsque l'état général de la patiente est altéré de manière significative, il est estimé à environ 15 % par Regan et al.

*Risques de menace d'accouchement prématuré, d'accouchement prématuré et de rupture prématurée des membranes associés à toutes les conséquences qui en découlent (immaturité respiratoire et digestive, séquelles neurologiques, motrices, troubles métaboliques, ictère, difficultés d'alimentation). Cette complication est considérée comme étant la plus fréquente avec des taux d'environ 24% dans les études les plus récentes.

*Risque de retard de croissance intra-utérin et donc d'hypoxie fœtale aiguë ou chronique.

*Risques liés à l'existence d'un diabète mal équilibré : macrosomie fœtale, malformations, mort in utero, détresse respiratoire et troubles métaboliques à la naissance, séquelles traumatiques liées à une dystocie des épaules.

*Risques liés aux traitements maternels.

On comprend que plus l'état général de la patiente est fragile (VEMS bas, dénutrition, diabète déséquilibré ...), plus les complications vont être fréquentes. On souligne également l'importance de réadapter le traitement avant de démarrer la grossesse.

Pour la mère

*Risque de déclenchement artificiel du travail sur indication maternelle (dégradation sur le plan respiratoire, cure antibiotique IV indispensable, déséquilibre du diabète ...) ou sur indication fœtale (RCIU sévère, hypoxie fœtale, macrosomie, risque infectieux...)

*Risque infectieux et donc d'endométrite en post-partum

*Risque de césarienne du fait d'une éventuelle naissance prématurée consentie dans le cadre d'un RCIU par exemple ou encore augmenté du fait d'une macrosomie

*Risque d'extraction instrumentale, de lésions périnéales là encore en cas de macrosomie fœtale.

Tous ces éléments vont conditionner la prise en charge de ces patientes mais aussi de leur fœtus et rendre indispensable un suivi renforcé avec une collaboration étroite entre l'équipe de pneumologie et l'équipe obstétricale. Ces conséquences sur la mucoviscidose et la grossesse vont également supposer une adaptation du suivi et des traitements.

2.3) Impact psychologique d'une grossesse

Lorsque l'on prend en charge une patiente atteinte de mucoviscidose dans le cadre d'un désir de grossesse, il est important de présenter les aspects à la fois positifs et négatifs de celle-ci.

Certaines femmes expriment le besoin d'être conseillées et guidées par leur équipe, d'autres estiment que c'est une décision personnelle. Elles doivent comprendre que leurs choix seront respectés même s'ils ne sont pas en accord avec les conseils médicaux donnés.

La discussion avec le partenaire devra également être privilégiée, en effet dans certains cas il sera très angoissé par une éventuelle dégradation de l'état de santé de sa femme.

Les principales appréhensions de ces femmes résident dans la crainte de ne pas être à la hauteur pour s'occuper d'un enfant et notamment à cause du temps passé à se soucier de leurs propres traitements personnels. Elles vont se poser énormément de questions vis à vis de l'avenir de leur conjoint et de leur enfant quand elles seront en fin de vie. Ce sont des inquiétudes qui doivent être prises en compte très sérieusement par l'ensemble de l'équipe médicale.

Un soutien psychologique sur plus ou moins longue durée va être primordial avant et après la grossesse, et ce, pour le couple mais aussi pour la famille dans certains cas.

On sera également d'autant plus vigilant lorsque la grossesse survient chez une femme jeune puisque souvent le choix de débiter celle-ci est conditionné par un sentiment d'urgence lié à

la maladie, par une pression de l'entourage et notamment de la mère de cette patiente avec un risque de transfert sur cet enfant à naître.

La période post-natale est considérée comme étant particulièrement difficile puisqu'on surajoute à tous ces facteurs, le risque de développer une dépression post-natale importante.

2.4) Contexte de l'interruption médicale de grossesse [2,8]

Il va y avoir deux indications principales pour la réalisation d'une interruption de grossesse chez une femme atteinte de mucoviscidose :

2.4.1) Indications médicales

2.4.1.1) Indications maternelles

*Contre-indications absolues à la grossesse

Il n'en existe qu'une seule : l'hypertension artérielle pulmonaire puisqu'elle induit un risque majeur d'insuffisance cardiaque et donc de décès maternel.

*Contre-indications relatives à la grossesse

- un VEMS $\leq 50\%$ qui traduit une insuffisance respiratoire importante, elle peut être considérée comme une contre-indication absolue mais des grossesses allant à terme dans de tels contextes ont été constatées, on majore néanmoins le risque de décompensation pulmonaire gravissime dans le post-partum.

- un équilibre nutritionnel précaire qui est de mauvais pronostic, on place un seuil de gravité, celui d'un IMC inférieur à 18 pour lequel on majore les risques de fausse couche spontanée (FCS), d'accouchements prématurés, de RCIU, d'infections...

- l'infection à *Burkholderia cepacia* qui correspond au germe le plus dangereux car pouvant être à l'origine d'un « syndrome cepacia » avec septicémie, bactériémie, pneumonie nécrosante et décès rapide.

Les équipes de pneumologues et obstétriciens doivent donc discuter en prenant en compte chaque élément de façon à faire la balance entre les bénéfices et les risques de la grossesse pour la patiente. Tout doit être mis en œuvre de manière à ne pas provoquer une dégradation de l'état de santé maternel.

2.4.1.2) Indications fœtales

Celle que l'on retrouve en particulier est l'interruption suite à un diagnostic anténatal positif pour la mucoviscidose, ensuite les indications seront les mêmes que pour une grossesse lambda à savoir une pathologie fœtale grave.

2.4.2) Indications psychosociales

En Angleterre, elles constituent une raison valable de mettre fin à une grossesse lorsque l'on craint pour la santé mentale d'une patiente, notamment lorsque cette grossesse n'est pas désirée, lorsqu'elle n'est pas planifiée.

En ce qui concerne les procédures, elles restent identiques à celles de la pratique courante, hormis quelques précautions supplémentaires. On met en place systématiquement une antibioprofylaxie avant et après l'intervention, l'anesthésie générale doit être évitée au maximum et enfin la kinésithérapie respiratoire va être reprise le plus précocement possible en post-partum.

2.4.3) Impact psychologique

*Lorsque la décision d'interrompre une grossesse tient à des raisons psychosociales, de manière générale la procédure débute relativement précocement. A un terme où les conséquences néfastes sur le moral de la patiente seront présentes mais à plus ou moins court terme. Il faut tenir compte obligatoirement de plusieurs facteurs : le degré d'ambivalence du couple lors de la prise de décision, le soutien de la part de l'entourage, et l'existence éventuelle d'antécédents sur le plan psychologique.

*Lorsque l'IMG est indiquée pour des motifs médicaux, le risque de répercussions psychologiques est plus important et à plus long terme. En effet, dans la majorité des cas, les indications données seront liées à l'état de santé de la femme et donc à la maladie en elle-même. Ceci va être à l'origine d'un sentiment très fort de culpabilité, de tristesse, de colère parfois pendant de nombreuses années. Lorsque l'interruption de grossesse se fait après un diagnostic fœtal positif pour la mucoviscidose, les émotions ressenties vont être très ambivalentes avec néanmoins toujours cette culpabilité écrasante pour la mère

Deuxième partie : Etude

I. Objectif et Méthodes

L'association entre grossesse et mucoviscidose n'est pas fréquente, néanmoins elle mérite notre intérêt devant l'augmentation du nombre de patientes souhaitant débiter une grossesse.

Nous avons retenu les dossiers des patientes atteintes de mucoviscidose suivies en service de pneumologie au centre hospitalier Laënnec de Nantes, et ayant accouché entre 2004 et 2009 au CHU de Nantes et au CHD de Cholet.

Au total, nous avons retenu cinq patientes, quatre ayant accouché à Nantes et une ayant accouché à Cholet.

Les dossiers de pneumologie ont pu être consultés grâce au Docteur Danner, pneumologue au centre hospitalier de Laënnec.

Nous présentons ici une étude descriptive de ces cinq cas.

II. Recueil des données

Ces cinq observations correspondent aux résumés des différents dossiers de pneumologie et obstétricaux.

1) Mme C, patiente n°1

Le diagnostic de mucoviscidose est suspecté chez Mme C, à l'âge de deux mois devant un contexte d'hypotrophie prononcée. Après un test de la sueur et un génotypage, la mutation delta F508 est retrouvée à l'état homozygote, elle est donc prise en charge par le CRCM de Nantes.

En période pré-conceptionnelle, la patiente est stable sur le plan respiratoire sans signe clinique majeur de décompensation pulmonaire, avec un VEMS en moyenne aux alentours de 85% et une colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylocoque doré* depuis l'âge de 7 ans nécessitant deux cures antibioprohylactiques IV par an (Bactrim® + Fortum®). Son traitement de routine comprend également du Zythromax® par voie orale

(PO), une aérosolthérapie journalière par Pulmozyme® et Tobi® et Coli® en alternance un mois sur deux.

Sur le plan nutritionnel, on note un retard de croissance staturo-pondéral dans l'enfance (38 kgs pour 1m43) avec par la suite un phénomène de dénutrition modérée sans signe d'insuffisance pancréatique, et enfin une hypovitaminose K et E. Au niveau digestif, il existe une discrète cytolyse hépatique mais l'échographie abdominale reste normale sans atteinte de la vésicule biliaire. La patiente est donc supplémentée par Créon®, Toco® et Alvityl® et suivie régulièrement par son diététicien.

Traitement en période pré-conceptionnelle

PEC respiratoire	PEC nutritionnelle et digestive
Antibiotiques :	Extraits pancréatiques :
2 cures IV/an : Bactrim® ; Fortum®	Créon®2500 UI
Zythromax Po au long cours	Vitamines
Aérosols :	Toco® 500
Pulmozyme 3x/sem	Vit K 1x/mois
TOBI/COLI en alternance un mois sur deux	Alvityl®
Suivi :	Suivi :
Pneumologue 2x/mois	Gastroentérologue 1x/an
Kiné respiratoire 3x/sem	Diététicien

Mme C exprime un désir de grossesse en début d'année 2004, à l'âge de 27 ans, lors d'une consultation avec son pneumologue. Un conseil génétique est mis en place pour son partenaire et aucune mutation n'est mise en évidence. Sur le plan gynécologique, elle ne prend pas de contraception, ses cycles sont irréguliers, malgré tout la grossesse débute spontanément en novembre 2004.

La grossesse est suivie dans un centre de niveau 3 par l'obstétricien avec une consultation mensuelle, par une sage-femme à domicile et le suivi intensif de grossesse (SIG) de façon hebdomadaire. La patiente est également vue par son pneumologue de manière plus intensive à raison de deux fois par mois en moyenne.

A 28 SA, la patiente présente des signes cliniques de surinfection bronchique avec un encombrement important, une dyspnée et des crachats purulents. Le VEMS baisse de 20 à 30% par rapport à sa valeur initiale et aux ECBC on retrouve *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*. Le traitement est donc adapté avec de la Pyostacine® par voie orale, deux aérosols de Colimycine/jour et deux séances de kinésithérapie quotidiennes. Néanmoins, aucune amélioration clinique n'est observée, Mme C. est donc hospitalisée pour une cure d'antibiotiques IV de sept jours (Negabin® + Nebcine®), elle ressort sous Fucidine® et Rifadine® PO. Sur le plan nutritionnel, la prise de poids est de six kilos, les bilans hépatiques et lipidiques sont normaux de même que l'HGPO. On note cependant l'apparition de RGO aggravants la toux et nécessitant l'administration de Gaviscon®.

Sur le plan obstétrical, Mme C. fait une menace d'accouchement prématuré à 31 puis à 32 SA avec des contractions et un col raccourci à 25 mm. Elle est hospitalisée pendant 15 jours où elle se stabilise peu à peu sous l'effet d'un protocole Adalate® puis Chonoadalate®, elle ne bénéficie pas d'injections de corticoïdes. La seule étiologie suspectée est celle d'une activité contractile liée aux efforts de toux de la patiente puisque le bilan infectieux réalisé revient négatif.

Au 8^{ème} mois, la fonction respiratoire s'est nettement améliorée avec une diminution de l'encombrement et un VEMS remonté à 90%, le traitement est donc maintenu de façon identique. La prise de poids stagne à six kilos, on note cependant une diminution des reflux sous Gaviscon®.

En juillet 2008, Mme C. se met en travail prématurément à 36SA+1j, elle bénéficie d'une analgésie péridurale et donne naissance après 10 minutes d'efforts expulsifs à une petite fille de 2320g. Là encore aucune étiologie infectieuse n'est retrouvée. Elle n'est pas oxygénée durant le travail. Le post-partum immédiat ne pose pas de problème particulier, de même que le séjour en suites de couches où le kinésithérapeute passe de façon quotidienne.

A la naissance, l'enfant présente une détresse respiratoire ainsi qu'une hypotonie importante, elle est donc hospitalisée immédiatement en service de néonatalogie pendant une semaine où elle développe par la suite un ictère et une hypothermie. L'allaitement maternel posera également quelques difficultés au commencement.

A 3 mois du post-partum, Mme C. est stable sur le plan respiratoire sans signe clinique de surinfection bronchique avec un VEMS à 109% de la valeur théorique, elle pèse 41 kgs, a arrêté d'allaiter et a repris une contraception oestroprogestative. Sa petite fille a été hospitalisée de nouveau pour la survenue de convulsions sans étiologie retrouvée, qu'elle ne réitérera pas par la suite.

En janvier 2006, la patiente est revenue à son poids initial (38kgs), des suppléments nutritionnels lui sont donc administrés pour éviter une dénutrition trop importante.

A 1 an de son accouchement, elle présente un encombrement pulmonaire, une sinusite et des expectorations purulentes, le VEMS est à 72%, et à l'ECBC on retrouve du *Staphylocoque* en prédominance et une nouvelle colonisation à *Aspergillus*. Sur le plan nutritionnel, Mme C. reste stable, on note une hypovitaminose K persistante et pas de perte de poids supplémentaire. Elle bénéficie à cette période de son bilan annuel, le scanner thoracique est normal, l'échographie abdominale et l'HGPO également, l'examen ORL montre par contre une baisse de l'audition unilatérale. On note que sa petite fille ne souffre d'aucune lésion sur le plan auditif et rénal.

Résumé du traitement à 1 an du post-partum

PEC respiratoire	PEC nutritionnelle et digestive
Antibiotiques	Extraits pancréatiques
Zyvoxid® PO	Créon®25000 UI
Antimycotiques	
Aérosols	Vitamines
Pulmozyme®3x/sem	Toco® 500
Colimycine ®1x/j	1 amp vit K/15 j
Corticoïdes	Suppléments nutritionnels
Cortancyl®	Rénutryl®
Suivi	Suivi
Pneumologue 1x/mois	Gastroentérologue 1x/an
Kiné respiratoire 4x/sem	Diététicien 1x/mois

2) Mme M, patiente n°2

Mme M. présente à la naissance un iléus méconial qui fait rechercher une mucoviscidose, la mutation delta F508 est retrouvée à l'état homozygote. La maladie évolue de telle sorte que l'atteinte respiratoire est modérée avec un VEMS en moyenne aux alentours de 89% et aux ECBC une colonisation prédominante à *Pseudomonas aeruginosa*. Elle bénéficie d'une antibiothérapie annuelle par voie IV de façon systématique, d'une aérosolthérapie associant plusieurs molécules et enfin de plusieurs séances de kinésithérapie hebdomadaires.

Sur le plan nutritionnel, la patiente pèse 57 kgs pour 1m66, elle développe dans les premières années de la maladie une insuffisance pancréatique avec hypovitaminose E, qui se complique d'un diabète insulino-prive (vers 25 ans) assez bien équilibré et traité par un antidiabétique oral. Sur le plan digestif, il existe un SOID récurrent qui nécessite la mise en place de traitements laxatifs.

Traitement en période pré-conceptionnelle

PEC respiratoire	PEC nutritionnelle et digestive
Antibiotiques	Extraits pancréatiques
1 cure IV/an : Fortum®+Nebcine®	Créon®25000UI
Ciflox PO®	Vitamines
Aérosols	Toco®500
Pulmozyme® 3x/sem	ADO
Tobi® 2x/j 1 mois/2	Novonorm® 0.5mg 1x/j
Symbicort® 1x/j	Laxatifs
Suivi	Suivi
Pneumologue 1x/mois	Endocrinologue 1x/mois
Kiné respi 4x/sem	Diététicien 1x/mois
	Gastroentérologue

La patiente souhaite débuter une grossesse à 29 ans en juin 2005, à une période où son diabète est relativement moins bien équilibré, elle attend donc trois mois avant de stopper sa contraception. Ses cycles sont longs et irréguliers, elle consulte donc en service d'AMP au terme d'un an d'infécondité primaire, s'ensuivent deux tentatives d'IAC dont la dernière s'avère être une réussite puisqu'elle débute une grossesse le 17 juin 2008, soit trois ans après l'arrêt de sa pilule. Un conseil génétique est réalisé pour son partenaire ne dépistant aucune des 30 mutations principales recherchées pour la mucoviscidose.

La patiente est suivie pour cette grossesse dans un centre de niveau 3 par un obstétricien qu'elle consulte une fois par mois, par une sage femme à domicile, par le SIG à partir de 26 SA et enfin par son équipe habituelle (pneumologue, endocrinologue, diététicien) de façon plus rapprochée.

A 28 SA, la patiente est stable sur le plan respiratoire sans signe clinique de décompensation, la prise de poids est de huit kilos, le bilan lipidique est en amélioration et il n'est pas décrit de syndrome occlusif. Mme M. est passée sous insuline avec pour objectif une hémoglobine glyquée $\leq 6\%$. Les glycémies restent bien équilibrées tout au long de la grossesse, avec une insuline lente (Insular®) et une insuline rapide (Actrapid®), la croissance fœtale reste physiologique également. Sur le plan obstétrical, elle décrit la survenue de contractions aux efforts de toux et lors des séances de kinésithérapie, malgré tout elles n'engendrent pas de modifications cervicales.

A 40 SA+2j, l'obstétricien décide d'un déclenchement par maturation Propess® pour diabète insulindépendant. S'ensuivent deux maturations puis un travail dirigé sous analgésie péridurale, finalement la patiente est césarisée en urgence pour stagnation de la dilatation et anomalies du rythme cardiaque fœtal. On note la mise en place d'une kinésithérapie, l'arrêt de l'insuline et des glycémies correctes tout au long du travail. Mme M. donne naissance à une petite fille de 3250g, d'Apgar 10/10, pris en charge par la suite par une puéricultrice et n'ayant présenté aucun trouble métabolique. Le séjour en SDC ne pose pas de problème particulier, l'insuline est reprise, les glycémies restent bien équilibrées, l'allaitement se déroule sans difficulté et elle maintient son aérosolthérapie avec l'aide du kinésithérapeute.

Trois mois après son accouchement, la patiente présente une asthénie majeure avec dyspnée nécessitant son hospitalisation pour une cure d'antibiotiques par voie intraveineuse, le VEMS est aux alentours de 80 %, elle a stoppé l'allaitement, a repris les ADO ainsi qu'une contraception oestroprogestative.

En septembre 2009, soit six mois après la grossesse, Mme M. est mieux sur le plan pulmonaire puisque les signes de décompensation ont disparu pour la plupart, persistent seulement quelques crachats hémoptoïques. Aux ECBC, on retrouve *Pseudomonas aeruginosa* de façon dominante, elle maintient donc ses aérosols de Tobin® en alternance un mois sur deux et ceux de Pulmozyme® au long cours. Sur le plan du diabète, l'hémoglobine glyquée est à 6.3 % et la patiente est toujours sous Novonorm®. On note un dosage de vitamine E revenu à la normale, néanmoins les vitamines K et D sont effondrées, une supplémentation est donc mise en place.

3) Mme J, patiente n°3

Mme J. est porteuse du génotype composite deltaF508-G85E, elle a 31 ans et a déjà 1 enfant lorsqu'elle manifeste un nouveau désir de grossesse en 2005. En période pré-conceptionnelle, elle est stable sur le plan respiratoire avec un VEMS à 58% de la valeur théorique, une colonisation chronique à *Staphylococcus Méti-S* et à *Pseudomonas aeruginosa*, et lors de la réalisation de son bilan annuel un scanner thoracique montrant une dilatation des bronches. Mme J. pèse 47 kgs (taille inconnue), elle présente une hypovitaminose E et K sans insuffisance pancréatique ni hépatobiliaire.

Traitement en période pré-conceptionnelle

PEC respiratoire	PEC nutritionnelle et digestive
Antibiotiques	Extraits pancréatiques
1 cure IV/an Claventin®+ Nebcine®	Créon®25000UI
Zythromax® PO au long cours	Vitamines
Aérosols	Toco®500
Tobi®/Coli® en alternance 1 mois/2	Vit K 1 amp 1 mois/2
Ventoline®+Atrovent®+Pulmicort® si besoin	
Corticoïdes si besoin	
Suivi	Suivi
Pneumologue 1x/mois	Gastroentérologue 1x/an
Kiné respi 4 x/sem	Diététicien

Mme J est deuxième geste, primipare, elle a fait une fausse couche traitée par curetage après une FIV en 2000, puis donne naissance à un petit garçon de 3490g en 2002 après une grossesse de déroulement normal, menée à terme et obtenue par FIV également. Elle consulte donc à nouveau en biologie de la reproduction au CHU de Nantes puisque le bilan d'infertilité réalisé en 2000 retrouvait une absence de glaire à l'origine de cette infécondité primaire. Après deux tentatives de FIV ICSI, la grossesse est obtenue, le terme est prévu pour le 3 mars 2005. Le dépistage réalisé chez le partenaire de Mme J. ne retrouvait pas de mutations pour le gène CFTR. La patiente est suivie dans un centre de niveau 3 pour cette grossesse, par un obstétricien en collaboration avec le SIG mais sans sage-femme à domicile.

A 20 SA, la patiente présente un essoufflement et une dyspnée majorés mais une diminution de l'encombrement bronchique. Le VEMS diminue de quelques points tandis qu'à l'ECBC on retrouve du *Staphylococcus Méti-S* en concentration très importante qui traduit une

exacerbation infectieuse. Une situation qui va se détériorer à 34 SA avec une asthénie, un encombrement bronchique et l'apparition d'une hémoptysie. Le VEMS chute à 54 %, la patiente est donc hospitalisée pour une antibiothérapie par voie IV, les aérosols sont également intensifiés avec Coli® et Bristopen® en alternance. Suite à cette cure Mme J. ressent une nette amélioration sur le plan clinique même si la valeur du VEMS persiste à diminuer (51%).

La prise de poids est de sept kilos au deuxième trimestre et n'augmentera plus par la suite, le diététicien met donc en place des suppléments nutritionnels et la supplémentation en vitamine K passe à une ampoule par mois.

Le travail de la patiente est déclenché à 40SA+5j pour rupture spontanée des membranes sans mise en travail et conditions locales favorables. Elle bénéficie d'une analgésie péridurale, maintient ses aérosols et accouche normalement sans extraction instrumentale après six minutes d'efforts expulsifs. Mme J. donne naissance à une petite fille de 3370g, qui s'adapte parfaitement à la vie extra-utérine. Le kinésithérapeute passe tous les jours en SDC et l'allaitement se déroule sans difficulté.

A 3 mois du post-partum, elle décrit une asthénie plus importante sans signe clinique de surinfection, le VEMS est à 56%. Sur le plan nutritionnel, le poids reste stable à 48 kgs, elle continue l'allaitement maternel. Mme J. effectue toujours des aérosols de Colimycine® en alternance avec la Tobramycine® et ne nécessite pas d'antibiothérapie par voie IV. On note qu'elle utilise une contraception locale en post-partum.

En mai 2009, soit un an après la naissance de sa fille, la patiente réalise son bilan annuel. Il n'existe pas de décompensation sur le plan respiratoire, l'ECBC retrouve *Pseudomonas aeruginosa* et le scanner thoracique est sans complication. L'albuminémie est à 41g/l, l'HGPO et le bilan lipidique sont normaux, enfin le diététicien décrit une évolution très favorable sur le plan nutritionnel. Au niveau digestif, le bilan hépatique est physiologique, l'échographie abdominale retrouve néanmoins une hépatomégalie ainsi qu'une lithiase au niveau biliaire. L'examen ORL est sans particularité.

4) Mme T, patiente n°4

Mme T. a 18 ans lorsque l'on suspecte une mucoviscidose après la succession de rhinosinusites et de bronchites récurrentes. Un conseil génétique est réalisé et l'on retrouve un génotype hétérozygote pour la mutation : deltaF508-3072-26A □ G on note que son père est porteur d'une maladie dite « du gène CFTR » avec pour manifestation principale l'existence de bronchectasies pulmonaires. Un suivi est immédiatement mis en place au CRCM de Nantes et une contraception est prescrite pour se prémunir d'une grossesse imprévue.

En 2004, à 23 ans, elle manifeste un désir de grossesse très important à un moment où son état respiratoire et nutritionnel est instable. Elle présente en effet un tableau d'aggravation de ses EFR avec un VEMS ayant chuté de 40% en trois ans, une colonisation chronique à *Staphylococcus Méti-S* et un tableau asthénique majeur. Le déséquilibre nutritionnel est également sévère, la patiente en période pré-conceptionnelle pèse 43 kgs pour 1m67, il existe

également une insuffisance pancréatique modérée avec diarrhée chronique, hypovitaminoses K, A et E sans perturbation sur le plan endocrinologique. La patiente est connue pour présenter des troubles alimentaires importants, un syndrome dépressif chronique et les suivis par le diététicien et le psychologue sont mensuels.

Traitement en période pré-conceptionnelle

PEC respiratoire	PEC nutritionnelle et digestive	PEC psychologique
Antibiotiques	Extraits pancréatiques	Anxiolytiques
Zythromax® PO au long cours	Créon ®25000 UI	Xanax® si besoin
Bristopen® PO 1 mois/2	Vitamines	Suivi régulier par une psychologue.
Fucidine®PO en cas d'exacerbation	Toco®500	
Aérosols	Vit A 313®	
Pulmozyme® 3x/sem	Vit K 1 amp/mois	
Antihistaminiques	Suppléments nutritionnels	
Zyrtec® 1 cp/sem	Rénutryl®	
Suivi	Suivi	
Pneumologue 1x/mois	Diététicien 1x/mois	
Kiné respi 1x/j	Gastro-entérologue 1x/mois	

Malgré les conseils prodigués par l'équipe de pneumologie, la patiente stoppe sa contraception et une grossesse spontanée s'ensuit très rapidement. Le conseil génétique n'est pas réalisé auparavant car le conjoint de la patiente est d'origine africaine. Mme T. est suivie dans un centre de niveau 2b à Cholet, avec une consultation mensuelle avec un obstétricien, une surveillance bi-hebdomadaire du rythme cardiaque fœtal à l'hôpital et une échographie tous les mois.

Mme T. maintient un état respiratoire stable jusqu'à six mois de grossesse avec des EFR satisfaisants (VEMS à 70%), l'absence de surinfection bronchique et une diminution de l'encombrement. Le Bristopen® qui avait été arrêté en début de grossesse est repris au 4^{ème} mois jusqu'à terme, la Fucidine® est par contre stoppée définitivement. Elle poursuit les aérosols trois fois par semaine et le suivi par le kinésithérapeute est intensifié. La prise de poids n'est que de 1 kg au 7^{ème} mois de grossesse, elle s'amorce ensuite rapidement puisqu'à terme, elle est de 9 kgs après une augmentation des suppléments nutritionnels. Les taux des

vitamines A et E s sont stabilisés tandis que l’hypovitaminose K s’est majorée et nécessite le passage à une ampoule par semaine. Les bilans hépatiques et lipidiques restent corrects. A terme, on observe une exacerbation des RGO, et une majoration de l’encombrement bronchique à l’origine d’une diminution du VEMS à 63%. La patiente ne fait aucune complication sur le plan obstétrical et accouche normalement à 38SA+1j après un travail spontané sous analgésie péridurale et sept minutes d’efforts expulsifs. Elle donne naissance à un petit garçon de 2970g, d’Apgar 10/10, qui ne pose pas de problème particulier en période néo-natale. A priori aucune contraception n’est délivrée à la sortie de Mme T.

En novembre, la patiente a stoppé l’allaitement maternel, elle est stable sur le plan respiratoire avec des EFR satisfaisants et l’absence de signe de décompensation, son poids se maintient à 48 kgs malgré la persistance de diarrhées chroniques. A 6 mois de son accouchement, l’état global de la patiente est identique.

En août 2006, soit un an après cette grossesse, aucun signe clinique au niveau pulmonaire, avec un VEMS stable à 73% mais néanmoins une forte déstabilisation de la patiente au niveau psychologique. Elle présente un syndrome dépressif majeur traité par Prozac® et Dépamine® et intensivement suivi par les psychologues du CCRM. S’en ressent une perte de poids de deux kilos, une reprise de la consommation tabagique et des difficultés selon la patiente pour s’occuper de son petit garçon.

Traitement à un an du post-partum

PEC respiratoire	PEC nutritionnelle et digestive	PEC psychologique
Antibiotiques	Extraits pancréatiques	Antidépresseurs
Zythromax PO	Créon® 25000 UI	Prozac®
Minocycline®-Oflocet® en alternance avec Zyvoxid 15j/2	Magnésium	Régulateur de l’humeur
Aérosols	Vitamines	Dépamid®
Pulmozyme® 3x/sem	Vitamine D 1 amp/sem	Suivi
Suivi	Toco® 500	Psychologue autant que le souhaite la patiente
Pneumologue 1x/mois	Suivi	
Kiné respi 1x/j	Diététicien 1x/mois	
	Gastro-entérologue 1x/mois	

5) Mme TO, patiente n°5

La mucoviscidose de Mme TO. est connue à l'âge de six mois et correspond au premier cas dans sa famille, son génotype est homozygote pour la mutation delta F508. A 23 ans, elle consulte en biologie de la reproduction pour la première fois en février 2008 pour une infécondité primaire de 9 mois. Elle présente sur le plan gynécologique des cycles irréguliers, le bilan hormonal et échographique prouvent un syndrome dysovulatoire, de même le test de Hünher démontre une quantité de glaire cervicale insuffisante. Aucune mutation pour le gène CFTR n'est retrouvée chez le partenaire de Mme TO lors du conseil génétique. En période pré-conceptionnelle, la patiente est stable sur le plan nutritionnel et digestif, il existe uniquement une hypovitaminose A et D non supplémentée. Au niveau pulmonaire, elle présente une rhinorrhée purulente et un bronchospasme connu depuis l'enfance, les EFR montrent un VEMS en moyenne autour de 90% et *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus* sont présents dans les expectorations. La dernière cure d'antibiotiques IV est récente.

Traitement en période pré-conceptionnelle

PEC respiratoire	PEC nutritionnelle et digestive
Antibiotiques	Extraits pancréatiques
1 cure IV/an Fortum®+Nebcine®	Créon® 25000 UI
Mynocine® PO+ Ciflox PO	Vitamines
Aérosols	Toco®500
Pulmozyme /Colimycine® 3x/sem	Suivi
Corticoïdes	Gastro-entérologue 1x/an
Cortancyl® PO 7.5 mg/j	Diététicien
Suivi	
Pneumologue 1x/mois	
Kiné respi 1x/j	

La grossesse débute au mois d'avril 2009 après trois tentatives d'insémination avec sperme de conjoint. Elle est suivie à Nantes dans un centre de niveau 3, un suivi par sage-femme à domicile et par le SIG est instauré à 26 SA, un suivi échographique mensuel est également mis en place.

A 28 SA, apparaît une aggravation sur le plan pneumologique avec une dyspnée, un sifflement et des quintes de toux nocturnes depuis la mise en place d'aérosols de Tobi®. Mme

TO. est alors hospitalisée pour une antibiothérapie anti-pyocyanique par voie intraveineuse. Les aérosols de Colimycine® sont repris et le pneumologue rajoute du Sérétide® par voie inhalée.

Sur le plan de la grossesse, l'HGPO systématique du sixième mois dépiste un diabète gestationnel traité dans un premier temps par régime puis très vite par insuline et suivi de façon mensuelle. La prise de poids est de 4 kgs, les bilans lipidiques et hépatiques sont normaux, une supplémentation calorique et vitaminique est mise en place. L'existence de RGO très invalidants nécessite l'administration de Gaviscon® et de Mopral®.

Au 9^{ème} mois, Mme TO. présente toujours un encombrement important et des crachats purulents ; sur le plan endocrinologique, les glycémies sont moyennement équilibrées sous Novorapid®, le suivi est donc intensifié. La croissance fœtale reste néanmoins normale.

Une décision de maturation cervicale est donc prise à 38 SA afin de programmer une hospitalisation pour la réalisation d'une cure antibiotiques par voie IV, ce, devant la majoration des signes d'exacerbation infectieuse. La patiente se met assez rapidement en travail, une analgésie péridurale est mise en place, les aérosols sont poursuivis et une antibioprofylaxie est administrée pour un prélèvement vaginal positif à StreptoB. Une extraction instrumentale est nécessaire au terme de 45 minutes d'efforts expulsifs pour non progression du mobile fœtal en partie moyenne du bassin. Elle donne naissance à une petite fille de 2780g, s'adaptant parfaitement à la vie extra-utérine, qui sera nourrie au biberon. Elles sont hospitalisées en Unité Kangourou, les SDC sont marquées par une fatigue majeure pour la patiente, le kinésithérapeute passe tous les jours.

Une semaine après l'accouchement, l'état respiratoire de Mme TO. se détériore et nécessite son hospitalisation pour la cure d'antibiotiques. A trois mois du post-partum, la patiente présente une anorexie, une toux invalidante, des expectorations épaisses et une douleur basithoracique conduisant à la réalisation d'une nouvelle antibiothérapie intraveineuse anti-pyocyanique et anti-staphylococcique. Au moment présent, aucune séquelle auditive ou rénale consécutive à l'administration d'aminosides pendant la grossesse n'est retrouvée chez sa fille.

III. Résultats

Plusieurs patientes du CRCM de Nantes ont exprimé le désir d'avoir un enfant ces cinq dernières années, toutes n'y sont pas parvenues, certaines ayant eu la nécessité d'interrompre leur grossesse. Notre étude, elle, ne concerne que les patientes ayant mené à bien leur grossesse, elles sont au nombre de cinq.

L'âge moyen de ces patientes au moment de la grossesse est de 26 ans.

1) La Situation familiale

Dans cette étude, quatre femmes vivent en couple, la dernière vit seule après son accouchement puisque son compagnon réside en Afrique (patiente n°4)

2) La profession

Profession exercée avant la grossesse

Deux patientes sur les cinq exercent une profession, l'une est dentiste (patiente n°3), l'autre est agent administratif en arrêt de travail (patiente n°5). Les autres n'ont pas d'activité professionnelle, la patiente n°4 était en apprentissage pour le métier de coiffeuse mais l'a stoppé en cours de formation.

Arrêts de travail en cours de grossesse

Ces deux patientes ont bénéficié d'un arrêt de travail avant la date prévue du congé de maternité.

3) Analyse génétique

Pour la majorité d'entre elles, la maladie est dépistée en période néo-natale, hormis pour l'une où le diagnostic est posé à 18 ans sur un génotype hétérozygote composite pour une mutation de faible prévalence. Dans tous les cas, la mutation deltaF508 fait partie du génotypage de ces femmes.

Un conseil génétique est mis en place en période pré-conceptionnelle pour quatre des couples avec une évaluation du risque de transmission à l'enfant en fonction des antécédents familiaux respectifs ; avec la réalisation d'un caryotype recherchant les 30 principales mutations du gène CFTR ; aucune de celles-ci n'est retrouvée chez les différents partenaires. Aucun diagnostic anténatal n'est souhaité, ni réalisé.

4) Contraception et fertilité

Deux patientes sur cinq utilisaient une contraception oestroprogestative, la patiente n°3 utilisait une contraception locale. Toutes ont bénéficié d'une consultation pré-conceptionnelle au cours de laquelle l'équipe de pneumologie a donné un avis concernant la possibilité de débiter une grossesse. Une seule patiente stoppe sa contraception contre avis médical (patiente n°4).

Quatre patientes sur cinq décrivent des cycles irréguliers en dehors de toute contraception, avec des contextes de syndrome dystrophique ovulatoire et un cas d'absence de glaire cervicale avec test de Hünher négatif (patiente n°3). Parmi elles, trois ont recours à l'AMP pour infécondité primaire avec deux IAC et une FIVICSI dans le contexte d'anomalie sur la glaire mais également avec une cause masculine. La quatrième patiente débute une grossesse spontanée au terme de neuf mois d'attente.

La dernière patiente déclare avoir des cycles de 28 jours, réguliers et démarre spontanément sa grossesse très rapidement, il s'agit de la patiente ayant l'état respiratoire pré-conceptionnel le plus instable (patiente n°4).

Parmi les femmes ayant eu recours aux inséminations artificielles, l'une effectue trois tentatives (patiente ayant un syndrome dystrophique ovulatoire), l'autre deux.

Le délai entre l'expression de ce désir de grossesse et la conception est logiquement plus long pour les patientes ayant recours à l'AMP, mais variable pour les deux patientes démarrant spontanément leur grossesse.

Patientes	Age	Génotype	Contraception	Délai pré-conceptionnel	Grossesse spontanée/AMP
N°1	28	$\Delta F508/\Delta F508$		9 mois	Grossesse spontanée
N°2	29	$\Delta F508/\Delta F508$	OP	2 ans ½	2 tentatives IAC
N°3	31	$\Delta F508/G85E$	Préservatifs	1 an ½	2 tentatives FIVICSI
N°4	23	$\Delta F508/3072-26A \square G$	OP	2 mois	Grossesse spontanée
N°5	23	$\Delta F508/\Delta F508$		1 an	3 tentatives IAC

5) *Caractéristiques de la maladie de la période pré-conceptionnelle jusqu'à un an du post-partum*

- **Fonction respiratoire**

1° Période pré-conceptionnelle

Patientes	Atteinte respiratoire	VEMS base	de	Colonisation infectieuse aux ECBC
N°1	Modérée, stable	85%		<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus</i> depuis l'âge de 7 ans
N°2	Modérée, stable	89%		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
N°3	Modérée, stable	58%		<i>Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus Méti-S</i>
N°4	Sévère, instabilité depuis trois ans, avec asthénie et sinusite chronique	84% (perte de 40% depuis 2001)		<i>Staphylococcus Méti-S</i>
N°5	Modérée, stable	90%		<i>Pseudomonas aeruginosa et Staphylococcus aureus</i>

Quatre patientes sur cinq partent d'une atteinte pulmonaire modérée, avec un VEMS stable depuis plusieurs années. Nous remarquons néanmoins que ces valeurs de VEMS pré-conceptionnelles sont assez variables d'une patiente à l'autre. Une seule patiente, Mme T., débute sa grossesse après une aggravation de ses EFR et une perte de plus de 40 % par rapport aux valeurs initiales de son VEMS.

2° En cours de grossesse

Patiente n°1	Signes cliniques prédominants	VEMS	ECBC
A 28 SA	Signes d'encombrement bronchique et dyspnée	59%	Exacerbation infectieuse à <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
A 36 SA	Diminution de l'encombrement, dyspnée légère	90%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> en concentration plus faible

Patiente n°2	Signes cliniques prédominants	VEMS	ECBC
A 28 SA	Toux grasse	87%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
A 40 SA	Pas de données disponibles		

Patiente n°3	Signes cliniques Prédominants	VEMS	ECBC
A 20 SA	Essoufflement, dyspnée	53%	Exacerbation infectieuse à <i>Staphylococcus aureus</i>
A 34 SA	Encombrement bronchique, asthénie, hémoptysie, gêne	54%	Idem
A 41 SA	Amélioration sur le plan clinique	51%	<i>Staphylococcus aureus</i> en concentration modérée

Patiente n°4	Signes clinique prédominants	VEMS	ECBC
A 28 SA	Toux majorée mais diminution de l'encombrement	70%	<i>Staphylococcus Méti-S</i>
A 38 SA	Toux + encombrement bronchique (+RGO)	63%	<i>Staphylococcus Méti-S</i>

Patiente n°5	Signes cliniques prédominants	VEMS	ECBC
A 28 SA	Dyspnée, toux nocturne, sifflements, hémoptysie	88%	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
A 38 SA	Toux avec encombrement variable.	90%	<i>Pseudomonas</i> en augmentation

3° Evolution à 3, 6 mois et à un an du post-partum

La majorité des patientes sont stables sur le plan clinique à un an du post-partum sans signes fonctionnels de décompensation respiratoire, malgré une dégradation légère systématique en cours de grossesse. Nous ne pouvons pas conclure pour la patiente n°5 cependant puisqu'elle a accouché en décembre 2009. Seule la première patiente présente à un an de son accouchement un encombrement bronchique très important avec une sinusite devenue chronique et des expectorations purulentes très invalidantes.

Patients	VEMS pré-conceptionnelle	VEMS à terme	VEMS à 3 mois	VEMS à 6 mois	VEMS à un an
N°1	85%	90%	109%	91%	72%
N°2	89%	Valeur inconnue	80%	82%	Valeur inconnue
N°3	58%	51%	56%	52%	58%
N°4	84%	63%	75%	72%	73%
N°5	90%	90%	86%		

En ce qui concerne les ECBC, les colonisations infectieuses chroniques à un an du post-partum restent sensiblement les mêmes par rapport à celles que l'on retrouvait en période pré-conceptionnelle. On observe néanmoins l'apparition d'*Aspergillus* lors du bilan annuel réalisé chez la patiente n°1.

- **Etat nutritionnel et digestif**

Deux patientes présentent un syndrome de dénutrition en période pré-conceptionnelle (patiente n°1 et n°4). Parmi elles, l'une y associe une insuffisance pancréatique exocrine modérée.

Patients	Poids initial	Prise de poids pendant la grossesse	Poids du post-partum
N°1	38 kgs	44 kgs (+6)	41 kgs
N°2	57 kgs	65 kgs (+8)	Valeur inconnue
N°3	47 kgs	54 kgs (+7)	48 kgs
N°4	43 kgs	52 kgs (+9)	48 kgs
N°5	57 kgs	61 (+4)	Valeur inconnue

Pour toutes les patientes de cette cohorte, la prise de poids est correcte, nous pouvons également observer que toutes ces patientes reçoivent des suppléments nutritionnels au cours de leurs grossesses.

La patiente n°2 possède quant à elle avant sa grossesse, une insuffisance pancréatique externe compliquée d'un diabète insulino-prive traité par Novonorm®. En cours de grossesse, les glycémies restent équilibrées avec un passage sous insuline au premier trimestre. A 6 mois du post-partum, l'équilibre de ce diabète est maintenu avec une hémoglobine glyquée à 6.3% contre 6.1% avant la grossesse.

Toutes les patientes présentent une hypovitaminose principalement en vitamines A, E et K, toutes étant supplémentées avant, pendant et après leurs grossesses.

Nous pouvons remarquer également la survenue de reflux gastro-œsophagiens chez quatre patientes sur cinq, très souvent concomitants d'une toux invalidante et d'une diminution du VEMS puis d'une ré-augmentation suite à la mise en place de Gaviscon®.

6) Antécédents obstétricaux

Il s'agit d'une première grossesse pour quatre patientes sur cinq. La patiente n°3 est, elle, troisième geste primipare. Elle effectue une première FIVICSI en 2000 qui entraîne le démarrage d'une grossesse, s'achevant néanmoins par une fausse couche. Puis le couple entame une deuxième procédure d'AMP, cette fois-ci permettant de mener à terme une deuxième grossesse. Celle-ci s'étant déroulée de façon tout à fait normale, sans complication maternelle, fœtale ou encore obstétricale. Mme J. a donc donné naissance à un petit garçon de 3490g, en bonne santé.

7) Déroulement de la grossesse sur le plan obstétrical

Patientes	MAP/RPM	AP	Diabète gestationnel	RCIU/hypoxie	Macrosomie
N°1	A 31 puis à 32SA Col à 25 mm	A 36Sa+1j	Non	Non	Non
N°2	Activité contractile tout au long de la grossesse	Non	Non	Non	Non
N°3	Contractions à 30 SA sans modifications cervicales	Non	Non	Non	Non
N°4	Non	Non	Non	Non	Non
N°5	Non	Non	Traité	Non	Non

Chez les trois patientes signalant une activité contractile importante avant terme, toutes décrivent la survenue de ces contractions lors des efforts de toux ou encore au cours des séances de kinésithérapie respiratoire.

Un seul diabète gestationnel est observé sur cette cohorte de patientes, il est dépisté à 28 SA par l'HGPO systématique. Il reste relativement bien équilibré suite au passage sous insuline.

Aucune anomalie de la croissance fœtale n'est retrouvée, ni RCIU, ni macrosomie.

8) Modalités d'accouchement

Patiente	Terme	Travail	Durée des EE	Mode d'accouchement	Anesthésie	O2/kiné/aérosols
N°1	36SA+ 1j	Spontané	10'	AVB nl	APD	Non
N°2	40SA+ 2j	Maturation cervicale		Césarienne urgence	en APD	Kiné respiratoire
N°3	40SA+ 5j	Déclenchement	6'	AVB nl	APD	Aérosols
N°4	38SA+ 1j	Spontané	7'	AVB nl	APD	Non
N°5	38SA	Maturation cervicale	45'	AVB/ventouse	APD	Non

9) *Adaptation des enfants à la vie extra-utérine, poids de naissance et mode d'alimentation*

Enfants	Terme	Apgar à 1 et 5' de vie	Poids de naissance	de Alimentation	Suivi
Enfant de la patiente n°1	36SA+1j	7/9 Sylverman à 2	2320g	AM	Service de néonatalogie
Enfant de la patiente n°2	40SA+2j	10/10	3250g	AM	Puéricultrice
Enfant de la patiente n°3	40SA+5j	9/10	3370g	AM	Sage-femme
Enfant de la patiente n°4	38SA+1j	10/10	2970g	AM	Sage-femme
Enfant de la patiente n°5	38SA	10/10	2780g	AA	Unité kangourou

L'enfant de la patiente n°1, né prématurément, est pris en charge immédiatement en salle de naissance par un pédiatre du fait de sa prématurité et de la survenue de signes de détresse respiratoire.

Le nouveau-né de la patiente n°2 est pris en charge par la puéricultrice du service de SDC pour surveillance du risque de troubles métaboliques du fait du diabète insulino-dépendant de sa mère.

L'allaitement maternel n'a posé aucune difficulté pour la majorité des patientes de cette cohorte. Néanmoins, en ce qui concerne la patiente n°1, l'enfant présente des troubles de la succion du fait de sa prématurité, qui s'améliorent par la suite.

Tous ces enfants vont bien en période post-natale à plus long terme, on note néanmoins la survenue de convulsions sans étiologie retrouvée chez le nouveau-né de la patiente n°1 né prématurément.

10) *Le suivi obstétrical de ces grossesses*

Les différentes patientes de cette cohorte sont suivies quasiment de la même manière, à savoir dans un centre hospitalier universitaire de niveau 3, hormis pour la patiente n°4 qui est suivie dans un établissement de niveau 2b. Pour celle-ci, la prise en charge va différer également car aucun suivi par sage-femme à domicile n'est mis en place, contrairement aux autres patientes

où celle-ci va passer deux fois par semaine. Pour toutes ces femmes, le suivi par l'obstétricien est mensuel et la prise en charge par le SIG est hebdomadaire. Pour la majorité d'entre elles, une échographie mensuelle sera également réalisée.

11) *Déroulement du post-partum*

Le post-partum immédiat comme le séjour en suites de couches n'ont posé aucun problème particulier sur le plan obstétrical pour aucune de ces patientes. On note néanmoins l'apparition d'une anémie dans la majorité des cas, toutes supplémentées par du Tardyféron®.

Sur les quatre patientes ayant effectué leur visite post-natale, trois d'entre elles bénéficient d'une méthode contraceptive.

Troisième partie : Discussion

I. Comparaison des résultats de l'étude aux données de la littérature

Les résultats de cette étude descriptive sont ici comparés avec les données de la littérature. La majorité des études retrouvées ne portent pas sur de grandes populations, comme la nôtre elles concernent entre 5 et 10 femmes enceintes. Seules deux études récentes, celles de Boyd et Gilljam, sont plus importantes et prennent également en compte un certain nombre de grossesses interrompues. Nous ne pouvons pas ici établir de statistiques car notre cohorte de patientes est trop faible, mais nous pouvons essayer de comparer les proportions pour telles ou telles caractéristiques de ces grossesses.

1) Contraception

La littérature démontre l'importance primordiale de la prescription d'une méthode contraceptive chez les jeunes femmes atteintes de mucoviscidose afin d'éviter les risques liés à une grossesse imprévue [21,22], une série récente estime à 70% le taux de ces adolescentes utilisant une contraception contre 62% dans la population générale américaine. Dans notre étude, deux patientes prennent une pilule oestroprogestative avant la consultation pré-conceptionnelle et une autre, la patiente n°3, utilise une méthode barrière entre ses deux grossesses bien que la première ait été obtenue par FIV ICSI. Chez les deux dernières patientes, aucune notion de contraception n'est retrouvée.

2) Fertilité

Une étude anglo-saxonne menée par Thorpe-Beeston, concernant 2141 femmes atteintes de mucoviscidose en Angleterre, retrouve un contexte d'infertilité pour 24% d'entre elles, ce qui correspond à l'ensemble des données retrouvées dans la littérature [22]. Pour nos cinq patientes, les taux sont un peu plus élevés puisque trois d'entre elles ont recours à l'assistance médicale à la procréation. Cette infertilité serait majoritairement en lien avec une anomalie de la glaire cervicale [3,13,21,22], facteur que l'on retrouve pour notre population puisque deux patientes sur trois débutent leur grossesse par une IAC. La troisième a recours à une fécondation in vitro avec micro-injection avec donc vraisemblablement également une indication masculine de recours à l'AMP.

En ce qui concerne ces femmes, en plus des anomalies éventuelles sur la glaire cervicale, l'ensemble des séries étudiées dans la littérature démontrent l'existence d'une relation entre leur potentiel de fertilité et l'état respiratoire, nutritionnel, l'existence d'une infection chronique ou d'un diabète. [3,13,21,22] Vis-à-vis de cet aspect, les résultats de notre étude

sont relativement contradictoires. En effet, la patiente n°4 qui, en période pré-conceptionnelle se situe dans une phase de dégradation de sa maladie, est celle pour qui le délai pré-conceptionnel est le plus court avant de débiter une grossesse spontanée. Le même constat est fait pour la patiente n°1 qui présente un syndrome de dénutrition important mais qui, pourtant, démarre également sa grossesse de manière spontanée après un délai d'attente de neuf mois. On retrouve néanmoins cette relation de cause à effet chez la patiente n°2, qui est diabétique depuis plusieurs années et passe par deux tentatives d'IAC avant de pouvoir parvenir à une grossesse.

Patientes	Atteinte respiratoire	Atteinte nutritionnelle et digestive	Grossesse et spontanée/AMP	Délai pré-conceptionnel
N°1	Modérée, stable	Dénutrition importante, 38 kgs pour 1m43	Grossesse spontanée	9 mois
N°4	Aggravation avec perte de 40% du VEMS en trois ans	Dénutrition, Troubles du comportement alimentaire, BMI à 15	Grossesse spontanée	2 mois
N°2	Modérée, stable	Insuffisance pancréatique, diabète insulino-prive	2 IAC	2 ans ½

3) Retentissement de la grossesse sur la mucoviscidose

La littérature détermine un seuil pour les femmes atteintes de mucoviscidose au-delà duquel une grossesse peut être envisagée sans craindre de complications majeures, c'est celui d'un VEMS supérieur à 50%. [1,3,4,5,6,7,10,11,17] Pour les patientes de notre étude, ceci est un critère respecté. Néanmoins le VEMS initial n'est pas le seul facteur mis en jeu, les praticiens tiennent compte également de l'état de santé global de la patiente avec son statut respiratoire, mais aussi son équilibre nutritionnel, l'existence d'une insuffisance pancréatique, d'un diabète ou encore de difficultés psychologiques. Comme pour le potentiel de fertilité, c'est la stabilité de tous ces éléments qui est importante pour envisager une grossesse sereinement et espérer le moins de conséquences néfastes possibles sur l'évolution de la maladie à long terme. [1,3,4,5,6,7,10,11,17]

Dans le cadre de notre étude, deux patientes suscitent particulièrement notre attention : le cas de la patiente n°1 et de la patiente n°4 qui toutes deux présentent en période pré-conceptionnelle un statut instable sur le plan respiratoire et/ou nutritionnel.

- Nous l'avons déjà observé, la patiente n°4 débute en effet sa grossesse contre avis médical car l'équipe de pneumologie estime que son état est trop instable. En effet, son VEMS est supérieur à 50%, néanmoins la diminution de ces chiffres est constante depuis trois ans, de même elle présente des troubles du comportement alimentaire et

ne respecte pas les conseils prodigués par son diététicien. Il est important de préciser également qu'elle manifeste un syndrome dépressif depuis le diagnostic de sa maladie. Au cours de la grossesse, elle diminue progressivement les chiffres de son VEMS qui atteint 63% de sa valeur théorique à 38 SA. Par ailleurs, elle décrit un encombrement bronchique plus important. Sur le plan nutritionnel, la patiente reste très fragile et instable puisque sa prise de poids n'est que de 1 kilo au 7^{ème} mois puis atteint neuf kilos au moment de son accouchement. Ces données sont donc concordantes avec la littérature puisque l'évolution au cours de cette grossesse est assez précaire et fragilise un équilibre déjà instable initialement. De la même façon, à un an du post-partum, la patiente présente un VEMS plus bas par rapport aux valeurs pré-conceptionnelles, ainsi qu'un fort déséquilibre sur le plan nutritionnel avec une nouvelle perte de poids de deux kilos.

Patiente n°4	En période pré-conceptionnelle	A terme	Post-partum
Atteinte respiratoire	Instabilité, VEMS à 84 % (perte de 40% en trois ans)	Encombrement bronchique majeur VEMS à 63%	VEMS à 72% à un an du PP
Atteinte nutritionnelle digestive	Dénutrition, troubles alimentaires BMI à 15 : 43 kgs, 1m67	Prise de poids : 1 kg à 30SA 9 kgs à 38 SA	50kgs à 6 mois du PP 48 kgs à un an du PP

- Les quatre autres patientes démarrent leurs grossesses de manière assez stable sur le plan respiratoire mais toutes, à un moment donné de leur grossesse, présentent une dégradation sur le plan clinique avec des épisodes variables de dyspnée, d'encombrement et d'asthénie. On peut mettre en lien ces signes cliniques avec les modifications physiologiques qui peuvent survenir au cours de toute grossesse et notamment en lien avec l'imprégnation hormonale puisque pour la majorité d'entre elles ces symptômes sont en amélioration au moment de l'accouchement. [17] A terme, nous remarquons que les chiffres de VEMS restent stables ou parfois en légère diminution par rapport aux valeurs initiales.

En période post-natale, seules les patientes n°2 et 3 restent stables sur le plan respiratoire et nutritionnel.

Comme la patiente n°4, la patiente n°1 présente un phénomène initial de dénutrition, néanmoins plus modéré. Pendant la grossesse, la prise de poids reste correcte et à long terme est stable avec une augmentation de trois kgs à un an du post-partum par rapport à son poids en période pré-conceptionnelle. Néanmoins, on retrouve ici l'influence que le statut nutritionnel peut avoir sur l'équilibre respiratoire puisque cette patiente, un an après son accouchement présente une sinusite chronique, un encombrement majoré et un VEMS diminué de 10% par rapport à sa valeur initiale. L'évolution de cette patiente est donc plutôt concordante avec les données de la littérature au vu de son équilibre nutritionnel initial.

Pour la patiente n°5, les résultats sont plus contradictoires dans le sens ou malgré un état pré-conceptionnel stable à tous les niveaux, son état sur le plan respiratoire se détériore progressivement, et nécessite une cure d'antibiotiques une semaine après son accouchement puis à nouveau trois mois après devant des signes d'exacerbation infectieuse. Sur le plan nutritionnel, il est difficile d'évaluer son évolution à plus long terme puisque son poids n'est pas connu à un an du PP.

Patientes	VEMS grossesse	avant	VEMS grossesse	après	Poids grossesse	avant	Poids grossesse	après
N°1	85 %		72 %		38 kgs		41 kgs	
N°2	89 %		82 %		57 kgs		Inconnu	
N°3	58 %		58 %		47 kgs		48 kgs	
N°5	90 %		86 %		57 kgs		Inconnu	

La littérature démontre le risque qu'un diabète préexistant chez une patiente atteinte de mucoviscidose soit déséquilibré par le biais de la grossesse et des besoins maternofoetaux augmentés comme pour toute patiente enceinte et diabétique dans la population générale. Chez la patiente n°2, ceci n'est pas le cas puisque les glycémies restent bien équilibrées tout au long des neuf mois de gestation et jusqu'à un an du post-partum. Dans les différentes séries étudiées, comme celle de Boyd et Gilljam, nous ne retrouvons pas beaucoup de résultats concernant l'équilibre du diabète des différentes femmes concernées. Nous savons simplement que la surveillance de ces diabètes doit être particulièrement renforcée du fait de l'effet délétère d'un déséquilibre glycémique sur le plan respiratoire et notamment infectieux. [3,4,6,8,10,11,17]

Il est important également de savoir si le nombre d'hospitalisations en service de pneumologie est augmenté au cours et au décours de la grossesse. Concernant nos cinq patientes, trois d'entre elles (n°1 et n°3 et n°5) sont hospitalisées pendant la grossesse pour la réalisation d'une cure d'antibiotiques par voie intraveineuse dans un contexte d'exacerbation infectieuse. Cheng, par exemple, retrouve également pour certaines de ces patientes la nécessité de ces hospitalisations et plus particulièrement pour celles présentant une dénutrition, aspect que l'on retrouve pour la patiente n°1. La réalisation de ces cures a permis par la suite une amélioration sur le plan clinique pour nos patientes. [5] Pour la patiente n°5, le moment d'une nouvelle cure d'antibiotiques est discuté en raison d'une seconde exposition fœtale aux aminosides. Il est donc décidé de déclencher le travail et de réaliser la cure suite à la naissance.

4) Retentissement de la mucoviscidose sur la grossesse

Regan et al. estiment de 10 à 15% le risque de fausse couche spontanée pour une patiente atteinte de mucoviscidose, ce résultat ne peut être évalué dans notre étude puisque celle-ci ne comprend que des patientes ayant mener à bien leur projet de grossesse. Boyd retrouve un

taux de 8% de FCS sur une série de 105 grossesses débutantes, chiffre relativement concordant. [3]

Sur le plan obstétrical, l'ensemble des séries étudiées met en évidence une complication récurrente, celle de la menace d'accouchement prématuré. Malheureusement, seul le taux des naissances prématurées est exploité sans le pourcentage des simples menaces d'accouchement prématuré qui se sont résolues par la suite. En ce qui concerne notre cohorte, la patiente n°1 présente des contractions à 31 puis à 32 SA avec modifications cervicales qui nécessitent son hospitalisation en service de grossesses à haut risques. [1,3,5,6,10,17]

Le taux d'accouchements prématurés est donc bien sûr plutôt élevé pour ces femmes et est estimé à 20 % dans la littérature. Sur cinq patientes, nous retrouvons un chiffre similaire puisque la patiente n°1 finit par accoucher prématurément à 36 SA + 1j. Là encore, un lien doit être fait entre la sévérité de l'atteinte de la patiente au niveau respiratoire et/ou nutritionnel et le risque de naissance avant 37 SA. Pour notre patiente, le phénomène de dénutrition modérée correspond au facteur l'exposant à ce risque particulier. [1,3,5,6,10,11,22]

La mucoviscidose, et donc une insuffisance pancréatique potentielle, expose ces femmes à un risque plus important de diabète gestationnel et par conséquent à un risque de macrosomie fœtale lorsque celui-ci est déséquilibré.

Les deux plus grosses séries étudiées (Boyd et Gilljam) ne donnent pas de résultat concernant la fréquence de survenue des diabètes gestationnels sur leur population de femmes enceintes. Cheng, lui, retrouve cinq diabètes de grossesse et cinq intolérances aux hydrates de carbone sur 16 cas étudiés. Dans notre étude, nous observons un cas pour quatre patientes concernées. Il s'agit de la patiente n°5 qui est d'abord traitée par régime puis par insuline avec des glycémies correctes tout au long de la grossesse. Elle ne connaît pas de prise de poids plus importante par rapport aux autres patientes au contraire celle-ci est particulièrement bien contrôlée, elle ne prend en effet que quatre kilos. [3,5,10]

La surveillance échographique n'a pas mis en évidence de macrosomie fœtale ni pour cette patiente, ni pour la patiente n°2 qui présente un diabète préexistant. Ces résultats sont concordants puisque ces deux diabètes sont restés équilibrés tout au long de la grossesse.

Il existe également un risque assez important de retard de croissance intra-utérin, là encore lorsque l'état de la patiente est instable particulièrement sur le plan nutritionnel lorsque les réserves maternelles sont faibles. Aucun contexte d'hypotrophie néonatale n'est retrouvé pour nos patientes. [1,3,5,10,11,22]

5) Accouchement

Les patientes atteintes de mucoviscidose sont plus susceptibles d'avoir un travail déclenché par décision de l'obstétricien en accord avec le pneumologue. C'est un élément de leur prise en charge que l'on retrouve chez toute patiente présentant une pathologie susceptible

d'entraîner une dégradation de l'état maternel mais aussi fœtal. La mise en travail de trois patientes sur cinq est induite dans notre étude contre deux mises en travail spontanées. La littérature ne donne pas de statistiques précises quant aux taux de déclenchements artificiels chez ces jeunes femmes mais Cheng par exemple décrit 11 inductions du travail pour 16 accouchements tandis que Gilljam n'en décrit que sept sur plus de 70. Dans cette série, six des déclenchements sont décidés sur indications maternelles contre un seul sur indication obstétricale. Ceci correspond aux proportions retrouvées pour notre population puisque sur les 3 déclenchements, deux ont lieu pour raisons maternelles. [5,10]

Concernant les modalités de ces accouchements, la majorité de nos patientes ont accouché par voie basse, une seule par césarienne. Il n'existe pas de raison spécifique qui contre-indiquerait une naissance par césarienne dans le cadre d'une mucoviscidose, néanmoins il est préférable d'optimiser les chances pour la patiente d'accoucher par les voies naturelles. En effet, la césarienne qui correspond à une véritable intervention chirurgicale, présente un risque de récupération plus difficile et notamment au niveau respiratoire avec des douleurs abdominales qui peuvent gêner à la réalisation des séances de kinésithérapie par la suite. Les différentes études ne montrent pas de taux de césariennes plus augmentés, elles sont réalisées le plus souvent sur une indication obstétricale (présentation du siège, bassin rétréci, taux de déclenchement plus importants) ou encore pour une indication fœtale, qui parfois est en lien avec la maladie en elle-même (ex : prématurité consentie sur RCIU). La patiente n°2 accouche par césarienne en urgence pour stagnation du mobile fœtal en partie moyenne du bassin et anomalies du rythme cardiaque fœtal. [2,3,5,8,10,17]

L'analgésie péridurale doit être posée le plus précocement possible chez ces jeunes femmes afin d'éviter une insuffisance respiratoire liée aux contractions, les cinq patientes de cette étude bénéficient de celle-ci relativement tôt au décours de leur travail. Sur les différentes séries étudiées, nous ne retrouvons pas de chiffres permettant d'évaluer la bonne mise en place de cette recommandation. [2,5]

La durée des efforts expulsifs doit également être la plus courte possible afin de limiter les efforts respiratoires et la fatigue maternelle. Là encore, ceci ne correspond pas à un critère retrouvé dans les différents articles étudiés, dans notre population, avec une durée inférieure ou égale à dix minutes pour quatre patientes, la dernière sur quarante-cinq minutes et finit par être assistée par la pose d'une ventouse. Pour la majorité d'entre elles, les recommandations sont donc appliquées, pour la dernière on peut suggérer que la ventouse aurait dû être posée plus rapidement. En effet, la littérature préconise également aux obstétriciens de ne pas hésiter à mettre en place une extraction instrumentale lorsque les efforts de poussée durent un peu trop longtemps. [2,5]

Deux patientes bénéficient d'une kinésithérapie au cours du travail, là encore peu de résultat concernant cet aspect de la prise en charge de l'accouchement. Nous savons simplement que celle-ci peut apporter une aide à la patiente qui, lors des contractions douloureuses, a pu puiser sur ses réserves. [2,5]

6) *Issues néonatales et allaitement maternel*

Les enfants nés de mères atteintes de mucoviscidose sont exposés à certains risques directement liés aux conséquences de la maladie sur le plan obstétrical. Les traitements maternels en lien avec la mucoviscidose, n'ayant pas été réadaptés pour la grossesse, peuvent également être potentiellement néfastes pour le fœtus. Dans notre étude, les nouveau-nés ayant été exposés in utero à une administration d'aminosides ne présentent pas de troubles sur le plan rénal ou auditif en période post-natale. Les traitements retrouvés chez nos cinq patientes sont regroupés et explicités en annexe.

Les risques liés à la prématurité sont particulièrement présents puisqu'il s'agit de la première complication à redouter, donnée que l'on retrouve dans notre population puisque le nouveau-né de la patiente n°1, né à 36 SA est hospitalisé immédiatement après sa naissance. Il présente en effet un syndrome d'immaturation respiratoire, une hypothermie, des troubles métaboliques et des difficultés d'alimentation. Ce sont les complications directement liées à une prématurité non consentie et que l'on retrouve le plus fréquemment dans les différentes études. [1,3,5,6,10,17,22]

Le taux augmenté de diabète pour les patientes atteintes de mucoviscidose (diabète préexistant ou diabète gestationnel) expose au risque de macrosomie fœtale et donc le nouveau-né au risque de troubles métaboliques, de dystocie des épaules, de lésions traumatiques comme fracture de clavicule, plexus brachial. Ce ne sont pas des éléments que l'on retrouve dans notre étude, ni pour la patiente présentant un diabète insulino-dépendant préexistant, ni dans le contexte de diabète gestationnel qui tous les deux étaient très bien équilibrés.

Quatre nouveau-nés sur cinq sont allaités en post-partum, l'allaitement n'étant absolument pas contre-indiqué après révision des traitements maternels et notamment des antibiotiques administrés. La mise en place d'une supplémentation calorique peut être nécessaire chez ces patientes, notamment lorsque l'équilibre nutritionnel de la patiente est fragile. [2,8,9]

La majorité de ces allaitements se déroulent sans difficulté dans notre population, hormis pour l'enfant de la patiente n°1, qui du fait de sa prématurité présente dans un premier temps des troubles de la succion. Nous observons que la plupart des allaitements maternels sont stoppés au moment de la visite post-natale, donnée retrouvée dans la plupart des séries étudiées. [3,5]

Tous ces enfants à plus long terme sont en bonne santé, on observe néanmoins chez l'enfant né prématurément, la survenue de convulsions sans étiologie retrouvée, à un an de vie. Les issues périnatales, le plus souvent, sont positives. [1,3,5,6,10,17,22]

7) *Post-partum*

Les principaux articles ne mettent pas en évidence de complications obstétricales majeures dans la période suivant l'accouchement. Une des conséquences potentielles et communes à toutes les parturientes est une anémie, qui en règle générale va majorer l'asthénie pour les

femmes atteintes de mucoviscidose et qui doit donc être supplémentée efficacement. Les patientes ne doivent absolument pas se relâcher vis-à-vis du suivi de leur traitement et notamment des exercices de kinésithérapie respiratoire qui doivent être maintenus en suites de couches. [2,8] Toutes les patientes de notre étude bénéficient d'un tel suivi en post-partum avec un passage quotidien du kinésithérapeute.

L'accent a été mis sur l'importance primordiale de la contraception pour ces jeunes femmes, priorité qui doit être maintenue en suites de couches afin d'éviter les conséquences désastreuses d'une grossesse rapprochée. Les patientes n°1,2 et 3 sortent de la maternité avec la prescription d'une méthode contraceptive. [21,22]

8) Suivi obstétrical de ces grossesses

Le suivi de ces cinq grossesses est conforme aux recommandations données par les différentes études. On observe néanmoins quelques différences concernant la prise en charge de la patiente n°4 qui n'est pas suivie dans un centre de niveau 3 mais de niveau 2b, et pour laquelle n'a pas été mis en place de suivi par sage-femme à domicile. [2,8]

En conclusion, les résultats de cette étude sont relativement concordants avec les données de la littérature. En effet, la situation la plus instable au cours de la grossesse et en période post-natale sur le plan nutritionnel et respiratoire est celle de la patiente dont l'équilibre pré-conceptionnel était le plus précaire. Néanmoins, nous constatons que la grossesse en elle-même est possible dans un tel contexte grâce à une prise en charge multidisciplinaire et ce sans complication fœtale et néonatale majeure. On retrouve également l'importance de l'équilibre nutritionnel chez ces patientes qui, à lui seul, lorsqu'il est déséquilibré peut correspondre à un facteur de risque majeur pour le bon déroulement de la grossesse. En ce qui concerne le retentissement de la maladie sur la grossesse, on retrouve la prématurité en tant que complication principale, nous pouvons néanmoins observer que l'ensemble des issues néonatales restent favorables.

II. Rôle de la sage-femme

La prise en charge de la grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose fait intervenir la sage-femme à pratiquement tous les niveaux. En effet, même s'il s'agit d'une grossesse à risques et donc suivie par un obstétricien, elle peut pleinement participer à ce suivi et ainsi accompagner ces femmes tout au long d'un parcours souvent difficile.

- *En service d'assistance médicale à la procréation*

Le premier contact peut quelquefois avoir lieu dans le service d'AMP. Le couple va souvent consulter très rapidement afin de réaliser un premier bilan devant l'absence de grossesse. La sage-femme de Biologie de la Reproduction rencontre alors la patiente lorsqu'un diagnostic d'infertilité est confirmé et une solution thérapeutique proposée par le médecin. Elle voit alors le couple au cours d'un premier entretien qui vise à faire connaissance, à expliquer les modalités du traitement et à répondre à leurs différentes interrogations. Puis, la sage-femme peut effectuer, dans la mesure de ses compétences, le monitoring de cette prise en charge lors de la phase de stimulation ovarienne aussi bien dans le cadre d'une IAC que d'une FIV. C'est au cours de cette période qu'une véritable relation de proximité peut se nouer, la sage-femme doit particulièrement soutenir le couple, notamment en cas d'échec des protocoles.

La sage-femme d'AMP peut également s'assurer que le contact est bien établi avec l'équipe du CRCM concerné, et ce, durant toute la période de cette prise en charge.

Lorsque la tentative d'insémination ou de fécondation in vitro est concluante et aboutit à une grossesse, c'est elle qui participe à la surveillance de l'évolution du taux des β HCG plasmatiques ainsi qu'à la première échographie vers 6-7 SA. Elle oriente ensuite la patiente vers un obstétricien de niveau 3, et informe le pneumologue de l'évolution de la grossesse.

- *En service de diagnostic anténatal (DAN)*

Lorsque le conseil génétique effectué en période pré-conceptionnelle retrouve un ou plusieurs facteurs de risque de transmission de la maladie à l'enfant, le couple peut décider d'avoir recours au diagnostic anténatal en début de grossesse. C'est alors la sage-femme de ce service qui est amenée à rencontrer le couple le plus souvent. Elle doit orienter et informer ces patients quant aux bénéfices et risques liés aux différents gestes. En cas de dépistage positif pour la maladie, la sage-femme, en collaboration avec le médecin, apporte le soutien nécessaire au couple et envisage avec eux les différentes perspectives.

- *En préparation à la naissance et à la parentalité (PPN)*

La sage-femme de préparation à la naissance joue un rôle primordial dans la prise en charge de ces couples et ce, dès le début de la grossesse. Elle va plus particulièrement essayer de se projeter dans l'avenir avec la jeune femme, il sera en effet très important pour elle de savoir concilier les moments où elle s'occupera de son enfant et ceux, où elle s'occupera d'elle-même dans le cadre de sa maladie. Ceci peut faire l'objet d'une séance individuelle pour le couple et donc plus personnalisée. Au moment de ces échanges, la sage-femme peut également encourager le couple à choisir et mettre en place un mode de garde assez précocement après la naissance, permettant ainsi à la jeune maman de trouver du temps pour réaliser ses propres soins, et éviter d'accumuler la fatigue, nocive pour son propre équilibre. La possibilité pour elle d'être assistée par des aides ménagères peut également être abordée.

Les séances pratiques ne sont absolument pas contre-indiquées et au contraire peuvent être personnalisées pour ces jeunes femmes. Avec des exercices de mobilité pour le bassin, des exercices posturaux et notamment ceux faisant travailler les muscles lombaires qui doivent être débutés le plus tôt possible puisqu'ils vont permettre de faire également travailler les muscles respiratoires. Une séance peut être organisée conjointement avec le kinésithérapeute de la patiente afin que la sage-femme et lui puissent mettre en place des exercices qui soient bénéfiques sur le plan respiratoire mais aussi obstétrical.

L'accent doit être mis sur le moment où les premières contractions vont débiter. La sage-femme doit orienter la patiente mais aussi son partenaire pour gérer au mieux la douleur et ainsi éviter au maximum les efforts respiratoires.

La sage-femme de préparation, idéalement, est celle qui prend également en charge la patiente à domicile dans le cadre de son suivi de grossesse. Ceci permettant de mettre en place avec le couple une relation de confiance, privilégiée et adaptée.

- *A domicile*

L'intervention d'une sage-femme libérale est mise en place à partir de 26 SA, elle passe idéalement deux fois par semaine au domicile de la patiente. Pour éviter une fatigue trop importante, il sera judicieux de ne pas trop rapprocher ces visites et les séances de kinésithérapie respiratoire. La sage-femme va réaliser la surveillance du bien-être fœtal et maternel et dépister plus particulièrement certaines complications spécifiques :

*La sage-femme va notamment rechercher la survenue de contractions utérines qui souvent sont concomitantes des efforts de toux ou des séances de kinésithérapie respiratoire et donc peuvent passer inaperçues. Les monitorings effectués pourront également aider à les objectiver.

*Lorsqu'un RCIU est dépisté par le suivi échographique mensuel, la sage-femme devra axer la surveillance sur le bien-être fœtal avec deux enregistrements du rythme cardiaque fœtal hebdomadaires. Dans la majorité des cas, le retard de croissance est lié à phénomène de

dénutrition maternelle, néanmoins une étiologie vasculaire ne pouvant être écartée automatiquement, une hypertension artérielle de même qu'une protéinurie devront être recherchées.

*La sage-femme à domicile doit également s'assurer d'une bonne prise de poids et de l'équilibre nutritionnel de la patiente. Cet aspect étant particulièrement important pour la maladie, elle doit travailler en collaboration avec le diététicien prenant en charge la jeune femme afin de donner les conseils les plus appropriés. La prise de poids recommandée étant de onze kilos en moyenne, il va falloir tenir compte du BMI initial. Lorsque celui-ci est compris entre 19 et 26, la prise de poids tolérée va se situer entre 11.5 et 26 kgs, lorsqu'il est inférieur à 19, elle va se situer entre 11.5 et 16 kgs.

*En cas de diabète préexistant à la grossesse ou de diabète gestationnel, les glycémies doivent être surveillées, le régime réadapté si besoin là encore en collaboration étroite avec l'endocrinologue et le diététicien s'occupant de la patiente.

*La sage-femme va également rechercher l'apparition de signes fonctionnels digestifs à type de diarrhée, constipation, ou encore reflux gastro-œsophagiens, qui tous peuvent correspondre à des symptômes physiologiques de grossesse, mais qui peuvent également être en lien avec la maladie.

*L'interrogatoire et l'examen clinique vont également essayer de dépister les signes d'une éventuelle dégradation sur le plan respiratoire avec la recherche d'une asthénie, d'une dyspnée, d'un encombrement bronchique plus important, d'une hémoptysie ou encore d'expectorations purulentes.

C'est donc la sage-femme à domicile qui va être au plus près de cette patiente tout au long de sa grossesse. Ainsi, même si celle-ci est vue de façon hebdomadaire en suivi intensif de grossesse, de façon mensuelle par son obstétricien, la sage-femme peut, elle aussi, se mettre en relation avec l'équipe du CCRM afin de mettre en place une prise en charge la plus adaptée possible.

Elle doit également savoir identifier un contexte d'anxiété importante chez la jeune femme, qui parfois peut annoncer certaines difficultés en post-partum. Des interventions de psychologues peuvent être nécessaires pour apporter tout le soutien nécessaire, la prise des traitements, parfois difficile à supporter, doit absolument être encouragée.

Elle pourra également poursuivre le suivi en période post-natale et proposer un passage hebdomadaire les premiers mois afin d'aider la jeune femme et veiller à ce qu'elle ne passe pas outre ses propres traitements.

- *En suivi intensif de grossesse (SIG)*

La sage-femme de suivi intensif de grossesse, qui voit la patiente une fois par semaine, va cibler sa consultation comme la sage-femme à domicile sur les éventuelles complications

obstétricales en lien avec la mucoviscidose et inversement va rechercher les signes d'un retentissement de la grossesse sur la maladie. Cette visite va également permettre de mettre en place un suivi échographique rapproché et donc de dépister une anomalie de la croissance fœtale. La sage-femme travaille en collaboration avec l'obstétricien et informe celui-ci de l'évolution la patiente qui, en conséquence se mettra en relation avec l'équipe de pneumologie.

- *En salle d'accouchement*

Dans la majorité des cas, l'accouchement et le post-partum immédiat ne posent pas de problèmes particuliers. Dans un premier temps, lorsque la patiente présente des contractions douloureuses, la sage-femme doit accompagner la jeune femme pour qu'elle puisse gérer au maximum sa douleur et minimiser les efforts respiratoires. L'anesthésiste de garde, ainsi que l'obstétricien, doivent être prévenus de l'admission de la patiente et informés quant à son statut respiratoire et quant à son traitement au moment présent.

L'analgésie péridurale doit être posée le plus précocement possible, là encore dans le but de ne pas épuiser la femme. Lorsqu'il existe une contre-indication à la pose d'une anesthésie locorégionale, d'autres moyens peuvent être mis en œuvre pour soulager la patiente. On peut penser notamment à l'utilisation de techniques de relaxation comme l'acupuncture ou encore la sophrologie.

Idéalement, la parturiente poursuit ses aérosols durant le travail, la sage-femme peut même avoir recours au kinésithérapeute et travailler avec lui les différentes postures à adopter pour la patiente. La sage-femme doit réussir à organiser les événements de manière à ce que la durée du travail soit la plus courte possible. C'est l'anesthésiste qui, décidera, de la mise en place d'une oxygénothérapie au moment opportun, et notamment lorsque le travail est particulièrement long pour évacuer le mucus.

Idéalement, les efforts expulsifs ne doivent pas excéder plus de quinze minutes pour les patientes atteintes de mucoviscidose, la sage-femme va donc, s'il n'existe pas de contre-indication sur le plan du bien-être fœtal, s'installer uniquement lorsque la présentation se trouve en partie basse du bassin. Au-delà de ces quinze minutes, elle doit faire appel à l'obstétricien de garde, qui en fonction des conditions, mettra en place une extraction instrumentale.

Sur un contexte de prématurité, de RCIU ou encore de diabète, la prise en charge au cours du travail doit être adaptée, de même les pédiatres ne seront prévenus et présents au moment de la naissance que s'il existe une telle complication.

- *En suites de couches*

Dans les conditions optimales, la patiente est hospitalisée en chambre seule, ceci permettant une certaine intimité pour la réalisation de ses propres soins. Le kinésithérapeute doit être prévenu par la sage-femme de l'hospitalisation de la jeune maman, et idéalement passe quotidiennement pour une séance. Lorsque l'accouchement a été physiologique, la patiente peut se mettre de différer de quelques heures la réalisation de ses aérosols et exercices de drainage. Par contre lorsque le travail a été plus difficile ou en cas de césarienne, ces soins doivent être réalisés le plus rapidement possible, avec la mise en place d'antalgiques pour une thérapie efficace.

Le lien avec l'équipe de pneumologie doit être fait afin de réadapter le traitement, et être conseiller vis-à-vis des contre-indications en cas d'allaitement maternel. Elle doit supplémentée immédiatement une anémie secondaire à l'accouchement afin de ne pas surajouter de source d'asthénie.

En cas d'allaitement maternel, la sage-femme doit veiller à une bonne hydratation de la patiente et à ses besoins nutritionnels.

La sage-femme doit être particulièrement vigilante par rapport à l'état psychologique de la jeune femme qui souvent se trouve confrontée à la réalité de la maternité, ceci dans un contexte de grande fatigue. Elle doit facilement proposer la venue de la psychologue du service. Là encore, le traitement ne doit absolument pas être négligé par la jeune mère, la sage-femme peut trouver une assistance auprès du conjoint, de la famille qui vient en visite. Elle peut se mettre en relation avec la sage-femme libérale ayant pris en charge le suivi de grossesse et proposer son passage dans les semaines suivantes.

La question de la contraception doit être abordée précocement, de façon adaptée en fonction des antécédents de la patiente et notamment pour celles ayant eu recours à l'assistance médicale à la procréation pour débiter cette grossesse.

Conclusion

L'amélioration spectaculaire de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose ces vingt dernières années a entraîné une croissance importante de la population adulte et donc du nombre d'hommes et de femmes souhaitant devenir parents.

C'est pourquoi il nous a paru primordial de développer ce sujet, à savoir tout ce qui attrait aux grossesses chez les patientes atteintes de mucoviscidose. Grossesses qui au 20^{ème} siècle étaient encore contre-indiquées.

L'étude descriptive de ces cinq cas ne nous permet pas de tirer de conclusions formelles quant au pronostic de ces grossesses, néanmoins elle nous permet, en association avec une revue de la littérature, de faire certaines observations intéressantes.

Parmi celles-ci, nous observons un certain retentissement sur la maladie au niveau respiratoire et nutritionnel. Celui-ci reste modéré et nous pouvons penser qu'il suit l'évolution classique de la maladie sans pour autant l'aggraver de façon majeure.

Sur le plan obstétrical, les principales complications retrouvées restent conformes aux données de la littérature. On observe principalement le risque de prématurité, le risque de survenue d'un diabète gestationnel et de RCIU avec toutes les conséquences néonatales qui en découlent.

L'un des aspects fondamentaux à appréhender correspond au fait que le déroulement de ces grossesses est principalement influencé par l'état pré-conceptionnel de ces femmes. Plus celui-ci est instable, plus l'équilibre respiratoire et nutritionnel le sera durant les neuf mois de gestation et en période post-natale. De la même façon, les complications obstétricales seront plus fréquentes dans de tels contextes.

La prise en charge nécessite une coordination pluridisciplinaire entre les équipes chargées du suivi de la mucoviscidose et les équipes de maternité. Le suivi de ces grossesses qui restent des grossesses à risques doit être axé sur les complications potentielles pouvant survenir.

La sage-femme est une actrice prépondérante de l'accompagnement de ces couples et plus particulièrement par un soutien psychologique qui doit être renforcé.

BIBLIOGRAPHIE

Articles de revues scientifiques

[1] **Barak A, Dulitzki M, Efrati O, Augarten A, Szeinberg A, Reichert N, Modan D, Weiss B, Miller M, Katzanelson D, Yahav Y.**

Pregnancies and outcomes in women with cystic fibrosis.

Isr Med Assoc J. 2005 Feb;7(2):95-8.

[2] **Bilton D.**

Editorial for CF pregnancy guidelines.

J Cyst Fibros. 2008 Jan;7 Suppl 1:S1. Epub 2007 Nov 28.

[3] **Boyd M, Mehta A, Murphy J**

Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom

Hum reprod.2004 Oct;19(10):2238-43. Epub 2004 Jul 4

[4] **Budev MM, Arroliga AC, Emery S.**

Exacerbation of underlying pulmonary disease in pregnancy.

Crit Care Med. 2005 Oct;33(10 Suppl):S313-8. Review.

[5] **Cheng Y, Goss H, McKone F, Galic V, Debley C, Tonelli R, Aitken L**

Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women.

J Cyst Fibros. 2006 May ;5(2) :85-91

[6] **Costello J, Lynch J, Byrne P, Browne G.**

Pregnancy and cystic fibrosis.

J. 2008 Sep;101(8):254-5.

[7] **Cohen R, Talwar A, Efferen LS.**

Exacerbation of underlying pulmonary disease in pregnancy.

Crit Care Clin. 2004 Oct;20(4):713-30, x. Review.

[8] **Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, Morton**

AM, Oxley HC, Touw DJ, Benham M, Johannesson M; European Cystic Fibrosis Society.

Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis.

J Cyst Fibros. 2008 Jan;7 Suppl 1:S2-32. Epub 2007 Nov 19.

[9] **Festini F, Ciuti R, Taccetti G, Repetto T, Campana S, De Martino M.**

Breast-feeding in a woman with cystic fibrosis undergoing antibiotic intravenous treatment.

J Matern Fetal Neonatal Med. 2006 Jun;19(6):375-6.

- [10] **Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis D**
Pregnancy in Cystic Fibrosis
Chest 2000;118:85-91
- [11] **Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA.**
The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis.
Obstet Gynecol. 2005 Aug;106(2):367-75. Erratum in: Obstet Gynecol. 2005 Oct;106(4):869.
- [12] **Henley-Einion A.**
Midwifery basics: caring for women with medical conditions
(2). Respiratory disorders in pregnancy. Pract Midwife. 2008 Nov;11(10):48-53.
- [13] **Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML.**
Infertility in females with cystic fibrosis in multifactorial : evidence from mouse models.
Endocrinology. 2008 Jun;149(6):2790-7. Epub 2008 Mars 6
- [14] **Hubert D, Patrat C, Guibert J, Thiounn N, Bienvenu T, Viot G, Jouannet P, Epelboin S.**
Results of assisted reproductive technique in men with cystic fibrosis.
Hum Reprod. 2006 May;21(5):1232-6. Epub 2006 Jan 23.
- [15] **Keymolen K, Goossens V, De Rycke M, Sermon K, Boelaert K, Bonduelle M, Van Steirteghem A, Liebaers I.**
Clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis: the Brussels' experience.
Eur J Hum Genet. 2007 Jul;15(7):752-8. Epub 2007 Apr 18.
- [16] **McClaren BJ, Delatycki MB, Collins V, Metcalfe SA, Aitken M.**
It is not in my world': an exploration of attitudes and influences associated with cystic fibrosis carrier screening.
Eur J Hum Genet. 2008 Apr;16(4):435-44. Epub 2007 Dec
- [17] **McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, Wagener JS.**
Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis.
Chest. 2006 Mar;129(3):706-11.
- [18] **Ormond K.**
Implementing prenatal screening for cystic fibrosis in routine obstetric practice.
Am J Obstet Gynecol. 2006 Mar;194(3):904; author reply 904-5.
- [19] **Pernaut J, Audra P, Mossan C, gaucherand P**
Mucoviscidose et grossesse. A propos d'un cas de grossesse gémellaire et revue de la littérature.
Journal de Gynécologie-obstétrique et Biologie de la reproduction, Vol 34, N°7C1, nov 2005
- [20] **Popli K, Stewart J.**
Infertility and its management in men with cystic fibrosis: review of literature and clinical practices in the UK.

Hum Fertil (Camb). 2007 Dec;10(4):217-21. Review.

[21] **Roberts S, Green P.**

The sexual health of adolescents with cystic fibrosis.

J RSoc Med. 2005;98 Suppl 45:7-16. PubMed Central PMCID: PMC1308804.

[22] **Thorpe-Beeston.**

Contraception and pregnancy in cystic fibrosis.

J R Soc Med.2009 Jul;102Suppl 1 :3-10.

[23] **Trachsel D, Heinimann K, Bösch N, Hammer J.**

Cystic fibrosis and intrauterine death.

J Perinatol. 2007 Mar;27(3):181-2.

[24] **Wax JR, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J.**

Prenatal sonographic diagnosis of meconium periorchitis.

J Ultrasound Med. 2007 Mar;26(3):415-7.

Livres et mémoires

[25] **M.Aubier, B.Crestani, M.Fournier, H.Mal**

Traité de pneumologie, 2^{ème} édition

Editions Flammarion, 2009

[26] **M-E Ballot**

Grossesse chez une femme ayant subi une double transplantation pulmonaire et hépatique dans le cadre d'une mucoviscidose

Mémoire, 2005, Ecole de sages-femmes de Nantes

[27] **G.Huchon**

Pour le praticien, PNEUMOLOGIE

Editions Masson, 2001

[28] **S.Rousseau**

Grossesse et mucoviscidose : un désir parfois possible

Mémoire, 2003, Ecole de sages-femmes de Nîmes

Documents électroniques

[29] *Grossesses chez les patientes atteintes de mucoviscidose*

Conférence virtuelle

Disponible à partir de [□ www.médecine-foetale.com □](http://www.médecine-foetale.com)

[30] *La mucoviscidose*

Disponible à partir de [□ www.orpha.net □](http://www.orpha.net)

[31] *Le dépistage néonatal généralisé de la mucoviscidose*

Disponible à partir de [□ www.ccne-ethique.fr □](http://www.ccne-ethique.fr)

[32] *Le Vidal*

Disponible à partir de [□ www.vidal.fr □](http://www.vidal.fr)

[33] *Maladies respiratoires rares et grossesse*

Présentation Power Point

Disponible à partir de [□ des-pneumo-idf.com □](http://des-pneumo-idf.com)

[34] *Mucoviscidose*

Disponible à partir de [□ www.wikipédia.fr □](http://www.wikipédia.fr)

[35] *Mucoviscidose, les virades de l'espoir*

Disponible à partir de [□ www.gsk.fr □](http://www.gsk.fr)

ANNEXES

● Bilan annuel effectué dans le cadre du suivi de la mucoviscidose

*Bilan diagnostique initial

- Test de la sueur
- Analyse du gène CFTR

*Bilans biologiques

- NFS + CRP + ionogramme sanguin et créatinine
- HGPO
- Bilan lipidique
- Bilan hépatique et hémostase
- Electrophorèse des protides
- Vitamines A, E, D
- Fer sérique
- IgE totales et recherche aspergillaire

*Bilan radiologique

- Radiographie de thorax
- Scanner thoracique
- Echographie cardiaque
- Echographie Doppler abdominale
- Ostéodensitométrie

*Bilan bactériologique

- ECBC
- Recherche de mycobactéries dans les crachats
- Recherche de champignons dans les crachats

*Bilan respiratoire

- Spirométrie + courbe débit/volume
- Test de broncho-dilatation
- Gaz du sang artériel
- Test d'effort

*Bilan digestif

- Elastase fécale
- Débit lipidique des selles sur 24h
- Bilan avec la diététicienne

- Traitements retrouvés dans l'étude

1) Prise en charge respiratoire

*Kinésithérapie respiratoire : cf. annexe suivante

*Antibiothérapie par voie intraveineuse

Dénomination et classe thérapeutique	Indications	Posologie habituelle	Précautions d'emploi	Grossesse	AM
Bactrim® : <i>Sulfaméthoxazole,</i> <i>Triméthoprime ;</i> Sulfamide + Diaminopyrimidine	Actif sur <i>Staphylococcus aureus</i>	2 ampoules de 5 ml à diluer, IVL toutes les douze heures	Encas d'insuffisance rénale, hépatique	Contre-indiqué au premier trimestre (tératogène chez l'animal), envisagé aux deux suivants	Contre-indiqué, passage dans le lait
Fortum® : <i>Ceftazidime ;</i> Famille des β -lactamines	Actif sur <i>Pseudomonas aeruginosa,</i> <i>Staphylococcus Méti-S,</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	Poudre pour solution pour perfusion, 3 g/j en moyenne	Encas d'insuffisance rénale, hépatique, en cas d'association avec des aminosides CI en cas d'allergie aux β -lactamines	Peut être envisagé au cours de grossesse, besoin, d'effet tératogène chez l'animal	Possible, passage très faible dans le lait.
Nebcine® : <i>Tobramycine ;</i> Famille des aminoglycosides	Actif sur <i>Staphylococcus aureus,</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Flacon de 25, 75 ou 100 mg, 3 mg/kg/j en 3 inj réparties	Nocif pour la sphère ORL et rénale+++	Contre-indiqué car risque de néphrotoxicité et de +++	Si traitement bref, AM possible
Claventin® : <i>Ticarcilline+acide clavulanique ;</i> Famille des β -lactamines	Actif sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Poudre pour solution pour perfusion, 12 à 15g/j en moyenne	Encas d'insuffisance rénale, CI en cas d'allergie aux β -lactamines	Utilisé uniquement si absolument nécessaire, pas de recul suffisant	Possible même si passage dans le lait

*Antibiothérapie par voie orale

Dénomination	Indication	Posologie	Précautions d'emploi	Grossesse	AM
Zithromax® : <i>azithromycine</i> ; Famille des macrolides	Actif sur <i>Staphylococcus</i> <i>Méti-S</i>	1 cp/j de 250 mg	Pas d'association avec les alcaloïdes de l'ergot de seigle	Au 1 ^{er} trimestre : CI ; pour les deux suivants utilisé uniquement si strictement nécessaire	Absence de données, uniquement si strictement nécessaire
Zyvoxid® : <i>linézolide</i> ; Famille des oxazolidinones	Actif sur <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i>	2 cp/j de 600 mg		CI pendant la grossesse, effet nocif pour la reproduction, hypotrophie fœtale, anomalies vertébrales...	CI pendant l'AM, passage fort dans le lait
Ciflox® : <i>ciprofloxacine</i> ; famille des quinolones	Actif sur <i>Staph</i> <i>Méti-S</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	2 cp/j de 500 mg	Toxicité articulaire chez l'enfant et l'adolescent, risque de photosensibilisation , tendinites	CI pendant la grossesse, pas de recul suffisant	CI, passage dans le lait et risque articulaire.
Bristopen® : <i>oxacilline</i> ; Famille des β- lactamines	Actif sur <i>Staph</i> <i>Méti-S</i>	2cps/j de 500 mg	Risque d'hypersensibilité	Utilisation possible avec précautions, études satisfaisantes	Passage dans le lait, utilisation déconseillée
Oflocet® : <i>ofloxacine</i> ; Famille des quinolones	Actif sur <i>Staph</i> <i>Méti-S</i> , <i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	400 mg/j en une seule prise, jusqu'à 600 mg	Toxicité articulaire chez l'enfant et l'adolescent, risque de photosensibilisation , tendinites	Ci pendant la grossesse	CI pendant l'AM, passage dans le lait et risque articulaire
Pyostacine® : <i>pristinamycine</i> Famille des synergistines	Actif sur <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i>	2 à 3g/j, jusqu'à 4g/j en cas d'infection sévère	Attention à des manifestations cutanées : risque d'érythème généralisé fébrile	Administration possible en raison du bénéfice attendu même si peu de données	CI pendant l'AM
Fucidine® : <i>Acide</i> <i>fusidique</i> ; famille des fusidanines	Actif sur <i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i>	1 à 1.5 g/j en 2 ou 3 prises	Surveillance hépatique nécessaire	Utilisation possible même si peu de données disponibles	AM possible, passage faible dans le lait

*Aérosolthérapie

Dénomination	Indications	Posologie	Grossesse	AM
<u>Pulmozyme®</u> : <i>Dornase alfa</i>	Traitement de l'encombrement bronchique	Une nébulisation 1x/j avec une ampoule de 2.5 mg, tous les jours	Utilisation possible, résultats satisfaisants	Pas de passage dans le lait a priori
<u>Colimycine®</u> : <i>colistiméthate sodique ;</i> antibiotique de la famille des polymyxines	Actif sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 à 6 millions d'unités/j en 1 à 3 prises attention à l'association avec les aminosides car substance néphrotoxique également	Utilisation possible cours de grossesse, études satisfaisantes	CI du fait du risque de néphrotoxicité
<u>Tobi®</u> : tobramycine ; antibiotique de la famille des aminosides	Actif sur <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> et <i>Burkholderia cepacia</i>	1 ampoule 2x/j pendant en alternance un mois/2	Possible néphro et ototoxicité en cas de concentrations systémiques élevées, utilisation possible par inhalation mais précautions	Déconseillé pendant l'AM
<u>Symbicort®</u> : <i>budésonide (corticoïde), formotérol (bronchodilatateur)</i>	Asthme ou BPCO	2 inhalations 2x/j à la dose 200/6µg/dose	Effets néfastes des glucocorticoïdes à fortes doses en période prénatale (RCIU, maladies CV)	Pas de recul suffisant, utilisation uniquement si nécessaire

*Les corticoïdes

L'utilisation ponctuelle du Cortancyl® (*prednisone*) par voie orale est retrouvée dans notre étude en périodes pré et post-conceptionnelles chez plusieurs patientes.

Les corticoïdes peuvent également être prescrits pendant la grossesse, mais nécessitent une surveillance du poids et de la diurèse du nouveau-né en période post-natale, du fait de l'observation de certains cas d'insuffisances surrénaliennes et de RCIU. L'allaitement maternel est par contre déconseillé en cas de prise de corticoïdes.

2)Prise en charge nutritionnelle

Dénomination	Indication	Posologie	Grossesse	AM
Créon®25000U : <i>pancréatine ; extrait pancréatique gastro- protégé</i>	Ttt de l'insuffisance pancréatique exocrine	3 à 4 gélules par jour	Utilisation possible si nécessaire, pas de données fiables sur la tératogénèse	AM possible
Toco®500 : <i>alpha tocophérol ; vitamine E</i>	Ttt des carences en vitamine E	1 capsule par jour	Pas de CI	Pas de CI
Rénutryl®	Supplément nutritionnel		Pas de CI	Pas de CI
Alvityl®	Supplément vitaminique : vit A, vit E, calcium, acide folique	1 à 3 cps par jour	Pas de CI	Pas de CI

La supplémentation vitaminique doit être administrée en fonction des dosages sanguins régulièrement. On sera particulièrement vigilant par rapport aux taux de vitamine A qui, dans soit en cas de carence ou de surdosage, peuvent avoir un effet tératogène durant la grossesse.

- La kinésithérapie respiratoire

Dans le passé, le premier objectif de la kinésithérapie était de réduire les symptômes respiratoires. Elle a un sens bien plus large aujourd'hui puisqu'elle associe l'inhalothérapie, les techniques de dégagement des voies respiratoires, les exercices physiques et un enseignement permanent sur la maladie et son traitement. Le kinésithérapeute doit proposer un suivi adapté, personnalisé et raisonnable en accord avec le patient et sa famille. Ce traitement doit s'intégrer à la vie quotidienne, cela dans une perspective de traitement à vie.

1) *L'inhalothérapie*

Elle est indiquée au cas par cas et ses effets doivent être régulièrement évalués. Les différents matériels disponibles sont le nébulisateur, l'aérosol-doseur avec tube d'espacement et l'inhalateur de substances en poudre. La molécule est transportée dans les poumons avec l'air inspiré. Lorsque la capacité respiratoire est altérée, le dépôt dans les poumons est réduit, de même lorsque les voies sont obstruées ou encore en cas d'atélectasies, la répartition de la ventilation est réduite. Il est donc nécessaire quelquefois d'administrer des bronchodilatateurs par inhalation en association avec des techniques de dégagement des voies respiratoires. La technique d'inhalation optimale correspond à un faible débit d'inspiration, au blocage de la respiration pendant 3 secondes et d'un débit d'expiration adéquat.

2) *Techniques de dégagement des voies respiratoires*

Elles reposent sur une stratégie ou un cycle physiologique comprenant les étapes suivantes :

- Ouvrir les territoires et faire passer de l'air derrière les sécrétions
- Mobiliser et recueillir les sécrétions des voies respiratoires périphériques
- Déplacer les sécrétions vers les voies centrales
- Evacuer les sécrétions

Les techniques modernes se basant sur ces principes sont :

- **Le drainage autogène**

Il utilise le débit d'air expiré tout au long de la respiration, depuis le volume résiduel jusqu'à la capacité pulmonaire totale. Son but est d'obtenir progressivement un débit expiratoire maximal dans toutes les bronches.

- **La pression expiratoire positive**

Elle permet de faire passer l'air derrière les sécrétions, elle peut être suivie d'une expiration poussée ou d'une toux pour évacuer les sécrétions mobilisées.

- **La PEP oscillante**

Elle génère une pression positive oscillante, protégeant le patient contre un collapsus. Les vibrations obtenues sur les parois bronchiques faciliteront le dégagement des voies respiratoires de petite taille.

- **Le drainage postural et la percussion thoracique**

Ils sont largement utilisés en particulier chez les nourrissons et jeunes enfants. Le drainage postural consiste à placer le patient dans une position de manière à ce que ce soit la gravité qui déplace les mucosités vers le centre depuis la partie du poumon ciblée. Le mécanisme qui permet de comprendre comment la percussion thoracique peut aider à l'évacuation des sécrétions n'est pas connu.

3) *Exercice physique*

La pratique d'une activité physique et sportive n'est absolument pas contre-indiquée dans le cadre de la mucoviscidose, elle est même bénéfique pour le patient. Certains exercices peuvent donc être inclus dans les séances de kinésithérapie, parmi eux :

- Des exercices de mobilité thoracique qui vont faciliter l'application des techniques de dégagement respiratoire
- Des exercices de renforcement musculaire qui vont réduire le risque de douleurs lombaires
- Un entraînement à la capacité de travail

La pratique d'un sport d'équipe doit être encouragée car elle facilite l'interaction sociale.

Tout doit être mis en œuvre afin que les patients ne ressentent pas les séances de kinésithérapie comme une contrainte.

RÉSUMÉ

L'association entre grossesse et mucoviscidose n'est plus aussi rare qu'auparavant.

Un statut pré-conceptionnel équilibré au niveau respiratoire et nutritionnel associé à une surveillance adaptée et pluridisciplinaire diminuent les risques de décompensation de la maladie elle-même suite à la grossesse.

En ce qui concerne le déroulement de ces grossesses, les principales complications retrouvées sont le risque d'accouchement prématuré, le risque de survenue d'un diabète gestationnel, et le risque de retard de croissance intra-utérin en lien avec une faible prise de poids.

Il n'existe aucune contre-indication à l'accouchement voie-basse pour ces patientes, la naissance devra néanmoins être le plus souvent organisée et adaptée afin de minimiser les efforts respiratoires. On fait référence notamment à la pose d'une analgésie péridurale précoce.

Mots-clés : mucoviscidose, grossesse, VEMS, nutrition, prématurité, antibiothérapie.