

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGES-FEMMES

Diplôme d'état de Sage-Femme

2005

N°3

**GROSSESSE CHEZ UNE FEMME AYANT SUBI UNE
DOUBLE TRANSPLANTATION PULMONAIRE ET
HEPATIQUE DANS LE CADRE D'UNE
MUCOVISCIDOSE.**

Marie-Elise BALLOT

Directeur : M le Professeur G. BOOG

Promotion 2001-2005

SOMMAIRE

Introduction	1
Présentation du cas clinique	2
Première partie : Mucoviscidose et grossesse	14
I. Mucoviscidose	14
1. Généralités	14
1.1. Définition	14
1.2. Epidémiologie	14
1.3. Génétique	15
2. Dépistage de la mucoviscidose	15
2.1. Dépistage anténatal	15
2.2. Dépistage néonatal	16
2.3. Techniques de dépistage	16
3. Physiopathologie	17
4. Clinique	19
4.1. Chez l'enfant	19
4.1.1. Atteinte respiratoire	19
4.1.2. Atteinte hépatique et digestive	19
4.1.3. Evolution nutritionnelle	19
4.2. Chez l'adulte	20
4.2.2. Atteinte respiratoire	20
4.2.3. Atteinte digestive	21
4.2.4. Atteinte hépatique	21
4.2.5. Stérilité et troubles de la fécondité	22
4.2.6. Atteinte des autres organes	22
5. Prise en charge	23
5.1. Organisation des soins	23
5.2. Traitements	23
5.2.1. A visée respiratoire	23
5.2.2. A visée digestive et nutritionnelle	24
6. Avenir thérapeutique	24
II. Grossesse chez la femme atteinte de mucoviscidose	25

1. Fertilité de la femme mucoviscidosique.....	25
2. Recommandations concernant la possibilité de grossesse	26
3. Effets de la grossesse sur la mucoviscidose	27
4. Effets de la mucoviscidose sur la grossesse.	28
4.1. Retentissement sur l'enfant	28
4.2. Retentissement chez la mère	28
5. Recommandations sur la prise en charge de la grossesse	29
6. Grossesse et traitement de la mucoviscidose	30
7. Allaitement et mucoviscidose	31
8. Mucoviscidose, transplantation et grossesse.....	31
Deuxième partie : Greffe et grossesse.....	32
I. La greffe, traitement de la mucoviscidose	32
1. Indications de greffe dans le cadre de la mucoviscidose	32
1.1. Transplantation pulmonaire.....	32
1.2. Transplantation hépatique	33
2. Les contre-indications à la greffe	33
2.1. Les contre indications absolues.....	33
2.2. Les contre indications relatives	34
3. Préparation à la transplantation	34
4. Particularités du receveur atteint de mucoviscidose	35
5. Greffe pulmonaire ou hépatique dans le cadre de la mucoviscidose	36
5.1. La transplantation pulmonaire.....	36
5.2. La transplantation hépatique	36
6. Les complications de la greffe pulmonaire	37
6.1. Les complications pulmonaires précoces	37
6.2. Le rejet pulmonaire aigu	38
6.3. Le rejet pulmonaire chronique	39
6.4. Les autres complications	39
7. Les complications de la greffe hépatique	40
7.1. Le rejet aigu hépatique	40
7.2. Le rejet hépatique chronique	40
7.3. Les autres complications hépatiques	41
8. La greffe combinée pulmonaire et hépatique	42

II. Grossesse après transplantation	42
1. Généralités.....	42
2. Les traitements immunosuppresseurs et leurs effets sur la grossesse	43
2.1. Le mode d'action des traitements immunosuppresseurs.....	43
2.2. Les particularités de la femme enceinte	43
2.3. Traitement anti-lymphocytaire.....	44
2.4. Traitement de fond	44
2.4.1. Les anticalcineurines	44
2.4.2. Les antimétabolites.....	46
2.4.3. Les corticoïdes.....	47
2.5. Nouveaux traitements immunosuppresseurs	48
3. Les risques maternels liés à la greffe	49
3.1. Pendant la grossesse	49
3.2. Pendant l'accouchement.....	50
4. Les risque fœtaux liés à la greffe	50
4.1. Lors de la grossesse.....	50
4.2. Les complications néonatales.....	51
5. La grossesse après transplantation combinée bipulmonaire et hépatique	51
5.1. Modifications pulmonaires.....	51
5.2. Modifications hépatiques	52
5.3. Surveillance du greffon	52
5.4. Surveillance de la grossesse	53
5.5. La voie d'accouchement.....	54
5.6. Le post partum.....	55
5.7. La contraception.....	55
6. Evolution de la patiente après la grossesse	56
6.1. Sur le plan pulmonaire	56
6.3. Autres évolutions.....	57
7. Aspects éthiques.....	58
Conclusion.....	60
Bibliographie	

Introduction

La mucoviscidose est la plus fréquente des atteintes génétiques autosomiques récessives de pronostic sévère dans la population caucasienne. Il s'agit d'une maladie complexe affectant de nombreux organes, touchés par l'altération de leur sécrétion exocrine qui compromet progressivement leur fonction. L'atteinte de l'appareil respiratoire, parfois associée à une insuffisance hépatique, met en jeu le pronostic vital chez la plupart des patients. De nombreux progrès dans le dépistage néonatal systématique et la prise en charge précoce permettent une augmentation constante de l'espérance de vie des malades. La thérapie génique est en pleine expansion mais le meilleur traitement actuel de l'insuffisance respiratoire et hépatique au stade terminal est la transplantation combinée pulmonaire et hépatique dont le pronostic est globalement bon.

L'amélioration de la qualité de vie après transplantation chez les femmes jeunes en âge de procréer pose le problème de l'autorisation et de la surveillance d'une grossesse à haut risque.

On présentera ici le cas d'une jeune femme transplantée poumons et foie dans le cadre d'une mucoviscidose, qui débute une grossesse trois ans après l'intervention, au CHU de Nantes. Une revue de la littérature concernant les cas de grossesses chez des patientes atteintes de mucoviscidose ainsi que chez des jeunes femmes transplantées poumons ou foie permettra d'apporter des informations sur le déroulement d'une telle grossesse et sur l'évolution de la patiente. La conduite de ces grossesses est d'observation récente mais on ne retrouve pas dans la littérature de description de cas similaires à celui que nous décrirons.

On cherchera ainsi à préciser les conditions optimales requises pour le bon déroulement de la grossesse, à évaluer le retentissement tant maternel que fœtal des traitements immunosuppresseurs qui ne peuvent être interrompus pendant la période de gestation, ainsi que le risque de rejet à plus ou moins long terme.

Présentation du cas clinique

Il s'agit d'une patiente née en 1967 qui présente une mucoviscidose diagnostiquée à l'âge de 4 ans sur des troubles respiratoires et digestifs. La maladie n'était pas connue dans la famille, aucun autre membre de sa fratrie n'est atteint. La patiente est homozygote pour la mutation DeltaF508 du gène codant pour la protéine Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Reductor (CFTR).

Première grossesse

En septembre 1994, à l'âge de 26 ans, la patiente démarre une grossesse spontanée « accidentelle », sans concertation avec l'équipe médicale. Son état général, dû à l'évolution de sa maladie, est inquiétant : il existe une insuffisance respiratoire chronique grave avec un volume expiratoire maximal à la seconde entre 25 à 35% de la valeur théorique attendue, ainsi qu'une contamination bronchique chronique à pyocyanique qui nécessite un traitement par antibiotiques (Fortum® et aminosides). La patiente présente également une cirrhose hépatique traitée par acide ursodésoxycholique (Ursolvan®). Elle reçoit également du Créon® dans le cadre de son insuffisance pancréatique.

En concertation avec le corps médical, une interruption médicale de grossesse est proposée au couple. Elle est acceptée en raison du risque vital encouru par la patiente vis à vis du degré de son insuffisance respiratoire et de ses perturbations hépatiques. Une recherche génétique a tout de même été lancée chez son conjoint en vue d'un diagnostic anténatal. L'intervention a lieu à 11 semaines d'aménorrhée (SA) sous Neurolept analgésie, les suites sont sans particularités. Néanmoins la patiente est très marquée sur le plan psychologique par l'interruption de sa grossesse.

Transplantation

En août 1997, la patiente est âgée de 29 ans. Une décision d'inscription sur la liste d'attente pour une greffe combinée bipulmonaire et hépatique est prise en raison de la gravité de son état respiratoire qui est sévère compte tenu d'un volume expiratoire maximal à la

seconde à 25% de la valeur théorique, et d'une saturation en oxygène au repos à 92% : il existe un syndrome obstructif majeur. La patiente a déjà présenté plusieurs épisodes d'hémoptysie. De plus la patiente est colonisée par deux souches de *Pseudomonas aeruginosa* multi résistantes et reçoit des cures d'antibiotiques intra veineuses tous les 3 à 4 mois. Sur le plan hépatique, la cirrhose est essentiellement caractérisée par une hypertension portale. Par ailleurs, il existe des varices oesophagiennes prédisposant à une hémorragie digestive potentiellement mortelle, et la malade a déjà présenté plusieurs épisodes d'hématémèse de faible abondance.

Le bilan pré transplantation réalisé à l'hôpital Cochin à Paris montre un foie atrophique, multi nodulaire avec inversion du flux porte et développement de multiples dérivations porto systémiques. La patiente est de groupe sanguin O rhésus négatif. Les sérologies virales des hépatites B et C (VHB et VHC), ainsi que du cytomégalovirus (CMV) sont négatives, la patiente est par contre immunisée contre le virus d'Epstein Barr (EBV) et contre le virus de l'herpès (HSV).

La transplantation combinée est réalisée le 2 février 1998 à l'hôpital Broussais à Paris. Le prélèvement d'organes (foie, poumons, cœur et reins) est réalisé chez une femme de 32 ans mesurant 1,65m pour 65 kg, de groupe sanguin rhésus O négatif, décédée par traumatisme crânien avec hémorragie méningée, avec un coma de stade IV évoluant sur 24h. Son bilan hépatique est bon avec des γ GT à 13 UI/L, des phosphatases alcalines à 38 UI/L, des TGO à 28 UI/L et des TGP à 18 UI/L. La bilirubine totale est à 9 μ mol/L et le temps de prothrombine est à 76%. Les sérologies VHB, VHC, CMV, HIV et HTLV sont négatives.

La greffe pulmonaire bilatérale et hépatique est donc réalisée dans le cadre d'une insuffisance respiratoire chronique terminale associée à une cirrhose évoluée chez une patiente atteinte de mucoviscidose. L'opération se déroule en deux temps : tout d'abord on procède à la greffe bipulmonaire marquée par la survenue d'une embolie gazeuse cérébrale avec récupération rapide d'un électro-encéphalogramme normal. Puis la greffe hépatique est effectuée, marquée par l'apparition d'un hémothorax massif résolu par hémostase au niveau de l'artère mammaire interne. La patiente est transfusée pendant l'intervention. Les suites opératoires immédiates sont sans particularité.

La patiente effectue un séjour en réanimation pendant 30 jours puis elle reste hospitalisée en soins intensifs jusqu'au 26 mars. Son évolution est globalement satisfaisante :

-sur le plan pulmonaire, l'évolution est favorable avec une normalisation de l'auscultation pulmonaire, la saturation en O₂ est à 97%. La patiente est parfaitement eupnéique même au cours des efforts, on ne retrouve aucun épisode évocateur de rejet sous l'association de Prograf® (Tacrolimus) à 24mg/j, de Cellcept® (Mycophénolate Mofétil) à 1g/j et de Cortancyl® (Prednisolone) à 12mg/j. On observe une amélioration de la mobilité diaphragmatique sous Euphylline®.

-sur le plan hépatique, on n'observe aucune anomalie clinique. L'échographie et les dopplers sont normaux. Au niveau biologique il existe initialement une discrète cytolyse mais on note un retour progressif à la normale des transaminases.

-sur le plan infectieux, il n'y a pas de complications, les prélèvements sont stériles, il n'y a pas de fièvre, le bilan biologique montre des globules blancs à 8000 mm³ et une CRP < 4 mg/L. On ne note pas de séroconversion virologique. La sérologie de toxoplasmose est douteuse avec des IgG à 6UI, sans IgM.

-sur le plan rénal, il y a nécessité de prescrire des diurétiques (Aldactone®) pour maintenir une diurèse égale aux apports. La fonction rénale est correcte. Il n'y a pas d'ascite, ni d'œdème des membres inférieurs. Le poids se maintient à 36 kg pour 1m50 (BMI à 16).

-sur le plan digestif, la reprise du Créon® permet l'arrêt des diarrhées.

- il n'y a pas de troubles glycémiques malgré le traitement, pas de complications hématologiques, pas d'hypertension artérielle mais la patiente est sous diurétiques, et aucune complication neurologique. La patiente se prend bien en charge et a une bonne compréhension de son traitement.

Un an après la transplantation, un bilan complet est à nouveau effectué :

-sur le plan pulmonaire, la patiente est toujours eupnéique, son VEMs est à 76% de la valeur théorique et le rapport de Tiffeneau est à 75% (la normale se situant aux alentours de 86%). Il n'y a donc pas de dégradation de la fonction ventilatoire. L'imagerie (scanner

pulmonaire et scintigraphie pulmonaire de ventilation et de perfusion) montre un syndrome obstructif distal non évolutif.

-sur le plan hépatique, on note la survenue d'une cytolyse en novembre 1998 qui disparaît spontanément en décembre. A cette date le bilan hépatique est strictement normal, tout comme l'échographie doppler.

-sur le plan gynécologique, la patiente est sous contraception par Androcur® et patch d'oestrogènes naturels (Oestrodose®), et se plaint de règles abondantes. On note une anémie à 8,8g/dL. On lui conseille une reprise de contraception par Trinordiol® (pilule minidosée triphasique composée d'éthinylestradiol et de lévonorgestrel) sans interruption pour limiter les hémorragies de privation. Le frottis cervico vaginal est normal. La patiente manifeste un fort désir de grossesse.

-on ne retrouve pas d'hypertension artérielle, les diurétiques ont été stoppés, il existe une insuffisance rénale modérée, le bilan lipidique et l'hémostase sont dans les normes. On note une leucopénie chronique normale sous Cellcept®, et une thrombopénie liée à une hypersplénie.

-la patiente pèse 40kg, son BMI est à 17. Il n'existe pas de diabète, l'hémoglobine glyquée est normale. Il reste une ostéodensitométrie à effectuer.

Globalement l'évolution de la greffe bipulmonaire et hépatique à un an est satisfaisante.

En juin 2000, la patiente est hospitalisée pour une pneumopathie sévère infectieuse avec hyperthermie associée à une discrète cytolyse hépatique. Les prélèvements réalisés par fibroscopie bronchique ne mettent pas en évidence un rejet. La patiente est donc traitée par antibiotiques et bénéficie de bolus de corticoïdes.

En novembre 2000, la patiente fait part à l'équipe médicale de son désir de grossesse. On introduit donc l'Imurel® qui semble moins toxique tant sur le plan fœtal que sur le plan maternel en cas de grossesse à la place de Cellcept® à la même posologie de 1g/j. Le reste du traitement est inchangé.

En décembre 2000, plus de 35 mois après l'intervention, la patiente consulte en gynécologie pour un désir de grossesse, en accord avec l'équipe qui la suit pour la mucoviscidose à Nantes et celle qui la suit plus précisément dans le cadre de sa greffe à Paris. La patiente pèse 45 kg, son BMI est correct à 20. Elle n'est pas immunisée contre la toxoplasmose. Elle est stable sur le plan respiratoire, mais présente une insuffisance hépatique connue. Les résultats des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) et des bilans sanguins sont regroupés dans un tableau récapitulatif en annexe.

Grossesse après transplantation.

Elle débute une grossesse spontanée en janvier 2001. Le terme est fixé au 7 octobre d'après la date de ses dernières règles (24 décembre 2000), et confirmé par l'échographie faite à 11 SA +6j, qui retrouve une longueur craniocaudale à 54mm et une clarté nucale mesurée à 1mm. Le dépistage de la trisomie 21 est effectué au terme de 16 SA+3 jours, les dosages d'alpha-foetoprotéine (AFP) à 0,80 MOM et d'hormone chorionique gonadotrope (hCG) à 0,78 sont normaux. Le risque évalué à 1/1258 ne place pas l'enfant dans une population à risque. Une étude génétique avait été lancée chez le conjoint de la patiente lors de la première grossesse en 1996, celui-ci ne présente aucune des mutations recherchées pour le gène de la mucoviscidose. Le risque d'atteinte fœtale est estimé à 1/10 000, néanmoins toutes les mutations ne sont pas connues, le conseil génétique préconise donc une échographie de surveillance fœtale mensuelle. Il n'y a pas d'amniocentèse de réalisée. La patiente a un traitement immunosuppresseur : Prograf®(4,5mg×2/j), Cellcept® a été remplacé par Imurel®(1g/j), Cortancyl®(10mg/j), et elle reçoit du Créon® 25 000 UI (4cp/j) pour son insuffisance pancréatique. Le Bactrim® a été arrêté à la découverte de la grossesse, par précaution, en raison des éventuels effets toxique pour le fœtus (ictère nucléaire). Un bilan de sa greffe (3 ans après) est réalisé à Paris en hospitalisation de jour, à 4 mois de grossesse. L'évolution est globalement favorable, marquée néanmoins par une tacrolémie instable. Une surveillance rapprochée du dosage sanguin de Prograf® est donc recommandée.

La grossesse se déroule normalement. Un suivi particulier est donc instauré chez cette patiente : une échographie et une consultation obstétricale par mois. La patiente est également suivie par le pneumologue une fois par mois. Le test de O'Sullivan, réalisé à 25 SA+ 4j, qui permet le dépistage du risque de diabète gestationnel est pathologique à 1,76g/L. La patiente ne supporte pas l'hyperglycémie provoquée par voie orale qui permettrait de poser le

diagnostic de diabète. Le traitement immunosuppresseur étant diabétogène, on instaure un régime et une surveillance glycémique, et la patiente est adressée en endocrinologie. Par la suite, l'équilibre glycémique sera maintenu malgré la prise quotidienne de Cortancyl® à 10mg/jour.

A l'échographie réalisée à 33SA+ 2j, on observe un excès franc de liquide amniotique (index de Phelan mesuré à 25 cm), sans dyspnée associée et des biométries fœtales au 90^{ème} percentile. A l'interrogatoire, on retrouve des oedèmes importants des membres inférieurs, une oligurie et un prurit de survenue nocturne sur la plante des pieds et la paume des mains. Il n'y a pas d'altération de l'état général. A l'examen, on note un ictère, une prise de poids importante de près de 6 kg en 1mois, et une hauteur utérine de 36 cm. La tension artérielle est mesurée à 150/80 mmHg.

Sur le plan hépatique la cytolysé est stable, le bilan de coagulation aussi, il existe une insuffisance hépatique connue, en rapport avec la mucoviscidose. On observe une insuffisance rénale, caractérisée par une créatinémie à 119 µmol, avec une protéinurie à 0,41g/L, et une thrombopénie à 87 000 plaquettes. Un dosage des sels biliaires est demandé dans le cadre de la survenue du prurit.

La patiente est hospitalisée à 34SA + 1j pour perturbation de son bilan biologique :

-il existe une insuffisance rénale se traduisant par une baisse de l'albuminémie, qui entraîne une augmentation du dosage sérique du Tacrolimus à 38 ng/L, qui est toxique pour le rein et dont la norme se situe entre 10 à 12 ng/L. La diminution de l'albuminémie est elle due à l'hémodilution de fin de grossesse ou bien y a t il une pathologie sous jacente ?

-l'insuffisance hépatocellulaire est stable mais on note l'apparition d'une cholestase gravidique, d'après le bilan sanguin. De plus les sels biliaires sont en nette augmentation avec un dosage à 81 µmol/L (la valeur normale est inférieure à 6) qui montre qu'il existe un risque important de mort foetale in utéro brutale.

-le bilan d'hémostase du 13 août montre un aspect en faveur d'une hypovitaminose K, fréquemment retrouvée dans les cas de cholestase intra-hépatique gravidique.

-enfin, il existe une tension artérielle à 145/70 mmHg, une protéinurie à 0,43g/L, et une hyperuricémie à 525µmol/L (valeur normale entre 137 et 363 µmol/L). On note également une thrombopénie à 66 000 plaquettes/mm³.

La conduite à tenir consiste en la surveillance étroite du bilan hépatique, de l'état général maternel et fœtal. Une décision d'amniocentèse est prise afin d'évaluer la maturité fœtale, dans l'optique d'une prématurité consentie pour raisons maternelles. L'amniocentèse est effectuée à 34 SA + 2j, le geste ne pose aucun problème. On prélève 50 mL de liquide amniotique citrin. Le rapport acide palmitique sur acide stéarique est à 6,7 ce qui montre que la maturité pulmonaire du fœtus est acquise.

Accouchement

Une césarienne est donc prévue le lendemain au terme de 34 SA + 3j, sous anesthésie générale, pour cholestase gravidique, avec transfusion de plaquettes per opératoire. Lors de l'intervention on retrouve une ascite maternelle, et un liquide amniotique teinté vert très abondant. La patiente donne naissance à une petite fille de 2370g, d'Apgar 10 à 1 et à 5 minutes de vie. L'enfant est eutrophe, son poids se situe au 50^{ème} percentile. Le post partum immédiat se déroule sans particularité, la surveillance des saignements est intensifiée car une des complications de la cholestase est l'hémorragie de la délivrance.

L'enfant est pris en charge en néonatalogie en raison de sa prématurité. Un bilan infectieux est réalisé car il existe des risques d'immunosuppression, dus au traitement maternel. Le liquide gastrique est négatif, tout comme la placentoculture. Il n'y a pas d'hyperleucocytose et le dosage de CRP est inférieur à 4mg/L. Il n'existe pas de signes d'hyperinsulinisme. Le rhésus de l'enfant est positif avec un Coombs direct négatif. La sérologie de toxoplasmose est négative.

Une prévention de l'allo immunisation rhésus foeto-maternelle est réalisée chez la mère par injection de γ-globulines anti-D. La patiente est transférée en réanimation pour une surveillance intensive compte tenu de ses antécédents. Elle n'y reste qu'un seul jour car son état est très satisfaisant. Une antibioprophylaxie par Cefacidal® est instaurée en raison du risque infectieux post opératoire et les apports hydriques sont limités.

Un mois après l'accouchement

La visite postnatale ne révèle pas d'anomalie particulière, elle a eu son retour de couche. Elle souhaite une contraception par dispositif intra utérin. On lui prescrit le stérilet au cuivre NovaT®. La patiente n'allait pas, elle a donc un traitement par Arolac®, ce qui semble perturber le bilan hépatique, à 3 semaines de l'accouchement. Il existe en effet un syndrome mixte cholestatique et cytolytique avec des transaminases et des phosphatases alcalines élevés. L'échographie-Doppler réalisée au niveau du greffon hépatique est normale. Il existe également une leucopénie à 3200/mm³ sous Imurel®. Il est donc décidé d'échanger l'Imurel® contre le Cellcept® à la même posologie de 1g/j. La patiente est toujours sous trithérapie qui associe donc du Cortancyl® (20mg/j) et du Prograf® (9mg/j) au Cellcept®.

Au niveau pulmonaire, on observe un syndrome obstructif net (baisse du rapport de Tiffeneau à 77, et VEMs à 56% de la valeur théorique) qui n'existait pas avant la grossesse, et qui est retrouvé à l'expiration au scanner (visualisation d'opacités en verre dépoli).

L'hémoglobine glyquée est retrouvée à 4% ce qui confirme le diagnostic de diabète gestationnel pendant la grossesse. La patiente pèse 43kg, son BMI est à 19,1.

Evolution du greffon hépatique

Fin novembre 2001, le traitement immunosuppresseur est majoré, en raison du diagnostic probable de rejet chronique hépatique. La biopsie hépatique montre une fibrose importante du greffon hépatique avec altération des canaux biliaires. La corticothérapie orale est également majorée car l'hypothèse d'une hépatite auto immune de novo est évoquée. Le bilan hépatique est perturbé (TGO à 131 UI/L, TGP à 149UI/L, γ GT à 185UI/L, PAL à 487UI/L, LDH à 425UI/L).

En janvier 2002, la patiente est admise aux urgences pour une ascite dans un contexte fébrile, associée à des vomissements, une diarrhée et une anorexie persistante (BMI à 16). Le bilan hépatique est le même qu'en novembre 2001, avec un TP à 44%. On y associe un syndrome infectieux avec une CRP à 60mg/L et un surdosage de Prograf® reflété par une tacrolémie à 29 ng/mL. La patiente bénéficiera d'une transfusion d'Albumine (elle présente une hypoalbuminémie à 23,4g/L et d'une antibiothérapie par association de Rocéphine®, de Flagyl® et d'Oflocet®).

En octobre 2002, le bilan hépatique est toujours perturbé, il est légèrement aggravé par rapport à novembre 2001 malgré l'augmentation des posologies du traitement immunosuppresseur. Depuis, on a observé un retour à la normale du bilan hépatique, sauf lors de cures intensives de corticothérapie utilisées dans les épisodes de rejet aigu pulmonaire.

Evolution du greffon pulmonaire

Après la grossesse, les EFR redeviennent normales avec un VEMs aux alentours de 60%, un an après l'accouchement. On observe de façon ponctuelle des surinfections bronchiques majorées pendant l'hiver. La patiente est vaccinée tous les ans contre le virus respiratoire syncytial (VRS) responsable de la grippe. Néanmoins la tendance des EFR est de diminuer progressivement.

En avril 2003, il persiste chez notre patiente une expectoration purulente récidivant après plusieurs antibiothérapies. De plus, le VEMs est à 44% de la valeur théorique alors qu'en mars il était à 55%. Il existe une opacité lobaire supérieure droite connue depuis novembre 2001 qui était stable et qui a augmenté brusquement de volume. La posologie du Prograf® est diminuée car le risque de lymphome est présent. Une biopsie est effectuée mais ne permet pas de poser un diagnostic précis. Une antibiothérapie est débutée par voie parentérale et les EFR s'améliorent suite au traitement. L'état clinique se stabilise.

En avril 2004, la patiente présente le même tableau infectieux avec plusieurs épisodes de surinfection bronchique associés à des expectorations purulentes et une dyspnée. Le VEMs est à 45% de la valeur théorique, la saturation sous air ambiant est à 96%. La patiente est traitée par des antibiotiques à large spectre (Augmentin®, Ciflox®) et par des aérosols de Colimycine® à visée anti-pyocyanique. Le Cortancyl® est augmenté à 25mg/j mais la patiente ne supporte pas bien les effets secondaires de la corticothérapie (arthralgie, syndrome cushingoïde) et sur le plan hépatique les γ -GT sont à 1359UI/L alors qu'en juin 2004, ils étaient à 441UI/L.

En décembre 2004, les EFR se dégradent avec un VEMs à 36% de la valeur théorique. Il existe une sténose des deux bronches souches au niveau des sutures, découvertes par fibroscopie. La patiente présente également des opacités radiologiques pulmonaires et le dosage de Prograf® est effondré à 4,9ng/mL. La posologie est donc majorée et la Prednisone est augmentée pendant quelques jours.

Autres complications

En janvier 2004, la patiente développe un purpura thrombopénique marqué par l'apparition de lésions cutanées. La patiente présente une thrombopénie à 93 000 plaquettes/mm³ mais ce sont ses chiffres habituels. Les corticoïdes peuvent également favoriser l'apparition d'un purpura. Celui-ci régresse spontanément en quelques jours.

En octobre 2004, la patiente pèse 35kg, son BMI est à 15,5. Elle est sévèrement dénutrie.

Tableau récapitulatif des EFR et bilans sanguins de la patiente durant sa grossesse.
(Année 2001)

	08/01	05/02	19/03	30/04	31/05	28/06	24/07	13/08	22/08	24/09
	4 SA	8 SA	14SA	19SA	23SA	27SA	31SA	33SA	Acc	
VEMs (%théorique)	69	72	74	73	68	67	68			59
CV(%théorique)	82	84	84	85	83	82	84			74
Tiffeneau	87	88	92	89	85	71	83			81
Glycémie(mmol/L)	4,2	4,1	4,1	3,5	3,7	3,3	3,1	3,8	2,9	4,4
Urée (μmol/L)	3,3	4,9	5,5	4,5	5,4	2,8	4,7	6	7,8	5,2
Créatinine (μmol/L)	78	76	71	68	63	66	69	119	116	91
BilirubineTotale (μmol/L)	11	6	8	8	7	2	45	72	117	35
TGO (UI/L)	58	70	75	83	95	200	181	160	113	114
TGP (UI/L)			110	144	125	200	162	121	146	82
γGT (UI/L)	72	52	75	34	32	37	41	51	99	341
Phosphatases alcalines (UI/L)			179	128					787	117
LDH (UI/L)				374						435
Acide urique μmol				302				558		343

	08/01	05/02	19/03	30/04	31/05	28/06	24/07	13/08	22/08	24/09
	4 SA	8 SA	14SA	19SA	23SA	27SA	31SA	33SA	Acc	
Hémoglobine(g/dL)	13,3	12,6	11,5	12 ,3	11,4	12,4	12,3	11,8	9,1	10,3
Plaquettes (10 ⁹ /L)	100	125	110	133	110	122	103	87	86	173
TP (%)								64	60	
CRP (mg/L)		3,8	10,4	3,5	3,8	18,1	9,9	18,8	13,3	5,6
Albumine (g/L)		31,7	40,3	34,6	35,1	29,3	27,2	60	51	39,3
Poids (Kg)	45	45	46	49	50,4	51	51,3	56,8	57,1	43
TA (mmHg)	140/81	122/72	113/45	129/65	123/66	107/51	124/84	107/54	141/82	140/84
Tacrolémie (ng/mL)		4	9,2	16,9	10,3	9,2	3,5	38	14,7	6
norme :10à15ng/mL										

Première partie : Mucoviscidose et grossesse

I. Mucoviscidose

1. Généralités

1.1. Définition

La mucoviscidose est une pathologie génétique qui se transmet sur le mode autosomique récessif. Elle est due à la modification d'un gène codant pour une protéine située dans la membrane des cellules des glandes exocrines. Cette modification génétique provoque une viscosité excessive des sécrétions muqueuses qui adhèrent aux parois des organes possédant des glandes exocrines, notamment les bronches, le pancréas, le tube digestif, le foie, les organes génitaux et les glandes sudoripares, entraînant ainsi une fibrose kystique congénitale du pancréas et des poumons.

1.2. Epidémiologie

La mucoviscidose est la maladie héréditaire à issue fatale la plus fréquente dans la population caucasienne.

En France, la fréquence de cette maladie est de 1 cas pour 3000 naissances, soit environ 240 naissances par an, et il y a environ 3900 patients porteurs de la mucoviscidose vivants. Une personne sur 30 est hétérozygote pour le gène de la mucoviscidose.

D'après l'Observatoire national de la Mucoviscidose (ONM), en 2002, la médiane de vie en France, c'est à dire le moment où la moitié des patients sont vivants, atteint 36 ans. Elle était de 5 ans en 1960 [1]. Grâce au dépistage précoce de la maladie et à un suivi continu dans des centres spécialisés avec traitement adapté à chaque complication, l'espérance moyenne de survie des patients atteints de mucoviscidose tend à dépasser 30 ans [49].

1.3. Génétique

Cette anomalie génétique autosomique récessive se situe sur le bras long du chromosome 7 au niveau du gène codant pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Reductor), identifié en 1989. Il existe environ 300 mutations possibles, la plus courante étant la mutation DeltaF508, présente chez 70 à 75% des personnes atteintes de mucoviscidose en France. Si deux sujets hétérozygotes, c'est à dire des porteurs sains, ont un enfant, ils ont 1 risque sur 4 d'avoir un enfant atteint. Cette mutation entraîne une anomalie de la fonction d'une protéine de 1480 acides aminés, provoquant ainsi un dysfonctionnement multiviscéral.

L'expression phénotypique est extrêmement variable suivant les différentes mutations, ce qui explique que dans 3 à 17% des cas, la mucoviscidose soit diagnostiquée à l'âge adulte. Cependant, l'atteinte pulmonaire semble être constante quelle que soit l'expression phénotypique ou génotypique, avec néanmoins différents degrés [7].

2. Dépistage de la mucoviscidose

2.1. Dépistage anténatal

Le dépistage de la mucoviscidose en anténatal est effectué s'il existe des antécédents familiaux, ou si des signes échographiques découverts lors des examens conseillés de la surveillance d'une grossesse font suspecter cette pathologie.

Du fait du mode de transmission autosomique récessif de la mucoviscidose, si l'un des parents est atteint par la maladie, les enfants à naître seront obligatoirement porteurs d'une mutation du gène CFTR. Ainsi, un dépistage systématique du conjoint non atteint par la mucoviscidose devra être réalisé en cas de désir de grossesse, et avant tout début de grossesse.

Si une mutation est découverte chez le conjoint, un diagnostic génétique peut être proposé entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine de gestation sur biopsie de trophoblaste. Si aucune mutation n'a été identifiée chez le conjoint, on ne peut exclure de façon certaine qu'il ne soit pas porteur d'une mutation rare, impossible à rechercher de façon systématique, car il existe plus de 300 mutations et toutes ne sont pas connues. Dans ce cas, on ne peut pas faire d'analyse génétique chez l'embryon ou le fœtus, mais on peut discuter de la réalisation d'une amniocentèse pour un dosage enzymatique de la phosphatase alcaline totale et de ses deux

principales isoenzymes entre la 17^{ème} et la 19^{ème} semaine d'aménorrhée (critère impératif : mesure du diamètre bipariétal supérieure à 40 mm +/- 2 mm) : leur activité est effondrée chez le fœtus atteint de mucoviscidose [3], [16].

De plus, on recherchera à l'échographie morphologique de 22 SA chez le fœtus une distension intestinale diffuse, associée à une ascite et une agénésie de la vésicule biliaire, qui sont les signes de l'iléus méconial, fréquemment retrouvés dans le cadre de la mucoviscidose.

2.2. Dépistage néonatal

Il est systématique en Loire Atlantique depuis le 1^{er} janvier 2000 et est étendu à toute la France en 2003. Il permet une prise en charge rapide des enfants atteints de mucoviscidose sur le plan respiratoire et nutritionnel dont le bénéfice se traduit par une augmentation significative de l'espérance de vie.

2.3. Techniques de dépistage

A la maternité, on effectue un prélèvement sanguin au 3^{ème} jour d'alimentation afin de dépister par le test de Guthrie la phénylcétonurie. Ce prélèvement permet aussi le dépistage d'autres maladies congénitales comme l'hypothyroïdie, l'hyperplasie surrénale, la drépanocytose chez les populations à risques, et de la mucoviscidose de façon systématique depuis 2003. Un consentement écrit est demandé aux parents dans le but de faire des investigations supplémentaires si les premiers résultats placent l'enfant dans une population à risque. Ce dépistage devrait permettre le repérage de 98% des mucoviscidoses avant l'âge d'un mois [2].

Pour la mucoviscidose on dose la trypsine immunoréactive qui est la principale enzyme digestive de la sécrétion pancréatique, dont la valeur normale doit être inférieure à 65 ng/mL. Si le dosage est supérieur à cette valeur, on effectue une recherche des 20 mutations de la mucoviscidose les plus fréquentes par biologie moléculaire à Brest. Trois situations peuvent se présenter :

-Si aucune mutation n'est retrouvée, on contrôle le dosage de la trypsine à J21.

Si le résultat est inférieur à 45ng/mL, on arrête les investigations, mais s'il est

supérieur on effectue le test à la sueur. Ce test ancien permet le dosage de la teneur en chlorure de sodium de la sueur, qui est fortement augmenté dans la mucoviscidose. La valeur normale est inférieure à 30 mMoles de chlore par litre de sueur. Ce test est fiable sauf en dessous de l'âge d'un mois.

-Si on identifie une seule mutation, le test à la sueur est réalisé. Si le résultat est inférieur à 60 mMoles, il faut rassurer les parents car l'enfant est hétérozygote donc porteur sain. On réalise néanmoins un conseil génétique pour prévenir la parenté et évaluer la transmission de la maladie au niveau familial. Si le dosage est supérieur à 60mMoles, l'enfant est atteint, il présente une mutation fréquente et une mutation rare. On élargit la recherche génétique et on débute une prise en charge adaptée.

-Si on identifie deux mutations, l'enfant est atteint de mucoviscidose. On effectue le test à la sueur qui confirme l'atteinte. De même on programme une consultation avec le généticien et la prise en charge est faite dans un centre spécialisé [2].

3. Physiopathologie

La protéine CFTR est un canal échangeur de chlore impliqué dans la régulation des échanges ioniques épithéliaux de chlore et de sodium.

Dans le cadre de la mucoviscidose, la protéine CFTR anormale comporte des modifications au niveau d'un seul acide aminé parmi les 1480 présents. La mutation la plus fréquente est la perte de phénylalanine en position 508 (DeltaF508), retrouvée chez 70% des patients et responsable de la forme typique de la maladie.

La dysfonction de la protéine CFTR se manifeste par une anomalie du transport du chlore dans les cellules épithéliales muqueuses. L'absence de réabsorption du chlore dans la sueur entraîne passivement une absence de réabsorption des ions sodium, une absence de sécrétions dans les voies aériennes donc une absence de passage passif d'ions sodium et d'eau et une diminution de l'hydratation des voies aériennes. Ceci augmente la viscosité des sécrétions tant sur le plan respiratoire que dans le tractus digestif ou génital, ainsi que l'osmolarité des sécrétions des glandes sudoripares.

Pour l'épithélium respiratoire, les mutations de la protéine CFTR sont responsables de perturbations des échanges ioniques entraînant une déshydratation du film séro-muqueux : la modification des propriétés du mucus, et notamment l'augmentation de sa viscosité, favorise l'accumulation et la fixation des bactéries aux mucines. L'augmentation de la viscosité entraîne un mauvais fonctionnement des cils vibratiles d'où la diminution de l'évacuation des sécrétions. De même, les propriétés antibactériennes du mucus sont diminuées. Ces éléments contribuent à l'installation précoce d'une infection rapidement chronique, associée à une réaction inflammatoire particulièrement marquée. Cette déficience des défenses locales propre à la mucoviscidose ne permet pas de maintenir la stérilité du poumon et des voies aériennes inférieures. Inflammation et infection entretiennent un cercle vicieux et sont responsables de la dégradation pulmonaire. La colonisation bactérienne survient très tôt dans l'histoire naturelle de la maladie. Les premiers germes en causes sont *Haemophilus influenzae* et *Staphylococcus aureus*. Ils précèdent la colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*, qui constitue un tournant dans l'évolution de la maladie respiratoire [4],[7].

La physiopathologie de l'atteinte hépatobiliaire reste mal connue. L'apparition des diverses lésions hépatiques constitue les étapes d'un processus pathologique aboutissant à la cirrhose. La lésion initiale se caractérise par la présence de bouchons de mucus dans les canalicules biliaires. Par analogie avec les voies respiratoires, l'anomalie de la protéine CFTR au niveau de l'épithélium biliaire pourrait diminuer le transport des électrolytes et de l'eau, entraînant ainsi une hyperconcentration biliaire et une solubilisation anormale des composés organiques de la bile. Chez certains malades, cette anomalie s'associe à une prolifération néocanaliculaire, un infiltrat inflammatoire chronique et une fibrose d'intensité variable. Différents facteurs peuvent favoriser l'apparition d'une atteinte hépatique comme l'existence d'un iléus méconial et/ou d'un syndrome d'occlusion intestinale distale. Enfin, les médicaments hépatotoxiques et l'hypoxie jouent probablement aussi un rôle aggravant [9],[10].

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) de la mucoviscidose, est liée à la destruction des acini, secondaire à l'hyperpression engendrée par les bouchons muqueux obstructifs. Elle est corrélée au type de mutation de la CFTR (98% des patients homozygotes DeltaF508 sont porteurs) et apparaît lorsque plus de 95% du pancréas sont détruits. Elle induit

une malabsorption protéo-lipidique et des carences en acides aminés et acides gras essentiels. Les pertes peuvent atteindre la moitié des quantités ingérées, entraînant un déficit en vitamines liposolubles (A, D, E, et K), en vitamine B12 et en zinc. C'est la principale cause de pertes énergétiques puisque 80% des graisses sont retrouvées dans les selles en l'absence d'opothérapie pancréatique adéquate (traitement par extraits animaux de glandes endocrines). La présence d'une IPE est un facteur de mauvais pronostic car les patients sont plus fréquemment dénutris et infectés par *Pseudomonas aeruginosa* que ceux ayant une fonction pancréatique normale [8].

4. Clinique

4.1. Chez l'enfant

4.1.1. Atteinte respiratoire

On observe des bronchites répétées, traînantes, plus ou moins asthmatiformes. La toux est persistante, parfois coqueluchoïde.

Les infections respiratoires sont de plus en plus fréquentes avec une colonisation tout d'abord à *Staphylococcus aureus* puis à *Pseudomonas aeruginosa* vers l'âge de 10 ans qui sera traitée par antibiothérapie.

4.1.2. Atteinte hépatique et digestive

Chez le nouveau né ou le nourrisson, l'atteinte hépatique peut se révéler par un ictère cholestatique parfois associé à une décoloration des selles. On peut également observer un iléus méconial qui se traduit par une occlusion intestinale néonatale pathognomonique liée à la présence de méconium épaissi dans l'iléon, et une hépatomégalie. Il existe une stéatorrhée avec des selles abondantes et grasses, souvent associée à un ballonnement abdominal. La courbe pondérale est mauvaise malgré un appétit souvent correct [5].

4.1.3. Evolution nutritionnelle

L'état nutritionnel se dégrade parallèlement à l'augmentation de la fréquence des infections respiratoires et au développement progressif de l'insuffisance respiratoire chronique [5].

4.2. Chez l'adulte

4.2.2. Atteinte respiratoire

On évalue l'atteinte respiratoire par les EFR (épreuves fonctionnelles respiratoires) :

- On mesure le VEMs qui est le **V**olume **E**xpiratoire **M**aximal en une seconde, qui explore la conduction aérienne de la trachée et des grosses bronches.

- La **C**apacité **V**itale **F**orcée (CVF) est le volume d'air maximal mobilisable lors d'une expiration ou d'une inspiration forcée.

- Le rapport de Tiffeneau est le rapport du VEMs sur la CVF. Il permet de faire la différence entre un syndrome restrictif où les baisses du VEMs et de la CVF sont parallèles, et un syndrome obstructif où il y a une baisse de VEMs avec une CVF conservée d'où la diminution du rapport de Tiffeneau.

L'atteinte fonctionnelle se majore avec l'âge : toux avec expectoration très visqueuse, abondante et purulente, dyspnée, douleurs thoraciques avec, dans le cadre de l'insuffisance respiratoire évoluée, des déformations thoraciques à type de cyphose dorsale faisant apparaître des douleurs dorso-lombaires et des troubles de la statique rachidienne, ainsi qu'un hypocratisme digital quasi constant.

L'évolution se fait par poussées se traduisant par une exacerbation des signes respiratoires (majoration de la toux, de l'expectoration qui devient plus purulente, de la dyspnée, diminution des paramètres fonctionnels respiratoires, augmentation possible des opacités radiologiques), mais aussi par une altération de l'état général (asthénie, anorexie, amaigrissement), et parfois par une fièvre élevée. Les cures d'antibiotiques sont moins efficaces que lors de l'enfance mais elles permettent en général de contrôler la phase d'aggravation.

La fréquence des complications augmente avec l'âge. L'évolution se fait inéluctablement vers une insuffisance respiratoire chronique à l'âge adulte, responsable de plus de 95% des décès [4].

4.2.3. Atteinte digestive

C'est la deuxième atteinte en fréquence au cours de la mucoviscidose, mais la symptomatologie est moins marquée que dans l'enfance.

L'insuffisance pancréatique externe est bien contrôlée par la supplémentation enzymatique. L'extension de la fibrose du pancréas aux îlots de Langerhans peut être responsable de diabète, dont la fréquence augmente avec l'âge. La plupart des adultes présentent une intolérance au glucose.

L'atteinte intestinale peut se manifester par un antécédent d'iléus méconial ou par un syndrome d'occlusion ou de subocclusion intestinale distale.

Des troubles nutritionnels sont présents et s'accroissent lors de l'évolution de l'atteinte respiratoire. Il est particulièrement important de lutter contre cette malnutrition [4], [5],[6].

4.2.4. Atteinte hépatique

Elle est plus fréquente chez l'adulte.

Il existe des cirrhoses significativement associées à un antécédent d'iléus méconial ou d'occlusion intestinale. Aucun lien entre un génotype particulier (notamment la mutation DeltaF508 homozygote) et la cirrhose n'a été retenu. Cette fibrose du foie expose à deux complications principales : l'hypertension portale pouvant conduire à une hémorragie digestive mettant en jeu le pronostic vital, et l'insuffisance hépatocellulaire qui apparaît tardivement et qui peut rester stable pendant des années.

Un grand nombre de patients ont également des anomalies biologiques, principalement une cholestase chronique : élévation des transaminases et des γ -GT. L'atteinte hépatique est considérée actuellement comme une complication majeure de la mucoviscidose qui peut limiter la survie et surtout la qualité de vie des patients [9].

4.2.5. Stérilité et troubles de la fécondité

Les hommes atteints de mucoviscidose sont à 98% stériles en raison d'une azoospermie obstructive, secondaire à une atrésie des canaux déférents. Cependant une spermatogénèse persiste, permettant d'envisager un prélèvement épидидymaire de spermatozoïdes et un traitement de stérilité par ICSI (injection intra-cytoplasmique de spermatozoïdes). On note tout de même une augmentation des formes anormales et immatures de spermatozoïdes.

Les femmes atteintes de mucoviscidose n'ont pas d'anomalie de leur appareil génital, mais la fertilité est souvent réduite en raison d'un épaisissement de la glaire cervicale qui gêne la pénétration des spermatozoïdes dans l'utérus. En raison de l'absence de stérilité, une contraception est indiquée si une grossesse est non désirée ou contre-indiquée [13],[16],[25].

4.2.6. Atteinte des autres organes

L'atteinte ORL à type de sinusite chronique est constante radiologiquement bien que la symptomatologie clinique nécessite rarement un traitement spécifique. Une polypose nasale peut être associée.

Avec le vieillissement de la population et l'utilisation répétée d'antibiotiques, en particulier d'aminosides, des diminutions d'acuité auditive, voire de véritables surdités commencent à apparaître.

Les signes d'allergie sont habituels et peu préoccupants, hormis des manifestations d'allergie respiratoire à type d'allergie broncho-pulmonaire aspergillaire ou d'allergie aux antibiotiques notamment à certaines bêta-lactamines utilisées dans le traitement de *Pseudomonas aeruginosa*.

Les manifestations rhumatologiques sont fréquentes à l'âge adulte : il s'agit surtout d'arthrites parfois secondaires à l'utilisation de quinolones, ou plus souvent d'origine immunologique mal définie [9].

5. Prise en charge

5.1. Organisation des soins

Il est souhaitable que la prise en charge soit réalisée par un centre de soins spécialisé en mucoviscidose qui fonctionne en équipe de médecins, de kinésithérapeutes, d'infirmiers, de diététiciennes, de psychologues et d'assistantes sociales.

Le suivi des patients est assuré essentiellement en ambulatoire, dans le cadre de consultations adaptées aux besoins des patients. L'hospitalisation conventionnelle est réservée aux complications et aux phases d'aggravation sévère.

5.2. Traitements

5.2.1. A visée respiratoire

La kinésithérapie respiratoire est importante mais il y a parfois des problèmes de compliance surtout chez les jeunes adultes. Un contact hebdomadaire avec un kinésithérapeute est conseillé. Une rééducation du dos est à prescrire pour limiter la dystrophie thoracique et prévenir les mauvaises postures.

Les aérosols représentent une part importante du traitement. On distingue les aérosols d'antibiotiques (aminosides, colicistine) indiqués en cas de colonisation bronchique chronique à *Pseudomonas aeruginosa*, des bronchodilatateurs préconisés dans les manifestations d'asthme.

Les antibiotiques sont à la base du traitement de l'infection respiratoire chronique. Ils sont utilisés de façon prolongée sur 2 à 3 semaines et prescrits à doses suffisantes, adaptées aux taux sanguins pour les aminosides. La voie orale est souvent suffisante devant des infections à *Staphylococcus aureus* ou à *Haemophilus influenzae*, tandis que des perfusions intraveineuses d'antibiotiques associés deviennent nécessaires lors d'infections à *Pseudomonas aeruginosa*, ou autres germes Gram négatif. Ces cures sont prescrites devant des épisodes de surinfection bronchique ou chez certains patients de façon systématique afin de maintenir l'équilibre respiratoire. Avec l'âge, les cures sont de plus en plus fréquentes et/ou plus prolongées, et leur efficacité clinique est moins évidente en raison des germes

multirésistants néanmoins sensibles aux associations d'antibiotiques. Les difficultés d'abord veineux sont résolues par la pose de chambres implantables.

Les corticoïdes ont peu d'indications en dehors de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique ou de certaines exacerbations en phase d'insuffisance respiratoire sévère.

L'oxygénothérapie est indiquée en fonction du degré de l'insuffisance respiratoire [7].

5.2.2. A visée digestive et nutritionnelle

La mucoviscidose peut être aggravée par la dénutrition. Chez l'adulte on calcule l'indice de masse corporelle (IMC) qui correspond au rapport du poids (en kg) divisé par le carré de la taille (en mètre), afin d'évaluer la dénutrition. Un IMC inférieur à 18,5 kg/m² signale la dénutrition.

Il consiste en enzymes gastro-protégés, en une supplémentation en vitamines liposolubles A, D, E et K, et en oligoéléments (fer, zinc, magnésium) avec une adaptation aux taux sanguins. Les besoins en sodium et en eau doivent être satisfaits. L'alimentation doit avoir pour objectif des apports énergétiques légèrement supérieurs aux apports journaliers recommandés, ce qui s'avère suffisant pour maintenir un état nutritionnel normal.

L'acide ursodésoxycholique est prescrit dès l'apparition de syndrome de cholestase, il permet d'éviter le développement ou la progression des lésions hépatobiliaires.

Les syndromes d'obstruction intestinale distale cèdent en général au traitement médical par acétylcystéine et lavement à la gastrographine [11].

6. Avenir thérapeutique

La recherche sur la thérapie génique a débuté dans les années 80. Le principe réside dans le transfert de gènes sains à l'intérieur d'un organisme, à l'aide de vecteurs viraux porteurs du gène thérapeutique. Cette thérapie cherche à corriger, à l'intérieur des cellules d'un organisme humain, les anomalies qui, en affectant son génome, sont responsables de pathologies graves, souvent incurables. Dans le cadre de la mucoviscidose, on cherche à introduire le nouveau gène directement sur les organes cibles (poumons, foie, pancréas). L'un des obstacles majeurs à l'application clinique de ce principe réside dans les difficultés

techniques liées au transfert du gène thérapeutique dans les cellules à modifier. Un autre problème de la thérapie génique reste l'obtention d'une expression durable du gène.

C'est pourquoi, malgré les progrès enregistrés en matière de recherche génétique et les espoirs thérapeutiques suscités, la transplantation pulmonaire ou hépatique ou combinée risque de garder son actualité pendant encore de nombreuses années et devra rester un thème de recherche prioritaire [28]. Nous développerons la transplantation dans le cadre de la mucoviscidose dans la deuxième partie de ce mémoire.

II. Grossesse chez la femme atteinte de mucoviscidose

Le premier cas de grossesse chez une femme atteinte de mucoviscidose a été rapporté en 1960 par Siegel. La survie des patients atteints par cette maladie génétique a considérablement augmenté ces dernières années, les adultes jeunes sont de plus en plus nombreux et souhaitent avoir des enfants. La grossesse chez ces femmes soulève toutefois un grand nombre de problématiques médicales, mais aussi psycho-sociales et éthiques.

1. Fertilité de la femme mucoviscidosique

Il est généralement admis que la fertilité de la femme atteinte de mucoviscidose est réduite par rapport à celle de la population générale. L'anatomie du tractus génital étant normale, la réduction de la fertilité serait due à des cycles anovulatoires et/ou à une aménorrhée secondaire présents chez la femme très dénutrie. Des altérations du mucus cervical provoquent l'épaississement de la glaire, rendant ainsi plus difficile la pénétration des spermatozoïdes, on peut aussi retrouver la présence de polypes au niveau du col utérin. Néanmoins, aucune étude n'a véritablement prouvé le concept de la fertilité réduite. Dans certaines formes évoluées de la maladie avec malnutrition importante, il peut y avoir des cycles anovulatoires s'accompagnant d'aménorrhée, en rapport avec une masse grasse insuffisante. Le profil hormonal de ces femmes peut s'apparenter avec celui des anorexiques mentales ou des sportives de haut niveau. Cependant, l'amélioration permanente des traitements et de la prise en charge de la mucoviscidose favorisent la survenue des grossesses.

Il faut insister sur le fait que, contrairement à l'homme, la femme atteinte de mucoviscidose ne présente pas de stérilité. S'il n'y a pas de désir d'enfant, une contraception

est alors indiquée. Une contraception oestro-progestative peut être utilisée en toute sécurité, hormis chez les patientes présentant une atteinte hépatique sévère [13], [14], [16].

2. Recommandations concernant la possibilité de grossesse

L'état de santé de la femme avant sa grossesse est fondamental autant pour elle que pour l'enfant.

-Si l'atteinte est peu sévère, avec un trouble ventilatoire modéré c'est à dire un VEMS supérieur à 60% de la valeur théorique associé à une capacité vitale forcée supérieure (CVF) à 70% de la valeur théorique et un bon état nutritionnel, il n'y a pas de contre-indication à une grossesse.

-Si l'atteinte est sévère avec un trouble ventilatoire obstructif majeur, une hypoxémie, une hypertension artérielle pulmonaire, ou encore un état de malnutrition, la grossesse est contre-indiquée.

Dans les autres cas, on trouve des femmes porteuses d'une forme modérée de la maladie, et il est difficile de fixer la limite entre un risque acceptable et un risque non acceptable de grossesse.

Il paraît raisonnable d'évaluer au cas par cas chaque grossesse et désir de grossesse. Un critère très important pour le bon déroulement d'une grossesse paraît être la stabilité de l'état pulmonaire dans les mois ou l'année précédant la grossesse. Ainsi la grossesse est contre indiquée chez des femmes qui présentent une diminution rapide de leurs valeurs fonctionnelles respiratoires ou qui ont besoin de cures d'antibiotiques par voie veineuse de façon rapprochée, en raison de poussées de surinfections bronchiques à répétition.

Pour les patientes dont l'état clinique est stable, la grossesse peut être envisagée sous stricte surveillance médicale et en cas d'aggravation de l'état maternel en cours de grossesse, une interruption médicale de grossesse devra être envisagée.

Il faut évidemment donner aux femmes des informations sur la transmission génétique de la maladie et leur dire que l'enfant sera obligatoirement porteur d'une mutation de mucoviscidose [16].

3. Effets de la grossesse sur la mucoviscidose

Les stress physiologiques imposés par la grossesse sont d'ordre respiratoire, cardiovasculaire et métabolique.

La grossesse induit une augmentation de la ventilation par minute. Ceci n'a pas d'impact chez la femme présentant une fonction pulmonaire normale, mais peut mener à une décompensation si la réserve respiratoire est limitée, ce qui peut entraîner une hypoxie fœtale avec un risque majeur d'avortement ou de prématurité.

La grossesse crée également des stress cardiovasculaires par l'augmentation physiologique du volume sanguin et du débit cardiaque. Les contractions utérines lors de l'accouchement peuvent entraîner une augmentation aiguë de ces paramètres, tout comme juste après l'accouchement par décompression de la veine cave inférieure. Chez la femme atteinte de mucoviscidose présentant une maladie respiratoire évoluée avec répercussion sur le cœur droit, ceci peut mener à la défaillance cardiaque et à une diminution du flux sanguin vers l'utérus, qui peut à nouveau compromettre l'oxygénation fœtale.

Ainsi la femme atteinte de mucoviscidose qui présente une fonction respiratoire conservée avec un VEMS > 70% fera face sans trop de difficultés aux exigences physiologiques de la grossesse tandis que celle présentant une fonction respiratoire altérée avec un VEMS < 50% mettra probablement sa vie et la vie de son enfant en péril.

La grossesse induit un stress métabolique non négligeable. Une grossesse dite normale exige un apport de 300kcal additionnelles par jour. Une prise de poids d'au moins 10kg est conseillée afin d'assurer une croissance fœtale normale. Les besoins caloriques de base sont augmentés par le travail respiratoire accru par la grossesse et par l'infection pulmonaire chronique. Une attention particulière doit être portée à l'état nutritionnel de ces femmes enceintes, il est souvent nécessaire de recourir à une prévention (optimalisation du poids avant la grossesse, suppléments nutritionnels pendant). Il paraît raisonnable de planifier la grossesse [14], [16], [25].

Cependant la mucoviscidose paraît ne pas aggraver l'espérance de vie des patientes, si celles ci sont stables, notamment sur le plan pulmonaire et nutritionnel.

4. Effets de la mucoviscidose sur la grossesse.

L'augmentation de l'espérance de vie au cours de la mucoviscidose permet à un nombre croissant de jeunes femmes d'envisager une grossesse. De nombreuses études soulignent le fait que la mucoviscidose a des conséquences sur le déroulement de la grossesse, entraînant le plus fréquemment une prématurité.

4.1. Retentissement sur l'enfant

Une augmentation notable de la prématurité fœtale est un caractère constant de la plupart des études avec une moyenne de 35% de naissances prématurées par rapport à un taux de 5% dans la population générale. L'augmentation de la mortalité périnatale notée dans les études les plus anciennes [15], est très étroitement liée à la prématurité. Dans les études plus récentes, la mortalité périnatale a diminué malgré la persistance d'un taux élevé de naissances prématurées. Ce taux est en fait étroitement corrélé à l'état de santé de la mère et s'observe en cas d'insuffisance respiratoire avec un VEMs<40% et de dénutrition avec un BMI<18,5. Une colonisation par *B. cepacia*, ainsi qu'un diabète mal équilibré sont des facteurs de gravité [18], [20].

La prématurité atteint 24% dans l'étude de Odegaard en 2002 [23], les études françaises montrent un taux de 32% en 1998 [21], et de 18% en 2002, [22]. Une étude anglaise retrouve 46% de naissances prématurées en 2000 [19].

Les infections respiratoires chroniques, l'hypoxie maternelle, les perturbations hépatiques et pancréatiques favorisent les risques de retard de croissance intra-utérin, de prématurité et de décès fœtal.

Les conséquences de la mucoviscidose sur l'enfant sont liées à la prématurité, que l'on retrouve fréquemment chez les femmes atteintes. Mais l'amélioration de la prise en charge néonatale a permis une diminution de la mortalité périnatale.

4.2. Retentissement chez la mère

L'étude de Cohen [15] en 1980 rapportait une mortalité maternelle de 12% à 6 mois et de 18% à 2 ans de l'accouchement, ce taux était peu différent des courbes de survie dans la population atteinte de mucoviscidose. L'amélioration de la prise en charge des femmes

enceintes porteuses de la maladie permet à Fitzsimmons en 1996 [17] de montrer dans son étude prospective avec groupe témoin (258 grossesses) la similitude de l'évolution des paramètres respiratoires dans les deux groupes et la survie à 2 ans de 92% dans les deux populations.

Une étude plus récente réalisée aux Etats Unis par Goss [24] entre 1985 et 1997 porte sur 680 grossesses et montre que 20% des femmes atteintes de mucoviscidose décéderont dans les 10 ans suivant leur accouchement et que ce taux atteint 40% chez les femmes dont le VEMs était à 40% de la valeur attendue pendant la grossesse. Il semble que le taux de survie soit meilleur à long terme chez les femmes ayant mené une grossesse que chez les autres femmes, mais il est évident que ce sont les femmes qui ont les formes de mucoviscidose les moins évoluées qui prennent le risque de la grossesse.

5. Recommandations sur la prise en charge de la grossesse

Cette prise en charge s'effectue par une équipe pluridisciplinaire constituée par l'obstétricien, la sage-femme, le pneumologue, le kinésithérapeute et la diététicienne. La grossesse doit être considérée comme une grossesse à hauts risques [19], le suivi doit être effectué dans une maternité de niveau 3.

La surveillance clinique doit être renforcée, au moins une fois toutes les 3 semaines, avec une surveillance de la croissance fœtale régulière par échographie.

Les traitements sont poursuivis : enzymes pancréatiques et vitaminothérapie en cas d'insuffisance pancréatique, aérosols d'antibiotiques en cas de colonisation par *Pseudomonas aeruginosa*, bronchodilatateurs si besoin. La kinésithérapie reste la base du traitement et doit être intensifiée.

Des cures d'antibiotiques en perfusion intraveineuses sont souvent nécessaires en cours de grossesse, surtout s'il existe une infection bronchique chronique. Elles doivent être prescrites en cas d'aggravation et face à une poussée de surinfection. L'antibiothérapie est adaptée au mieux aux résultats des examens cytbactériologiques des crachats et à l'antibiogramme.

Tout au long de la grossesse, il faut insister sur la prise en charge nutritionnelle. Il est souhaitable que la femme ait atteint 85 à 90% de son poids théorique avant la grossesse et qu'elle prenne environ 10 kg pendant la grossesse. Il faut souligner l'importance pronostique d'une prise de poids suffisante aussi bien chez l'enfant, pour diminuer le risque de prématurité, que chez la mère.

On ne doit pas méconnaître la possibilité de révélation d'un diabète pendant la grossesse des femmes atteintes de mucoviscidose : il faut donc le dépister par le test de O'Sullivan, et le traiter, si besoin par insuline.

Il est nécessaire de supplémenter de façon adéquate en vitamines liposolubles tout particulièrement en vitamine K dont le déficit majore les risques hémorragiques lors de l'accouchement. Une surveillance de l'hémostase sera réalisée en cours de grossesse.

En cas d'aggravation (décompensation cardiaque droite, hypoxémie majeure sous oxygénothérapie) et malgré un traitement médical bien conduit, une interruption de grossesse ou une prématurité consentie pourront être indiquées suivant le terme.

On insistera sur la surveillance au moment du travail et de l'accouchement puisque c'est à cette période que le risque de décompensation cardiaque droite est le plus élevé. Devant une hypoxémie, même modérée, il faut prescrire une oxygénothérapie. Il n'y a pas de contre-indication majeure à l'accouchement par voie basse. Une anesthésie péridurale est souhaitable en début de travail et il est préférable d'éviter une anesthésie générale, même en cas de césarienne [25], [16].

6. Grossesse et traitement de la mucoviscidose

Des cures d'antibiotiques par voie intraveineuse sont souvent réalisées chez les femmes enceintes mucoviscidosiques. Les antibiotiques les plus utilisés sont les pénicillines et les céphalosporines qui ne posent pas de problèmes pendant la grossesse

Si la condition de la femme l'exige, des aminosides pourront être prescrits, en surveillant les taux sanguins. Cependant il est souhaitable de les éviter entre la 10^{ème} et la 12^{ème} semaine d'aménorrhée, au moment de la formation de l'oreille interne.

Les fluoroquinolones et le Bactrim® sont les seuls antibiotiques à activité antipyocyane utilisables par voie orale et sont souvent prescrits lors de la mucoviscidose. Les fluoroquinolones sont contre indiquées pendant la grossesse : une toxicité fœtale articulaire a été décrite dans plusieurs espèces animales après traitement. Le Bactrim® ne semble présenter aucun danger chez l'homme mais des effets tératogènes ont été rapportés chez l'animal. En cas de besoin on peut le prescrire mais en association avec une supplémentation en acide folinique [14],[16],[21].

7. Allaitement et mucoviscidose

On a longtemps véhiculé l'idée que la composition du lait maternel des femmes atteintes de mucoviscidose serait différente des autres mais l'allaitement maternel peut être envisagé: les concentrations de sodium et de protéines dans le lait maternel sont normales [16]. A l'heure actuelle, il est généralement admis que l'allaitement maternel n'est pas contre-indiqué, ni pour la mère si elle maintient un poids raisonnable (BMI supérieur à 18,5), ni pour l'enfant si celui-ci grossit normalement [14].

8. Mucoviscidose, transplantation et grossesse

Les femmes atteintes de mucoviscidose et transplantées jouissent le plus souvent d'un meilleur état de santé et d'une meilleure qualité de vie comparé à leur vie avant la greffe. Il est donc logique que ces jeunes femmes expriment le désir de maternité et de grossesse.

La femme transplantée enceinte présente des risques de rejet aigu et chronique accrus. On ne connaît pas bien l'effet des traitements immunosuppresseurs sur le fœtus. Une surveillance spécifique de ces grossesses doit donc être effectuée par une équipe pluridisciplinaire.

Deuxième partie : Greffe et grossesse

I. La greffe, traitement de la mucoviscidose

La place de la transplantation dans les formes très évoluées de mucoviscidose n'est plus discutée. Pourtant, jusqu'en 1985, la mucoviscidose était une contre-indication à la greffe pulmonaire. L'importance de la suppuration broncho-pulmonaire et la persistance de la trachée native pouvaient entraîner un risque infectieux supplémentaire chez des patients en immunodépression. La maladie étant systémique, on considérait que l'expression hépatique et pancréatique perdurerait et que la maladie pourrait se reconstituer sur les poumons greffés [28], [30].

1. Indications de greffe dans le cadre de la mucoviscidose

1.1. Transplantation pulmonaire

Les candidats à la transplantation doivent avoir une espérance de vie compatible avec le délai moyen d'attente d'un greffon (au moins 18 mois), et leur qualité de vie doit être sérieusement détériorée par l'évolution et la gravité de leur insuffisance respiratoire, et les contraintes de leur traitement.

Sur le plan pulmonaire, les critères habituellement retenus sont :

- Un volume expiratoire maximal par seconde et une capacité vitale renforcée aux alentours de 30% des valeurs attendues, la rapidité de déclin du VEMs étant à prendre en compte.

- Une hypoxie chronique nécessitant une oxygénothérapie [30], [31], [32].

- Une aggravation de la maladie se soldant par une dépendance à un traitement lourd : antibiothérapie intensive répétée, antibiorésistance croissante, assistance nutritionnelle, hospitalisations répétées.

Le pronostic des femmes et des adolescents est plus grave, notamment en cas d'hépatopathie associée [32].

1.2. Transplantation hépatique

Sur le plan hépatique, la décision d'une transplantation doit être discutée au cas par cas en tenant compte de l'évolution nutritionnelle, de la fonction respiratoire et de son évolutivité, du contexte social et psychologique et des délais d'attente de greffon.

L'indication de la transplantation hépatique se discute le plus souvent dans deux circonstances : soit l'atteinte hépatique menace le pronostic vital par insuffisance hépatocellulaire et hémorragies digestives récidivantes et une greffe hépatique isolée peut être envisagée chez les patients ne présentant qu'une atteinte pulmonaire modérée, soit une greffe pulmonaire est indiquée. La greffe hépatique est associée dès lors que les complications de la cirrhose biliaire primitive sont présentes (insuffisance hépatique, hypertension portale...). En cas de cirrhose asymptomatique, il est difficile de quantifier le risque d'une décompensation hépatique ultérieure dans les suites d'une greffe pulmonaire. L'indication d'une greffe associée est admise par la plupart des équipes [9], [55].

2. Les contre-indications à la greffe

2.1. Les contre indications absolues

La transplantation est contre indiquée en cas d'aspergillose invasive, d'insuffisance rénale chronique (clairance de la créatinine < 50mL/min) en raison de la néphrotoxicité des immunosuppresseurs anti-calcineurines. Des pathologies majeures associées comme les infections actives à VIH, hépatite B et/ou C en phase de répliation, des cancers évolutifs ou récents datant de moins de 5 ans, des problèmes psychologiques ou psychiatriques sévères sont également des obstacles à l'inscription sur les listes d'attente de greffe.

L'ostéoporose peut être considérée comme une contre-indication absolue. L'ostéodensitométrie doit être effectuée de façon systématique car l'ostéopénie est fréquente chez les patientes atteintes de mucoviscidose du fait de l'immobilisme lors des nombreuses hospitalisations et des corticoïdes. Elle sera aggravée par la corticothérapie utilisée en post opératoire [30], [32].

2.2. Les contre indications relatives

Une dénutrition sévère et une infection active curable sont des contre indications temporaires. La corticothérapie systémique prolongée augmente les risques de fistule anastomotique, de complications infectieuses et de troubles glucidiques. On conseille de réduire la posologie à moins de 20mg/jour avant toute inscription sur la liste d'attente de greffons.

Le tabagisme et l'alcoolisme doivent être interrompus. L'amaigrissement doit être combattu en insistant sur l'accroissement de la masse maigre. L'obésité est peu fréquente mais elle majore le risque opératoire et doit être corrigée avant la majoration par la corticothérapie post opératoire.

Le diabète, une colonisation simple par *Aspergillus fumigatus*, une infection à staphylocoques méticilline résistant, et une thoracotomie antérieure ne sont plus considérées comme des contre indications. Certaines équipes considèrent le portage chronique de *Burkholderia cepacia* comme une contre indication, car il peut influencer la mortalité postopératoire [30], [32].

Ces critères sont subjectifs mais essentiels pour la décision de greffe. Ils sont difficiles à systématiser, ce qui souligne l'importance d'une décision collégiale afin d'évaluer les bénéfices de la greffe en terme de survie mais aussi en terme de qualité de vie. La transplantation est un geste chirurgical associé à une lourde prise en charge médicale qui crée des dépendances et des contraintes qui doivent être acceptées et assumées avec compliance par le patient.

3. Préparation à la transplantation

La préparation est médicale et psychologique, les deux étant étroitement liées à la réussite de la greffe.

L'objectif de la préparation médicale est de maintenir le patient en situation physique la meilleure possible pour affronter une agression chirurgicale lourde. L'hypercapnie est le principal facteur de mortalité durant la période d'attente et l'équilibre ventilatoire est la

difficulté essentielle de cette période. De plus, la dénutrition est le facteur principal de morbi-mortalité post transplantation : il est donc impératif de tout faire pour garder un BMI supérieur à 18 [29].

La préparation psychologique du patient est essentielle et doit être faite par toute l'équipe, l'objectif étant de donner confiance au futur transplanté. Il faut bien sûr informer le patient de façon objective sur les risques de l'intervention, car le patient doit être déterminé dans son choix. Cela demande un délai de maturation indispensable, l'inscription sur une liste et l'attente peuvent avoir des effets bénéfiques car la décision doit être réfléchie. Les rencontres avec l'équipe médicale et la connaissance du lieu de l'intervention sont des atouts non négligeables pour la bonne prise en charge du transplanté.

La nécessité reconnue d'une transplantation a des répercussions évidentes : c'est la confrontation à une mort possible, avec l'acceptation de possibles rejets et des autres complications. Le transplanté doit accepter de vivre avec un don d'organes, ce qui peut ne pas être évident. Enfin, la réinsertion post-greffe est un des marqueurs importants de la réussite d'une greffe et il faut y penser pendant la préparation à la transplantation [29].

Il ne faut pas oublier que l'évolution de la maladie est fatale et que la greffe ne fait que retarder l'échéance d'un décès.

4. Particularités du receveur atteint de mucoviscidose

Les adultes atteints de mucoviscidose peuvent dans le cadre de la transplantation, cumuler des problèmes propres à cette maladie.

Le geste opératoire peut être compliqué par d'importantes adhérences pleurales, dont la libération peut provoquer des hémorragies.

L'insuffisance pancréatique exocrine, retrouvée chez 90%, des patients réduit l'absorption digestive de la ciclosporine. Les posologies doivent donc être augmentées jusqu'à 3 fois les posologies habituelles, et contrôlées par des dosages sanguins répétés.

Une intolérance au glucose risque de se démasquer lors des corticothérapies pour rejet. De plus, les traitements immunosuppresseurs sont diabétogènes.

La surinfection broncho-pulmonaire est constante. La dénutrition des patients peut avoir une mauvaise influence sur les suites opératoires et sur la tolérance du greffon [28].

Néanmoins, compte tenu de la pénibilité de leur parcours médical, les patients atteints de mucoviscidose sont souvent très motivés et ont un entourage familial, social et associatif solide. Ils ont une bonne observance des traitements et savent se prendre en charge.

5. Greffe pulmonaire ou hépatique dans le cadre de la mucoviscidose

5.1. La transplantation pulmonaire

Le registre international des transplantations pulmonaires indique pour la période 1998-2001, une survie à 1an de 75%, à 3ans de 60%, et à 5ans de 50% après la greffe. Le bénéfice en terme de vie apparaît nettement pour l'indication de greffe dans le cadre de la mucoviscidose. La fonction pulmonaire est très améliorée pour la majorité des greffés, elle atteint son meilleur résultat 3 à 6 mois après la greffe (VEMs autour de 80% de la valeur théorique) [32]. Le traitement immunosuppresseur reste accompagné d'effets secondaires nombreux comme l'hypertension artérielle ou la toxicité rénale, mais la qualité de vie est bien améliorée [30]. La mortalité précoce est liée à la dysfonction initiale du greffon et aux infections. La mortalité tardive est surtout liée au rejet chronique caractérisé par une bronchiolite oblitérante c'est la complication la plus fréquente à moyen et long terme après ce type de transplantation.

5.2. La transplantation hépatique

La première greffe hépatique chez un patient atteint de mucoviscidose a été réalisée en 1985 (COX, *Pediat*, 1987 ; 80 : 57). La transplantation a été rarement tentée en raison des difficultés à apprécier la meilleure période pour l'intervention, et à cause du risque post opératoire immédiat aggravé par la pathologie pulmonaire de la mucoviscidose. Il a été montré qu'en dépit des risques infectieux liés à l'atteinte pulmonaire, la survie après transplantation hépatique est tout à fait satisfaisante, de 75 à 80% à un an, ce taux est comparable à ceux rapportés pour les autres indications de transplantation hépatique [49]. Les infections pulmonaires n'apparaissent pas plus sévères ni plus fréquentes que chez les malades non transplantés, malgré le traitement immunosuppresseur. Il est constaté une amélioration des épreuves fonctionnelles respiratoire après transplantation hépatique dans 60 à 80% des cas. Ces résultats peuvent s'expliquer par une meilleure ampliation thoracique grâce à la réduction de l'hépatomégalie et de l'ascite, par la régression d'éventuels shunts

artério-veineux intra-pulmonaires, par la diminution de la fatigue et par une amélioration de l'état nutritionnel. Il existe également un effet bénéfique anti-inflammatoire des traitements immunosuppresseurs, notamment de la ciclosporine, au niveau des voies aériennes [11], et l'absorption des graisses a été améliorée après la transplantation hépatique [49].

Néanmoins, la récurrence de la maladie initiale est établie après transplantation hépatique pour cirrhose biliaire primitive et survient dans 10 à 15% des cas. La récurrence semble plus fréquente chez les transplantés recevant une immunosuppression par Prograf®. Avec le recul actuel, il ne semble pas que la récurrence entraîne une diminution de la durée de vie du greffon [50].

6. Les complications de la greffe pulmonaire

6.1. Les complications pulmonaires précoces

Les suites opératoires de la transplantation pulmonaire sont parfois difficiles avec une mortalité à 60 jours qui reste à 20% dans le registre international et dans celui de l'Etablissement Français des Greffes.

On peut observer un léger œdème pulmonaire qui peut être lié à une ischémie prolongée, à une mauvaise préservation du greffon ou à des lésions pulmonaires chez le donneur. Les liquides de refroidissement pulmonaire actuels servant à la conservation du greffon (Celsior) semblent faire diminuer la prévalence de cette complication.

Une antibioprophylaxie est utilisée, même en l'absence de colonisation du receveur. L'immunosuppression et la persistance de la ventilation assistée favorisent les bronchites et les pneumopathies bactériennes de réanimation, le plus souvent aux germes du receveur. Pourtant prévenues par l'utilisation prophylactique d'anti-viraux, les infections virales surviennent en général au bout de 2 à 3 semaines, la plus fréquente étant l'infection par le CMV. En cas de « miss-match » à CMV (donneur séropositif, receveur séronégatif), les manifestations de l'infection à CMV sont plus franches, son éradication est plus difficile, et les rechutes sont plus fréquentes. Les infections à *Aspergillus* sont peu fréquentes et habituellement localisées aux voies aériennes supérieures [32].

Les complications bronchiques sont plus rares, aux alentours de 10%, et peuvent se manifester par des déhiscences partielles d'anastomoses survenant dès la 2^{ème} semaine avec une cicatrisation progressive sur 3 à 6 semaines. Des complications chirurgicales peuvent survenir : hémorragie précoce, paralysie du nerf phrénique par étirement (lentement réversible), atonie gastrique par lésion bilatérale des nerfs pneumogastriques en arrière des bronches [32].

6.2. Le rejet pulmonaire aigu

L'incidence de rejet aigu après transplantation pulmonaire, de l'ordre de 50 à 60% est plus élevée qu'après d'autres types de greffe d'organe (l'incidence pour la greffe rénale, par exemple, est de 30% environ).

Les couples donneurs-receveurs sont appariés selon la taille, le groupe sanguin, et parfois selon le statut CMV. En raison du faible nombre de greffons disponibles, l'appariement supplémentaire selon les déterminants HLA est illusoire et le greffon pulmonaire introduit donc des antigènes HLA étrangers dans l'organisme du receveur. De plus le poumon est le seul organe transplanté exposé en permanence aux agents pathogènes extérieurs, inhalés par le receveur. Ceci engendre des réponses inflammatoires locales susceptibles d'engendrer un rejet aigu.

Le diagnostic du rejet aigu est difficile car les signes cliniques, radiologiques et fonctionnels ne permettent pas de le distinguer d'une infection. Le diagnostic différentiel est établi de manière invasive par des biopsies pulmonaires transbronchiques. La sévérité du rejet aigu est gradée selon l'extension des lésions périvasculaires et bronchiolaires.

Le rejet aigu répond en général favorablement au traitement par injection de corticostéroïdes (méthyl-prednisolone), suivies d'une augmentation des stéroïdes par voie orale. Cependant, le rejet aigu est le principal facteur de risque du rejet chronique, responsable d'un grand nombre de décès. Par conséquent, des biopsies de surveillance sont réalisées de façon systématique à 1, 3, 6, et 12 mois après la transplantation, et à chaque épisode de dégradation de la fonction respiratoire [28],[30],[32].

6.3. Le rejet pulmonaire chronique

La prévalence du rejet chronique se situe entre 35 à 65% à 5 ans après la greffe [Sharples, 2002]. La majorité des receveurs développera un rejet chronique à moyen ou à long terme.

Sur le plan fonctionnel, le rejet chronique du greffon pulmonaire se manifeste par une dégradation irréversible de la fonction respiratoire avec apparition d'un déficit ventilatoire obstructif menant à l'insuffisance respiratoire chronique. Sur le plan histopathologique, on observe une bronchiolite oblitérante avec dépôt de collagène au niveau de la paroi et de la lumière des petites voies aériennes, obstruant peu à peu les voies aériennes.

Le rejet aigu est considéré comme le facteur de risque le plus significatif dans le développement du rejet chronique, surtout s'il est tardif, répété, sévère et de longue durée. Le développement d'une bronchite ou d'une bronchiolite oblitérante en l'absence d'infections est également un facteur de risque. L'infection à CMV est un facteur aggravant, tout comme le reflux gastro-oesophagien.

Le traitement du rejet chronique consiste en une augmentation de l'immunosuppression globale, on privilégie le Tacrolimus et le Mycophénolate Mofétil, parfois on administre du Méthotrexate ou des bolus de corticoïdes. Cependant, la réponse au traitement est le plus souvent transitoire ; l'insuffisance respiratoire terminale s'installe, conduisant au décès des patients [28],[30],[32]. Le rejet chronique est la première cause de mortalité à long terme.

6.4. Les autres complications

Les infections respiratoires basses sont moins fréquentes mais il peut y avoir des surinfections bronchiques, parfois des pneumopathies. Les réactivations du CMV sont fréquentes, et d'autres atteintes virales sont possibles comme la varicelle ou l'adénovirus. Des tuberculoses peuvent également survenir, elles sont facilement traitées.

Des cancers peuvent apparaître, facilités par l'immunosuppression, on peut aussi observer des syndromes lymphoprolifératifs liés au virus EBV. Les cancers cutanés sont fréquents nécessitant une surveillance dermatologique régulière. Les cancers vulvaires et les sarcomes de Kaposi sont plus rares [32].

7. Les complications de la greffe hépatique

7.1. Le rejet aigu hépatique

L'objectif du traitement immunosuppresseur est de prévenir la survenue d'un rejet du greffon mais cet objectif n'est atteint que chez environ 30 à 50% des receveurs de greffe du foie [55]. La plupart des rejets aigus surviennent précocement après transplantation hépatique, entre le 4^{ème} et le 14^{ème} jour post opératoire. Il existe peu de symptômes évocateurs de rejet du greffon hépatique, bien que la fièvre ne soit pas rare et que les malades transplantés signalent souvent une sensation de malaise général le premier jour du rejet.

Le premier signe de rejet est l'élévation des tests biologiques hépatiques : il existe habituellement une élévation de la bilirubine, des transaminases et des enzymes de cholestase. On peut y associer une asthénie, une fièvre et une hyper leucocytose. Le greffon peut augmenter de volume, il est de consistance ferme à la palpation. Le foie étant libre dans la cavité abdominale, la tension du greffon n'entraîne pas de douleur. Les signes histologiques de rejet sont typiques et consistent en une invasion des espaces portes par des cellules mononuclées, des lymphocytes activés et des polynucléaires éosinophiles. La lésion la plus importante est l'invasion et l'altération des canaux biliaires par des lymphocytes.

Aucun test biologique ne permet d'affirmer de manière sûre le diagnostic de rejet. Ainsi, le jugement clinique et les bilans biologiques hépatiques usuels associés à la biopsie hépatique restent les modalités de référence pour le diagnostic de rejet [55].

Le traitement du rejet aigu repose habituellement sur l'administration brève de très fortes doses de corticostéroïdes par voie veineuse pendant un à trois jours. Une réponse est souvent observée dans les heures qui suivent les bolus. En cas de récurrence ou de mauvaise réponse à la corticothérapie, on utilise l'Orthoclone OKT3, un anticorps monoclonal qui permet l'interruption du processus de rejet [51], [55].

7.2. Le rejet hépatique chronique

Une fois le rejet aigu contrôlé, l'immunosuppression d'entretien est généralement intensifiée pendant plusieurs semaines voire plusieurs mois pour prévenir la récurrence. On peut ainsi renforcer la corticothérapie malgré les nombreux effets secondaires ou échanger la Ciclosporine contre le Tacrolimus.

Dans certains cas, le rejet peut ne pas être contrôlé malgré un traitement maximal, une retransplantation doit être envisagée. Néanmoins, le manque de greffons ne permet pas toujours cette solution.

7.3. Les autres complications hépatiques

Il peut y avoir un non fonctionnement primaire du greffon marqué par un temps de prothrombine anormal (plus ou moins allongé par une hypovitaminose K), une absence de production de bile, une hypothermie prolongée et la persistance d'un taux de lactates élevé [55]. On peut également retrouver une thrombose de l'artère hépatique, rare mais grave, pouvant être dépistée par échographie Doppler. La détection clinique est difficile car non spécifique. Les infections représentent la complication la plus fréquente : elles peuvent être bactériennes, fongiques ou virales essentiellement à CMV. L'adjonction d'un traitement antifongique et anti-bactérien par voie orale permet de réduire la colonisation intestinale par des levures et des germes opportunistes Gram négatif. Le ganciclovir est un traitement puissant des infections avérées à CMV qui a nettement réduit la morbidité et la mortalité de cette infection [55].

La récurrence sur le greffon de lésions de cirrhose biliaire primitive survient dans 10 à 15% des cas et semble plus fréquente sous Tacrolimus [50]. La récurrence n'entraîne pas, avec le recul actuel, de réduction de la durée de vie du greffon

Après transplantation hépatique, le diagnostic de récurrence de la cirrhose biliaire primitive sur le greffon est difficile car les manifestations cliniques peuvent être en rapport avec d'autres causes. Le prurit, lié à la cholestase, peut aussi être dû à des complications biliaires. Les anomalies biologiques cholestatiques sont fréquentes après transplantation hépatique et peuvent être en rapport avec des anomalies des canaux biliaires, avec la toxicité de certains médicaments notamment la Ciclosporine et le Tacrolimus, ou encore avec un sepsis ou un rejet. Jusqu'à présent, la récurrence de la cirrhose biliaire primitive n'a pas été associée à des manifestations cliniques significatives et la qualité de vie des malades est satisfaisante [50],[55]. Enfin, il existe d'autres complications d'apparition plus tardive, liées en général au traitement immunosuppresseur.

8. La greffe combinée pulmonaire et hépatique

Si l'insuffisance respiratoire est sévère et que le malade présente une insuffisance hépatocellulaire associée, une greffe combinée pulmonaire et hépatique est indiquée. Cette intervention nécessite une collaboration étroite entre les chirurgiens. L'association de la greffe hépatique ne semble pas grever le pronostic de la greffe pulmonaire mais encore très peu de patients sont concernés, il y a donc peu de recul [11].

Cependant les études les plus récentes [53] de transplantation combinée poumons-foie ont apporté un espoir de survie prolongée pour les patients atteints de mucoviscidose à un stade terminal d'atteinte pulmonaire et hépatique associées. La morbidité et la mortalité de ces interventions sont équivalentes à celle d'une transplantation isolée. On n'observe pas plus de rejets que lors d'une transplantation unique. Néanmoins la fréquence des complications est augmentée puisque deux organes sont concernés par les nombreux effets secondaires [49]. Le suivi de ces patients est donc intensif afin de dépister au plus tôt les risques de rejet. La survie à 1 an et à 3 ans de ces patients est de 70% [53]. Dans cette même étude, les épisodes de rejet sont plus fréquents dans les 3 premiers mois de la greffe mais l'incidence des rejets de greffons pulmonaires est 4 fois plus élevée que celle des rejets hépatiques. Dans cette série, il n'y a pas de rejets associés ce qui peut paraître surprenant car le traitement immunosuppresseur a une action non spécifique d'un greffon donné.

II. Grossesse après transplantation

1. Généralités

L'amélioration de la qualité de vie des patientes greffées et le retour à un mode de vie presque normal se traduisent souvent par un désir d'enfant. L'expérience acquise dans le suivi des grossesses après transplantation rénale et hépatique, l'évolution assez satisfaisante des premières grossesses et les progrès en matière de thérapeutique immunosuppressive ont permis de mieux préciser les risques encourus.

Après une transplantation hépatique, toute grossesse est déconseillée avant un délai minimal de 24 mois [44], [43]. Toutefois, la grossesse n'est permise qu'en cas de stabilité de la fonction hépatique [52]. De même, la grossesse chez une femme ayant bénéficié d'une greffe pulmonaire peut être envisagée après un délai de 15 à 24 mois, lorsque le traitement

immunosuppresseur est bien équilibré. De plus, il est important de préciser que les épisodes de rejet des greffons, nombreux au cours de la première année suivant la greffe, deviennent rares au delà. Il paraît donc essentiel de respecter ces délais avant toute grossesse [33].

2. Les traitements immunosuppresseurs et leurs effets sur la grossesse

2.1. Le mode d'action des traitements immunosuppresseurs

Lors de la différenciation cellulaire et de l'expansion clonale induites par l'intrusion d'un antigène dans l'organisme, les cellules T CD4 responsables de la réponse à médiation cellulaire secrètent différentes lymphokines, notamment l'interleukine2 (IL2), nécessaires à l'amplification de la réponse immune et à la prolifération des cellules effectrices. Les traitements immunosuppresseurs inhibent cette réaction et chaque médicament utilisé actuellement a une action prédominante sur une des étapes de la réponse immunitaire. C'est ce qui explique l'importance d'une trithérapie [51].

2.2. Les particularités de la femme enceinte

L'administration de médicaments à une femme enceinte doit être particulièrement prudente en raison du passage transplacentaire de nombreuses molécules. Le traitement immunosuppresseur est un traitement au long cours dont l'interruption n'est pas envisageable, même en cas de grossesse. Le traitement doit être adapté de façon à maintenir des doses les plus basses possibles dans les zones thérapeutiques, afin d'éviter d'une part les risques de rejet et d'autre part les risques liés à la toxicité des immunosuppresseurs. Il faut savoir que les modifications physiologiques induites par la grossesse diminuent de façon significative les concentrations sanguines de certains médicaments. De plus, le métabolisme spécifique de la mucoviscidose, caractérisé par l'insuffisance pancréatique exocrine, réduit l'absorption médicamenteuse. Il convient donc d'augmenter les posologies et de pratiquer des dosages plasmatiques répétés, notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

En théorie, la plupart des médicaments passent dans le lait maternel. Mais si on considère la faible quantité de lait absorbée par l'enfant et la distribution des médicaments dans l'organisme maternel, il est rare que la dose consommée par l'enfant soit suffisamment importante pour que des effets cliniques soient rapportés. Malgré cela, par précaution, l'allaitement maternel est fortement déconseillé [51], [55].

2.3. Traitement anti-lymphocytaire

La plupart des équipes utilisent des préparations anti-lymphocytaires en post opératoire immédiat car les anticorps anti-thymoglobuline polyvalents d'origine animale permettent une diminution des rejets aigus précoces résistants aux corticoïdes sans aggravation des infections. Cependant, ce produit est déconseillé en cas de miss-match CMV (donneur CMV+, receveur CMV-) et d'infection à *Cepacia*, retrouvée dans la mucoviscidose.

Une seconde génération d'anticorps anti-lymphocytaires est apparue avec les anticorps monoclonaux humanisés anti-interleukine2 récepteurs, récemment commercialisés et qui ont montré une efficacité identique et une excellente tolérance. L'Orthoclone OKT3 est utilisé dans le traitement du rejet aigu d'allogreffe en particulier quand il est résistant à la corticothérapie et on retrouve une réversibilité du rejet dans plus de 90% des cas, ce qui permet d'éviter une retransplantation [51], [55].

2.4. Traitement de fond

Il repose sur une trithérapie associant actuellement un anticalcineurine (Ciclosporine ou Tacrolimus), un anti-métabolite (Azathioprine ou Mycophénolate Mofétil) et des corticoïdes (Prednisone).

2.4.1. Les anticalcineurines

-La Ciclosporine (Sandimmun®, Néoral®), premier anti-calcineurine, utilisé depuis 1978, intervient dans l'inhibition de la réaction immunitaire à médiation cellulaire en stoppant la production de lymphokines, médiateurs de la réaction de rejet, et en évitant ainsi la coopération entre les lymphocytes B et T.

Les effets secondaires de la Ciclosporine sont nombreux. L'utilisation actuelle de doses plus faibles de Ciclosporine a permis de réduire la gravité de la néphrotoxicité. Elle peut revêtir plusieurs formes : la néphrotoxicité aigue est responsable d'une insuffisance rénale réversible à l'arrêt ou à la diminution du traitement, elle est déclenchée ou aggravée par l'usage d'anti- inflammatoires. On peut également observer un tableau d'artériopathie proche d'un syndrome hémolytique avec hypertension artérielle, insuffisance rénale, anémie hémolytique, schizocytose et thrombopénie. La biopsie rénale montrera des lésions vasculaires aigues. La néphrotoxicité et la vasoconstriction induites par la Ciclosporine

entraînent très fréquemment une hypertension artérielle. L'hépatotoxicité s'observe presque exclusivement en cas de surdosage et se traduit par une cholestase qui cède après réduction des doses. La neurotoxicité se manifeste par la survenue, rare, de crises convulsives généralisées, toujours favorisées par l'existence de facteurs associés : corticoïdes à fortes doses, troubles hydroélectriques, hypolipémie. Elles peuvent être associées à une cécité transitoire ou un syndrome confusionnel, avec tremblements, paresthésies et crampes. La Ciclosporine augmente l'incidence de certains cancers : lymphomes non hodgkiniens, sarcome de Kaposi. Il peut aussi apparaître des troubles gastro-intestinaux [51], [56].

La Ciclosporine traverse le placenta et passe dans le lait maternel. Chez le fœtus, la ciclosporine est non tératogène, mais on signale une certaine foetotoxicité se traduisant par une prématurité et un retard de croissance. Il existe un risque de mort in utero secondaire à la vasoconstriction induite par la Ciclosporine [52]. En raison de l'hépatotoxicité et de la néphrotoxicité, une surveillance régulière de la créatinémie et des enzymes hépatiques est nécessaire. L'allaitement maternel est déconseillé.

-Le Tacrolimus (FK506) est une molécule qui possède une puissante action immunosuppressive, en inhibant l'activation des lymphocytes T à des concentrations 10 à 100 fois plus faibles que la Ciclosporine. Son mode d'action paraît similaire à celui de la ciclosporine. Les effets secondaires sont analogues à ceux de la Ciclosporine. Les complications infectieuses, neurologiques, rénales et lymphomateuses sont plus fréquentes avec un effet diabetogène notable. Cependant l'hypertension est moins marquée que sous Ciclosporine. Le FK506 administré par voie intraveineuse puis per os est efficace en prophylaxie du rejet de greffe. Il semble également réduire le nombre de rejets corticorésistants et le rejet chronique [51]. Le Tacrolimus (Prograf®) a une utilisation récente, il y a donc peu de données dans la littérature.

Chez la femme enceinte, malgré un passage transplacentaire, le Tacrolimus n'apparaît pas comme tératogène [52]. L'étude de Kainz [36], montre que les complications maternelles les plus fréquentes sont le rejet du greffon, la prééclampsie, la toxicité rénale et les infections. Les complications fœtales et néonatales sont liées à la prématurité. Néanmoins, il n'apparaît pas de risques augmentés tant sur le plan maternel que fœtal par rapport aux autres médicaments immunosuppresseurs et l'issue des grossesses de cette étude est plutôt favorable.

Dans l'étude récente de Nagy de 2003 qui porte sur une série de 29 patientes porteuses

d'un greffon hépatique, ayant présenté 38 grossesses[42], les auteurs soulignent qu'entre 1992 et 2002, le principal changement dans la prise en charge des patientes a été le passage de la Ciclosporine au Tacrolimus à partir de 1997. Ainsi, tous les décès maternels de la série sont survenus sous Ciclosporine entre 1992 et 1997. Durant cette même période, on observe 5 fois plus d'épisodes de rejet que sous Tacrolimus. En outre, le changement d'immunosuppresseur a eu des incidences sur l'hypertension artérielle gravidique dont le taux est passé de 35,7% sous Ciclosporine à 0% avec le Tacrolimus. Dans cette étude, sur le plan fœtal, on ne note aucune mort in utero et aucun décès néonatal. Cependant, on observe sur les 24 enfants trois malformations mineures (2 communications inter ventriculaires membraneuses et une hydrocèle bilatérale) sous Tacrolimus et un hypospadias sous Ciclosporine.

Le Tacrolimus semble ainsi réduire l'incidence des décès maternels, des rejets du greffon et de l'HTA gravidique, il paraît donc fortement indiqué en cas de grossesse.

Les marges thérapeutiques du Tacrolimus et de la Ciclosporine sont étroites et des dosages sanguins répétés sont nécessaires notamment en cas de grossesse.

2.4.2. Les antimétabolites.

L'antimétabolite de référence est l'Azathioprine (Imurel®). C'est un immunosuppresseur à action cytotoxique qui agit principalement sur les lymphocytes T en inhibant leur prolifération, mais aussi sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques. L'Azathioprine est associée aux corticoïdes en prophylaxie du rejet après transplantation et prolonge la survie des allogreffes. Les effets indésirables les plus fréquents sont de nature hématologique : on retrouve fréquemment une leucopénie, et plus rarement on peut observer une thrombopénie, une anémie ou une hypoplasie médullaire. Ces effets sont dose-dépendants et sont réversibles à l'arrêt du traitement. On peut également voir apparaître des troubles gastro-intestinaux (nausées, vomissements), une alopecie et une hypersensibilité (fièvre associée à des vertiges, des arthralgies, des éruptions cutanées et une hypotension). La toxicité hématologique nécessite une surveillance régulière de l'hémogramme et une diminution de la posologie en cas de leucopénie [55]. On a pu observer dans quelques cas une modification du caryotype chez les patientes traitées, des altérations chromosomiques et des répliquations de virus oncogènes. L'Azathioprine augmente donc l'incidence des cancers [51],[52],[55].

Il n'y a pas d'études sur la tératogénicité humaine mais quelques cas de malformations isolées ont été notifiés. Il existe un risque néonatal de dysfonctionnement immunitaire (leucopénie, thrombopénie, lymphopénie) qui sera contrôlé par une surveillance hématologique du nouveau-né. L'incidence de ces anomalies semble pouvoir être réduite si les doses d'Azathioprine sont ajustées chez la mère. On conseille donc de réduire les doses d'Imurel® au 3^{ème} trimestre de grossesse. Il existe un risque d'anomalies chromosomiques, spontanément régressives, chez les enfants nés de mères transplantées traitées par Azathioprine [51], [52]. On a peu de données sur l'allaitement mais il semble y avoir un passage dans le lait maternel à de très faibles doses sans effet immunosupresseur, l'allaitement n'est donc pas conseillé [51], [55].

Le Mycophénolate Mofétil (Cellcept®), déprimant plus particulièrement les lymphocytes mais aussi les immunoglobulines, paraît intéressant car il semblerait exister une diminution des rejets aigus et une prévention efficace du rejet chronique, en association avec la Ciclosporine. La toxicité s'exerce essentiellement sur la moelle osseuse et sur le système lymphocytaire, se traduisant par une anémie et/ou par une lymphopénie. De plus, le Cellcept® semble favoriser le syndrome de bronchiolite oblitérante lors de la grossesse. Au dessus de la posologie de 2g/j, on peut noter quelques effets secondaires : fièvre, rash cutané, nausée, vomissements, myalgies, et arthralgies [51]. Le Mycophénolate Mofétil est tératogène chez l'animal aux doses utilisées en clinique humaine, provoquant également des retards de croissance et des décès in utero. Son utilisation est donc contre indiquée en cas de grossesse et d'allaitement maternel. On conseille son remplacement par l'Azathioprine dès le désir de grossesse.

2.4.3. Les corticoïdes

Les corticoïdes sont utilisés à doses progressives en post opératoire jusqu'à 1mg/kg/j à J30 sans trop d'influence néfaste sur la cicatrisation bronchique, puis sont diminués jusqu'à des doses les plus basses possibles pour éviter les effets secondaires. On utilise le plus souvent le Cortancyl® (Prédnisone). L'effet bénéfique des corticoïdes réside dans le contrôle de la réaction inflammatoire qui fait partie intégrante de la réponse immunitaire. Ils sont utilisés à des doses d'entretien (10 à 15 mg/j) pour la prévention du rejet à long terme et à fortes doses pour le traitement du rejet aigu [51].

Les effets indésirables de la corticothérapie sont très nombreux. Chez la femme enceinte, on peut observer en particulier des risques d'oedèmes pulmonaire lors d'association avec des bêta-stimulants ou avec du sulfate de magnésium, ainsi que des troubles de la glycémie avec l'apparition d'un diabète gestationnel. Chez le sujet diabétique, l'administration de corticoïdes peut dérégler l'équilibre glycémique. Il faut surveiller tout signe infectieux qui peut rapidement évoluer sous traitement, ainsi que l'ostéodensitométrie car les corticoïdes et l'immobilisme favorisent l'ostéopénie. Il existe également des risques de désordres hydroélectriques (hypokaliémie, rétention hydrosodée avec parfois hypertension artérielle). On peut aussi observer des troubles cutanés (purpura, atrophie cutanée et retard de cicatrisation), des troubles neuropsychiques (états confusionnels, rares convulsions, surexcitation) ainsi que des troubles endocriniens (syndrome de Cushing iatrogène dû à l'hyperproduction de glucocorticoïdes par la corticosurrénale). Ces effets secondaires peuvent être majorés par certaines interactions médicamenteuses en particulier avec la ciclosporine (élévation des taux sanguins de Prednisolone avec accentuation des effets : aspect cushingoïde et réduction de la tolérance aux glucides).

Parmi les immunosuppresseurs, les médicaments dont l'utilisation pendant la grossesse a été la plus étudiée sont les corticoïdes. En effet, la corticothérapie a été largement utilisée dans des pathologies telles que le lupus et l'asthme. Le corticoïde ayant le plus faible passage transplacentaire est la Prednisone (Cortancyl®).

Les corticoïdes sont non tératogènes chez l'homme mais leur utilisation peut provoquer un retard de croissance intra utérin et des ruptures prématurées des membranes. De plus, les corticoïdes semblent favoriser une maturité placentaire précoce. Chez le nouveau né il existe des risques d'hypoglycémie, et il faudra rechercher des signes d'insuffisance surrénale aiguë qui sont rares et d'apparence tardive vers 8 à 10 jours de vie. Les corticoïdes sont excrétés dans le lait, l'allaitement maternel est donc à éviter [51], [56].

2.5. Nouveaux traitements immunosuppresseurs

Les nouveaux médicaments en cours d'évaluation sont caractérisés par une activité immunosuppressive plus puissante qui leur confère une plus grande capacité de prévention du rejet aigu et probablement du rejet chronique. Cependant, les risques infectieux et carcinogènes, proportionnels à l'effet immunosuppresseur, risquent d'être augmentés. L'idéal

serait de disposer d'une molécule favorisant la tolérance et permettant de réduire, voire d'interrompre, à long terme, le traitement immunosuppresseur. Cet effet, partiellement réalisé par la Ciclosporine®, reste à démontrer pour les nouveaux immunosuppresseurs [51].

3. Les risques maternels liés à la greffe

3.1. Pendant la grossesse

La fréquence de l'hypertension et de la prééclampsie est élevée chez les patientes enceintes transplantées. L'HTA s'aggrave surtout au 3^{ème} trimestre. Par conséquent, les complications secondaires à l'HTA sont plus fréquemment retrouvées que dans la population générale [33], ce qui semble renforcer l'éthiopathogénie immunologique de cette affection. Le traitement immunosuppresseur diminue la réaction immunitaire et la production d'anticorps bloquants.

Le rejet du greffon n'apparaît pas plus fréquent pendant la grossesse, la survenue est comparable à celle observée chez les patientes greffées non enceintes. Il existe théoriquement un risque accru de rejet en post partum lors du retour à l'équilibre immunologique antérieur, par un phénomène de rebond de l'immunité [33].

Il est indispensable de maintenir une cinétique normale du traitement immunosuppresseur, celle-ci pouvant être modifiée par l'augmentation de la volémie durant la grossesse. Un contrôle sanguin mensuel est donc souhaitable [33], [44].

Les patientes transplantées ont un risque élevé de développer un cancer de la sphère génitale : carcinome invasif et in situ du col, cancer de l'ovaire et de l'endomètre, cancers de la vulve et du périnée. L'examen clinique, les frottis cervico-vaginaux et la colposcopie doivent être réalisés tous les 6 mois après la greffe, pendant le premier trimestre de la grossesse et lors de l'examen du post partum. Le traitement doit rester conventionnel et s'associera à une réduction des doses de ciclosporine [33], [44]. On insistera également sur le dépistage précoce et systématique du cancer du sein [44].

La grossesse chez les transplantées ne semble diminuer le pronostic de ces patientes ni à court terme, ni à long terme, par rapport aux patientes greffées ne présentant pas de grossesse. La survie après grossesse dépend en partie de la pathologie antérieure et du

déroulement de la grossesse. De plus, la grossesse chez les femmes transplantées étant un phénomène récent, il y a peu de données dans la littérature sur l'évolution à distance de ces patientes greffées.

3.2. Pendant l'accouchement

L'accouchement par voie basse doit être privilégié et la césarienne doit être réservée aux indications obstétricales. Les modalités de l'accouchement dépendent plus des conditions obstétricales que de l'antécédent de greffe. On rapporte un taux de césarienne élevé dans la littérature. L'analgésie péridurale peut être proposée, elle permet de réduire les fluctuations tensionnelles qui ne manquent pas de survenir au moment de l'accouchement.

Les complications du post partum sont peu fréquentes, les risques sont identiques à ceux de la population normale (hémorragie de la délivrance...) [33], [52]. Les altérations du bilan hépatique s'améliorent le plus souvent après l'accouchement, nécessitant une réadaptation de la posologie des thérapeutiques immunosuppressives. L'allaitement est contre indiqué en raison du passage dans le lait maternel des traitements immunosuppresseurs [52].

4. Les risque fœtaux liés à la greffe

4.1. Lors de la grossesse.

Le risque d'anomalie congénitale lié au traitement immunosuppresseur apparaît plus théorique que réel [33], [44]. Il ne faut pas oublier qu'il existe un risque de transmission génétique de la maladie en cas de mucoviscidose. Un diagnostic anténatal est recommandé.

Les risques fœtaux, au cours des 2^{ème} et 3^{ème} trimestres, sont la prématurité et l'hypotrophie. La fréquence de la prématurité est secondaire à une décision médicale dans la majorité des cas. Les complications néonatales telles que les détresses respiratoires, la maladie des membranes hyalines, la persistance du canal artériel, l'hypoglycémie et l'anémie sont secondaires à la prématurité. La littérature montre un taux de prématurité de l'ordre de 40% et un taux d'hypotrophie aux alentours de 20%. La fréquence de la prématurité est secondaire à une décision médicale dans la majorité des cas : en raison d'une souffrance chronique d'un fœtus hypotrophe ou de l'aggravation de l'état maternel. L'effet direct de

l'immunosuppression sur la croissance fœtale est difficile à établir car on retrouve fréquemment un contexte d'HTA [33].

4.2. Les complications néonatales

Les enfants nés de mères transplantées sous traitement immunosuppresseur ne présentent généralement pas de signes cliniques de déficience immunitaire, ni de fréquence anormale d'infection néonatale. Il existe néanmoins une légère diminution du nombre de lymphocytes T et B, se normalisant avant 1 an, et des taux sériques d'immunoglobulines abaissés jusqu'au 4^{ème} mois de vie. On recommande donc de différer les vaccinations après le 6^{ème} mois de vie, particulièrement celles utilisant un vaccin vivant (antituberculeux).

En ce qui concerne la responsabilité du traitement immunosuppresseur sur le développement de tumeurs malignes ou sur la fonction de reproduction des enfants, il n'y a pas encore assez de recul pour affirmer l'innocuité à long terme.

Les conséquences néonatales sont directement liées à l'évolution de l'enfant après une naissance prématurée, avec les complications que cette situation peut engendrer.

5. La grossesse après transplantation combinée bipulmonaire et hépatique

Les modifications physiologiques de la grossesse sont en général peu ressenties par les femmes. En revanche, le retentissement de ces modifications peut être significatif chez des patientes atteintes en anté partum d'une pathologie respiratoire comme la mucoviscidose ou chez des patientes fragilisées par une greffe.

5.1. Modifications pulmonaires

La grossesse entraîne une augmentation de 20 à 30% de la consommation d'oxygène pour satisfaire essentiellement les besoins ovulaires, c'est à dire les besoins du placenta et du fœtus. Sur le plan clinique, on observe fréquemment une dyspnée en rapport avec le volume utérin.

La capacité vitale (CV) reste habituellement inchangée au cours de la grossesse. De même, le volume expiratoire maximal en une seconde (VEMs) n'est pas significativement modifié pendant la grossesse. Ainsi, le rapport de Tiffeneau reste identique.

Sur le plan fonctionnel, il existe une augmentation importante du volume courant, c'est à dire du volume expiré ou inspiré au cours d'un cycle respiratoire, qui entraîne à son tour une augmentation du débit respiratoire. Ce phénomène débute dès les premières semaines de gestation, atteint son amplitude maximale à terme, et persiste à un moindre degré en post partum immédiat [56].

L'oxygénation fœtale dépend essentiellement du débit utérin, et donc de l'adaptation du débit cardiaque qui est augmenté lors de la grossesse [56].

5.2. Modifications hépatiques

Le foie est repoussé par le fond utérin mais il n'y a pas de modification de son volume. Il existe cependant des modifications fonctionnelles de la sécrétion biliaire, révélées par l'augmentation physiologique des phosphatases alcalines, du cholestérol et des triglycérides. En revanche, les taux d'enzymes hépatiques (ASAT, ALAT et γ GT) restent identiques lors de la grossesse. Une augmentation peut faire suspecter une pathologie hépatique comme une cholestase ou encore une hépatite virale.

5.3. Surveillance du greffon

La surveillance du greffon pulmonaire s'effectue par la mesure des paramètres respiratoires classiquement recherchés dans les épreuves fonctionnelles respiratoires. De plus, on pourra effectuer une recherche de la CRP pour écarter l'hypothèse de surinfections bronchiques qui peuvent être fréquentes étant donné l'immunodépression constante chez les patients greffés. Il faudra surveiller ces paramètres au moins une fois par mois et intensifier le suivi en cas de résultats suspects. On pourra éventuellement compléter un bilan respiratoire par une fibroscopie et/ou une biopsie. Une hospitalisation de jour peut être nécessaire afin de mettre en place un traitement par antibiotiques adaptés, suivant les résultats des ECBC.

De même pour évaluer le greffon hépatique, on procèdera régulièrement (une fois par mois et plus si besoin) au dosage sanguin des enzymes hépatiques. L'apparition d'un prurit ou d'un ictère pourra orienter vers la recherche des sels biliaires, afin de diagnostiquer une cholestase gravidique.

On effectuera fréquemment des dosages sanguins de Tacrolimus ou de Ciclosporine (suivant le traitement) afin d'évaluer si la posologie prescrite est efficace et non toxique. Il est également important de doser la créatinémie afin d'évaluer la toxicité rénale des traitements immunosuppresseurs. Notre patiente, traitée par Prograf®, présentera de fortes variations de sa tacrolémie, impossibles à prévoir mais déjà présentes dans de moindres proportions hors de la grossesse. Elle bénéficiera donc de nombreux dosages répétés de tacrolémie afin d'ajuster continuellement son traitement. Est-ce le métabolisme spécifique de la mucoviscidose qui est responsable de ces variations si importantes ? Il est très important que la tacrolémie soit dans la marge thérapeutique pendant la grossesse car en dehors du risque néphrotoxique maternel, le risque fœtal n'est pas négligeable en cas de surdosage. La littérature ne permet pas d'affirmer la tératogénicité du Tacrolimus mais le principe de précaution est à respecter.

5.4. Surveillance de la grossesse

Il est impératif de programmer une grossesse dans un contexte de transplantation combinée. Une surveillance rigoureuse doit être mise en place par une équipe pluridisciplinaire, il s'agit de grossesses à hauts risques. Le suivi doit donc être rapproché et complet. L'intervalle entre la transplantation et le début d'une grossesse doit être d'au moins 24 mois [42], c'est ce que recommandent la plupart des équipes afin d'obtenir des fonctions des greffons stables. De plus la majorité des complications interviennent dans la première année suivant la greffe. Dans notre cas, la patiente a débuté une grossesse après concertation de l'équipe médicale qui ne s'est pas opposée à son désir, près de 3 ans (35 mois) après sa double transplantation.

Il est donc important de favoriser la mise en place d'une contraception efficace immédiatement après la greffe pour limiter le risque de grossesse accidentelle précoce pouvant mettre en péril les résultats espérés. La contraception orale peut modifier l'élimination de la Ciclosporine® et potentialiser son hépatotoxicité [54]. Notre patiente bénéficiait d'une contraception orale par Trinordiol®, bien tolérée.

Une prise en charge précoce avec échographie de datation est souhaitée, en raison du risque de RCIU qu'il conviendra de diagnostiquer. Les patientes bénéficient d'un suivi bimensuel jusqu'à 28 SA, puis hebdomadaire en consultation ou en hôpital de jour en l'absence de complications. Notre patiente aura un suivi moins intensif car elle bénéficie

d'une consultation obstétricale et d'une consultation de pneumologie par mois. A 4 mois de grossesse, elle effectue un bilan à 3 ans de sa greffe à Paris, qui ne révèle pas de pathologie.

A l'examen obstétrical s'ajoute un examen clinique général détaillé visant à rechercher des signes d'appel de rejet de greffe, d'intolérance au traitement, de complications hépatiques, pulmonaires ou obstétricales comme l'HTA gravidique.

Au point de vue biologique, un bilan hépatique complet doit être réalisé à chaque consultation, comprenant le dosage des transaminases, des phosphatases alcalines, de la bilirubine, des gamma GT, de l'albumine et des facteurs de coagulation vitamino K dépendants. On contrôlera tous les mois la fonction rénale, la NFS, la glycémie, la tacrolémie ou la ciclosporinémie, les sérologies de toxoplasmose et de CMV. On vérifiera l'absence d'hépatite B active, l'absence d'infections urinaires, les agglutinines irrégulières et le groupe sanguin rhésus de la patiente. En raison de l'utilisation des corticoïdes, un test de dépistage du diabète gestationnel sera systématique (O'Sullivan, +/- HGPO) au 1^{er} trimestre, puis entre 24 et 28 SA. Notre patiente présente un diabète gestationnel, dépisté par le test de O'Sullivan qui sera traité par simple régime.

La surveillance fœtale sera assurée par des échographies une fois par mois au dernier trimestre. En cas de RCIU ou d'HTA, il y aura un suivi hebdomadaire de l'ERCF par la sage-femme à domicile, et des dopplers des artères utérines et ombilicales [43], [52], [42]. Dans le cas de notre patiente, un suivi par une sage femme est instauré deux fois par semaine à partir de 32 SA pour surveillance du rythme cardiaque et des mouvements du fœtus, de l'albuminurie et de la tocographie externe.

5.5. La voie d'accouchement

Il n'existe pas de contre indication à l'accouchement par voie basse, sauf en cas d'insuffisance respiratoire où les efforts expulsifs sont déconseillés. Il n'existe pas non plus de dystocie particulière secondaire à la greffe. La césarienne est réservée aux indications obstétricales habituelles et aux complications maternelles ou fœtales nécessitant une extraction fœtale en urgence. Notre patiente a bénéficié d'une césarienne pour cholestase gravidique mettant en péril son greffon hépatique. De plus le bilan sanguin maternel montre un taux élevé de sels biliaires mettant en évidence un risque de mort fœtale in utero non négligeable, tandis que la maturité pulmonaire fœtale est acquise à 34 SA.

L'analgésie péridurale doit être proposée pour le confort de la patiente, elle permet aussi la diminution des stress physiologiques de l'accouchement, notamment en réduisant les fluctuations tensionnelles fréquentes [52].

5.6. Le post partum

Le post partum présente peu de particularités. Il existe cependant des risques accrus d'hémorragie de la délivrance chez les patientes présentant une cholestase intra hépatique gravidique. En effet, l'hypovitaminose K résultant de cette pathologie peut entraîner des troubles de la coagulation responsables d'une mauvaise réponse après la délivrance. Dans notre observation, la patiente est porteuse d'un déficit en vitamine K associé à une cholestase, mais elle ne présente heureusement pas d'hémorragie. On note également un risque d'occlusion du grêle dû à la chirurgie hépatique. Les bilans hépatiques se normalisent en général après l'accouchement, ce qui n'est pas le cas de notre patiente dont le bilan se stabilise au bout de 2 ans, après de multiples épisodes de rejet.

L'allaitement maternel est en général déconseillé en raison du passage des médicaments immunosuppresseurs dans le lait maternel. Notre patiente n'allaitera pas son enfant et sera traitée par Arolac® pendant 21 jours afin d'éviter la montée laiteuse.

5.7. La contraception

Il est important de ne pas oublier que la transplantation permet la réapparition rapide de cycles menstruels, il est donc essentiel d'envisager une contraception dès la période post opératoire. Cela souligne également la nécessité d'une contraception efficace débutant juste après l'accouchement, même si les risques de grossesse pendant le mois suivant l'accouchement sont très faibles [54].

Les moyens de contraception des patientes greffées sont limités. Les oestro-progestatifs augmentent le risque thrombo embolique et le risque hypertensif propre aux transplantées. De plus les oestro-progestatifs perturbent l'élimination de la ciclosporine et potentialisent son hépatotoxicité. Les pilules progestatives pures sont mieux tolérées mais l'irrégularité de leur prise fait courir aux patientes un risque de grossesse. L'Implanon® peut être une solution pour ces patientes car sa durée est de 3 ans, ce qui permet aux femmes de ne

pas avoir à observer de traitement supplémentaire, tout en ayant l'assurance d'une efficacité contraceptive.

Les dispositifs intra-utérins (DIU) représentent un risque majeur d'infection pelvienne et systémique [52]. De plus le DIU a une efficacité réduite du fait de l'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives. Enfin, le DIU au cuivre augmente les pertes sanguines durant les cycles, chez des patientes souvent déjà anémiées. Le DIU au Lévonorgestrel (Mirena®) qui réduit les flux menstruels paraît plus approprié, d'autant plus que son efficacité est meilleure. Néanmoins dans notre cas, la patiente a choisi un DIU au cuivre de type NovaT®, renouvelable au bout de 5 ans, qu'elle semble bien tolérer.

L'utilisation d'une contraception locale paraît appropriée, en offrant de surcroît une protection contre les MST et les risques de dysplasie cervicale, mais son efficacité dépend de la compliance des patientes [33].

6. Evolution de la patiente après la grossesse

6.1. Sur le plan pulmonaire

La patiente présentait pendant sa grossesse une légère diminution de ses EFR mais un mois après l'accouchement, on observe un syndrome obstructif net avec un VEMs à 56% et un rapport de Tiffeneau. On ne retrouve pas de bronchiolite oblitérante et les EFR s'améliorent progressivement dans l'année suivant l'accouchement. La patiente développe successivement plusieurs épisodes de bronchites et les EFR se dégradent progressivement, le VEMs est abaissé à 36% de la valeur théorique en décembre 2004. On peut donc conclure que l'évolution du greffon pulmonaire est mauvaise mais elle survient tardivement par rapport à l'accouchement. Il est donc difficile d'établir un lien logique entre la grossesse et la dégradation de la fonction respiratoire. Il n'y a cependant pas de diagnostic établi de rejet chronique à ce jour, mais la persistance et la fréquence des rejets aigus peuvent en faire craindre l'installation à court terme.

6.2. Sur le plan hépatique

Dans notre cas, il semble que ce soit la grossesse qui ait précipité la dégradation du greffon hépatique. En effet, c'est à 33SA que le bilan hépatique se montre très perturbé,

révélant une cholestase gravidique avec les signes cliniques (prurit invalidant, ictère), et biologiques (ALAT très élevés, augmentation importante des acides biliaires) caractéristiques de cette affection. Le diagnostic de rejet chronique est posé seulement 3 mois après l'accouchement, sur des signes importants de fibrose du greffon hépatique et d'invasion des canaux biliaires, associés à une perturbation constante du bilan hépatique. La majoration de la corticothérapie ne permet pas de stabiliser les perturbations biologiques car un an après le diagnostic de rejet, le bilan hépatique est encore aggravé. Il est difficile de majorer le traitement immunosuppresseur car l'augmentation de la corticothérapie fait apparaître un syndrome cushingoïde gênant, de même, l'augmentation des posologies de Prograf® met en évidence une toxicité néphrologique non négligeable.

Néanmoins, le bilan hépatique est stable à ce jour, parfois perturbé par les bolus de Prednisone utilisés lors des épisodes de rejets aigus pulmonaires.

6.3. Autres évolutions

Chez notre patiente on ne retrouve pas d'hypertension artérielle, ni de neurotoxicité, décrits dans la littérature chez des patients traités par immunosuppresseurs. On observe parfois une néphrotoxicité, retrouvée lors de surdosages de Tacrolimus.

La patiente se rend régulièrement chez un dermatologue, environ une fois par an, dans le but de dépister un éventuel cancer cutané car ceux-ci sont favorisés par l'immunosuppression. On découvre ainsi chez elle un purpura thrombopénique de résolution rapide.

Dans notre dossier, on ne retrouve pas de suivi gynécologique mais il ne faut pas oublier que la patiente doit impérativement se faire suivre au moins une fois par an, notamment pour le dépistage du cancer du col utérin et des cancers vulvaires, ainsi que pour le suivi de son stérilet qui peut provoquer des infections pelviennes, majorées par l'immunosuppression.

De même on constate que la patiente est dénutrie car son BMI est à 15,5. Cette anorexie est sûrement favorisée et aggravée par l'insuffisance respiratoire majeure.

Globalement le pronostic de la patiente est réservé car il existe une dégradation majeure de la fonction respiratoire associée à une dénutrition sévère. La fonction hépatique semble s'être stabilisée mais les perturbations antérieures peuvent faire craindre un rejet chronique à court terme.

7. Aspects éthiques

On peut considérer deux aspects éthiques concernant cette grossesse. Tout d'abord le problème de la grossesse chez la femme atteinte de mucoviscidose est nouveau, il est lié à l'augmentation récente de l'espérance de vie. L'enfant à naître sera obligatoirement porteur du gène récessif de la mucoviscidose, ce qui peut entraîner des manifestations cliniques mineures comme l'agénésie des canaux déférents chez le sujet masculin, responsable d'infertilité. Il existera un risque de transmission de la maladie si le futur conjoint de l'enfant est également porteur. Il ne faut pas oublier que dans la population caucasienne, une personne sur 30 est porteuse du gène de la mucoviscidose.

De plus, l'enfant sera nécessairement confronté à la maladie et aux absences de sa mère lors des traitements quotidiens et des hospitalisations répétées. C'est un des aspects que l'on retrouve dans le cas de la grossesse chez une femme transplantée, qui est également un phénomène d'apparition récente. La femme greffée qui nécessite un traitement immunosuppresseur pendant sa grossesse, prend le risque de la tératogénicité du traitement pour le fœtus, sans compter le risque élevé de prématurité et d'hypotrophie dont les conséquences peuvent être néfastes sur l'avenir de l'enfant. Ce traitement a de nombreuses conséquences maternelles et peut favoriser la survenue de prééclampsie. De plus, la femme greffée se met en danger elle-même en risquant de favoriser le rejet de son greffon.

Néanmoins, il est difficile de contre indiquer la grossesse chez ces femmes qui voient souvent dans la perspective d'une naissance la possibilité d'éloigner temporairement la maladie par le biais d'un événement heureux. Il n'y a pas de réponse vraie et simple aux différentes questions éthiques posées par la grossesse chez une personne qui porte et transmet un gène malade, qui prend un traitement potentiellement dangereux pour le fœtus, et dont l'espérance de vie est limitée. Il est essentiel pour le couple d'avoir conscience des difficultés propres à l'association d'une maladie grave avec la grossesse. Il faut souligner l'importance de donner au couple demandeur une information juste et argumentée par la littérature sur les

risques maternels et fœtaux liés à la maladie et au traitement, et la nécessité pour le couple de se sentir soutenu dans son projet parental par une équipe pluridisciplinaire dans laquelle la sage-femme peut avoir un rôle important d'écoute et de soutien. Si le corps médical ne peut pas conseiller la grossesse chez les femmes transplantées et/ou atteintes de mucoviscidose en raison du nombre élevé de possibles complications pouvant menacer le pronostic vital maternel, il se doit tout de même de soutenir le couple et de faire en sorte que la grossesse se déroule au mieux, en étant favorisée par une prise en charge précoce, parfois préconceptionnelle.

Conclusion

La transplantation combinée pulmonaire et hépatique est reconnue dans le traitement de la mucoviscidose lorsque l'insuffisance respiratoire terminale caractéristique de cette maladie est associée à une insuffisance hépatique. Chez les femmes jeunes, l'amélioration de la qualité de vie qui en résulte pose le problème de la grossesse.

L'observation à Nantes d'un cas de grossesse chez une femme transplantée poumons et foie ne nous permet pas de formuler de conclusions. Cependant, on pourra attirer l'attention sur quelques points :

La grossesse s'est très bien déroulée jusqu'au terme de 33 SA. Le diabète gestationnel était prévisible en raison de la mucoviscidose initiale et du traitement immunosuppresseur, et il était bien équilibré. Lors de la grossesse, le traitement immunosuppresseur ne semble pas avoir eu d'effet délétère sur le développement de l'enfant qui se porte bien à ce jour.

Il est difficile cependant de savoir si c'est la grossesse qui a conduit à la dégradation progressive des fonctions respiratoires et hépatiques de la patiente ou si l'évolution était inévitable chez cette patiente de 37 ans, porteuse de la mutation génétique la plus grave dans la mucoviscidose. Néanmoins, près de 3 ½ ans après l'accouchement, l'évolution globale de la patiente est défavorable, présageant un pronostic très réservé sur son espérance de vie.

Bien que les cas rapportés de patientes transplantées présentant des grossesses soient peu nombreux, l'issue de telles grossesses s'avère satisfaisante dans l'ensemble des études et elle semble être améliorée par les nouveaux traitements immunosuppresseurs, notamment par le Tacrolimus. Toutefois il s'agit de grossesses à haut risque, nécessitant une prise en charge multidisciplinaire et une collaboration étroite entre l'équipe obstétricale et l'équipe responsable de la greffe. Une surveillance attentive de ces grossesses permet une issue maternelle et fœtale satisfaisante.

Les problèmes éthiques sont nombreux mais doivent être résolus au sein des couples porteurs d'un projet parental, avec l'aide du corps médical si le couple le souhaite. L'équipe multidisciplinaire qui accompagne la patiente se doit de la soutenir dans son désir de maternité, car celui-ci est souvent réfléchi et conscient, malgré les nombreuses conséquences.

BIBLIOGRAPHIE

1. MOREAU Th : Mucoviscidose et survie : quelle interprétation ? *Rev. Mal. Respir.* 2003 ; 20 : 3S29-3S35
2. GROSSKOPF C, FARRIAUX JP, VIDAILHET M et al : Le programme national de dépistage néonatal de la mucoviscidose : mise en place et organisation. *Archiv. Pédiatr.* 2003, 10 Suppl.2. 364s-369s.
3. FRANCOUAL C, LEPERCQ J : Le conseil génétique ; la démarche en réseau. *La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte* DERELLE J, HUBERT P/ eds John Libbey Eurotext, Paris 1998, 161-165.
4. HUBERT D, DUSSER D : Les particularités de la mucoviscidose de l'adulte. *La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte* DERELLE J, HUBERT P/ eds John Libbey Eurotext, Paris 1998, 3-14.
5. CONFERENCE DE CONSENSUS : PRISE EN CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE MUCOVISCIDOSE, OBSERVANCE, NUTRITION, GASTRO-ENTEROLOGIE, TEXTE DES RECOMMANDATIONS. *Archiv. Pédiatr.* 2003.10 Suppl.3. 382s-397s.
6. TURCK D : Aspect physiopathologique des troubles nutritionnels au cours de la mucoviscidose. *Archiv. Pédiatr.* 2003. 10 Suppl.2. 413s-420s.
7. TEXTE DES RECOMMANDATIONS : PNEUMOLOGIE ET INFECTIOLOGIE. Recommandations du jury. *Rev. Mal. Respir.* 2003 ; 20 : 3S15-3S27.
8. ROBERT JJ, LENOIR G : Le diabète de la mucoviscidose. *La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte* DERELLE J, HUBERT P/ eds John Libbey Eurotext, Paris 1998, 87-95.
9. DEBRAY D : Pathologie hépatique et mucoviscidose. *La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte* DERELLE J, HUBERT P/ eds John Libbey Eurotext, Paris 1998, 107-115.

10. BELLI DC : Physiopathologie et critères diagnostiques de l'atteinte hépatobiliaire au cours de la mucoviscidose. *Archiv. Pédiatr.* 2003.10 Suppl.3. 487s-489s.
11. DEBRAY D : Stratégie thérapeutique spécifique de l'atteinte hépatobiliaire. *Archiv. Pédiatr.* 2003.10 Suppl.3. 490s-494s.
12. BADET F : Quelle est la prise en charge de l'atteinte hépatobiliaire au cours de la mucoviscidose ? *Archiv. Pédiatr.* 2003.10 Suppl.3. 495s-504s.
13. EPELBOIN S, HUBERT D, PATRAT C, et al : Mucoviscidose féminine et projet d'enfant : spécificité des indications et résultats de l'aide médicale à la procréation. *Gynécol. Obstét. Fertil.* 2003, 31.1, 719-723.
14. KNOOP C : Mucoviscidose et grossesse. *Hôpital Erasme. Institut de mucoviscidose de l'ULB.* Disponible sur : <http://www.ulb.ac.be/erasme/edu/mucoviscidose/muco-grossesse.htm>
15. LAWRENCE F, COHEN PAUL A, DI SANT'AGNESE et al. Cystic Fibrosis and pregnancy: a national survey. *Lancet* 1980, 2, 842-844.
16. HUBERT D, LEPERCQ J, ARFI JS : Mucoviscidose : aspects gynécologiques et obstétricaux. *Rev. Pneumol. Clin.*, 1994, 50, 299-306.
17. FITZSIMMONS SC, FITZPATRICK S, THOMPSON B: A longitudinal study of the effects of pregnancy on 325 women with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1996; Suppl.13, 99-101.
18. DESPINA DF, EDINA MN, PEARCE GW: Pregnancy and cystic fibrosis, a case-controlled study. *Chest* 1997; 111: 963-969.
19. EDENBOROUGH FP, MACKENZIE WE, STABLEFORTH DE: The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-1996. *BJOG* 2000, 107(2), 254-261.
20. GILLJAM M, ANTONIOU M, SHIN J, et al : Pregnancy in cystic fibrosis, fetal and maternal outcome. *Chest* 2000 ; 118 :85-91.

21. DURIEU I, HUBERT D, RAULT G, et al : Grossesse et mucoviscidose : l'expérience française. *La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte* DERELLE J, HUBERT P/ eds John Libbey Eurotext, Paris 1998, 155-160.
22. GILLET D, de BRAEKELEER M, BELLIS G, et al: Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980-1999). *BJOG* : August 2002, 109, 912-918.
23. ODEGAARD I, STRAY-PEDERSEN B, HALLBERG K, et al: Maternal and fetal morbidity in pregnancies of Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002 ; 81 : 698-705.
24. GOSS CH, RUBENFELD GD, OTTO K, et al: The effect of pregnancy on survival in women cystic fibrosis. *Chest*, Oct 2003 ; 124 :1460-1468.
25. EDENBOROUGH FP : Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction. *Thorax* 2001 ; 56 :649-655.
26. EDENBOROUGH F, MACKENZIE W, CONWAY S, et al: Is the risk of fetal anomalies greater in mothers with cystic fibrosis ? *Thorax* 1996 ; 51(Suppl 3) : A50.
27. ATOUB F : Mucoviscidose et grossesse. Mémoire de sage femme, Ecole de le maternité Baudelocque. Paris 1999.
28. FOUCAUD P, LENOIR S, BUFFIN R, et al : Transplantation pulmonaire chez l'adulte atteint de mucoviscidose. *La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte* DERELLE J, HUBERT P/ eds John Libbey Eurotext, Paris 1998, p.119-127.
29. DESPINS P : Indications et préparation à la transplantation. *La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte* DERELLE J, HUBERT P/ eds John Libbey Eurotext, Paris 1998, 129-132.
30. KNOOP C : Transplantation pulmonaire pour mucoviscidose. *Hôpital Erasme. Institut de mucoviscidose de l'ULB*. Disponible sur :
<http://www.ulb.ac.be/erasme/edu/mucoviscidose/muco-transplantation.htm>
31. ALLARD-RECOQUE C : La greffe pulmonaire dans la mucoviscidose. Thèse. Université Claude Bernard Lyon I, mai 2002.

32. BONNETTE P : Transplantations pulmonaires. *Rev. Pneumol. Clin.*, 2004, 60, 2-79-88.
33. TROCHE V, VILLE Y, FRYDMAN R, et al: La grossesse après transplantation cardiaque et cardiopulmonaire ; à propos de 10 cas et revue de la littérature. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1997 ; 26 : 597-605.
34. PARRY D, HEXTALL A, ROBINSON VP, et al: Pregnancy following a single lung transplant. *Thorax* 1996 ; 51 : 1162-1164.
35. JONGEN V, HOLM J, VERSCHUUREN E, et al: Vaginal delivery after lung transplantation : a case report. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 2000 ; 79 : 1132-1133.
36. KAINZ A, HARABACZ I, COWLRICK IS, et al: Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation* 2000, 27 ; 70 : 1718-21.
37. ARMENTI VT, RADOMSKI JS, GAUGHAN WJ, et al : Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) : outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin. Transplant.* 2002; 121-30.
38. WU A, NASHAN B, MESSNER U, et al: Outcome of 22 successful pregnancies after liver transplantation. *Clin. Transplant.* 1998; 12; 454-464.
39. SAFADI R, ILAN Y, JURIM J, et al: Pregnancy and liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 1999; 31 : 1899-1900.
40. ARMENTI VT, HERRINE SK, RADOMSKI JS, et al: Pregnancy after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2000. 6, 6: 671-685.
41. MORTON A: Liver transplantation and pregnancy. *Austr. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* 2003 ; 43 : 236-238.
42. NAGY S, BUSH MC, BERKOWITZ R, et al: Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet. Gynecol.* 2003, 102, 1 : 121-128.

43. BOOG G : Après une transplantation hépatique toute grossesse est déconseillée avant un délai minimal de 24 mois (Article commenté : NAGY S, BUSH MC, BERKOWITZ R, et al : Pregnancy outcome in liver transplant recipients. *Obstet. Gynecol.* 2003, Vol 102, n°1 : p 121-128.). Disponible sur : <http://www.sfmp.net>
44. RIELY CA: Contraception and pregnancy after liver transplantation. *Liver Transplantation*, 2001; 7: S74-S76.
45. DENNIS CM, McNEIL KD, DUNNING J, et al: Heart-lung-liver transplantation. *J. Heart Lung Transplant.* 1996; 15: 536-538.
46. ZIMMERMAN AA, HOWARD TK, HUDDLESTON CB: Combined lung and liver transplantation in a girl with cystic fibrosis. *Can. J. Anesth.* 1999; 46, 571-575.
47. PRASEEDOM RK, McNEIL KD, WATSON C: Combined transplantation of the heart, lung and liver. *Lancet* 2001; 358: 812-813.
48. PIRENNE J, VERLEDEN G, NEVENS F, et al: Combined liver and (heart-)lung transplantation in liver transplant candidates with refractory portopulmonary hypertension. *Transplantation* 2002. 73,1, 140-156.
49. MASTELLA G, CIPOLLI M: Le foie au cours de la mucoviscidose. *Hépatologie clinique 2^{ème} édition 2002*. BENHAMOU JP, BIRCHER J, McINTYRE N. Chap 20.4 : p1403-1417.
50. DUVOUX C : Transplantation hépatique. Données nouvelles médicales. *Journée d'hépatologie de l'hôpital Henri Mondor 2001*. Disponible sur : <http://www.bmlweb.org.htm>
51. FARGE D, CALMUS Y : Traitements immunosuppresseurs. Disponible sur : http://www.medicalistes.org/trts_immunosup.html
52. PUECH F, HOUFFLIN-DEBARGE V, VALAT-RIGOT AS, et al : Grossesse après transplantation hépatique. EMC : Traité d'obstétrique : 5-016-B-21 (1997). Disponible sur : <http://www.emc-consulte.com/gyneco-obs>

53. COUETIL JP, HOUSSIN D, SOUBRANE O: Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis. A 4 ½ -year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110:1415-1423.
54. BURROUGHS AK: Maladies hépatiques et grossesse *Hépatologie clinique 2^{ème} édition* 2002. BENHAMOU JP, BIRCHER J, McINTYRE N. Chap 28 : p1901-1913.
55. BALAN V, WALLIS MARSH J, RAKELA J: Transplantation hépatique *Hépatologie clinique 2^{ème} édition* 2002. BENHAMOU JP, BIRCHER J, McINTYRE N. Chap 30.5 : p2039-2063.
56. POINOT-HUBERT A : Grossesse et transplantation cœur-poumons, à propos d'un cas et revue de la littérature. Thèse. Université de Nantes. Octobre 1995.

RESUME

La restauration d'une qualité de vie normale après transplantation pulmonaire ou hépatique chez des patientes atteintes de mucoviscidose a permis d'observer plusieurs cas de grossesse.

L'observation à Nantes d'un cas isolé de grossesse chez une femme ayant subi une double greffe poumons et foie, corrélée à une revue de la littérature, montre que l'issue de ces grossesses à hauts risques est satisfaisante dans l'ensemble, tant pour la mère que pour l'enfant. La prise en charge précoce par une équipe pluridisciplinaire et l'amélioration des traitements immunosuppresseurs permettent d'améliorer le pronostic de ces grossesses.

Cependant, il est difficile de recommander une grossesse chez ces patientes car l'issue semble incertaine à moyen terme.

Mots clés : Mucoviscidose, greffe pulmonaire et/ou hépatique, transplantation, grossesse, traitement immunosuppresseur.