

Initiation et prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte de mucoviscidose

Lydie Verhoest

► **To cite this version:**

Lydie Verhoest. Initiation et prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte de mucoviscidose. Gynécologie et obstétrique. 2015. dumas-01218786

HAL Id: dumas-01218786

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01218786>

Submitted on 6 Dec 2016

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

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

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

**Initiation et prise en charge de la
grossesse chez une femme atteinte
de mucoviscidose**

Présenté et publiquement soutenu

Le 22 avril 2015

Par

VERHOEST Lydie
Née le 18 juin 1991

Pour l'obtention du Diplôme d'Etat de Sage-Femme
Année universitaire 2014/2015

Membres du jury :

- Comte Florence, sage-femme enseignante
- Grulier Adeline, sage-femme
- Dr Reynaud-Gaubert Martine, chef de service de Pneumologie
Hôpital Nord (directrice de mémoire)

AIX MARSEILLE UNIVERSITE

Ecole Universitaire de Maïeutique Marseille Méditerranée

Initiation et prise en charge de la grossesse chez une femme atteinte de mucoviscidose

VERHOEST Lydie

Née le 18 juin 1991

**Mémoire présenté pour l'obtention du Diplôme d'état de Sage-
Femme**

Année universitaire 2014-2015

Validation 1^{ère} session 2015 : Oui

Mention : Très Bien

Validation 2^{ème} session 2015 :

Visa et tampon de l'école



**Initiation et prise en
charge de la grossesse
chez une femme atteinte
de mucoviscidose**

Je remercie le Dr REYNAUD-GAUBERT Martine, pour avoir accepté
d'être la directrice de mon mémoire,

Et un grand merci à toutes les personnes qui ont eu la patience de
me relire...

Pour celle qui m'aura inspiré, malgré elle.

Liste des abréviations:

- AMP : Aide Médicale à la Procréation
- ANAT : Accouchement Normal à Terme
- ARNm : Acide Ribonucléique messenger
- BPCO : Bronchopneumopathie Chronique Obstructive
- CFTR : Cystic Fibrosis conductance Transmembrane Regulator
- CRCM : Centre de Ressource et de Compétences de la Mucoviscidose
- CVF : Capacité Vitale Forcée
- DHOS : Direction de l'Hospitalisation et de l'Organisation des Soins
- DPI : Diagnostic Génétique Pré-implantatoire
- DPN : Diagnostic Prénatal
- ECBC : Examen Cytobactériologique des Crachats
- FCS : Fausse Couche Spontanée
- FIV : Fécondation In Vitro
- ICSI : Injection Intra-Cytoplasmique de Sperme
- IIU : Insémination intra-utérine
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IMG : Interruption Médicale de Grossesse
- IV : Intra-Veineux
- MAP : Menace d'Accouchement Prématuro
- ONM : Observatoire National de la Mucoviscidose
- RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin
- SA : Semaine d'Aménorrhée
- TIR : Trypsine Immunoréactive
- VEMS : Volume Expiratoire Maximal par Seconde

Sommaire

| | |
|--|----|
| Introduction..... | 1 |
| Matériel et Méthode..... | 9 |
| Résultats..... | 11 |
| I. Programmation de la grossesse..... | 11 |
| II. Prise en charge de la grossesse..... | 12 |
| III. Transplantation et grossesse..... | 13 |
| IV. Prise en charge de l'accouchement..... | 13 |
| V. Pronostic à long terme..... | 14 |
| Analyse et Discussion..... | 15 |
| I. Analyse de l'étude | 15 |
| A. Difficultés de l'étude | 15 |
| B. Limites de l'étude..... | 15 |
| C. Biais de sélection..... | 15 |
| D. Biais linguistiques..... | 16 |
| II. Discussion..... | 16 |
| A. Programmation de la grossesse..... | 16 |
| B. Prise en charge de la grossesse..... | 17 |
| Fonction pulmonaire..... | 17 |
| Fonction digestive..... | 18 |
| C. Transplantation et grossesse..... | 18 |
| Conclusion..... | 20 |
| Bibliographie | |
| Annexes | |

Introduction

La mucoviscidose est une maladie génétique héréditaire de transmission autosomique récessive, c'est-à-dire que les 2 parents doivent être porteurs de cette anomalie et la transmettre pour qu'elle puisse s'exprimer. Elle atteint environ un nouveau-né sur 4500 (homozygotes, les 2 mêmes allèles, ou hétérozygotes composites, 2 allèles différents), et fait estimer la proportion de porteurs sains à 1/25 dans la population générale (soit environ deux millions de personnes en France). Il s'agit donc la maladie génétique héréditaire la plus répandue chez la population européenne.

Elle touche sur le bras long du chromosome n°7 un gène codant pour la protéine CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), présente dans les membranes des cellules de différentes muqueuses (respiratoire, digestive, rénale, génitale, sudoripare). Elle intervient notamment dans le transport des ions chlorures (Cl⁻) en échange avec les ions sodium (Na⁺) et potassium (K⁺) grâce à l'intervention de l'ATP (Adénosine triphosphate)

En cas de mutation, celle-ci sera altérée : les sécrétions seront moins fluides et entraîneront une obstruction puis une fibrose de certaines structures (par exemple fibrose du pancréas suite à l'obstruction du canal pancréatique causant une insuffisance pancréatique).

Ces mutations sont référencées en cinq classes (Girodon et al, 1997) :

- Classe I : défaut de production de la protéine CFTR ;
- Classe II : défaut de maturation de la protéine CFTR, donc de migration vers la membrane plasmique (protéine absente ou présente en quantité réduite) ;
- Classe III : défaut de régulation du canal Cl⁻ (mutation au niveau du site de fixation de l'ATP) ;
- Classe IV : défaut de conduction du canal Cl⁻ (diminution du temps d'ouverture du canal ou modification de la sélectivité du canal aux ions) ;
- Classe V : altération de la stabilité de l'ARNm CFTR (diminution de l'expression membranaire du canal)

Les génotypes peuvent être dits :

- Modérés : deux mutations de classe IV, V ou une mutation de classe I, II, III et une mutation de classe IV, V ;
- Sévères : deux mutations de classe I, II, III ;
- Indéterminés : au moins une mutation non renseignée

La mutation la plus fréquente est une délétion d'un nucléotide, la Phénylalanine, en position 508 : c'est la mutation deltaF508, représentant environ 70% des mutations connues. A ce jour, plus de 1900 mutations ont été identifiées mais d'autres sont encore à découvrir.

Il n'a pas pu être démontré de relation stricte entre génotype et phénotype : il est donc impossible de prédire l'expression de la maladie à partir d'un génotype identifié.

C'est aussi pour cela que l'âge de diagnostic est très variable : à la naissance pour les atteintes sévères, jusqu'à l'âge adulte pour les formes moins symptomatiques.

2 outils diagnostic sont utilisés:

- Test de Guthrie : fait au 3ème jour de vie du nouveau-né, ce test intègre le dépistage systématique de la mucoviscidose depuis 2002 avec le consentement des parents (fiable, applicable au grand nombre, coût acceptable, et bénéfique individuel pour le patient en cas de diagnostic précoce). Il consiste en le dosage de la trypsine immunoréactive (TIR) et conduit vers des examens complémentaires si le taux retrouvé est supérieur au seuil de 65µg/L
- Test de la sueur : consiste à mesurer la concentration en ions Cl⁻ dans la sueur. Il se déroule en 3 temps : stimulation de la sécrétion de la sueur, recueil de la sueur et dosage des ions chlorures sudoraux. Sa sensibilité est de 98%, sa spécificité de 83%, et sa valeur prédictive positive de 99,5% (Sermet-Gaudelus et al, 2010).

| Mesure des ions chlorures | |
|----------------------------------|----------------|
| Valeurs usuelles | < 30 mmol/L |
| Valeurs intermédiaires | 30 à 60 mmol/L |
| Valeurs pathologiques | > 60 mmol/L |

Les valeurs situées au dessous de 30mmol/L éliminent a priori le diagnostic de mucoviscidose.

Les valeurs intermédiaires ne permettent pas d'exclure le risque d'atteinte par la mucoviscidose et doit mener à reconduire le test 3 à 6 mois après et rechercher les mutations du gène CFTR.

Les valeurs situées au dessus de 60mmol/L sont en faveur d'un diagnostic de mucoviscidose.

La circulaire DHOS du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose, prévoit qu'une organisation en réseau soit mise en place sous la responsabilité d'un CRCM (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose). (ANNEXE 1)

Il regroupe une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans la mucoviscidose, située en milieu hospitalier. Dans ces centres se trouvent un médecin référent (pédiatre en général pour les CRCM pédiatriques, et pneumologue ou spécialiste de médecine interne pour les CRCM adultes) qui a une vision globale du patient et prend en charge les différents aspects de la maladie, et un/une coordinateur/coordinatrice (en général une infirmière) pour organiser les consultations, hospitalisations, cures intra-veineuses à domicile.

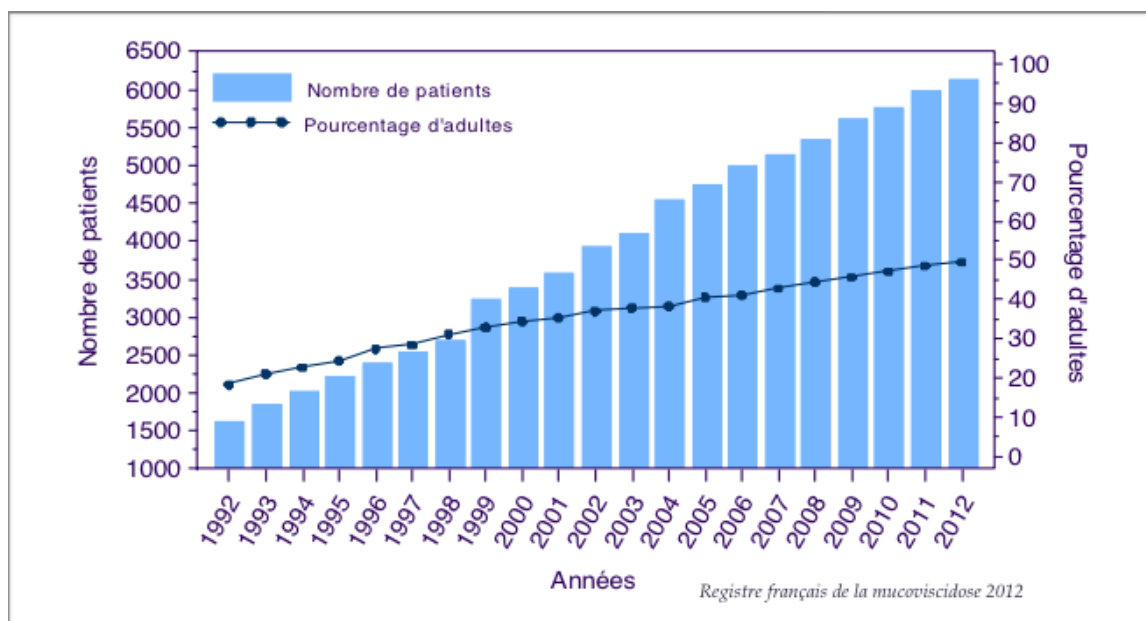
Parmi leurs missions, on retrouve la coordination du parcours de soin des patients et la définition de la stratégie thérapeutique à adopter.

Il a été mis en place en 1992 un Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) qui a pour objectifs :

- D'améliorer la connaissance des caractéristiques médicales et sociales de la population atteinte de mucoviscidose et de l'impact des interventions thérapeutiques
- De mieux appréhender le coût socio-économique de cette affection pour tenter d'obtenir une adéquation des ressources aux besoins en constante évolution
- D'améliorer l'information pour éclairer, d'une part, les parents et les patientes dans leurs choix personnels, d'autre part, les associations et les autres partenaires institutionnels dans leurs choix stratégiques

En 2007, l'ONM est devenu Registre Français de la Mucoviscidose, qui reconnaît une exhaustivité et une qualité des recueils de données de la population malade. Les équipes des centres de soins font parvenir un questionnaire soit par site internet sécurisé, soit à partir de logiciels patients, soit sous forme de document papier, à la population atteinte de mucoviscidose en métropole, à l'île de la Réunion et en Guadeloupe. Celui-ci recense les

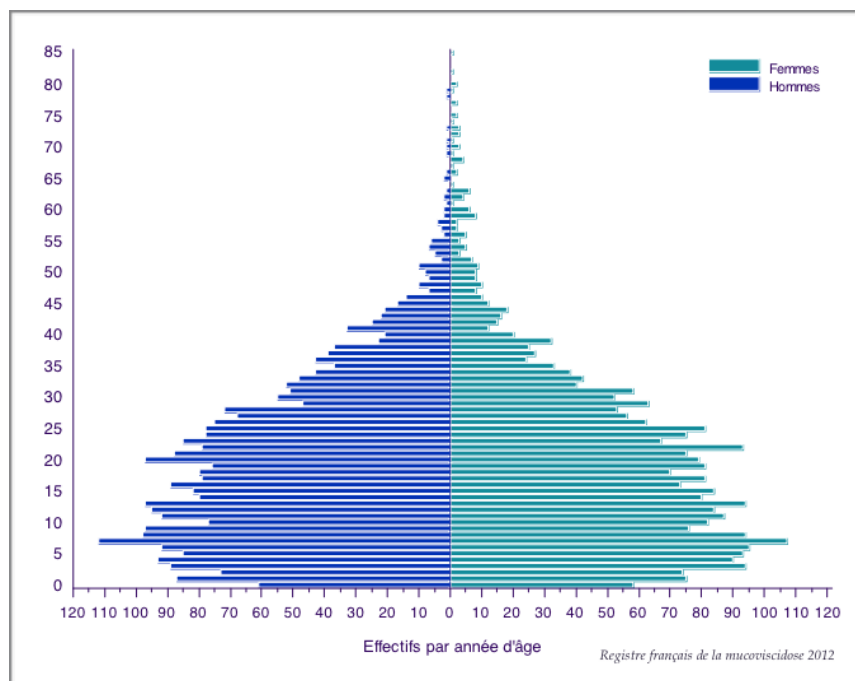
données sur l'année écoulée à propos de l'identification semi-anonyme du patient, le diagnostic, suivi médical, les thérapeutiques, données anthropométriques, fonctionnelles respiratoires, bactériologiques et évolutives. Ce rapport annuel montre le nombre croissant de personnes atteintes, mais aussi l'augmentation de la population adulte.



Graphique représentant l'évolution de la population atteinte de mucoviscidose et le pourcentage d'adultes, de 1992 à 2012 (Bellis et al, 2014)

Il est aisé de constater que le nombre de patients évolue de façon croissante depuis 1992 (aux alentours de 1500 pour atteindre plus de 6000 en 2012), et qu'en 2012, la population adulte représente 50% de la population totale, contre seulement 20% en 1992.

La proportion de femmes atteintes est environ égale à la proportion d'hommes, comme l'illustre la pyramide suivante.



Pyramide des âges de la population atteinte pour l'année 2012 (Bellis et al, 2014).

Cependant, plusieurs biais ont été identifiés :

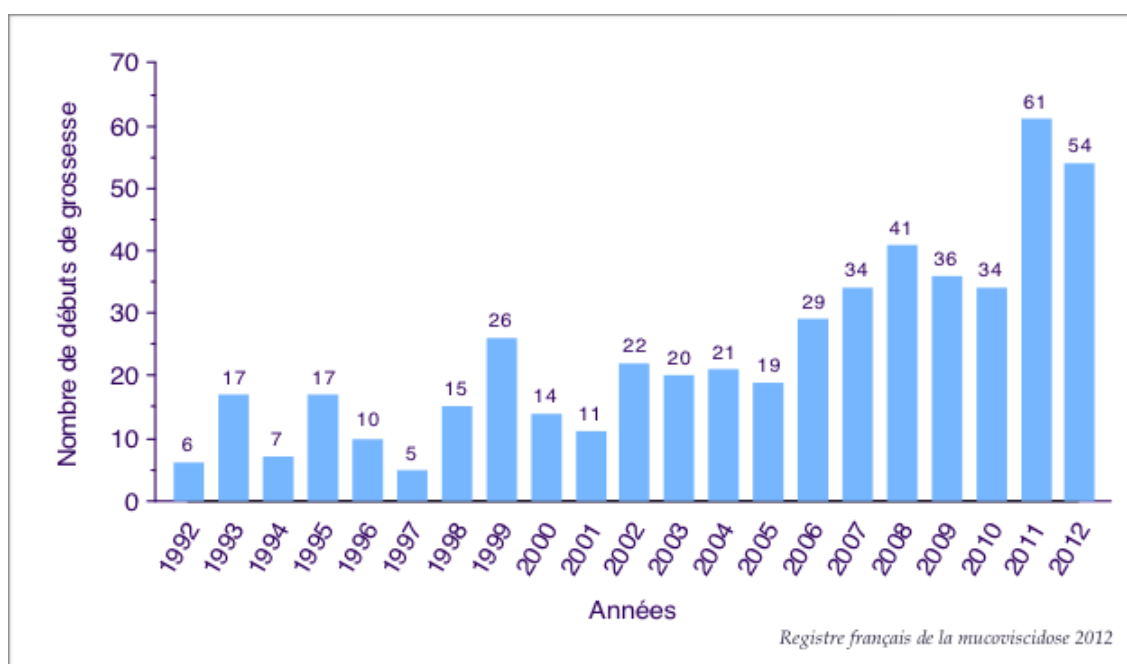
- impact du dépistage néonatal
- le recours à la transplantation
- les conditions sociaux économiques
- les effectifs faibles

Certains ont pu être diagnostiqués précocement grâce au dépistage néonatal alors que les manifestations cliniques auraient été plus tardives, mais ce qui a permis une prise en charge thérapeutique plus précoce améliorant ainsi la qualité de vie et l'espérance de vie.

La transplantation, notamment pulmonaire, a aussi permis de rallonger l'espérance de vie.

Du fait de l'amélioration de l'espérance et de la qualité de vie, des projets d'enfant émanent chez ces femmes atteintes.

En 1992, seulement 6 grossesses ont été démarrées selon le registre français de la mucoviscidose, contre 54 en 2012.



Evolution du nombre de grossesse entre 1992 et 2012 (Bellis et al, 2014).

Mais comment est-il possible d'initier et prendre en charge une grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose ?

Les manifestations cliniques de la mucoviscidose sont diverses, de sévérité variable, et d'âge d'apparition inconstant. La compréhension des mécanismes est essentielle afin de prendre en charge une grossesse chez une patiente atteinte et adapter au mieux les thérapeutiques possibles (ANNEXE 2)

L'objectif de ce mémoire est donc d'identifier les conditions pour initier une grossesse et les différents aspects à surveiller pour mener à terme cette grossesse.

2 sous-objectifs se sont donc imposés :

- définir les paramètres vitaux à satisfaire pour démarrer une grossesse et la façon de l'initier
- identifier les paramètres à surveiller sur le plan clinique concernant la mucoviscidose et obstétrical pour mener à terme une grossesse

Matériel et Méthode

Une étude bibliographique a été réalisée pour répondre aux attentes de ce mémoire, durant une période s'étalant de août 2013 à septembre 2014.

Les recherches ont été effectuées sur les sites suivants :

- EM premium : rubriques endocrinologie, gastro-entérologie, gynécologie-obstétrique et fertilité, pneumologie
- Pascal
- PubMed

Les mots clef utilisés et traduits en langage MeSH (thesaurus médical en français et en anglais) étaient:

- « Cystic fibrosis » AND « Pregnancy »
- « Cystic fibrosis » AND « Pregnancy » AND « Management »
- « Cystic fibrosis » AND « Planned pregnancy »

Une première sélection a pu être faite après lecture du titre de l'article, puis une seconde par lecture du résumé (ANNEXE 3).

De plus, certains textes ont été sélectionnés « de proche en proche » dans les articles précédemment choisis, pour augmenter la lecture du nombre d'études faites sur les grossesses chez les mères atteintes de mucoviscidose dans les différents pays, et en voir les différentes issues.

Critères d'inclusion :

- Articles disponibles en intégralité
- Articles en français et en anglais
- Date de parution entre 1998 et 2014
- Tout âge de diagnostic
- Toute sévérité d'atteinte
- Femmes transplantées et non transplantées
- Grossesses programmées ou non
- Grossesses simples et multiples

Critères de non inclusion:

- Articles non disponibles en intégralité
- Articles autres qu'en français et anglais
- Date de parution avant 1998
- Articles portant sur des études animales

Le critère d'exclusion principal était exclusion secondaire après lecture de l'article, car ne comportait pas les éléments attendus pour le sujet étudié.

Avec ces critères, 361 textes sont ressortis comme pouvant potentiellement correspondre au sujet, tous mots-clef confondus :

- 214 avec le moteur de recherche Pascal
- 91 avec le moteur de recherche Pubmed
- 15 avec le moteur de recherche EM Premium, rubrique Endocrinologie
- 41 avec le moteur de recherche EM Premium, rubriques Pneumologie, Gastro-entérologie, Gynécologie Obstétrique et Fertilité (les mêmes textes sont ressortis pour ces rubriques)

Une recherche littéraire et sur google a été nécessaire pour développer les connaissances générales sur la mucoviscidose et ce qui s'y rapportait (physiopathologie, thérapeutiques, diagnostic pré-implantatoire, diagnostic prénatal)

Résultats

22 textes ont pu être finalement retenus grâce aux critères d'inclusion et non inclusion après sélection, correspondant aux sous-objectifs de recherche initialement fixés : 9 en français et 13 en anglais.

Pour faciliter la compréhension, les textes s'appuyant sur une revue de littérature ou sur des études quelles qu'elles soient (soit 18 articles) ont été répertoriées sous forme de tableau (ANNEXE 4) indiquant :

- Le titre de l'article, le ou les auteur(s), l'année de publication
- Le type d'article et la méthodologie
- Le ou les objectif(s)
- Le niveau de preuve (ANNEXE 3)

La majorité des textes sont de niveau de preuve 5 (7 articles), car étant des études de type rétrospectives.

I. Programmation de la grossesse

Avant de démarrer toute grossesse, un conseil génétique devra être réalisé, visant à dépister les 31 mutations les plus fréquentes chez le partenaire. Si celui-ci n'est pas porteur, le risque d'avoir un enfant atteint est équivalent à celui de la population générale (le risque 0 n'existant pas car seules les mutations les plus courantes sont recherchées), aucun dépistage n'est recommandé. Si le conjoint est porteur, le couple pourra accéder au Diagnostic Pré-Implantatoire (DPI, annexe 5) ou Diagnostic PréNatal (DPN, annexe 6) (Epelboin et al, 2003).

En cas de grossesse spontanée chez une femme atteinte et un conjoint porteur sain, un diagnostic prénatal peut être réalisé, par prélèvement des villosités chorales entre la 11ème et la 14ème semaine d'aménorrhée.

Pour les couples ayant recours à la fécondation in vitro (FIV), une stimulation ovarienne préalable sera nécessaire. Une fois la ponction réalisée, le prélèvement pour analyse génétique se fait pour un oeuf au stade 6 - 8 cellules, soit 3 jours après la fécondation. Ainsi, seuls les embryons dits « indemnes » (donc non porteurs ou hétérozygotes) pourront être transférés (Epelboin et al, 2003). En pratique, un seul embryon est transféré pour éviter les grossesses multiples et les complications qu'elles engendrent, notamment sur le travail cardiaque et la fonction respiratoire déjà altérés chez les patientes atteintes de mucoviscidose.

La programmation de la grossesse et donc une consultation pré-conceptionnelle sont indispensables : elles permettront aussi, entre autre, une supplémentation en acide folique, vitamines liposolubles (A, D, E, K) et en fer (Edenborough et al, 2008).

Enfin, une grossesse sera démarrée sur une période de stabilité clinique sur les plans respiratoire, infectieux et nutritionnel dans les mois précédents la grossesse.

II. Prise en charge de la grossesse

Le suivi de la patiente sera obligatoirement multidisciplinaire (Edenborough et al, 2008) :

- Suivi clinique mensuel par l'équipe responsable de la mucoviscidose durant les deux premiers trimestres, puis bi-mensuel durant le troisième trimestre
- Suivi obstétrical mensuel
- Echographie mensuelle, permettent la surveillance des complications telles que RCIU (généralement causé par l'hypoxie chronique maternelle)

Les textes s'accordent pour contre-indiquer la grossesse si :

- Insuffisance respiratoire chronique (VEMS < 50%)
- Signes coeur pulmonaire chronique (hypertrophie et dilatation du coeur droit suite à une affection de l'appareil pulmonaire)
- Colonisation à germes résistants
- Hypertension artérielle pulmonaire
- Etat nutritionnel précaire (IMC < 18 kg/m²)

La menace d'accouchement prématuré et l'accouchement prématuré, qu'il soit spontané (suite à une infection par exemple) ou induit (suite à des complications maternelles surtout respiratoires), doivent être pris en charge de façon efficace comme toute autre patiente non atteinte.

III. Transplantation et grossesse

La fonction respiratoire définissant le pronostic vital de la patiente, une greffe pulmonaire peut être essentielle pour allonger l'espérance de vie, améliorer la qualité de vie, et pouvoir espérer une grossesse.

L'expérience et le recul sont limités mais selon les textes, une grossesse après transplantation pulmonaire est possible : un intervalle de temps de 2 ans est recommandé entre la greffe et la grossesse (Gyi et al, 2006).

De plus, on a pu constater un taux plus important de prématurité et de petits poids de naissance chez les enfants de femmes greffées, sans conséquences à long terme (tout en prenant en considération les petits effectifs, le caractère rétrospectif des études ainsi que de la longueur de la période de suivi pour la validité des résultats) (Gyi et al, 2006).

IV. Prise en charge de l'accouchement

Aucune voie d'accouchement n'est conseillée (Michel et Muller, 2012) : il faudra privilégier un accouchement par voie basse si possible et la césarienne se fera donc seulement en cas d'indication obstétricale. Cependant, un accouchement programmé peut être décidé par l'obstétricien en collaboration avec le médecin responsable de la mucoviscidose chez des femmes tolérant mal les dernières semaines de grossesse sur le plan respiratoire (tout en

prenant en compte la balance bénéfices-risques de la prématurité foetale et la dégradation de l'état de santé maternel) (Moriarty et al, 2010), ou pour RCIU, pré-éclampsie, cholestase gravidique (Edenborough et al, 2008)

En cas d'accouchement programmé, une corticothérapie devra être réalisée à 34 SA (Johannesson, 2008)

Il faut essayer de limiter la durée du travail, notamment la seconde phase (dilatation complète à expulsion), qui peut être éprouvante au niveau respiratoire et cardiaque : ne pas hésiter à utiliser une oxygénothérapie si nécessaire ainsi que bronchodilatateurs (Durieu, 2003)

En cas de césarienne, ne pas passer outre l'antalgie post-opératoire afin de pouvoir continuer la kinésithérapie (Durieu, 1999).

V. Pronostic à long terme

L'état de santé chez les femmes réalisant une grossesse étant initialement meilleur que chez les nullipares, on a pu observer un meilleur taux de survie à 10 ans après la grossesse, et une absence de baisse significative de la fonction pulmonaire 2 ans après l'accouchement (LauMoriarty et al, 2010).

Cependant, même si les valeurs du VEMS sont meilleurs chez les femmes démarrant une grossesse que chez les nullipares, on a pu constater une perte plus importante en pourcentage sur une période de 6 ans à partir de l'initiation de la grossesse (Bellis et Parant, 2007).

La valeur de l'IMC au delà d'un an après l'accouchement est en général égal à celle avant la grossesse (Ahluwalia, 2014).

Si les conditions initiales pour initier une grossesse sont respectées, le pronostic à long terme n'est pas défavorable.

Analyse et Discussion

I. Analyse de l'étude

A. Difficultés de l'étude

Dans un premier temps, il a fallu acquérir les connaissances nécessaires à l'élaboration du sujet : la physiopathologie, les traitements, les paramètres vitaux principaux à surveiller, les examens nécessaires (VEMS, CVF, ECBC...)

La principale difficulté a été de réunir les textes nécessaires à cette étude du fait de la diversité des manifestations cliniques de la maladie : certains articles ont été retrouvés dans la rubrique obstétrique, d'autres dans celle de la fertilité, de la pneumologie, de la gastro-entérologie, mais aussi de l'endocrinologie.

De plus, l'amélioration récente de la qualité de soin et de vie des patientes atteintes fait que les projets de grossesses sont en récente expansion : parfois, les articles ne font donc état que d'un faible échantillon, ne pouvant pas rendre les résultats significatifs.

B. Limites de l'étude

Peu de limites ont été fixés pour cette étude, du fait de la nécessité d'avoir une vue d'ensemble de la relation entre le type d'atteinte de mucoviscidose et l'impact sur l'initiation et la prise en charge de la grossesse : pas de limite de sévérité d'atteinte, de type d'initiation de la grossesse, de présence de greffe pulmonaire. Ceci a permis de réunir plus de textes pour étoffer l'étude.

C. Biais de sélection

La sélection des articles, basée sur la lecture du titre et du résumé, représente un premier biais pouvant en évincer certains utiles dont le titre n'était pas représentatif de l'article traité.

De plus, seuls les articles rédigés en français, en anglais et dont la version intégrale était disponible ont été retenus, écartant ainsi d'autres textes pouvant être utiles au sujet. De plus, les rubriques disponibles pour trouver des articles appropriés étant nombreuses, il est fort probable que certaines n'ont pas été explorées.

D. Biais linguistique

La majorité des textes étant en anglais, il est légitime de se demander si des erreurs de traduction et de compréhension ont été faites.

II. Discussion

A. Programmation de la grossesse

La mucoviscidose cause une baisse de la fertilité du fait de la présence de cycles anovulatoires (IMC insuffisant), et de l'épaississement de la glaire cervicale. Cependant, le taux de grossesse spontanée étant quand même supérieur à 50%, la nécessité d'une contraception orale pour éviter la survenue d'une grossesse à un moment défavorable est indiscutable (Johannesson, 2001).

Pour les couples consultant pour infertilité sur une période supérieure à 2 ans, un test de Hühner sera réalisé (Barrant, 2012). Celui-ci consiste à étudier l'interaction entre les spermatozoïdes et la glaire cervicale au microscope, à J12-13 du cycle (48h avant la période d'ovulation), 8h après un rapport sexuel (sans préservatif ni lubrifiant) faisant suite à une abstinence sur une période de 3-5 jours, sans toilette vaginale.

Un score d'Insler sur 12 points est réalisé pour qualifier la glaire cervicale, en se basant sur les critères suivants :

- Ouverture du col : entrouvert = 1, ouvert = 2, béant = 3
- Abondance de la glaire : faible = 1, moyenne = 2, importante = 3
- Filance de la glaire : 1-2cms = 1, 2-4 cms = 2, du col à la vulve = 3
- Limpidité de la glaire : trouble = 1, opalescente = 2, eau de roche = 3

Un score compris entre 0 et 3 est considéré comme nul, entre 4 et 7 comme insuffisant, entre 8 et 10 comme bon et entre 11 et 12 comme excellent. Ceci est confronté au nombre de spermatozoïdes présents par champ, dont le pourcentage de spermatozoïdes mobiles, mobiles progressifs, immobiles ainsi que le pH de la glaire.

Le test est qualifié de positif (glaire « non hostile » aux spermatozoïdes) si le score de Insler est supérieur à 8, le pH est compris entre 6,5 et 8,5, et qu'au moins 20 spermatozoïdes mobiles sont retrouvés par champ.

Le test est qualifié de négatif dans les cas contraires.

B. Prise en charge de la grossesse

Fonction pulmonaire

La fonction pulmonaire est physiologiquement altérée lors d'une grossesse : la majorité des parturientes présentent une dyspnée. Chez les patientes atteintes de mucoviscidose, cette altération est majorée du fait que l'élargissement de la cage thoracique est réduit (musculature tendue), de la baisse du volume résiduel (élévation du diaphragme suite à l'augmentation du volume utérin), et de la relaxation des muscles de l'arbre trachéo-bronchique (suite à l'imprégnation hormonale en progestérone) (Johannesson, 2002). Une kinésithérapie respiratoire est indispensable pour un drainage bronchique, pouvant être pluri-quotidienne si besoin. Une ventilation non invasive peut être mise en place si besoin.

En cas de sur-infection bronchique, ne pas hésiter à les traiter de façon agressive : hospitalisation, cures antibiotiques IV, et continuer l'aérosolthérapie (Durieu, 1999).

La consultation avec l'anesthésiste se fera plus précocement, à 12-16 SA du fait d'une probabilité d'accouchement prématuré plus importante, et sera renouvelée à 26 SA évaluer la fonction respiratoire et l'augmentation des risques (saturation basse, insuffisance respiratoire...) (Edenborough et al, 2008)

Fonction digestive

Au niveau pancréatique, le dépistage du diabète gestationnel doit se faire entre 12 et 18 SA. Si les premiers résultats reviennent négatifs, un nouveau contrôle est fortement conseillé entre 24 et 30 SA (Michel et Muller, 2012). De plus, il ne faudra pas hésiter à augmenter les doses d'insuline en cas d'antibiothérapie et de corticothérapie causant un déséquilibre glycémique (Rogers, 2013).

Les enzymes pancréatiques pour les insuffisants pancréatiques exocrines seront à poursuivre à chaque collation (Durieu, 2003).

Certains textes préconisent l'arrêt de l'acide ursodésoxycholique durant la grossesse du fait de son effet tératogène (Durieu, 2003), mais le recul actuel n'a pas confirmé cet effet : le traitement sera donc poursuivi sur le pronostic hépatique est en jeu.

Des dosages sériques permettront de dépister des carences et mettre en place une supplémentation vitaminique (notamment en vitamine K, important pour le risque hémorragique à l'approche de l'accouchement).

La prise de poids sera à surveiller : ne pas hésiter à ajouter des compléments caloriques si celle-ci est insuffisante.

Des conseils diététiques pourront se révéler nécessaires pour une prise de poids correcte (Michel et Mueller, 2012).

C. Transplantation et grossesse

Les traitements immunosuppresseurs, essentiels après une greffe, n'auraient pas d'effet tératogène sur le fœtus et seraient donc possible durant la grossesse (Johannesson, 2010). Cependant, les doses nécessitaient parfois d'être augmentées, du fait d'épisodes de rejets aigus.

Il faudra aussi tenir compte des complications associées telles que les infections pulmonaires (notamment à *Burkholderia cepacia*, germe développant de nombreuses résistances aux antibiotiques), et celles propres à la mucoviscidose comme la bronchiolite oblitérante, l'hypertension artérielle pulmonaire, la bronchiectasie.

Les femmes devront donc être informées des risques de démarrer une grossesse après transplantation, tels que le rejet, la dégradation de la fonction respiratoire, l'éventuelle nécessité d'une nouvelle greffe après grossesse, du décès possible en post-partum.

Conclusion

Les deux sous-objectifs initiaux de ce mémoire étaient de définir les paramètres vitaux à satisfaire pour démarrer une grossesse et la façon de l'initier, ainsi qu'identifier les paramètres à surveiller sur le plan clinique concernant la mucoviscidose et obstétrical pour mener à terme une grossesse.

La mucoviscidose entraîne une baisse de la fertilité mais les grossesses spontanées restent très fréquentes. Les textes de la littérature s'accordent pour conseiller une programmation de la grossesse, afin d'évaluer la sévérité de l'atteinte, la mesure des paramètres respiratoires, identifier les pathologies associées (telle que le diabète insulino-dépendant ou non par exemple), et permettre la correction des carences.

Une consultation pré-conceptionnelle doit être revue afin de dépister les mutations les plus fréquentes chez le conjoint, et ainsi décider de la façon d'initier la grossesse :

- Aucune mutation n'est retrouvée : si aucun problème de fertilité n'est constaté, la grossesse se fera de façon spontanée, et aucun diagnostic prénatal n'est recommandé. Cependant, il faudra expliquer au couple que le risque nul existe pas mais est celui de la population générale, car seules les mutations les plus fréquentes sont recherchées, et d'autres mutations restent certainement à découvrir
- Si une mutation est retrouvée : alors le couple peut accéder au diagnostic prénatal par ponction de villosité chorale en cas de grossesse spontanée, en les informant des risques associés (notamment de fausse-couche), ou bien au diagnostic pré-implantation en cas de procédure de fécondation in vitro (FIV)

Cette consultation permettra de discuter les thérapeutiques actuellement en cours, notamment sur leur tératogénicité, et l'augmentation des posologies si nécessaire.

Enfin, une grossesse devra se concevoir sur une période de stabilité clinique sur les plans respiratoires, infectieux et nutritionnels, et sera différée dans les cas contraires, si l'état est jugé améliorable par le clinicien.

Des contre-indications communes à l'initiation de la grossesse ont été retrouvées dans certains textes, telles que :

- VEMS < 50%
- Colonisation pulmonaire à certains germes résistants (*Burkholderia capeczia*)
- Hypertension artérielle pulmonaire
- IMC < 18 kg/m²

Pour le suivi de grossesse, une prise en charge pluridisciplinaire est essentielle, avec une communication et collaboration étroite entre l'équipe obstétricale et clinique de la mucoviscidose.

Pour la mucoviscidose, une surveillance clinique mensuelle est recommandée sur les deux premiers trimestres et bimensuelle sur le dernier trimestre.

Lors de ces visites seront réalisés :

- L'évaluation des paramètres respiratoires (VEMS, CVF)
- Un ECBC
- Traitement IV en cas d'infection
- Auscultation coeur / poumons
- Mesure de la tension artérielle, poids
- Dosages sériques (paramètres infectieux, glucose, vitamines, fer)
- Programmation des rendez-vous ultérieurs (kinésithérapeute, diététicien, obstétricien, clinicien, psychologue si besoin)

Pour la grossesse, la surveillance obstétricale reste classique, mais une échographie mensuelle est conseillée pour évaluer le retentissement de la maladie sur le fœtus et donc la croissance foetale.

Les carences devront être corrigées et les thérapeutiques continuées, les hospitalisations ne devront pas être hésitées si nécessaires.

Il n'est pas retrouvé de consensus sur le lieu d'accouchement, mais un niveau III serait préférable vue la surveillance rapprochée à effectuer et les possibles complications pouvant survenir (RCIU, MAP, accouchement prématuré, décompensation sur le plan respiratoire...)

Aucune voie d'accouchement n'est à privilégier, mais en cas de voie basse, il est préférable de raccourcir la 2nd phase du travail, et les césariennes se feront donc pour des raisons obstétricales. Cependant, un accouchement peut être programmé en cas de mauvaise tolérance clinique en fin de grossesse.

La grossesse post greffe est possible en cas de bonne tolérance : un intervalle de temps de 2 ans est recommandé entre transplantation et grossesse.

Les objectifs de ce mémoire ont donc été atteints, et montrent que la grossesse dans ce type de maladie doit être discutée et prise en charge au cas par cas en fonction de la sévérité de l'atteinte et des pathologies associées.

Il sera intéressant de comparer ces séries de cas retrouvées à celles qui se réaliseront d'ici quelques années quand la population née avec l'intégration au test de Guthrie du dépistage systématique de la mucoviscidose sous accord parental depuis 2002, permettant une prise en charge précoce et avant toute apparition de signes cliniques, sera arrivée à l'âge adulte, afin de voir si une différence sur la prise en charge et le pronostic de la mucoviscidose et la grossesse est à noter.

Bibliographie

Ouvrages et articles :

Ahluwalia M., B. Hoag J., Hadeh A., Ferrin M., Hadjiliadis D., (2014), « Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: a case-control study », *Journal of Cystic Fibrosis* 13, 69-73

Ameisen JC., Fischer A., Grimfeld A., Kordon C., LeCoz P., Lepasant JA., (2006), *Questions éthiques posées par la délivrance de l'information génétique néonatale à l'occasion du dépistage de maladies génétiques (exemple de la mucoviscidose et de la drépanocytose)*, Avis n°97, p5-p17

Bauraind O., Lebecque P., (2008), *Mucoviscidose, la maladie, le traitement, les perspectives: l'atteinte digestive*

Bellis G., Cazes MH., Lemonnier L., Sponga M., (2014), *Registre français de la mucoviscidose: Bilan des données 2011*

Bellis G., Lemonnier L., Sponga M., (2014), *Registre français de la mucoviscidose: Bilan des données 2012*

Bellis G., Parant A., (2007), « Mucoviscidose et procréation », *Institut national d'étude démographique*

Boyd J., Mehta A., Murphy D., (2004), « Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom », *European Society of Human Reproduction and Embryology*, Volume 19, n°10, p2238-p2243

Derelle J., Hubert D., Scheid P., (1998) *La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte*, John Libbey eurotext

Drioli N., (2007), « La grossesse au cours de la mucoviscidose: étude de cas », *La revue sage-femme*, Volume 6, N°4, p174-p180

Durieu I., (1999), « Fécondité et mucoviscidose: prise en charge de la grossesse », série « Mucoviscidose »

Durieu I., (2003), « Prise en charge de la mucoviscidose pendant la grossesse », *Revue des maladies respiratoires*, volume 20, N°2

Epelboin S., Hubert D., Patrat C., Bienvenu T., Mosnier-Pudar H., Lepercq J., (2003), « Mucoviscidose féminine et projet d'enfant: spécificités des indications et résultats de l'aide médicale à la procréation », *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31, 718-723

Edenborough FP., Borgo G, Knoop C., Lannefors L., Mackenzie WE., Magde S., Morton AM., Oxley HC., Touw DJ., Benham M., Johannesson M., (2008), « Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis », *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 7, N°1, p2-p32

Férec C., *Mucoviscidose*, INSERM (2014)

Girardet A., Ishmukhametova A., Willems M, Coubes C., Hamamah S., Anahory T., Georges MD., (2014), « Preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis: the Montpellier center's 10 year experience », *International Journal Of Genetics, Molecular and Personalized Medicine*

Girodon E., Costes B., Caseneuve C., Fanen P., Goossens M., (juillet 1997), *Génétique de la mucoviscidose*, John Libbey eurotext, Volume 3, n°6, p431-p441

Gyi K., Hodson M., Yacoub M., (2006) « Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review », *Journal of cystic fibrosis*, Volume 5, Issue 3, p171-p175

HAS, (2006), *Mucoviscidose: Protocole national de diagnostic et de soin pour une maladie rare*

H. McMullen A., J Pasta D., D. Fraderick P., W, Konstan M., J. Morgan W., S. Schechter M., S Wagener J., (2006), « Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis », *Chest Journal*

H. Michel S., H. Mueller D., (2012), « Nutrition for pregnant women who have Cystic Fibrosis », *Journal of the Academy of Nutrition and dietetics*, Volume 112, Issue 12, p1943-1948

Hotte A., (2004), « Entre souffrance et projet de vie: les patients atteints de la mucoviscidose », *Pensée plurielle*, n°8, p119 - p135

Johannesson M., (2002), « Effects of pregnancy on health: certain aspects of importance for women with cystic fibrosis », *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 1, Issue 1, p9-p12

Keymolen K., Goossens V., De Rycke M., Sermon K., Boelaert K., Bonduelle M., Van Steirteghem A., Liebaers I., (2007), *Clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis: the Brussels' experience*, *European Journal of Human Genetics*, n°15, p752-p758

MT Lau E., Moriarty C., Ogle R., T Bye P., (2010), « Pregnancy and cystic fibrosis », *Pediatric Respiratory Reviews, mini-symposium: Sexuality and chronic respiratory disease*, Volume 11, Issue 2, p90-p94

Mucoviscidose et gène CFTR, (2014), *Atlas of Genetics and Cytogenetics in Oncology and Haematology*

Munck A., (octobre 2004), *Dépistage néonatal de la mucoviscidose: bilan de la généralisation*, Info respiration n°63

Pernaut J., Audra P., Mossan C., Gaucherand P., (2005), « Mucoviscidose et grossesse: à propos d'un cas de grossesse gémellaire et revue de la littérature », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, Volume 34, N° 7-C1

Rogers C., (2013), « Nutritional management of the Adult with Cystic fibrosis - Part II », *Nutrition issues in gastroenterology*, Series #114

Sermet-Gaudelus I., Munck A., Rota M., Roussey M., Feldmann D., et le groupe de travail « Dépistage néonatal » de la Fédération des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (2010), *Recommandations françaises pour la réalisation et l'interprétation du test de la sueur dans le cadre du dépistage néonatal de la mucoviscidose*

Thorpe-Beeston JG., Madge S., Gyi K., Hodson M., Bilton D., (2012), *The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis - single centre experience 1998 - 2011*, International Journal of Obstetrics and Gynecology, p354-p351

Sites internet :

<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/Home.html>

<http://www.vaincrelamuco.org/>

<http://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/mucoviscidose>

<http://lecrat.org>

Mémoires :

Rousset S., (2002), *Grossesse et mucoviscidose: risques, conditions de réalisation, issues et conduite à tenir face à une grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose*, Mémoire sage-femme, Ecole Régionale de Sages-femmes de Marseille, 90 pages

Santelli AC., (2014), *Diagnostics préimplantatoire et anténatal: applications à la mucoviscidose*, Mémoire sage-femme, Ecole de Sages-femmes du CHU de Nice, 49 pages

Barrand L., (2012), *Test post-coïtal de Hühner: intérêts et limites*, Mémoire de DIU de microbiologie appliquée à la procréation, Faculté de médecine de Strasbourg, 24 pages

Annexes

ANNEXE 1 - Circulaire DHOS 22 octobre 2001

Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
Sous-direction de l'organisation du système de soins
Direction générale de la santé
Sous-direction pathologies et santé
Bureau maladies chroniques

Circulaire DHOS/O 1/DGS/SD 5 n° 2001-502 du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose

SP 3 333
3306

NOR : MESH0130696C

(Texte non paru au Journal officiel)

La ministre de l'emploi et de la solidarité, le ministre délégué à la santé à Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales de l'hospitalisation (pour mise en oeuvre) ; Mesdames et Messieurs les préfets de régions et de départements ; Mesdames et Messieurs les directeurs régionaux et départementaux des affaires sanitaires et sociales

III. RAPPEL MÉDICAL

La mucoviscidose est la maladie génétique grave la plus fréquente en Europe. Le nombre de naissances concernées par cette maladie est estimé, en France, à 1/3 500 et le nombre de patients vivants atteints de mucoviscidose entre 5 000 et 6 000.

Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive, liée à une anomalie génétique.

Le diagnostic se fait généralement dans les premières années par un test de la sueur. Mais le caractère peu spécifique des manifestations cliniques (digestives et surtout respiratoires) et l'existence de formes à révélation plus tardive peuvent conduire à faire le diagnostic à un âge plus avancé.

Il s'agit d'une maladie évolutive pour laquelle il n'existe pas de thérapeutique curative aujourd'hui, même si des recherches se font dans différentes directions (thérapie génique, approches pharmacologiques).

Le traitement reste donc symptomatique et vise à intervenir le plus précocement possible par une prise en charge multidisciplinaire comportant, en plus des soins médicaux, une kinésithérapie particulièrement importante et un suivi nutritionnel.

La majorité de ces traitements se fait à domicile.

Cette prise en charge multidisciplinaire a permis depuis plusieurs années une nette amélioration de la durée de vie des malades conduisant la majorité d'entre eux à l'âge adulte.

IV. LA MISE EN PLACE D'UNE ORGANISATION STRUCTURÉE DES SOINS, DÉFINIE AU PLAN NATIONAL EST RENDUE NÉCESSAIRE PAR LA GÉNÉRALISATION DU DÉPISTAGE NÉONATAL ET DOIT PERMETTRE D'AMÉLIORER ENCORE LA DURÉE DE VIE DES PATIENTS ET LEUR QUALITÉ DE VIE

Le dépistage néonatal de la mucoviscidose est aujourd'hui possible en même temps que les autres dépistages néonataux déjà réalisés (hypothyroïdie, phénylcétonurie, hyperplasie des surrénales et drépanocytose). Il a donc été décidé de généraliser ce dépistage déjà pratiqué dans certaines régions à l'ensemble du territoire national de façon progressive dans les trois ans à venir, à compter du début de l'année 2002.

Des équipes pédiatriques à l'expérience reconnue doivent parallèlement pouvoir accueillir sans délai, les familles frappées par un diagnostic lourd, alors même que l'état clinique de l'enfant est encore satisfaisant, et mettre en place, le plus précocement possible, les protocoles de traitement et de suivi nécessaires.

Même si les comparaisons sont toujours difficiles entre pays ayant des systèmes de soins différents, la médiane de survie dans les autres pays occidentaux apparaît supérieure à ce qu'elle est en France (29,6 ans en 1999), en particulier au Danemark (45 ans).

Or, on constate que, dans ces pays, le suivi des patients est réalisé depuis plus de dix ans sous la responsabilité d'un nombre réduit de centres qui regroupent des compétences multiples, un plateau d'explorations adaptées et une grande expérience clinique. Avec des files actives de patients par centre (définies par le nombre de patients vus dans le centre au moins quatre fois par an - et dans certains pays une fois par mois-) supérieures à 50 voire à 100, le regroupement des moyens humains et matériels ainsi que l'expérience des professionnels permet d'obtenir une prise en charge optimale des patients.

C'est pourquoi il devient indispensable, parallèlement à l'établissement de protocoles standardisés de repenser l'organisation de la prise en charge des patients en tenant compte de ces informations.

V. UNE ORGANISATION DES SOINS STRUCTURÉE EN RÉSEAU AVEC LA PARTICIPATION DU PATIENT ET DE SA FAMILLE SOUS LA RESPONSABILITÉ D'UN CENTRE DE RESSOURCES ET DE COMPÉTENCES DE LA MUCOVISCIDOSE (CRCM), SITUÉ EN MILIEU HOSPITALIER

La mucoviscidose est une maladie évolutive qui va entraîner nécessairement des conséquences physiques, psychologiques, scolaires et sociales retentissant sur le patient mais également sur sa famille.

La diversité des organes concernés (poumons et sphère ORL, tube digestif, foie et voies biliaires, pancréas exocrine et endocrine, organes reproducteurs...) implique une approche à la fois globale et multi-professionnelle dans des champs de spécialités différents.

La participation de la famille et du patient comme dans toute pathologie chronique est essentielle pour que le traitement toujours lourd et contraignant soit suivi de façon optimale : prises de médicaments pluriquotidiennes, séances de kinésithérapie respiratoire, séances d'aérosols, recommandations alimentaires.

La prise en charge du patient peut également nécessiter, à un moment de l'évolution, des soins d'une relative technicité (antibiothérapie séquentielle par voie intraveineuse sur cathéter central à chambre sous cutanée, nutrition entérale, oxygénothérapie) qui peuvent le plus souvent se faire à domicile ou dans un lieu de soins à proximité du domicile (centre relais).

C'est pourquoi la coordination des soins, de l'hôpital jusqu'au domicile et autour du domicile, est un point essentiel de l'organisation générale de la prise en charge. Les décisions stratégiques qui conduisent à ces soins doivent être prises par une équipe pluridisciplinaire qui connaît bien le patient et sa famille ainsi que leur capacité à assumer ces traitements et qui, par son savoir-faire, sera à même de prendre les meilleures décisions thérapeutiques.

Il s'agit de mettre en place et de formaliser un réseau de prise en charge avec la participation du patient et de sa famille, pour optimiser l'ensemble des moyens qui peuvent contribuer à offrir à ces patients le meilleur rapport qualité des soins - qualité de vie.

D. Définition d'un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM)

Il s'agit d'un regroupement des compétences de nombreux corps professionnels dans les différentes disciplines concernées par la mucoviscidose pour soigner au mieux dans la continuité et dans la globalité les patients atteints de cette maladie :

- pour les enfants dépistés, il s'agit du lieu où le diagnostic est confirmé puis annoncé et où le patient sera régulièrement suivi ;
- pour tous les patients, il s'agit du lieu où les choix thérapeutiques et les décisions importantes sont pris et expliqués au patient et à sa famille.
- pour tous les intervenants et soignants, quels que soient les lieux de réalisation des soins, il s'agit du lieu de coordination des soins.

Pour permettre ce suivi et cette coordination et pour détecter les signes cliniques précoces des nouveaux dépistés, le patient doit y être suivi au moins quatre fois par an (définition de la « file active » : nombre de patients suivis au moins quatre fois par an dans le centre).

Pour pouvoir faire état d'un bon savoir-faire, la « file active » a été fixée à cinquante patients minimum par centre.

Toutefois, certains centres pédiatriques, qui suivent actuellement entre trente et cinquante patients peuvent être retenus dans une période transitoire de cinq ans à partir de la mise en place du dépistage dans leur région. A terme, ce dépistage et le regroupement des files actives de certains services actuels doivent leur permettre d'atteindre les cinquante patients suivis, dans ce délai.

Enfin, compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie, il est possible de retenir aujourd'hui des centres adultes individualisés à partir de vingt patients qui seront nécessairement appelés à se développer dans l'avenir.

E. Rôle d'un centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose

Le CRCM doit s'engager à assumer les fonctions suivantes :

- la confirmation et l'explication du diagnostic pour les nouveaux dépistés. Il est l'interlocuteur de l'association régionale de dépistage (ARDPHE) et s'engage, pour chaque enfant qui lui est adressé, à remplir les obligations liées au programme de dépistage. Si le patient est perdu de vue ou suivi par un autre CRCM, il s'engage à en avvertir l'ARDPHE ;
- la responsabilité de la définition de la stratégie thérapeutique et d'une partie des soins. A ce titre, il s'engage à mettre en oeuvre les recommandations nationales validées, en les adaptant à chaque patient et famille. Il s'organise pour permettre une réponse appropriée aux problèmes médicaux des patients 24 heures sur 24 tous les jours de l'année ;
- la responsabilité de la coordination des soins avec les différents intervenants sanitaires et sociaux. Le CRCM a la responsabilité de la coordination de tous les intervenants et soignants, quel que soit le lieu de réalisation des soins. Il doit s'assurer de la bonne mise en oeuvre des décisions qui y ont été prises, de la bonne complémentarité des actions des différents intervenants au domicile et de l'adéquation des soins aux attentes et aux capacités des patients et de leur famille. Dans ce cadre, il assure l'animation et la coordination du réseau intrarégional, régional voire interrégional qui lui est rattaché. Il élabore, en concertation avec l'ensemble des acteurs, la convention constitutive du réseau de soins qui doit être agréée par le directeur de l'ARH et établit un rapport annuel d'activité qui doit pouvoir être consulté par tous les partenaires
- l'organisation pour les centres pédiatriques, du transfert dans les meilleures conditions aux équipes d'adultes. Les centres pédiatriques doivent s'engager à instaurer des liens de collaboration et de travail privilégiés avec une ou plusieurs équipes d'adultes, et inversement ;

- l'éducation thérapeutique du patient et de sa famille, c'est-à-dire l'information adaptée au patient et à sa famille sur la maladie et sur les traitements. Celle-ci est une partie intégrante de la prise en charge tout comme le soutien aux familles et l'évaluation de leur capacité à assumer les traitements. Ces éléments de la prise en charge sont aussi à envisager au domicile et doivent être développés sans exclure des collaborations extérieures, comme celles venant du milieu associatif ou des réflexions particulières sur le concept d'infirmière de liaison, capable de se déplacer au domicile ;
- la formation pratique des différents intervenants locaux, en particulier des paramédicaux (infirmières libérales, kinésithérapeutes...) ;
- la formation initiale et continue des professionnels de santé concernés. Celle-ci peut prendre des formes multiples : participation à des congrès nationaux et internationaux, publications dans des revues scientifiques, séances d'information... ;
- une activité de recherche par l'élaboration ou la participation à des protocoles de recherche clinique et en soins infirmiers ;
- la mise en place d'une démarche d'évaluation de l'ensemble de l'organisation. Elle doit être conçue dès la mise en place du réseau rattaché au CRCM et impliquer tous les acteurs, patients et familles compris.

F. Structure et organisation du CRCM

Il ne peut exister qu'un CRCM pédiatrique et un CRCM pour patients adultes par site hospitalier volontaire.

L'hôpital qui s'engage à ce titre doit pouvoir offrir :

- Une structure :
 - ouverte toute l'année, 7 jours sur 7 et 24 heures sur 24. Il peut s'agir d'une unité fonctionnelle, d'un service ou d'un regroupement de compétences au sein d'un service. Il n'y a pas de spécialité obligatoire en dehors de la pédiatrie pour les enfants ;
 - permettant tous les modes de prise en charge : hospitalisation à temps complet si possible en chambre individuelle, hospitalisation de jour, consultations ;
 - disposant d'un agrément sanitaire MCO ou SSR, publique ou participant au service public.

Les locaux doivent être adaptés en conséquence. En particulier, toutes les mesures nécessaires doivent être prises pour éviter la transmission de germes entre patients

L'hôpital peut mettre en commun des moyens dédiés à la prise en charge des enfants et des adultes.

- Une équipe pluridisciplinaire :

Elle est composée au minimum des trois compétences suivantes : médicale, infirmière et kinésithérapeute. Dans ces trois domaines, une permanence des réponses doit être organisée.

C'est pourquoi, il paraît utile de préciser que le CRCM doit pouvoir faire état au minimum :

- d'un équivalent temps plein médical correspondant obligatoirement à deux médecins seniors référents pour la mucoviscidose qui doivent avoir un statut hospitalier temps plein et dont l'un est le responsable du centre ;
- d'un équivalent temps plein d'infirmier(e) coordinateur(trice) dévolu à la mucoviscidose dont il faut souligner le rôle essentiel dans la coordination des soins et l'accueil des familles ;
- d'un équivalent temps plein de kinésithérapeute spécialisé.

Les professionnels suivants : diététicienne, psychologue, assistante sociale jouent un rôle très important dans la prise en charge et leur temps de présence dans le centre doit être adapté aux besoins et au nombre de patients. Leur activité indispensable doit pouvoir être facilement identifiable.

Par ailleurs, le CRCM doit pouvoir faire état de collaborations précises avec des spécialités diverses : diabétologie, nutrition, ORL, hépatologie...

Un généticien clinicien doit assurer les consultations de conseil génétique des familles des enfants atteints dans le délai que l'équipe du CRCM juge nécessaire mais aussi celles des hétérozygotes repérés par le dépistage. Ce généticien clinicien peut ne pas faire partie de l'équipe pluridisciplinaire du CRCM mais il doit pouvoir être clairement identifié comme référent par celui-ci.

- Un plateau technique :

Il doit permettre de réaliser les examens suivants :

Sur place :

- test de la sueur par une technique de référence ;
- explorations fonctionnelles respiratoires adaptées à l'âge des patients ;
- explorations fonctionnelles digestives ;
- radiographie conventionnelle et échographie ;
- laboratoire de bactériologie habilité à l'identification et la quantification de certains germes sur milieux sélectifs, à la réalisation d'antibiogrammes et à la traçabilité des bactéries multirésistantes en lien avec le CLIN ;
- laboratoires permettant la réalisation des examens courants 24 heures sur 24.

Les examens suivants peuvent être traités à l'extérieur du centre :

- tomodensitométrie et scintigraphie ;
- endoscopies bronchiques et digestives.

G. Le réseau de prise en charge des patients atteints de mucoviscidose

La formalisation d'un réseau de prise en charge est indispensable et ne doit pas être qu'un simple exercice d'écriture. Effectivement, le réseau va conditionner en très grande partie, la réussite de la prise en charge par sa capacité à coordonner les différents intervenants.

Le réseau peut être intrarégional, régional ou interrégional selon qu'un ou plusieurs CRCM existent dans une région et souhaitent travailler ensemble.

Le réseau devra distinguer plusieurs lieux et niveaux de prise en charge : celui du CRCM, celui d'un éventuel centre relais ou centre de proximité et celui du domicile.

La majorité des traitements auront cependant lieu à domicile aussi deux types de coordination devront être particulièrement bien explicités : coordination entre les décisions de CRCM et leur application, et coordination des différents intervenants sanitaires et sociaux au domicile du patient.

La place éventuelle des associations de patients, doit être précisée.

Le réseau s'attachera également à réfléchir aux modalités de mise en place au domicile d'une fonction de vigilance qui pourrait être assurée par le kinésithérapeute du fait de son passage quasi quotidien auprès des familles et qui doit permettre d'alerter rapidement, en cas d'aggravation, l'infirmier(e) coordinatrice pour éviter d'éventuels retards dans la mise en place des mesures nécessaires.

Par référence à la circulaire DGS/DAS/DH/DSS/DIRMI n° 99-648 du 25 novembre 1999 relative aux réseaux de soins, le projet de réseau de soins doit nécessairement comporter, en plus des précisions sur ses objectifs, son champ d'action et son organisation interne :

- la liste des différents acteurs ;
- les références aux protocoles de soins communs et les règles de bonne pratique que les adhérents s'engagent à respecter ;
- les modalités de la circulation du dossier de soins et des différentes informations concernant le patient ;
- le fonctionnement de la coordination et de l'animation du réseau : chaque réseau devra définir s'il confie la coordination au responsable du CRCM ou à un autre membre du réseau. De même, les fonctions d'animation et de coordination peuvent être dissociées de la coordination des soins dans le CRCM. La fonction de coordinateur suppose d'être l'interlocuteur privilégié des autorités de santé, ARH, DRASS/DDASS, et URCAM ;
- les liens avec l'association régionale de dépistage (ARDPHE) ;
- les moyens mis en place pour le suivi et l'évaluation du réseau. Il semble utile de rappeler l'existence du document de l'ANAES publié en août 99 sur les principes d'évaluation des réseaux de santé, accessible sur le site Internet de l'ANAES (<http://www.anaes.fr>) et le guide « credes image » accessible sur le site du CREDES (<http://www.credes.fr>) ;
- les différents moyens dont disposent le réseau et les cofinancements éventuels.

Les modalités de mesure de l'activité du réseau qui peuvent conditionner certains financements devront faire l'objet d'une discussion spécifique entre l'établissement auquel il est rattaché et l'ARH.

Certains réseaux pourront comprendre plusieurs établissements et se définiront alors selon l'article L. 6121-5 du code de la santé publique.

La convention constitutive du réseau selon les termes de la circulaire DH/EO/97 du 9 avril 1997 relative aux réseaux et aux communautés d'établissements sera portée à la connaissance de l'ARH qui l'agrèera.

Le délai nécessaire à la mise en place complète d'un réseau ne doit pas être un facteur bloquant pour la désignation du CRCM et la mise en place du dépistage mais une évaluation doit obligatoirement être prévue au bout d'un an de fonctionnement pour vérifier la réalité de cette mise en oeuvre.

VI. MODALITÉS DE MISE EN OEUVRE ET CALENDRIER

A partir de la date de cette circulaire, les ARH avec l'appui des DRASS et des DDASS ont jusqu'à la fin de l'année 2001 pour faire parvenir leurs propositions. Celles-ci sont à adresser au bureau O1 de la DHOS du ministère de la santé, 8, avenue de Ségur, 75350 Paris 07 SP.

Chaque dossier comportera :

- l'identification de l'équipe et ses coordonnées ;
- le cahier des charges du CRCM et du réseau (à défaut, le projet) qui doit répondre aux exigences listées dans les points A, B, C, D de cette circulaire ;
- la délibération de la CME et du CA ;
- l'avis de la DRASS et de l'ARH.

La DHOS validera les différents dossiers et le dépistage systématique pourra débuter dès qu'au moins un centre CRCM aura été identifié dans une région. Des demandes de moyens validés pourront être adressées à l'appui de ces dossiers. Elles seront honorées après avis de l'ARH, dans le cadre d'une enveloppe nationale fléchée de 4,570 M EUR (30 MF) qui sera reconduite sur trois ans à partir de 2002.

Dans les cinq ans qui suivent la mise en place du dépistage dans une région, une évaluation précise du ou des CRCM devra être menée et les centres qui suivront moins de cinquante patients pour les enfants et moins de trente patients pour les adultes ne pourront plus être considérés comme CRCM.

VII. PAR AILLEURS, UN SOUTIEN FINANCIER A ÉTÉ DÉCIDÉ POUR LES LABORATOIRES DE RÉFÉRENCE DE BIOLOGIE MOLÉCULAIRE SUR LA MUCOVISCIDOSE, EN DEHORS DU CADRE DU DÉPISTAGE NÉONATAL RELATIF À DES MUTATIONS FRÉQUENTES

Le dépistage néonatal est financé par le Fonds national de prévention, d'éducation et d'information à la santé (FNPEIS) de la CNAM.

Par ailleurs, un soutien financier exceptionnel de 1,220 millions d'euros (8 MF) est prévu en 2001 pour un certain nombre de laboratoires de biologie moléculaire, autorisés à pratiquer le diagnostic prénatal et amenés à effectuer des analyses qui sortent du cadre des examens de routine :

- recherche de mutations rares ;
- analyse totale des régions codantes ;
- étude de microsatellites ;
- expertise dans l'étude du gène CFTR ;
- ou autres études spécifiques.

Ces laboratoires devront répondre à un certain nombre de critères stricts sur les contrôles de qualité, leur aptitude à prendre en charge la formation des personnels et leurs niveaux de publications.

Ce soutien doit permettre la mise en place d'un réseau de laboratoires de biologie moléculaire travaillant sur la génétique de la mucoviscidose et référents dans ce domaine.

PS : Veuillez trouver ci-joint, une proposition de guide pour l'élaboration de centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose.

Pour la ministre et le ministre délégué à la santé et par délégation :
Le directeur général de la santé,
Professeur L. Abenhaim

Pour la ministre et le ministre délégué à la santé et par délégation :
Le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins,
E. Couty

ANNEXE 2 - Physiopathologie

I. Atteinte respiratoire

C'est elle qui définit le pronostic vital, puisque la principale cause de mortalité des patients atteints est la détresse respiratoire.

L'atteinte respiratoire se qualifie par différentes mesures :

- VEMS, ou Volume Expiratoire Maximal par Seconde : c'est le volume d'air expiré durant la première seconde lors d'une expiration forcée afin de mesurer l'obstruction des voies expiratoires. Il doit être aux environs de 80% pour un patient sain
- CVF, ou Capacité Vitale Forcée : quantité d'air expiré le plus rapidement possible jusqu'au volume résiduel après inspiration complète
- PaO₂, ou Pression partielle en Oxygène : quantité d'oxygène dans le sang artériel. Il doit être supérieur à 75mmHg
- PaCO₂, ou Pression partielle en gaz Carbonique : quantité de gaz carbonique dans le sang artériel. Il doit être inférieur à 45mmHg

Une des complications principales est la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), obstruction lente et progressive des voies aériennes ainsi que des poumons, dont les signes principaux sont l'essoufflement, les expectorations anormales et la toux chronique. Elle conduit par la suite à une insuffisance respiratoire (Férec, 2014).

De plus, des infections respiratoires s'installent du fait de l'accumulation de l'épais mucus stagnant dans les bronches, les germes les plus courants étant *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Burkholderia cepacia*.

Une kinésithérapie respiratoire doit être instaurée dès le plus jeune âge afin de désobstruer les voies aériennes de façon quotidienne, généralement associée à des mucolytiques et fluidifiants bronchiques.

Au niveau antibiotiques (HAS, 2006), une aérosolthérapie sera mise en place, à base de bronchodilatateurs, antibiotiques, corticoïdes inhalés (pour réduire le processus inflammatoire), rhDNAse (diminuant la viscosité du mucus et l'adhésion des sécrétions bronchiques), et sérum salé hypertonique 7% (pour réhydrater le liquide de surface des voies aériennes par effet osmotique).

Le traitement des infections et colonisations pulmonaires se fera par antibiotiques, administrés par voie intra-veineuse après ECBC (Examen CytoBactériologique des Crachats), antibiogramme et étude des résistances. Les plus utilisés sont de la famille des bêta-lactamines, aminosides, macrolides, ou encore rifamicines.

L'oxygénothérapie peut être nécessaire en cas d'insuffisance respiratoire.

Une greffe pulmonaire peut être envisagée en dernier recours.

II. Atteinte digestive (Bauraind et Lebecque, 2008)

Elle peut être :

- Hépatique : l'augmentation de la viscosité de la bile entraîne une obstruction des voies biliaires puis leurs fibroses, pouvant évoluer vers une cirrhose biliaire (rare) ou une hypertension portale
- Pancréatique exocrine : devient symptomatique lorsque 98% de la fonction exocrine a disparue. Elle cause une maldigestion qui peut entraîner dénutrition, carences en vitamines liposolubles (A, D, E, K) et acides gras essentiels (moins bonne assimilation de ces éléments entraînant un retard-staturé-pondéral)
- Pancréatique endocrine : secondaire à l'atrophie et la fibrose pancréatique, elle est due à la destruction des îlots de Langerhans, dont les cellules bêta produisent l'insuline
- Intestinale : syndrome d'obstruction intestinale distale (accumulation d'une masse muco-fécale dans l'iléon terminal et le caecum), du fait de la stéatorrhée secondaire à l'atteinte pancréatique exocrine

Des apports en sels supplémentaires sont nécessaires du fait des pertes excessives dans la sueur.

Des enzymes pancréatiques gastro-protégées, pour palier à l'insuffisance pancréatique exocrine, doivent être prises à chaque repas ou collations.

La supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K) et en oligoéléments (Fer, Folates) est à adapter en fonction des dosages sériques faits de façon régulière (annuels en général) (HAS, 2006).

L'acide ursodéoxycholique peut être administré en cas d'insuffisance hépatique (même si est rarement symptomatique)

La nutrition parentérale peut être instaurée si besoin, suite à un régime riche en glucides, protides, et lipides (jusqu'à 120-130% des apports normaux) peu efficace.

Enfin, une transplantation hépatique est possible en fonction des complications.

III. Atteinte génitale (Derieu, 1998)

La mucoviscidose n'a pas d'incidence sur la morphologie du tractus génital féminin, contrairement aux hommes dont l'obstruction par le mucus des canaux déférents entraîne leurs fibroses puis leurs destructions secondaires.

On observe cependant des troubles de la fécondité, dues à l'épaississement de la glaire cervicale, à la puberté retardée et aux troubles de l'ovulation (certains cycles sont dysovulatoires, du fait de la malnutrition notamment)

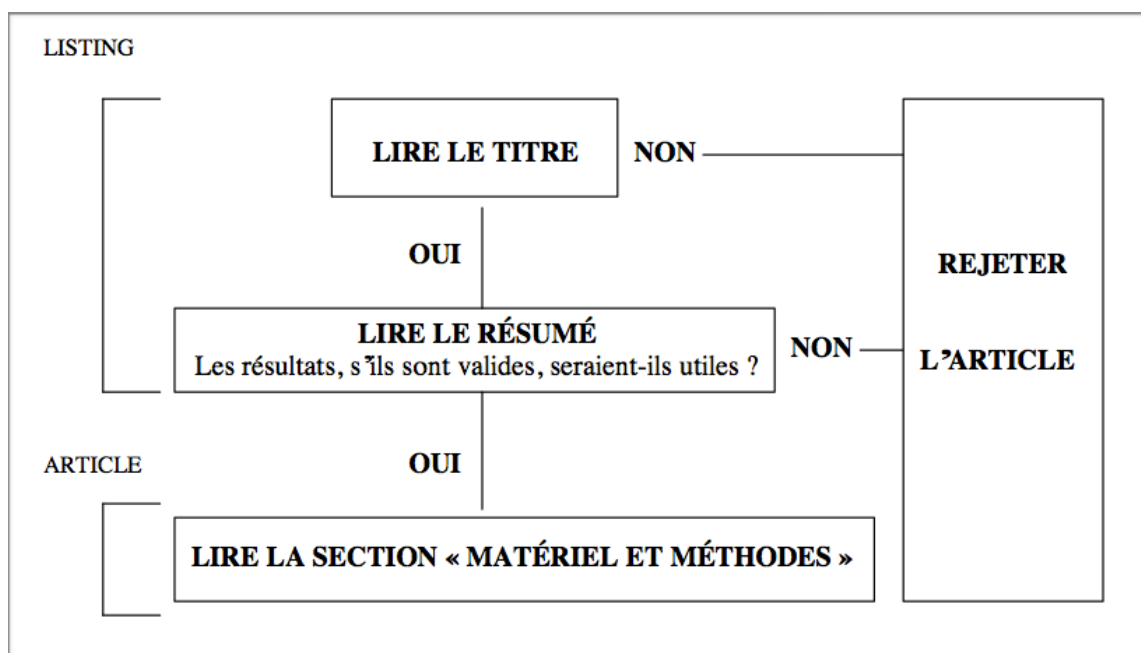
Une contraception ne sera donc pas à négliger.

IV. Autres atteintes

D'autres atteintes, moins essentielles pour le sujet abordé, sont cependant présentes:

- Atteinte ORL : la polypose nasale est fréquente
- Atteinte rénale : insuffisance surrénalienne
- Atteintes osseuses, articulaires et musculaires : ostéopénie ou ostéoporose, arthrite...

ANNEXE 3 - Grille de sélection des articles et niveau de preuve, HAS, 2000



Niveau de preuve scientifique apporté par une étude selon la force de protocole (adapté du score utilisé par l'*American College of Chest Physicians*)

| | |
|----------|--|
| Niveau 1 | Essais contrôlés randomisés avec résultats indiscutables (méthodologiquement) |
| Niveau 2 | Essais contrôlés non randomisés bien conduits |
| Niveau 3 | Essais prospectifs non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple) |
| Niveau 4 | Études cas-témoins : essais contrôlés présentant des biais |
| Niveau 5 | Études rétrospectives et cas cliniques (série de malades) Toute étude fortement biaisée |

Annexe 4 - Présentation des textes

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|---|---|--|---------------------|
| 1 « Mucoviscidose féminine et projet d'enfant: spécificité des indications et résultats de l'aide médicale à la procréation » Epelboin, Hubert, Patrat, Bienvenu, Mosnier-Pudar, Lepercq 2003 | Etude prospective non contrôlée (France) Prise en charge multidisciplinaire de 20 patientes entre 1997 et 2001 | Répondre au projet d'enfant de femmes stériles ayant une mucoviscidose | 3 |

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|---|---|--|--------------------------------------|
| <p style="text-align: center;">2</p> <p>« Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: a case control study » Ahluwalia, Hoag, Hadeh, Ferrin, Hadjiliadis 2014</p> | <p>Etude contrôlée de cas (Etats-Unis) 22 femmes atteintes ayant une grossesse, appariées à 22 femmes atteintes n'ayant pas de grossesse avec les mêmes paramètres vitaux, avec un suivi d'au moins 4 ans 1/2</p> | <p>Evaluer le pronostic maternel de patientes atteintes ayant eu une grossesse au delà du 2ème trimestre comparées à un groupe identique n'ayant pas eu de grossesse, entre 2001 et 2008</p> | <p style="text-align: center;">2</p> |
| <p style="text-align: center;">3</p> <p>« Fécondité et mucoviscidose: prise en charge de la grossesse » Durieu 1999</p> | <p>Revue de littérature (1960 - 1997) Méthodologie non décrite</p> | <p>Non énoncé(s)</p> | |

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|---|--|--|---------------------|
| <p>4</p> <p>« Mucoviscidose et procréation » Bellis, Parant 2007</p> | <p>Rétrospective (France) Comparaison entre 916 patientes sans grossesse et 93 patientes ayant eu au moins une grossesse</p> | <p>Comparer l'état de santé par âge de 2 groupes de femmes malades de la mucoviscidose: celles qui ont eu une (ou plusieurs) grossesse(s) et celles qui n'en ont eu aucune</p> | <p>5</p> |
| <p>5</p> <p>« Prise en charge de la mucoviscidose pendant la grossesse » Durieu 2003</p> | <p>Revue de littérature (1996 - 2002) Méthodologie non décrite</p> | <p>Non énoncé(s)</p> | |
| <p>6</p> <p>« La grossesse au cours de la mucoviscidose: étude de cas » Drioli 2007</p> | <p>Observation et entretien auprès de femmes atteintes (France)</p> | <p>Connaître et évaluer les besoins en information des femmes atteintes quant à la grossesse et au post-partum</p> | |

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|--|---|---|---------------------|
| <p>7</p> <p>« Mucoviscidose et grossesse: à propos d'un cas de grossesse gémellaire et revue de littérature »</p> <p>Pernaut, Audra, Mossan, Gaucherand</p> <p>2005</p> | <p>Revue d'un cas de grossesse gémellaire (France)</p> | <p>Pronostics maternel et foetaux pour une grossesse gémellaire chez une patiente atteinte de mucoviscidose</p> | <p>5</p> |
| <p>8</p> <p>« Impact of pregnancy on women with Cystic Fibrosis »</p> <p>McMullen, Pasta, Frederick, Konstan, Morgan, Schechter, Wagener</p> <p>2006</p> | <p>Etude rétrospective longitudinale de 1995 à 2003 (Etats-Unis et Canada)</p> <p>216 femmes de 15 à 38 ans respectant les critères pour débuter une grossesse, appariées à des femmes atteintes n'ayant jamais eu de grossesse</p> | <p>Impact sur la santé et les thérapeutiques sur les femmes atteintes de mucoviscidose ayant eu une grossesse</p> | <p>5</p> |

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|---|--|---|---------------------|
| <p>9</p> <p>« Preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis: the Montpellier center's 10-year experience »</p> <p>Girardet, Ishmukhametova, Willems, Coubes, Hamamah, Anahory, Georges, Clautres</p> <p>2014</p> | <p>Etude prospective (France)</p> <p>Vue d'ensemble sur 10 ans de pratique de diagnostic génétique pré-implantatoire (2004 - 2014)</p> | <p>Orienter les couples vers différents types de diagnostic pré-implantatoire en fonction de l'atteinte et contrôler les pronostics</p> | <p>3</p> |
| <p>10</p> <p>« Effects of pregnancy on health: certain aspects of importance for women with cystic fibrosis »</p> <p>Johannesson</p> <p>2001</p> | <p>Revue de littérature (1973 - 2000)</p> <p>Méthodologie non décrite</p> | <p>Non énoncé(s)</p> | |

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|---|---|--|------------------|
| <p>11</p> <p>« Nutrition for pregnant women who have Cystic Fibrosis »</p> <p>Michel, Mueller 2012</p> | <p>Revue de littérature (50 dernières années) (Etats-Unis)</p> <p>Inclusion des revues de cas, études épidémiologiques, études rétrospectives</p> | <p>Décrire les grossesses des femmes atteintes, le statut nutritionnel et la prise en charge nutritionnelle des femmes enceintes atteintes</p> | |
| <p>12</p> <p>« Pregnancy and Cystic Fibrosis »</p> <p>Lau Moriarty, Ogle, Bye 2010</p> | <p>Revue de littérature (1960 - 2008) (Australie)</p> <p>Méthodologie non décrite</p> <p>+ Description d'un cas</p> | <p>Aborder les complications fréquentes dans la prise en charge de la grossesse chez les femmes atteintes de mucoviscidose</p> | |

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|--|--|---|---------------------|
| <p>13</p> <p>« Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review »</p> <p>Gyi, Hodson, Yacoub 2006</p> | <p>Etude rétrospective monocentrique de 4 grossesses chez 4 patientes transplantées pulmonaires (Royaume-Uni) + 6 cas de revue de littérature de 10 grossesses chez 10 transplantées pulmonaires</p> | <p>Description des pronostics maternels, foetaux et des transplants</p> | <p>5</p> |
| <p>14</p> <p>« Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom »</p> <p>Boyd, Mehta, Murphy 2004</p> | <p>Etude de cohorte 4659 hommes et femmes atteints de mucoviscidose enregistrés dans la base de donnée en 2001 au Royaume-Uni</p> | <p>Explorer la fertilité et les pronostics des grossesses chez les hommes et femmes atteints de mucoviscidose</p> | <p>5</p> |

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|--|---|---|---------------------|
| <p style="text-align: center;">15</p> <p style="text-align: center;">« Nutritional management of the Adult with Cystic Fibrosis - Part II » Rogers 2013</p> | <p style="text-align: center;">Revue de littérature (2001 - 2012)</p> | <p style="text-align: center;">Présenter les défis nutritionnels des adultes atteints de mucoviscidose, fournir les outils pour gérer ces préoccupations, et aborder le diabète lié à la mucoviscidose, la fertilité et la grossesse chez les patientes atteintes</p> | |

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|--|---|--|---------------------|
| <p>16</p> <p>« Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis »</p> <p>Edenborough, Borgo, Knoop, Lannefors, Mackenzie, Madge, Morton, Oxley, Touw, Benham, Johannesson</p> <p>2008</p> | <p>Revue de littérature (1960 - 2006)</p> | <p>Offrir des directives de consensus basées sur des revues de littérature, et les expériences des pédiatres, chirurgiens réalisant les greffes, infirmières, kinésithérapeutes, diététiciens, pharmaciens et psychologues</p> | |
| <p>17</p> <p>« The outcome of pregnancy in women with cystic fibrosis - single centre experience 1998 - 2011 »</p> <p>Thorpe-Beeston, Madge, Gyi, Hodson, Bilton</p> <p>2012</p> | <p>Etude rétrospective (Royaume Uni) 48 grossesses chez 41 femmes</p> | <p>Décrire les pronostics maternels et foetaux pour les grossesses des femmes atteintes de la mucoviscidose</p> | <p>5</p> |

| Titre de l'article Auteur(s) Année | Type d'article Méthodologie | Objectif(s) | Niveau de preuve |
|--|--|---|---------------------|
| <p>18</p> <p>« Clinical outcome of preimplantation genetic diagnosis for cystic fibrosis: the Brussels' experience »</p> <p>Keymolen, Goossens, De Rycke, Sermon, Boelaert, Bonduelle, Van Steirtehem, Liebaers</p> <p>2007</p> | <p>Etude prospective sur 11 ans (janvier 1992 à décembre 2002)</p> <p>Enregistrement des couples contactant le centre médical pour des informations, recueil des données et inclusion ou non des couples dans le protocole de diagnostic pré-implantatoire</p> | <p>Etudier les demandes et les réalisations de diagnostic pré-implantatoire pour la mucoviscidose</p> | <p>5</p> |

ANNEXE 5 - Diagnostic Pré-Implantatoire

Article L2131-4

Modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 21

Modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 23

On entend par diagnostic préimplantatoire le diagnostic biologique réalisé à partir de cellules prélevées sur l'embryon in vitro.

Le diagnostic préimplantatoire n'est autorisé qu'à titre exceptionnel dans les conditions suivantes :

- Un médecin exerçant son activité dans un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal tel que défini par l'article L. 2131-1 doit attester que le couple, du fait de sa situation familiale, a une forte probabilité de donner naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic.
- Le diagnostic ne peut être effectué que lorsqu'a été préalablement et précisément identifiée, chez l'un des parents ou l'un de ses ascendants immédiats dans le cas d'une maladie gravement invalidante, à révélation tardive et mettant prématurément en jeu le pronostic vital, l'anomalie ou les anomalies responsables d'une telle maladie.
- Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic.
- Le diagnostic ne peut avoir d'autre objet que de rechercher cette affection ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter.
- Il ne peut être réalisé, à certaines conditions, que dans un établissement spécifiquement autorisé à cet effet par l'Agence de la biomédecine instituée à l'article L. 1418-1.

En cas de diagnostic sur un embryon de l'anomalie ou des anomalies responsables d'une des maladies mentionnées au deuxième alinéa, les deux membres du couple, s'ils confirment leur intention de ne pas poursuivre leur projet parental en ce qui concerne cet embryon, peuvent consentir à ce que

celui-ci fasse l'objet d'une recherche dans les conditions prévues à l'article L. 2151-5. Par dérogation au deuxième alinéa de l'article L. 1111-2 et à l'article L. 1111-7, seul le médecin prescripteur des examens de biologie médicale destinés à établir un diagnostic prénatal est habilité à en communiquer les résultats à la femme enceinte.

Par dérogation au sixième alinéa de l'article L. 2131-4, et sous réserve d'avoir épuisé toutes les possibilités offertes par les articles L. 1241-1 à L. 1241-7, le diagnostic préimplantatoire peut également être autorisé lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- Le couple a donné naissance à un enfant atteint d'une maladie génétique entraînant la mort dès les premières années de la vie et reconnue comme incurable au moment du diagnostic ;
- Le pronostic vital de cet enfant peut être amélioré, de façon décisive, par l'application sur celui-ci d'une thérapeutique ne portant pas atteinte à l'intégrité du corps de l'enfant né du transfert de l'embryon in utero, conformément à l'article 16-3 du code civil ;
- Le diagnostic mentionné au premier alinéa a pour seuls objets de rechercher la maladie génétique ainsi que les moyens de la prévenir et de la traiter, d'une part, et de permettre l'application de la thérapeutique mentionnée au troisième alinéa, d'autre part.

Les deux membres du couple expriment par écrit leur consentement à la réalisation du diagnostic.

La réalisation du diagnostic est soumise à la délivrance d'une autorisation par l'Agence de la biomédecine, qui en rend compte dans son rapport public conformément à l'article L. 1418-1. Cette autorisation est subordonnée au respect des dispositions prévues au dernier alinéa de l'article L. 2141-3.

ANNEXE 6 - Diagnostic Prénatal

Article L2131-1

Modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 20

I. Le diagnostic prénatal s'entend des pratiques médicales, y compris l'échographie obstétricale et fœtale, ayant pour but de détecter in utero chez l'embryon ou le fœtus une affection d'une particulière gravité.

II. Toute femme enceinte reçoit, lors d'une consultation médicale, une information loyale, claire et adaptée à sa situation sur la possibilité de recourir, à sa demande, à des examens de biologie médicale et d'imagerie permettant d'évaluer le risque que l'embryon ou le fœtus présente une affection susceptible de modifier le déroulement ou le suivi de sa grossesse.

III. Le prescripteur, médecin ou sage-femme, communique les résultats de ces examens à la femme enceinte et lui donne toute l'information nécessaire à leur compréhension.

En cas de risque avéré, la femme enceinte et, si elle le souhaite, l'autre membre du couple sont pris en charge par un médecin et, le cas échéant ou à sa demande, orientés vers un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. Ils reçoivent, sauf opposition de leur part, des informations sur les caractéristiques de l'affection suspectée, les moyens de la détecter et les possibilités de prévention, de soin ou de prise en charge adaptée du fœtus ou de l'enfant né. Une liste des associations spécialisées et agréées dans l'accompagnement des patients atteints de l'affection suspectée et de leur famille leur est proposée.

IV. En cas de risque avéré, de nouveaux examens de biologie médicale et d'imagerie à visée diagnostique peuvent être proposés par un médecin, le cas échéant membre d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, au cours d'une consultation adaptée à l'affection recherchée.

V. Préalablement à certains examens mentionnés au II et aux examens mentionnés au IV du présent article, le consentement prévu au troisième alinéa de l'article L. 1111-4 est recueilli par écrit auprès de la femme enceinte par le médecin ou la sage-femme qui prescrit ou, le cas échéant, qui effectue les examens. La liste de ces examens est déterminée par arrêté du ministre chargé de la santé au regard notamment de leurs risques pour la femme enceinte, l'embryon ou le fœtus et de la possibilité de détecter une affection d'une particulière gravité chez l'embryon ou le fœtus.

VI. Préalablement au recueil du consentement mentionné au V et à la réalisation des examens mentionnés aux II et IV, la femme enceinte reçoit, sauf opposition de sa part dûment mentionnée par le médecin ou la sage-femme dans le dossier médical, une information portant notamment sur les objectifs, les modalités, les risques, les limites et le caractère non obligatoire de ces examens.

En cas d'échographie obstétricale et fœtale, il lui est précisé en particulier que l'absence d'anomalie détectée ne permet pas d'affirmer que le fœtus soit indemne de toute affection et qu'une suspicion d'anomalie peut ne pas être confirmée ultérieurement.

VII. Les examens de biologie médicale destinés à établir un diagnostic prénatal sont pratiqués dans des laboratoires de biologie médicale faisant appel à des praticiens en mesure de prouver leur compétence, autorisés selon les modalités prévues au titre II du livre Ier de la sixième partie et accrédités selon les modalités prévues au chapitre Ier du titre II du livre II de la même partie. Lorsque le laboratoire dépend d'un établissement de santé, l'autorisation est délivrée à cet établissement.

VIII. La création de centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal, mentionnés au III, dans des organismes et établissements de santé publics et privés d'intérêt collectif est autorisée par l'Agence de la biomédecine.

Objectifs : Définir les paramètres vitaux à satisfaire pour démarrer une grossesse et la façon de l'initier, et identifier les paramètres à surveiller sur le plan clinique concernant la mucoviscidose et sur le plan obstétrical pour mener à terme une grossesse.

Matériel et méthode : Etude bibliographique.

Conclusion : Une consultation préconceptionnelle est indispensable, comprenant une consultation génétique, afin de démarrer une grossesse lors d'une période de stabilité de la maladie. La prise en charge sera multidisciplinaire : surveillance de l'évolution clinique de la maladie et surveillance obstétricale. De plus, il a été constaté que grossesse et transplantation sont compatibles dans certaines conditions. Le pronostic à long terme de ces femmes reste inchangé dès lors que les paramètres vitaux initiaux sont optimaux.

Goals : Define the vital settings that must be met in order to start a pregnancy and how it should be initiated. Also, identify all the settings to be monitored clinically in regard of cystic fibrosis and on the obstetrical plan to carry a baby to term.

Material and method : bibliographical study.

Conclusion : A pre pregnancy consultation is mandatory, including a genetic testing, to make sure pregnancy starts during a period of stability. There should be two types of monitoring : clinical evolution of the disease and pregnancy follow up. Furthermore, It has been proven that pregnancy and transplant are indeed compatible in some cases. A good outcome is likely for these women, as long as initial vital settings were good to start off.

Mots-clef :

- « Cystic fibrosis » AND « Pregnancy »
- « Cystic fibrosis » AND « Pregnancy » AND « Management »
- « Cystic fibrosis » AND « Planned pregnancy »