



**HAL**  
open science

# Fertilité, grossesse et mucoviscidose : nouveau regard à partir des patientes des CRCMs de Nice et de Lyon

Inès Braham

► **To cite this version:**

Inès Braham. Fertilité, grossesse et mucoviscidose : nouveau regard à partir des patientes des CRCMs de Nice et de Lyon. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02978788

**HAL Id: dumas-02978788**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02978788>**

Submitted on 26 Oct 2020

**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.

UNIVERSITE NICE SOPHIA ANTIPOLIS

**FACULTE DE MEDECINE DE NICE**

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

**FERTILITE, GROSSESSE ET MUCOVISCIDOSE :**

**Nouveau regard à partir des patientes des CRCMs de Nice et de Lyon**

Présentée et soutenue publiquement le 8 octobre 2019 à 17 heures

A la Faculté de Médecine de Nice

**Par Madame Inès BRAHAM**

**Née le 24 décembre 1990 à Fontainebleau**

---

**JURY**

**Président : Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER**

**Assesseurs : Madame le Professeur Véronique PAQUIS**

**Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE**

**Madame le Docteur Sylvie HIERONIMUS**

**Madame le Docteur Sylvie LEROY**

**Directeur de thèse : Madame le Docteur Anne-Gaëlle DECOUX-POULLOT**



LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie  
Recherche  
Etudiants

Pr. ALUNNI Véronique  
Pr DELLAMONICA Jean  
M. JOUAN Robin

Chargé de mission projet Campus

Pr. PAQUIS Philippe

Conservateur de la bibliothèque

Mme AMSELLE Danièle

Directrice administrative des services

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. RAMPAL Patrick  
M. BENCHIMOL Daniel

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (51.04)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54.02)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (52.03)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
M.	HUMBERT Olivier	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	LAMY Brigitte	Bactériologie-virologie ( 45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MOCERI Pamela	Cardiologie (51.02)
M.	MONTAUDIE Henri	Dermatologie (50.03)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M. DURAND Matthieu Urologie (52.04)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. GARDON Gilles Médecine Générale (53.03)

Mme MONNIER Brigitte Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CASTA Céline Médecine Générale (53.03)

M. GASPERINI Fabrice Médecine Générale (53.03)

M. HOGU Nicolas Médecine Générale (53.03)

LISTE DES ENSEIGNANTS AU 1ER SEPTEMBRE 2018 A LA FACULTE DE MEDECINE DE NICE

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

MALBERTINI Marc	M. GASTAUD Pierre
M. BALAS Daniel	M. GÉRARD Jean-Pierre
M. BATT Michel	M. GILLET Jean-Yves
M. BLAIVE Bruno	M. GRELLIER Patrick
M. BOQUET Patrice	M. GRIMAUD Dominique
M. BOURGEON André	M. JOURDAN Jacques
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. MARIANI Roger
M. CHATEL Marcel	M. MASSEYEFF René
M. COUSSEMENT Alain	M. MATTEI Mathieu
Mme CRENESSE Dominique	M. MOUIEL Jean
M. DAR COURT Guy	Mme MYQUEL Martine
M. DELLAMONICA Pierre	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DELMONT Jean	M. PRINGUEY Dominique
M. DEMARD François	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DESNUELLE Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. DOLISI Claude	M. TOUBOL Jacques
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	M. TRAN Dinh Khiem
M. FRANCO Alain	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. FREYCHET Pierre	M. ZIEGLER Gérard

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques	M. GIUDICELLI Jean
M. BASTERIS Bernard	M. MAGNÉ Jacques
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie	Mme MEMRAN Nadine
Mme DONZEAU Michèle	M. MENGUAL Raymond
M. EMILIOZZI Roméo	M. PHILIP Patrick
M. FRANKEN Philippe	M. POIRÉE Jean-Claude
M. GASTAUD Marcel	Mme ROURE Marie-Claire

# Remerciements

## **Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER**

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie.

Merci pour votre soutien, vos très bons conseils, votre disponibilité et merci de m'avoir fait confiance.

## **Madame le Professeur Véronique PAQUIS**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.

Recevez toute ma reconnaissance et l'expression de mon profond respect.

## **Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE**

Je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Merci pour vos conseils et votre accompagnement durant ces années d'internat.

## **Madame le Docteur Sylvie HIERONIMUS**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. J'ai tellement appris à vos côtés durant les longues revues du jeudi, merci de votre patience et de votre rigueur !

## **Madame le Docteur Sylvie LEROY**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Votre expertise en tant que référente de la mucoviscidose me semble indispensable pour juger mon travail. Je vous remercie également de m'avoir facilité l'accès aux données du CRCM de Nice.

## **Madame le Docteur Anne-Gaëlle DECOUX-POULLOT**

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail. Merci pour ta gentillesse, tes encouragements, ton aide et ton humour. Je suis très chanceuse d'avoir pu travailler avec toi !

Je tiens également à remercier chacune des personnes qui a contribué à la réalisation de cette thèse :

Madame Adeline MORISOT, un grand merci pour les statistiques et pour ta disponibilité

Madame Marie PERCEVAL, Dr Christine JABLONSKI-ROUSSET, Pr Isabelle DURIEU et Lucile ZUGETTA, pour m'avoir permis d'accéder aux données du CRCM de Lyon

Aux infirmières du CRCM de Nice pour leur patience.

## Table des matières

Abréviations .....	11
Introduction .....	12
1. Généralités sur la mucoviscidose .....	13
1.1. Physiopathologie .....	13
1.2. Diagnostic et dépistage .....	13
1.3. Prise en charge thérapeutique .....	14
2. Mucoviscidose et fertilité féminine .....	16
3. Mucoviscidose et grossesse .....	18
4. Matériels et méthodes .....	21
4.1. Etude cas-témoins .....	21
4.2. Etude descriptive transversale .....	24
5. Résultats.....	26
5.1. Diagramme de flux .....	26
5.2. Description des populations .....	27
5.3. Etude cas-témoins .....	29
5.4. Etude descriptive.....	37
6. Discussion.....	45
6.1. Etude cas-témoins .....	45
6.2. Etude descriptive.....	48
6.3. Limites et forces de l'étude .....	51
6.4. Perspectives .....	51
Conclusion.....	53
Serment d'Hippocrate .....	54
Références .....	55
Résumé .....	61

## Abréviations

AMH : hormone anti-mullérienne

Béta-HCG : hormone chorionique gonadotrope

CFA : compte des follicules antraux

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator

CHU : centre hospitalo-universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

DM : Données manquantes

E2 : Estradiol

FSH : hormone folliculo-stimulante

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone

VEEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

PMA : procréation médicalement assistée

SOPK : syndrome des ovaires polykystiques

IMC : indice de masse corporelle

WHO : World Health Organization

LH : hormone lutéinisante

HAS : haute autorité de santé

HGPO : hyperglycémie provoquée par voie orale

IAC : insémination artificielle intra-utérine avec sperme du conjoint

IAD : insémination artificielle intra-utérine avec sperme de donneur

ICSI : injection intracytoplasmique de spermatozoïde

IS : induction de l'ovulation simple

IV : intra-veineux

MAP : menace d'accouchement prématuré

P. aeruginosa : pseudomonas aeruginosa

PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur

PO : par voie orale

RPM : rupture prématurée des membranes

SD : déviation standard

TEC : transfert d'embryon congelé

## Introduction

La mucoviscidose est une des maladies génétiques potentiellement graves les plus fréquentes en France. Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive liée à la mutation du gène CFTR.

En 2016, 6757 patients ont été recensés par les centres participant au registre français de la mucoviscidose. L'optimisation de la prise en charge multidisciplinaire ainsi que l'avènement des nouvelles thérapeutiques modulatrices de CFTR - *Ivacaftor* et *Lumacaftor* - ont permis ces dernières années une nette diminution de la mortalité, passant de 12,4 pour 1000 en 2006 à 7,7 pour 1000 en 2016. La proportion d'adultes de plus de 40 ans a ainsi augmenté de 3,6% à 11,3% dans cette décennie, avec un âge moyen de 20,9 ans en 2016 contre 16,8 ans en 2006<sup>1</sup>.

L'augmentation de l'espérance de vie chez ces patients leur offre alors de nouvelles perspectives de parentalité, et amène donc à s'interroger sur la fertilité et le déroulement de grossesse dans un tel contexte de maladie chronique.

Avant d'exposer notre étude, nous aborderons quelques généralités sur la mucoviscidose et les connaissances que nous avons à ce jour concernant la fertilité et la grossesse.

# 1. Généralités sur la mucoviscidose

## 1.1. Physiopathologie

La mucoviscidose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive liée aux mutations du gène CFTR. Le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) identifié en 1989, est situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31) et code pour la protéine CFTR intervenant dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire. Plus de 2 000 mutations ont été identifiées à ce jour, parmi lesquelles la plus fréquente est la mutation F508del<sup>2</sup>. L'anomalie de fonctionnement de CFTR s'exprime principalement au niveau des voies respiratoires, du tube digestif, du foie, des glandes sudoripares et du tractus génital, avec une grande variabilité d'expression d'un patient à l'autre. Son rôle principal est la régulation des échanges hydro-électrolytiques à travers la membrane épithéliale. Cette protéine fonctionne comme un canal à ions et transporte le chlorure et le bicarbonate selon leur potentiel électrochimique. Lorsque le canal ne fonctionne pas, l'équilibre osmotique est perturbé et la cellule épithéliale excrète moins d'eau à sa surface. Il en résulte un épaissement du mucus qui la recouvre, à l'origine de la symptomatologie qui sera détaillée au paragraphe suivant<sup>3</sup>.

## 1.2. Diagnostic et dépistage

Le dépistage néonatal systématique s'est généralisé en 2002. Il est réalisé au troisième jour de vie et repose sur le dosage de trypsine immunoréactive, avec recherche de 30 mutations du gène CFTR lorsque le taux de trypsine est élevé. Les critères diagnostiques sont basés sur l'association des manifestations cliniques évocatrices (Tableau 1) et d'un test biologique documentant la dysfonction de CFTR. Ces examens peuvent être le test de la sueur (pathologique si le taux de chlore est supérieur à 60 mmol/l), la mesure de la différence de potentiel nasal (technique peu développée) ou l'identification d'une double mutation du gène CFTR sur chacun des deux allèles (homozygotie ou hétérozygotie composite)<sup>4</sup>.

---

*Manifestations chroniques rhino-sinusiennes et bronchiques*

Colonisation/infection persistante avec des pathogènes de type *Haemophilus influenzae* non typable, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* muqueux et non muqueux, *Burkholderia cepacia*

Toux et expectoration chronique

Anomalies radiologiques persistantes (ex. bronchectasies, atélectasies, infiltrats, distension)

Obstruction bronchique

Polypose nasale

Hippocratisme digital

*Anomalies gastro-intestinales et nutritionnelles*

Iléus méconial, syndrome d'obstruction intestinale distale, prolapsus rectal

Insuffisance pancréatique, pancréatite récidivante

Hépatopathie chronique : cirrhose biliaire focale ou cirrhose multilobulaire

Retard de croissance ; hypoprotéinémie et œdèmes ; complications des carences en vitamines lipo-solubles

*Syndromes de perte en sel : déshydratation sodée ; alcalose métabolique chronique*

*Anomalie urogénitale masculine avec azoospermie obstructive*

---

Tableau 1: Manifestations cliniques compatibles avec le diagnostic de mucoviscidose.

### 1.3. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose s'est considérablement améliorée ces dernières années, notamment grâce à la création en 2001 des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM), qui ont permis une meilleure organisation des réseaux de soins. Une surveillance régulière pluridisciplinaire en milieu spécialisé est indispensable de façon trimestrielle. Elle consiste en une surveillance des paramètres nutritionnels, respiratoires et de la microbiologie des sécrétions, permettant ainsi de dépister et traiter le plus précocement possible les éventuelles complications.

Le traitement est basé sur une kinésithérapie respiratoire précoce et systématique, l'aérosolthérapie en fonction des stades de la maladie, la prescription d'enzymes pancréatiques, la substitution vitaminique, un suivi diététique adapté, avec quelques fois la nécessité de compléments nutritionnels oraux<sup>5</sup>. La transplantation pulmonaire reste possible en dernier recours en cas d'insuffisance pulmonaire terminale.

Depuis la découverte du gène CFTR en 1989, la recherche a permis une meilleure compréhension de la structure et de la fonction de la protéine CFTR. Les études se sont ainsi consacrées à la recherche de traitements étiologiques visant à corriger l'anomalie génique ou moléculaire. Certaines mutations seraient à l'origine d'un défaut de repliement de la protéine CFTR sur elle-même, l'empêchant de s'intégrer à la membrane cellulaire. Dans d'autres cas, la protéine mutée dysfonctionne tout en étant bel et bien présente dans la membrane. On a alors cherché à développer des molécules qui interagiraient avec la protéine CFTR, pour lui permettre de s'intégrer dans la membrane (correcteurs), ou pour améliorer son fonctionnement lorsqu'elle est présente mais inactive (potentiateurs)<sup>5</sup>. En 2012 a été commercialisé le premier potentiateur *Ivacaftor* ; suivi en 2016 de l'*ORKAMBI*, une association de l'*Ivacaftor* et du *Lumacaftor* (un correcteur de la protéine CFTR) indiquée pour le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de plus de 12 ans et homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR. Cette décision repose sur les résultats de deux études internationales (TRAFFIC et TRANSPORT) qui ont montré une amélioration significative de la valeur théorique du VEMS à 24 semaines de traitement (différence avec placebo de 2,6% à 4,03%), ainsi qu'une probable réduction du nombre d'exacerbations bronchiques et une augmentation de l'indice de masse corporelle (résultats significatifs uniquement en analyse groupée)<sup>6</sup>.

Les essais cliniques en termes de thérapie génique sont quant à eux décevants, car les vecteurs utilisés (adénovirus, lentivirus) se sont révélés immunogènes. Pour pallier ces effets indésirables, des vecteurs de synthèse sont aujourd'hui en cours de recherche.

## 2. Mucoviscidose et fertilité féminine

La fertilité chez l'homme a largement été étudiée : 97% des hommes atteints de mucoviscidose ont une azoospermie obstructive liée à l'absence bilatérale congénitale des canaux déférents ou à une absence complète de l'épididyme ou des vésicules séminales. La protéine CFTR serait également impliquée dans la spermatogenèse, indépendamment de sa fonction dans le développement des canaux épithéliaux tels que les canaux déférents<sup>7</sup>.

Les causes d'infertilité chez les femmes atteintes de mucoviscidose restent quant à elles peu élucidées. La première hypothèse porte sur le mucus cervical, plus épais chez les patientes malades, qui créerait une barrière au passage des spermatozoïdes<sup>8</sup>. Cette différence de consistance de la glaire cervicale serait liée à une faible teneur en eau — en général moins de 80% d'eau, alors que le seuil critique essentiel à la migration des spermatozoïdes serait de l'ordre de 93 à 95 %. De plus, le profil des électrolytes présents dans le mucus de ces patientes ne serait pas cyclique. Contrairement aux patientes saines, on ne retrouve pas de pic de sodium en pré-ovulatoire, comme le montre l'étude de Kopito *et al.*<sup>9</sup> Ces études soulignent donc l'importance de la modification de la glaire cervicale dans le mécanisme de l'infertilité chez ces patientes et incitent à rechercher la mucoviscidose chez toute patiente présentant un mucus cervical épais.

Cependant, les auteurs Hodges *et al.*<sup>10</sup> n'attribuent qu'un rôle mineur à ce blocage cervical. Selon eux, il semblerait que le mécanisme soit plutôt lié à une anomalie de constitution des sécrétions utérines via le taux de bicarbonates, entraînant un mauvais transport du sperme dans l'appareil génital féminin.

D'autres études suggèrent l'implication du gène CFTR dans les tissus reproducteurs féminins, notamment au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'étude de Johannesson *et al.*<sup>11</sup> fait apparaître un retard pubertaire chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose, par comparaison avec les jeunes filles non atteintes, sans pour autant que cette différence soit liée au statut nutritionnel, ce qui suggère donc d'autres mécanismes. Il a ensuite été montré que le gène CFTR est exprimé dans l'aire antérieure de l'hypothalamus chez l'humain, elle-même impliquée dans la régulation de la puberté<sup>12</sup>. L'étude de Weyler *et al.*<sup>13</sup> rapporte quant à elle l'existence de neurones hypothalamiques, appelés GT1-7, exprimant le gène CFTR chez le rat et chez l'humain. Chez le rat, l'inactivation de CFTR est à l'origine d'une diminution de sécrétion, et non de synthèse de GnRH. L'hypothèse est que cette inactivation entraîne un défaut de relargage de vésicules contenant les neuropeptides GnRH. Pour approfondir davantage cette piste, d'autres études sont nécessaires, notamment sur le cerveau humain.

Il a également été observé des troubles du cycle avec anovulation chez la moitié des patientes atteintes, contrairement aux patientes non atteintes. Cette anovulation est associée à une augmentation de la testostérone, sans pour autant que les critères de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ne soient remplis<sup>14</sup>. Dans son étude, Chen *et al.*<sup>15</sup> montre sur le modèle murin que le gène CFTR est exprimé au niveau des cellules de la granulosa et que son expression serait étroitement liée à celle de l'aromatase. Il émet l'hypothèse qu'une altération du gène CFTR serait à l'origine du profil hormonal des patientes SOPK.

Enfin, l'étude de Schram *et al.*<sup>16</sup> s'intéresse à la réserve ovarienne chez les patientes atteintes de mucoviscidose. Elle met en évidence une diminution significative de l'AMH chez ces patientes, par comparaison avec le groupe contrôle, sans pour autant que l'on retrouve une corrélation avec le stade clinique de la maladie. Cependant, ces résultats sont à pondérer avec le fait que les taux d'AMH du groupe contrôle sont plus élevés que dans la population standard.

Ainsi, le mécanisme d'infertilité chez ces patientes reste imprécis mais plusieurs facteurs semblent entrer en jeu : cause centrale, anovulation, insuffisance ovarienne, causes cervicale et tubaire sont notamment évoquées, avec pour dénominateur commun le gène CFTR.

### 3. Mucoviscidose et grossesse

Il y a dix ans, la probabilité de grossesse chez les femmes atteintes de mucoviscidose était très faible, compte tenu de l'espérance de vie. L'arrivée des nouvelles thérapeutiques modulatrices du CFTR a bouleversé le pronostic et s'accompagne d'une augmentation régulière du nombre de grossesses (57 grossesses en France en 2016 contre 26 en 2006)<sup>1</sup>. C'est dans ce contexte que nous nous sommes donc intéressés à l'impact d'une grossesse sur la maladie et au pronostic obstétrical chez ces patientes.

La première grossesse a été décrite en 1960 et s'est compliquée d'une prématurité et d'un décès maternel six mois après l'accouchement<sup>17</sup>. Les études qui ont suivi rapportaient une diminution des fonctions respiratoires et une augmentation de la morbidité et de la mortalité maternelle<sup>18 19</sup>.

Grâce aux récents progrès thérapeutiques, les dernières études s'accordent sur le fait que la grossesse n'aggrave pas la mortalité maternelle<sup>20 21 22</sup>. En ce qui concerne l'impact sur les fonctions respiratoires, les études sont plus divergentes : d'après Macmullen *et al.*<sup>23</sup> et Gillet *et al.*<sup>24</sup>, il semble que la grossesse n'ait pas d'impact sur le VEMS, contrairement à Edenborough *et al.*<sup>25</sup> qui montrent une diminution de 13% du VEMS durant la grossesse. Quoiqu'il en soit, toutes ces études rapportent une augmentation du nombre d'hospitalisations et du recours à l'antibiothérapie intra-veineuse durant la grossesse<sup>26</sup>.

Cependant, lorsque la fonction respiratoire de la patiente est très altérée, une grossesse peut aggraver la maladie et engager le pronostic vital de la patiente. Il n'existe pas de consensus international en ce qui concerne le seuil de VEMS autorisant une grossesse, mais il semble qu'un VEMS en dessous de 50% implique un mauvais pronostic maternel et néonatal<sup>20 24</sup>. Les autres contre-indications à une grossesse sont un état de dénutrition sévère (IMC inférieur à 18 kg/m<sup>2</sup>), un diabète déséquilibré et une hypertension portale<sup>27 28</sup>.

Ainsi, comme pour toute maladie chronique, la grossesse doit être planifiée afin que les fonctions respiratoires et nutritionnelles soient optimisées et qu'une prise en charge multidisciplinaire soit organisée. Un conseil génétique est indispensable avant de débuter une grossesse. En l'absence de mutation chez le conjoint (séquençage complet du gène CFTR), il n'y a pas lieu de proposer un diagnostic anténatal. Lors de la consultation pré-conceptionnelle, les traitements tératogènes devront être remplacés (Tableau 2).

En ce qui concerne les modulateurs du CFTR, nous avons encore peu de recul sur leur impact au cours de la grossesse ou de l'allaitement. L'étude de Ladores *et al.*<sup>29</sup> rapporte le cas d'une patiente ayant été traitée par *Ivacaftor* jusqu'au 5<sup>ème</sup> mois de grossesse, découverte tardivement : la grossesse s'est bien

déroulée et l'enfant est né en bonne santé par voie basse<sup>29</sup>. Néanmoins, on suspecte son implication dans la survenue de cataractes chez les jeunes enfants<sup>30</sup> et le traitement est détecté dans le lait maternel<sup>31</sup>. Il convient donc d'éviter sa prescription durant la grossesse et l'allaitement.

Médicaments		Utilisation pendant la grossesse	Remarques
Classes	DCI		
Antibiotiques	Pénicilline, céphalosporines, azithromycine	Autorisés	
	Aminoglycosides (gentamicine, tobramycine)	Autorisés	Suivi des taux plasmatiques
	Inhalés: tobramycine, colistine, aztréonam	Autorisés	Absorption systémique basse
	Vancomycine	Avec prudence	Peu de données
	Quinolones	Proscrits	Dyscrasie cartilagineuse
	Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Proscrits	Risque de malformations neurologiques et ictère du nouveau-né
	Tétracyclines	Proscrits	Anomalies de l'ostéogenèse et hypoplasie dentaire
	Carbapénèmes	Proscrits	Toxicité fœtale (études animales)
Antidiabétiques	Insuline	Traitement de choix	
	Sulfonylurées	A éviter	Risque d'hypoglycémie néonatale
	Thiazolidinediones (par exemple: pioglitazone)	Proscrits	Toxicité fœtale (études animales)
Autres	Substitution enzymes pancréatiques	Autorisée	
	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Autorisés	
	Vitamines liposolubles (A,D,E,K)	Autorisées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• A dose prophylactique</li> <li>• Vitamine A &lt; 10 000 IU/jour (risque de malformations neurologiques si surdosage)</li> </ul>

Tableau 2 : Traitements utilisés dans la mucoviscidose et leurs impacts sur la grossesse, d'après Daccord et al.<sup>32</sup> (les thiazolidinediones ne sont plus commercialisées en France depuis 2010).

En préconceptionnel, il est indispensable de dépister un diabète de mucoviscidose. Ce type de diabète, propre à la mucoviscidose, est dû à une fibrose du pancréas qui provoque la destruction totale des îlots de Langerhans — les cellules bêta et alpha. Sa présence hors grossesse constitue un facteur de risque de dégradation respiratoire et de dénutrition sévère<sup>33</sup>. Selon Reynaud *et al.*<sup>34</sup>, la présence d'un diabète préexistant n'influence pas l'état respiratoire et nutritionnel lors d'une grossesse. Ils observent cependant une augmentation du taux de césariennes chez ces patientes<sup>34</sup>. Lors de la grossesse, on rapporte une diminution de sensibilité et de sécrétion de l'insuline, et une augmentation de la production hépatique de glucose chez les patientes mucoviscidoses. Ces patientes seraient donc plus prédisposées à développer un diabète gestationnel<sup>35</sup>. De fait, il est recommandé de réaliser un test d'hyperglycémie provoquée orale à 20 SA et 28 SA, et la glycémie à jeun doit également être vérifiée à chaque visite<sup>36</sup>.

Un suivi nutritionnel doit également être organisé tout au long de la grossesse. En effet, la prise de poids durant la grossesse représente un vrai « challenge », d'autant plus que la grossesse augmente fortement les dépenses caloriques et énergétiques, et que certains symptômes comme le reflux gastro-œsophagien et les nausées rendent difficile la supplémentation vitaminique orale. Ce suivi est primordial car la dénutrition a une incidence sur les risques de prématurité et sur le poids de naissance du nouveau-né<sup>24</sup>. En effet, l'ensemble des études rapporte un taux plus élevé de prématurité et un poids de naissance plus faible par rapport à la population générale, la différence étant d'autant plus importante que la fonction respiratoire est altérée et l'IMC bas<sup>25 37</sup>. Cependant, il ne semble pas y avoir d'augmentation significative de la mortalité périnatale, du risque de retard de croissance intra-utérin ou de pré-éclampsie. Le taux de césariennes, quant à lui, diverge selon les études et varie en fonction des habitudes des équipes<sup>26 38</sup>. Le recours à la césarienne ou aux extractions instrumentales peut s'envisager si l'état de la patiente ne permet pas les efforts expulsifs. La voie basse semble tout de même à privilégier. La dégradation de l'état respiratoire peut constituer une indication de déclenchement avant terme, en considérant toujours la balance bénéfique/ risques induits par la prématurité. A ce jour, peu d'études précisent les complications et la prise en charge obstétricale, et ce constat a d'autant plus motivé nos travaux.

Les causes d'infertilité chez les patientes atteintes de mucoviscidose restent encore incertaines. L'hypothèse initiale qui porte sur une modification de la glaire cervicale est remise en cause par d'autres pistes de recherches, mais peu d'études ont évalué ces possibilités. L'objectif de notre étude est donc de démontrer que l'infertilité chez ces patientes est multifactorielle et qu'une meilleure compréhension de cette diversité permettrait une meilleure prise en charge en PMA.

Nous nous intéresserons également au déroulement de ces grossesses, qui présentent un risque à la fois pour le fœtus et pour la mère, et requièrent un suivi multidisciplinaire étroit.

L'organisation en centres de référence, largement impliqués dans la prise en charge et les avancées thérapeutiques de la mucoviscidose, permettent une extraction facilitée des données.

## 4. Matériels et méthodes

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique, dans un premier temps analytique de type cas-témoins, puis dans un deuxième temps descriptive transversale. La période d'inclusion est définie entre le 1er janvier 2002 et le 30 avril 2019. Les centres participants sont le Centre Hospitalo-Universitaire de Nice et les Hospices Civils de Lyon.

L'étude est divisée en deux parties : une première partie « cas-témoins », dont l'objectif est d'étudier les paramètres de la fertilité chez les patientes atteintes de mucoviscidose par comparaison avec les patientes non atteintes, et une deuxième partie qui s'intéresse au déroulement des grossesses chez les patientes atteintes de mucoviscidoses, que la grossesse soit spontanée ou obtenue après PMA.

Une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été obtenue le 15/02/2019 (sous la référence R04-001 et MR 1415150219).

### 4.1. Etude cas-témoins

#### 4.1.1. Populations

Les malades sont des patientes de 18 à 42 ans suivies par les CRCMs de Nice et de Lyon Sud et atteintes de mucoviscidose génétiquement prouvée, quelle que soit la mutation, et suivies en parallèle dans un centre de PMA à Nice ou Lyon. Sont exclues les patientes avec des données manquantes et celles pour lesquelles une grossesse spontanée est survenue en cours de prise en charge en PMA.

Les caractéristiques de la population recueillies sont l'âge, le poids, l'IMC, les antécédents de grossesse (spontanée ou par PMA), le génotype, la prise d'un traitement correcteur de la protéine CFTR, les antécédents de chirurgie pulmonaire, greffe pulmonaire, le VEMS, la préexistence d'un diabète ou d'une insuffisance pancréatique exocrine et la présence d'une colonisation à *Pseudomonas aeruginosa*.

Les témoins ont été recrutés aléatoirement parmi les patientes âgées de 18 à 42 ans suivies dans le centre de PMA de Nice non atteintes de mucoviscidose. Elles ont été appariées aux patientes malades en fonction de leur âge au moment de leur prise en charge en PMA (bilan d'infertilité J2-J4). Les caractéristiques recueillies sont l'âge, le poids, l'IMC et les antécédents de grossesse (spontanée ou par PMA).

## 4.1.2. Critères de jugement

### 4.1.2.1. Critère de jugement principal

Pour les malades et les témoins, nous avons recueilli la ou les cause(s) d'infertilité ayant conduit à une prise en charge en PMA qui constitue(nt) notre critère de jugement principal. Il peut s'agir d'une dysovulation, d'une cause tubaire, cervicale, utérine, masculine, idiopathique ou mixte.

Les causes tubaires sont définies par l'absence ou l'obstruction d'une ou des deux trompes, objectivées par hystérosalpingographie ou par cœlioscopie.

Les causes cervicales sont définies par un test post-coïtal négatif, caractérisé par l'absence de spermatozoïdes dans la glaire. Ce test doit être réalisé juste avant l'ovulation, et 9 à 14 heures après le rapport<sup>39</sup>.

Les causes dysovulatoires sont spécifiées selon la classification WHO<sup>40</sup> en type I (origine centrale), type IIa (dysovulation eugonadotrope idiopathique), type II b (syndrome des ovaires polykystiques), type III (insuffisance ovarienne) (Tableau 3).

	<b>OMS I</b>	<b>OMS IIa</b>	<b>OMS IIb</b>	<b>OMS III</b>
<b>Origine</b>	Centrale	Idiopathique	SOPK	IOP
<b>FSH/LH</b>	Bas	FSH>LH	LH>FSH	Elevés
<b>Estrogènes</b>	Bas	N	N	Bas
<b>Androgènes</b>	Normaux	N	Elevés	N
<b>Echographie</b>	Normale	Normale	Polykystiques	Pauci-folliculaire

*Tableau 3: Classification WHO des dysovulations.*

Les causes utérines peuvent être une malformation (de type cloison utérine, utérus unicorne, pseudo-unicorne, utérus hypoplasique en T) ou bien une endométriose, quels que soient l'atteinte et le stade.

Toute anomalie du spermogramme et du spermocytogramme pouvant être à l'origine d'une infertilité constituent les étiologies masculines.

Les causes mixtes sont définies par la présence d'au moins deux types de facteurs d'infertilité.

#### 4.1.2.2. Critères de jugement secondaires

Les paramètres de fertilité tels que le compte des follicules antraux (CFA), la FSH, l'hystérosalpingographie, le test de Hühner, la régularité des cycles ainsi que l'âge de la ménarche sont détaillés.

L'analyse de l'AMH n'a pas pu être réalisée car les kits de dosage sont différents entre les différents centres. Le CFA et la FSH (en UI/L) sont réalisés entre le deuxième et le quatrième jour du cycle ; l'hystérosalpingographie vers le dixième jour du cycle. Le compte des follicules antraux est réalisé par sonde endo-vaginale en comptabilisant tous les follicules de 2 à 10 mm de diamètre.

En plus de recueillir les données quantitatives de ces paramètres, nous regroupons des données qualitatives pour le CFA et la FSH, afin d'avoir un meilleur reflet de la réserve ovarienne dans nos deux populations. En effet, la constitution en sous-classes nous semble plus représentative de la réalité qu'une moyenne générale. Nous distinguons ainsi les patientes avec un CFA inférieur à 5 des patientes avec un CFA supérieur ou égal à 5 ; de même avec les patientes ayant une FSH inférieure ou égale à 2, comprise entre 2 et 10, ou supérieure ou égale à 10. Nous avons défini le seuil du CFA selon les critères de Poséidon<sup>41</sup> qui regroupent les facteurs prédictifs de mauvaise répondeuse. Quant au seuil de FSH, il n'y a pas de consensus précis, mais différentes études ont montré qu'une FSH au-dessus de 10 était prédictive de mauvaise réponse et donc corrélée à une diminution des taux de grossesse<sup>42 43</sup>.

Nous nous sommes également intéressés au type de prise en charge en PMA : induction simple, IAC, FIV ou ICSI, IAD ou FIV avec dons d'ovocytes, ainsi qu'aux issues de grossesse, qu'elles soient débutantes (bêtaHCG positifs quelle que soit l'issue) ou cliniques (visualisation d'un sac gestationnel intra-utérin).

#### 4.1.2.3. Les données

L'extraction des données a pu être réalisée grâce au logiciel *Medifirst*, commun à Nice et Lyon. Les données ont été anonymisées avant de les assembler sous forme de tableau *Excel*.

Le critère d'évaluation principal correspond aux causes d'infertilité des patientes. Ces causes sont décrites pour la population totale, les résultats sont présentés sous formes de moyennes et d'écart-types pour les variables quantitatives, et médianes et intervalles interquartiles pour les autres variables.

En premier lieu, nous analysons de manière descriptive la population générale, puis nous étudions chaque groupe séparément : les cas et les témoins. Nous comparons ensuite les variables entre les cas et les témoins à l'aide du test de Student (ou à défaut le test non paramétrique de Mann-Whitney) ou du test de Chi-deux (ou à défaut le test de Fisher) selon la nature des variables considérées.

Le risque d'erreur de première espèce est fixé à 5%.

## 4.2. Etude descriptive transversale

### 4.2.1. Population

La population est constituée des patientes suivies par les CRCMs de Nice et de Lyon Sud et atteintes de mucoviscidose génétiquement prouvée, quelle que soit la mutation, ayant eu au moins une grossesse, évolutive ou non (fausse couche spontanée comprise, IVG et grossesse extra-utérine non comprises). Les patientes dont la grossesse a eu lieu avant le 1er janvier 2002 ne sont pas incluses, les logiciels ne permettant pas de recueillir de données avant cette date-là. Les patientes dont le diagnostic de mucoviscidose a été fait après leur grossesse ou dont les données sont manquantes sont exclues.

Pour cette population, les caractéristiques recueillies sont identiques à la population de l'étude cas-témoins.

### 4.2.2. Critères de jugement primaires

#### 4.2.2.1. *Impact de la grossesse sur la maladie*

Tout d'abord, nous avons étudié l'état respiratoire au cours de la grossesse. Le premier paramètre évaluant la fonction respiratoire est le Volume Expiré Maximal en une Seconde (VEMS) exprimé en pourcentage de la valeur théorique, qui a été recueilli au début de la grossesse, au sixième mois de grossesse puis en post partum (6 mois à 1 an après l'accouchement). Le nombre de cures d'antibiotiques intraveineux et le nombre d'hospitalisations sont également un bon reflet de l'état pulmonaire.

Ensuite, la prise de poids totale (c'est-à-dire à la fin de grossesse) révèle l'état nutritionnel.

#### 4.2.2.2. *Impact de la maladie sur la grossesse*

En ce qui concerne les complications obstétricales, nous nous sommes intéressés au nombre d'hospitalisations pour menace d'accouchement prématuré, à la survenue d'une rupture prématurée des membranes, d'un diabète gestationnel, d'une fausse couche spontanée précoce ou tardive, d'une naissance prématurée (induite ou non), d'une pré-éclampsie, d'une césarienne, d'une extraction instrumentale et au poids de naissance du nouveau-né rapporté à l'âge gestationnel. Le type d'allaitement (maternel ou artificiel) est également précisé.

#### 4.2.3. Les données

L'extraction des données a pu être réalisée grâce au logiciel *Clinicom*, au dossier papier *Audipog* à Nice et au logiciel *Easily* à Lyon. Les données ont été anonymisées avant de les assembler sous forme de tableau *Excel*.

Les caractéristiques des patientes ont été exprimées selon leur nature sous forme de moyenne et écart type ou d'effectifs et pourcentages, et ont été comparées selon les variables d'intérêt, à l'aide de tests paramétriques et non paramétriques. Pour les variables catégoriques, nous avons effectué le test paramétrique du Chi-deux, et à défaut le test non paramétrique de Fisher. Pour les variables continues, le test paramétrique de Student avec une éventuelle correction de Welch, et à défaut le test non paramétrique de Wilcoxon.

## 5. Résultats

### 5.1. Diagramme de flux

Sur 181 femmes suivies au CRCM de Lyon Sud et 36 Femmes suivies au CRCM de Nice : 34 patientes sont suivies en PMA à Nice et Lyon. Parmi ces patientes, 17 sont incluses dans l'étude cas-témoins, 16 sont exclues à cause de données manquantes et 1 patiente en raison d'une grossesse spontanée en cours de prise en charge en PMA.

Parmi les 58 patientes ayant eu au moins une grossesse, 5 patientes ne sont pas retenues car les grossesses ont eu lieu avant 2002 (le logiciel ne permettant pas d'étudier au-delà de cette date). 3 patientes sont exclues car le diagnostic de mucoviscidose a été réalisé après les grossesses et enfin 6 patientes sont exclues pour données manquantes. Les causes sont multiples : déménagement en cours de grossesse, accouchement en périphérie (Figure 1).

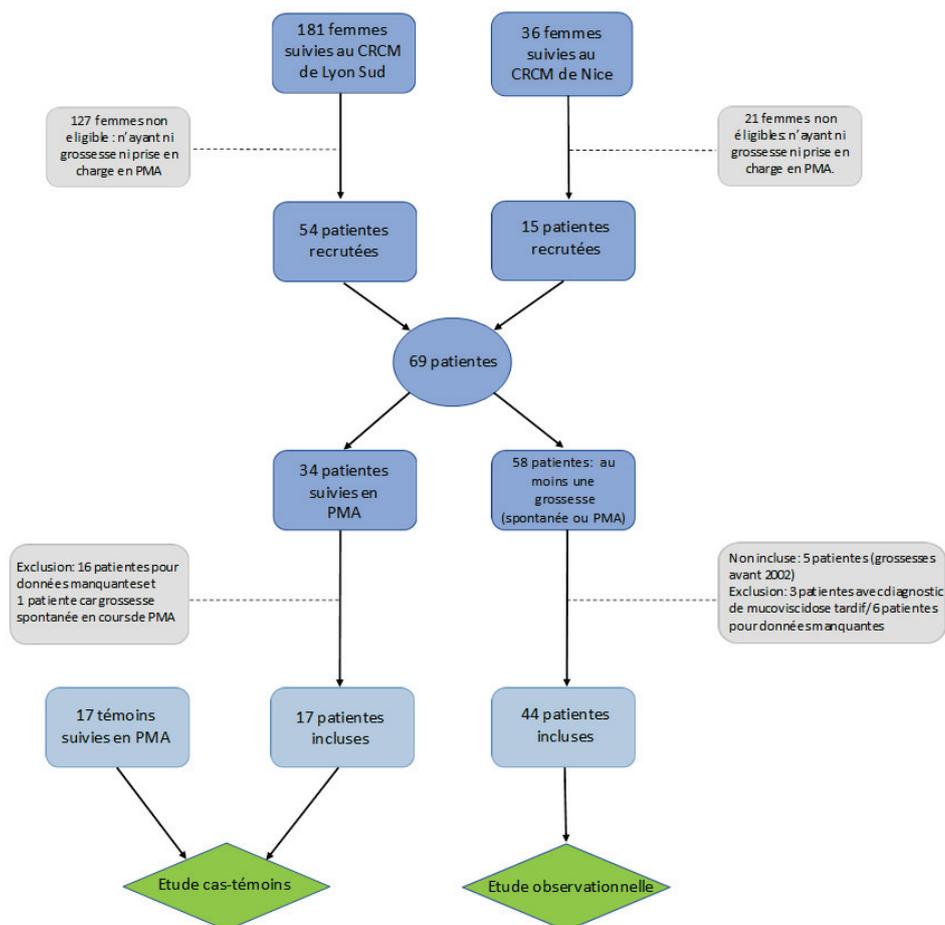


Figure 1: Diagramme de flux.

## 5.2. Description des populations

Pour ce qui est de l'étude cas-témoins, le critère d'appariement étant l'âge, l'âge moyen est identique entre les 2 populations. Le poids moyen est significativement plus bas dans la population mucoviscidose (52,7 contre 62kg ;  $p=0.0025$ ) (Tableau 4).

	<b>Mucoviscidoses</b> <b>n=17</b>	<b>Témoins</b> <b>n=17</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Age (années)</b>	29.3 (sd=4.2)	29.3 (sd=4.2)	1
<b>Poids (kg)</b>	52.7 (sd=5.9)	62 (sd=9.9)	0.0025
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20.3 (sd=1.8)	23.8 (sd=3.1)	3e-04

*Tableau 4 : Caractéristiques des populations mucoviscidoses et témoins suivies en PMA.*

Pour ce qui est de l'étude descriptive transversale, les caractéristiques de la population mucoviscidose sont décrites dans le tableau 5. L'âge moyen est de 27,9 ans, le poids moyen de 53,4 kg, et le VEMS moyen de 66,6 %. 31,8% des patientes présentent un diabète de mucoviscidose, 5 patientes ont déjà subi une chirurgie pulmonaire (2 lobectomies, un drainage de pneumothorax, une décortication pulmonaire pour abcès, une embolisation des artères bronchiques). Il n'y a aucun cas de transplantation pulmonaire avant grossesse. Et seule 31,8% des patientes sont homozygotes pour la mutation DeltaF508 (Tableau 5).

Effectifs (%) ou Moyenne (Sd)	
n=44	
Age (années)	27.9 (sd=4.7)
Poids (kg)	53.4 (sd=7)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20.6 (sd=2.3)
VEMS (%)	66.6 (sd=22.1)
Diabète préexistant	14 (31.8%)
Chirurgie pulmonaire	5 (11.4%)
Insuffisance exocrine	35 (79.5%)
Colonisation P.Aeruginosa	32 (72.7%)
DF508 homozygote	14 (31.8%)

Tableau 5 : Description de la population mucoviscidose totale.

Il n'y a pas de différence significative entre la population mucoviscidose suivie en PMA et celle non suivie en PMA (Tableau 6).

	Pas de suivi en PMA n=27	Suivi en PMA n=17	Valeur p
Age (années)	27.1 (sd=4.6)	29.2 (sd=4.6)	0.155
Poids (kg)	53.9 (sd=7.7)	52.7 (sd=5.9)	0.5689
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	20.7 (sd=2.6)	20.3 (sd=1.8)	0.5709
VEMS (%)	68.5 (sd=24.3)	63.2 (sd=18)	0.4581
Diabète préexistant	6 (22.2%)	8 (47.1%)	0.1646
Chirurgie pulmonaire	1 (3.7%)	4 (23.5%)	0.0649
Insuffisance exocrine	21 (77.8%)	14 (82.4%)	1
Colonisation P. Aeruginosa	17 (63%)	15 (88.2%)	0.0897
DF508 homozygote	6 (22.2%)	8 (47.1%)	0.1646

Tableau 6 : Comparaison des caractéristiques de la population mucoviscidose suivie en PMA contre non suivie.

Il n'y a pas non plus de différence significative entre le groupe « homozygotes pour la mutation DF508 » et le groupe « autres mutations ».

	<b>Homozygote</b> <b>n=14</b>	<b>Non Homozygote</b> <b>n=30</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Age (années)</b>	26.6 (sd=3.8)	28.5 (sd=5)	0.1972
<b>Poids (kg)</b>	52.5 (sd=5.6)	53.9 (sd=7.6)	0.5403
<b>IMC (kg/m2)</b>	20.2 (sd=2)	20.7 (sd=2.5)	0.5061
<b>VEMS (%)</b>	57.1 (sd=21.9)	71.1 (sd=21.1)	0.0137
<b>Diabète préexistant</b>	7 (50%)	7 (23.3%)	0.1552
<b>Insuffisance pancréatique exocrine</b>	14 (100%)	21 (70%)	0.0396
<b>Colonisation à Pseudomonas Aeruginosa</b>	14 (100%)	18 (60%)	0.0084

Tableau 7: Comparaison des caractéristiques de la population mucoviscidose homozygote contre non homozygote pour la mutation DF508.

## 5.3. Etude cas-témoins

### 5.3.1. Causes d'infertilité

Chez les patientes mucoviscidoses, l'infertilité semble être principalement d'origine cervicale (90%) suivie en deuxième position des anomalies du bilan masculin (47,1%). Même si l'ensemble des résultats n'est pas statistiquement significatif, il y a plus de patientes mucoviscidoses présentant une anomalie cervicale que de témoins (9 patientes contre 1 patiente,  $p=1$ ). Pour la population témoin, nous avons le résultat du test de Hühner pour une seule patiente, les autres témoins n'ont donc pas pu être pris en compte dans le calcul. On observe également plus de dysovulations idiopathiques et d'insuffisances ovariennes dans le groupe mucoviscidose par rapport aux témoins, mais ceci est à considérer avec prudence, étant donné les résultats non significatifs et le très faible effectif (2 et 4 patientes respectivement contre aucune patiente). Les pathologies utérines et SOPK semblent moins fréquentes dans le groupe mucoviscidose, mais de manière non significative. Enfin, il n'y a pas de différence en ce qui concerne l'infertilité d'origine tubaire (Tableau 8).

	Mucoviscidoses n=17	Témoins n=17	Valeur p
<b>Cause tubaire</b>	4 (23.5%)	4 (25%)	1
<b>Cause cervicale</b>	9 *(90%)	1* *(100%)	1
<b>Dysovulation I</b>	0 (0%)	1 (5.9%)	1
<b>Dysovulation IIa</b>	2 (11.8%)	0 (0%)	0.4848
<b>Dysovulation IIb</b>	3 (17.6%)	6 (35.3%)	0.4384
<b>Dysovulation III</b>	4 (23.5%)	0 (0%)	0.1026
<b>Pathologie utérine</b>	2 (11.8%)	4 (23.5%)	0.6562
<b>Etiologie masculine</b>	8 (47.1%)	10 (58.8%)	0.7312
<b>Idiopathique</b>	1 (5.9%)	1 (5.9%)	1
<b>Mixte</b>	9 (52.9%)	7 (41.2%)	0.7312

Tableau 8 : Causes d'infertilité chez les patientes mucoviscidoses contre témoins. \* : résultats pour 10 patientes car 7 données manquantes. \*\* : résultats pour 1 patiente car 16 données manquantes.

### 5.3.2. Paramètres de fertilité

Le CFA moyen est significativement inférieur dans le groupe mucoviscidose (19,5 contre 27,1,  $p=0,0387$ ). Mais lorsque l'on étudie le CFA en sous-classes, il ne semble pas y avoir de différence entre les 2 groupes (CFA $\geq$ 5 pour 93,3% des patientes mucoviscidoses contre 100%,  $p=0,4688$ ).

L'âge de la ménarche semble plus tardif pour les patientes mucoviscidoses mais les résultats ne sont pas significatifs (13,8 contre 10,4 ans  $p=0,1389$ ).

Il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne l'état tubaire, la FSH moyenne et la durée des cycles (Tableau 9).

	Mucoviscidoses n=17	Témoins n=17	Valeur p
Age (années)	29.3 (sd=4.2)	29.3 (sd=4.2)	1
CFA	19.5 (sd=10.8)	27.1 (sd=11.7)	0.0387
FSH (UI/L)	6.3 (sd=2.2)	6.4 (sd=2)	0.6619
LH (UI/L)	5.8 (sd=2.5)	6.6 (sd=4.9)	0.9499
E2 (pg/ml)	44.9 (sd=13.9)	45.1 (sd=20.2)	0.7532
Age de la ménarche (années)	13.8 (sd=1.5)	10.4 (sd=6.1)	0.1389
CFA Classe < 5	1 (6.7%)	0 (0%)	0.4688
CFA Classe ≥ 5	14 (93.3%)	17 (100%)	0.4688
FSH Classe [2-10[ (UI/L)	13 (92.9%)	16 (94.1%)	0.7075
FSH Classe < 2 (UI/L)	0 (0%)	1 (5.9%)	0.7075
FSH Classe > 10 (UI/L)	1 (7.1%)	0 (0%)	0.7075
Etat Tubaire Altéré	3 (23.1%)	4 (25%)	1
Etat Tubaire Normal	10 (76.9%)	12 (75%)	1
Ménarche < 15 ans	10 (76.9%)	4 (80%)	1
Ménarche ≥ 15 ans	3 (23.1%)	1 (20%)	1
Cycles < 25 jours	0 (0%)	1 (5.9%)	0.4646
Cycles > 35 jours	4 (23.5%)	6 (35.3%)	0.4646
Cycles 25-35 jours	13 (76.5%)	10 (58.8%)	0.4646

Tableau 9 : Comparaison des paramètres de fertilité entre la population mucoviscidose et les témoins. Utilisation de l'écart type (déviation standard : sd) pour les données continues (le risque d'erreur de première espèce est également fixé à 5%). Données manquantes dans le groupe mucoviscidose : pour le CFA : 2, pour la FSH : 3, pour la LH et l'E2 :4, pour l'état tubaire : 4, pour l'âge de la ménarche : 4. Données manquantes dans le groupe témoin : pour l'état tubaire : 1, pour l'âge de la ménarche : 13.

### 5.3.3. Type de prise en charge en PMA et issues de grossesse

En ce qui concerne le type de prise en charge en PMA, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Quant aux issues de grossesse, les résultats ne montrent pas de différence significative (32.2% de grossesses cliniques dans le groupe mucoviscidose contre 24%,  $p=0,4636$ ) (Tableau 10).

	Mucoviscidoses n=60	Témoins n=50	Valeur p
<b>FIV/ICSI</b>	16 (26.7%)	22 (44%)	0.2526
<b>IAC</b>	26 (43.3%)	15 (30%)	0.2526
<b>IS</b>	3 (5%)	3 (6%)	0.2526
<b>TEC</b>	15 (25%)	10 (20%)	0.2526
<b>HSO</b>	2 (3.3%)	4 (8%)	0.408
<b>Grossesse débutante</b>	23 (39%) *	15 (30%)	0.436
<b>Grossesse clinique</b>	19 (32.2%) *	12 (24%)	0.4636
<b>Grossesse non évolutive</b>	6 (10.2%) *	2 (4%)	0.2845

*Tableau 10 : Comparaison des prises en charge en PMA et issues. L'item grossesse non évolutive regroupe : les fausses couches précoces, tardives, grossesse arrêtée et grossesse extra-utérine. \* : 1 donnée manquante pour l'issue de grossesse dans le groupe mucoviscidose.*

Chez les patientes mucoviscidoses, la FIV semble avoir un meilleur taux de grossesse débutante mais les résultats restent non significatifs (43,5% des grossesses sont des prises en charge en FIV et 62,5% des prises en charge en FIV aboutissent à une grossesse débutante;  $p=0,0647$ ) (Tableau 11).

Chez les témoins, il n'y a pas de différence significative entre les différents types de prise en charge (Tableau 12).

		Pas de grossesse débutante n=36	Grossesse débutante n=23	Valeur p
Analyse en colonne	FIV/ICSI	6 (16.7%)	10 (43.5%)	0.0647
	IAC	19 (52.8%)	7 (30.4%)	0.0647
	IS	3 (8.3%)	0 (0%)	0.0647
	TEC	8 (22.2%)	6 (26.1%)	0.0647
Analyse en ligne	FIV/ICSI n=16	6 (37.5%)	10 (62.5%)	0.0647
	IAC n=26	19 (73.1%)	7 (26.9%)	0.0647
	IS n=3	3 (100%)	0 (0%)	0.0647
	TEC n=14	8 (57.1%)	6 (42.9%)	0.0647

Tableau 11 : Analyse en ligne et en colonne du taux de grossesse débutante dans la population mucoviscidose en fonction du type de prise en PMA.

		Pas de grossesse débutante n=35	Grossesse débutante n=15	Valeur p
Analyse en colonne	FIV/ICSI	16 (45.7%)	6 (40%)	0.1271
	IAC	12 (34.3%)	3 (20%)	0.1271
	IS	3 (8.6%)	0 (0%)	0.1271
	TEC	4 (11.4%)	6 (40%)	0.1271
Analyse en ligne	FIV/ICSI n=22	16 (72.7%)	6 (27.3%)	0.1271
	IAC n=15	12 (80%)	3 (20%)	0.1271
	IS n=3	3 (100%)	0 (0%)	0.1271
	TEC n=10	4 (40%)	6 (60%)	0.1271

Tableau 12 : Analyse en colonne et en ligne du taux de grossesse débutante dans le groupe témoin en fonction du type de prise en charge en PMA.

Nous comparons ensuite le type de prise en charge en PMA en cas de grossesses débutantes entre les groupes mucoviscidose et témoins. Il y a plus d'inséminations ayant abouti à une grossesse débutante dans le groupe mucoviscidose que dans le groupe témoin, mais ceci reste une tendance non significative (52,8% d'inséminations dans le groupe mucoviscidose contre 34,3% dans le groupe témoin,  $p=0,0572$ ) (Tableau 13).

	<b>Mucoviscidoses</b> <b>n=36</b>	<b>Témoins</b> <b>n=35</b>	<b>Valeur p</b>
<b>FIV/ICSI</b>	6 (16.7%)	16 (45.7%)	0.0572
<b>IAC</b>	19 (52.8%)	12 (34.3%)	0.0572
<b>IS</b>	3 (8.3%)	3 (8.6%)	0.0572
<b>TEC</b>	8 (22.2%)	4 (11.4%)	0.0572

*Tableau 13 : Comparaison du type de prise en charge ayant abouti à une grossesse débutante entre les deux groupes.*

En termes de grossesse clinique, on ne retrouve pas de différence significative entre les différentes techniques de PMA dans le groupe mucoviscidose, et également dans le groupe témoin (Tableaux 14 et 15).

		Pas de grossesse Clinique n=40	Grossesse Clinique n=19	Valeur p
Analyse en colonne	FIV/ICSI	9 (22.5%)	7 (36.8%)	0.4729
	IAC	19 (47.5%)	7 (36.8%)	0.4729
	IS	3 (7.5%)	0 (0%)	0.4729
	TEC	9 (22.5%)	5 (26.3%)	0.4729
Analyse en ligne	FIV/ICSI n=16	9 (56.2%)	7 (43.8%)	0.4729
	IAC n=26	19 (73.1%)	7 (26.9%)	0.4729
	IS n=3	3 (100%)	0 (0%)	0.4729
	TEC n=14	9 (64.3%)	5 (35.7%)	0.4729

Tableau 14 : Analyse en colonne et en ligne du taux de grossesse clinique dans le groupe mucoviscidose en fonction du type de prise en charge en PMA.

		Pas de grossesse Clinique n=38	Grossesse Clinique n=12	Valeur p
Analyse en colonne	FIV/ICSI	16 (42.1%)	6 (50%)	0.3868
	IAC	13 (34.2%)	2 (16.7%)	0.3868
	IS	3 (7.9%)	0 (0%)	0.3868
	TEC	6 (15.8%)	4 (33.3%)	0.3868
Analyse en ligne	FIV/ICSI n=22	16 (72.7%)	6 (27.3%)	0.3868
	IAC n=15	13 (86.7%)	2 (13.3%)	0.3868
	IS n=3	3 (100%)	0 (0%)	0.3868
	TEC n=10	6 (60%)	4 (40%)	0.3868

Tableau 15 : Analyse en colonne et en ligne du taux de grossesse clinique dans le groupe témoin en fonction du type de prise en charge en PMA.

Lorsque l'on s'intéresse aux différentes techniques de PMA ayant abouti à une grossesse clinique, on ne retrouve pas de différence significative entre les groupes mucoviscidoses et témoins : 47,5% des grossesses proviennent d'une insémination artificielle chez les patientes mucoviscidoses contre 34,2% chez les témoins,  $p=0,3003$  (Tableau 16).

	Mucoviscidoses n=40	Témoins n=38	Valeur p
FIV/ICSI	9 (22.5%)	16 (42.1%)	0.3003
IAC	19 (47.5%)	13 (34.2%)	0.3003
IS	3 (7.5%)	3 (7.9%)	0.3003
TEC	9 (22.5%)	6 (15.8%)	0.3003

Tableau 16 : Comparaison du type de prise en charge ayant abouti à une grossesse clinique entre les deux groupes.

Il n'y a pas de différence significative pour ce qui est du nombre moyen de tentatives avant grossesse clinique entre les deux groupes (2,3 tentatives en moyenne contre 1,9 tentatives,  $p=0,8564$ ). Cependant, il semble y avoir plus de patientes mucoviscidoses enceintes dès la première tentative comparativement aux témoins, mais les résultats ne sont pas significatifs (69,2% contre 30,8%,  $p=0,0916$ ) (Tableau 17).

	Mucoviscidoses	Témoins	Valeur p
Nombre tentatives avant grossesse clinique	2.3 (sd=1.9)	1.9 (sd=1.2)	0.8564
1 tentative (n=13)	9 (69.2%)	4 (30.8%)	0.0916
2 tentatives (n=6)	1 (16.7%)	5 (83.3%)	0.0916
3 tentatives (n=1)	1 (100%)	0 (0%)	0.0916
4 tentatives et plus (n=5)	4 (80%)	1 (20%)	0.0916

Tableau 17 : Comparaison du nombre de tentatives avant grossesse clinique entre les deux groupes (analyse en ligne).

### 5.3.4. Fertilité et génétique

Nous avons étudié l'impact du type de mutations génétiques sur les paramètres de fertilité. Les cycles sont significativement plus longs dans le groupe « homozygote » (50% de cycles longs dans le groupe « homozygote » contre 0% dans le groupe « autres mutations »,  $p=0,0294$ ). Il n'y a pas de différence significative en ce qui concerne le CFA, l'état tubaire, la FSH et l'âge de la ménarche (Tableau 18).

	Autres mutations n=9	Homozygotes DF508 n=8	Valeur p
CFA	21.6 (sd=14.1) <i>dm=1</i>	17 (sd=5.4) <i>dm=1</i>	0.4111
FSH (UI/L)	7.1 (sd=2.5) <i>dm=3</i>	5.7 (sd=1.8)	0.2267
Etat tubaire altéré	2 (33.3%) <i>dm=3</i>	1 (14.3%) <i>dm=1</i>	0.5594
Cycles longs	0 (0%)	4 (50%)	0.0294
Age de la ménarche (ans)	13.2 (sd=1.9) <i>dm=3</i>	14.4 (sd=0.8) <i>dm=1</i>	0.1608

Tableau 18 : Impact de la génétique sur la fertilité. Dm= données manquantes.

## 5.4. Etude descriptive

### 5.4.1. Analyse de l'ensemble des grossesses

Le VEMS moyen au 6<sup>ème</sup> mois est de 65,5%. 55,8% des patientes ont reçu au moins une cure d'antibiothérapie IV. 28,8% des patientes ont été hospitalisées dans un service de grossesse pathologique. 24% des patientes présentent un diabète gestationnel. Le diagnostic de diabète gestationnel est défini selon les recommandations du CNGOF de 2010 (glycémie à jeun supérieure ou égale à 0,92g/L au premier trimestre ou test d'hyperglycémie provoquée orale positive selon les seuils suivants : 0,92g/L à 0h, 1,80 g/L à 1h et 1,53g/L à 2h)<sup>44</sup>. La prise de poids à la fin de la grossesse est en moyenne de 8,1kg : une patiente a perdu 11kg (grossesse qui s'est compliquée d'une hospitalisation en réanimation) et la prise de poids maximale est de 18,5kg pour un écart type de 5,8. 36,5% des patientes ont accouché avant 37 semaines d'aménorrhée. 12% des patientes ont été déclenchées dont

les trois quarts pour décompensation de la maladie. Le taux de césarienne est de 40% et le poids de naissance moyen de 2770,5g pour un terme moyen à 37,3SA (Tableau 19).

	Effectifs (%) ou Moyenne (Sd)	Dm (nombre)
	n=55	
VEMS (%) au 6ème mois	65.5 (sd=21.5)	7
Cure antibiothérapie IV	29 (55.8%)	3
Cure antibiothérapie par voie orale	21 (40.4%)	3
Hospitalisation en pneumologie	15 (30%)	5
Hospitalisation en grossesse pathologique	15 (28.8%)	3
Hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré	7 (13.5%)	3
Hospitalisation pour rupture prématurée des membranes	3 (5.8%)	3
Diabète gestationnel	12 (24%)	5
Prise de poids totale (kg)	8.1 (sd=5.8)	19
VEMS post-partum (%)	66.2 (sd=23.9)	9
Fausse couches tardives	1 (1.9%)	2
Grossesse multiple	5 (9.1%)	0
Prématurité totale	19 (36.5%)	3
Prématurité liée à une MAP	5 (9.8%)	4
Prématurité induite par déclenchement	4 (7.8%)	4
Déclenchement	12 (24%)	5
Déclenchement pour décompensation de la maladie	9 (18%)	5
Prééclampsie	2 (3.8%)	2
Extractions instrumentales	4 (8%)	5
Césarienne	20 (40%)	5
Indication de césarienne pour décompensation respiratoire	6 (12%)	5
Poids de naissance (g)	2770.5 (sd=498.2)	4
Terme moyen (SA)	37,3 (sd=2,9)	4
Allaitement	20 (45.5%)	11

Tableau 19 : Complications survenues au cours de 55 grossesses chez 40 patientes atteintes de mucoviscidose. Dm=données manquantes.

Nous avons ensuite cherché à savoir s'il existe une altération du VEMS au cours de la grossesse et en post-partum. Nous observons une nette diminution du VEMS au cours de la grossesse : il diminue de 69% à 65,9%. Mais il n'y a pas de récupération de la fonction respiratoire dans le post-partum (65,9 à 66,2%) (Tableau 20).

	<b>Effectifs (%) ou Moyenne (Sd) n=55</b>
<b>VEMS avant grossesse (%)</b>	69 (sd=23.7)
<b>VEM à 6 mois de grossesse (%)</b>	65.9 (sd=21.9)
<b>VEMS post-partum (%)</b>	66.2 (sd=23.9)
<b>Moyenne des différences VEMS avant grossesse / à 6 mois</b>	2.4 (sd=8.6)
<b>Moyenne des différences VEMS avant grossesse / post-partum</b>	3.2 (sd=9.6)
<b>Moyenne des différences VEMS à 6 mois/ post-partum</b>	0.2 (sd=10.6)

*Tableau 20 : Evolution du VEMS au cours de la grossesse et dans le post-partum. 5 données manquantes pour le VEMS avant grossesse et 7 données manquantes pour le VEMS au 6<sup>ème</sup> mois et en post-partum.*

#### 5.4.2. Analyse des grossesses spontanées par rapport aux grossesses obtenues après PMA

Nous constituons ensuite deux sous-groupes : les grossesses obtenues par PMA et celles obtenues de manière spontanée. Puis nous comparons le déroulement des grossesses entre ces deux groupes. Nous observons une augmentation significative du nombre de grossesses multiples et de la prématurité à la suite d'une menace d'accouchement prématuré dans le groupe PMA (0% contre 21,7%,  $p=0,0097$  et 0% contre 25%,  $p=0,0066$ , respectivement), ce qui a déjà été rapporté dans la littérature <sup>45 46 47</sup>.

En revanche, il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes en termes de prise de poids maternelle moyenne, de survenue de diabète gestationnel, du taux de césarienne et d'extractions instrumentales (Tableau 21).

	<b>Spontanée</b> <b>n=32</b>	<b>PMA</b> <b>n=23</b>	<b>Valeur p</b>
<b>VEMS à 6 mois (%)</b>	67.5 (sd=23.5) <i>dm=5</i>	63 (sd=19) <i>dm=2</i>	0.2572
<b>Diabète gestationnel</b>	6 (20%) <i>dm=2</i>	6 (30%) <i>dm=2</i>	0.6361
<b>Prise de poids (kg)</b>	8.8 (sd=4.8) <i>dm=10</i>	6.9 (sd=7.1) <i>dm=9</i>	0.332
<b>VEMS post-partum</b>	65.9 (sd=26.1) <i>dm=4</i>	66.6 (sd=20.8) <i>dm=5</i>	0.926
<b>Grossesse multiple</b>	0 (0%)	5 (21.7%)	0.0097
<b>Prématurité totale</b>	9 (28.1%)	10 (50%) <i>dm=3</i>	0.1944
<b>Prématurité pour MAP</b>	0 (0%) <i>dm=1</i>	5 (25%) <i>dm=3</i>	0.0066
<b>Prématurité induite par déclenchement</b>	3 (9.7%) <i>dm=1</i>	1 (5%) <i>dm=3</i>	1
<b>Déclenchement</b>	9 (30%) <i>dm=2</i>	3 (15%) <i>dm=3</i>	0.3168
<b>Déclenchement pour décompensation de la maladie</b>	8 (26,7%) <i>dm=2</i>	1 (5%) <i>dm=3</i>	0.3455
<b>Prééclampsie</b>	2 (6.2%)	0 (0%) <i>dm=2</i>	0.5123
<b>Extractions instrumentales</b>	1 (3.2%) <i>dm=1</i>	3 (15.8%) <i>dm=4</i>	0.1473
<b>Césarienne</b>	15 (48.4%) <i>dm=1</i>	5 (26.3%) <i>dm=4</i>	0.1476
<b>Indication césarienne pour décompensation respiratoire</b>	4 (12.9%) <i>dm=1</i>	2 (10,5%) <i>dm=4</i>	1
<b>Poids de naissance (g)</b>	2849.7 (sd=385.1) <i>dm=6</i>	2647.9 (sd=626.9) <i>dm=13</i>	0.2842
<b>Allaitement</b>	12 (44.4%) <i>dm=5</i>	8 (47.1%) <i>dm=6</i>	1

<b>Cure antibiothérapie IV</b>	16 (55.2%) <i>dm=3</i>	13 (56.5%)	1
<b>Cure antibiothérapie PO</b>	11 (37.9%) <i>dm=3</i>	10 (43.5%)	0.9042
<b>Hospitalisation en pneumologie</b>	12 (41.4%) <i>dm=3</i>	3 (14.3%) <i>dm=2</i>	0.0606
<b>Hospitalisation en grossesse pathologique</b>	6 (20%) <i>dm=2</i>	9 (40.9%) <i>dm=1</i>	0.1821
<b>Hospitalisation pour MAP</b>	3 (10%) <i>dm=2</i>	4 (18.2%) <i>dm=1</i>	0.4385
<b>Hospitalisation pour RPM</b>	1 (3.3%) <i>dm=2</i>	2 (9.1%) <i>dm=1</i>	0.567

Tableau 21 : Déroulement et complications au cours des grossesses obtenues par PMA ou non.

*Dm=données manquantes.*

En ce qui concerne la fonction respiratoire, il n'y a pas de différence significative en perte de points de VEMS au cours de la grossesse entre les deux groupes (2,4 contre 2,4,  $p=0,9778$ ) (Tableau 22).

	<b>Spontanée</b> <b>n=32</b>	<b>PMA</b> <b>n=21</b>	<b>Valeur p</b>
<b>VEMS avant grossesse (%)</b>	70.8 (sd=26.5) <i>dm=3</i>	66.4 (sd=19) <i>dm=2</i>	0.5331
<b>VEMS à 6 mois (%)</b>	67.5 (sd=23.5) <i>dm=5</i>	63.6 (sd=19.9) <i>dm=2</i>	0.5635
<b>VEMS post-partum (%)</b>	65.9 (sd=26.1) <i>dm=4</i>	66.6 (sd=20.8) <i>dm=3</i>	0.926
<b>Moyenne des différences VEMS avant / à 6 mois</b>	2.4 (sd=9.3)	2.4 (sd=7.7)	0.9778
<b>Moyenne des différences VEMS avant / post-partum</b>	4.1 (sd=11.3)	1.9 (sd=5.7)	0.8144
<b>Moyenne des différences VEMS à 6 mois / post-partum</b>	1.3 (sd=9.9)	-1.6 (sd=11.8)	0.9801

Tableau 22 : Evolution du VEMS au cours et en post-partum avec comparaison entre les grossesses obtenues après PMA et de manière spontanée.

### 5.4.3. Impact de l'allaitement

Comme le montre le Tableau 23, l'allaitement ne semble pas avoir d'impact sur le VEMS.

	Pas d'allaitement n=24	Allaitement n=20	Valeur p
<b>VEMS avant grossesse (%)</b>	65.7 (sd=20.5) <i>dm=1</i>	67.7 (sd=24.4) <i>dm=3</i>	0.779
<b>VEMS à 6 mois (%)</b>	64.2 (sd=20.1) <i>dm=2</i>	65.3 (sd=20.6) <i>dm=2</i>	0.7545
<b>VEMS post-partum (%)</b>	61.6 (sd=21.2) <i>dm=3</i>	66.3 (sd=25) <i>dm=1</i>	0.5285
<b>Moyenne des différences VEMS avant/ post-partum</b>	3.1 (sd=11.3)	3 (sd=5.9)	0.6803
<b>Moyenne des différences VEMS à 6mois/ post-partum</b>	1.7 (sd=11.8)	-0.9 (sd=10.3)	0.4703

Tableau 23 : Impact de l'allaitement sur la fonction respiratoire.

### 5.4.4. Impact de la génétique sur la grossesse

Nous nous sommes interrogés sur l'implication du type de mutations sur le déroulement de la grossesse. Nous comparons donc les patientes homozygotes pour la mutation DeltaF508 et les patientes présentant d'autres mutations.

Tout d'abord, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes en ce qui concerne la survenue de fausse couche précoce (Tableau 24).

	<b>Autres mutations n=30</b>	<b>Homozygotes DF508 n=14</b>	<b>Valeur p</b>
<b>Nombre moyen de fausses couches précoces</b>	0.3 (sd=0.7)	0.4 (sd=0.9)	0.8439
<b>Prévalence fausse couche précoce</b>	6 (66.7%) *	3 (33.3%)	1

Tableau 24 : Fausses couches précoces et génétique. \*Analyse en ligne. Aucune donnée manquante.

Par ailleurs, il semble que la présence d'une homozygotie DF508 ait un impact négatif sur le poids de naissance et la prise de poids totale (2394.6 g contre 2899.2 g,  $p=0.0231$ , et 4.3 kg contre 9.3kg,  $p=0.0224$ ). De plus, la prématurité est plus fréquente dans le groupe homozygote (69,2% contre 27%,  $p=0.0176$ ).

Le VEMS avant grossesse est nettement inférieur dans le groupe « homozygotes DF508 » comparé au groupe « autres mutations ». Plusieurs études rapportent cette corrélation génétique-phénotype en dehors de la grossesse<sup>48 49</sup>. Concernant l'évolution du VEMS au cours de la grossesse, il n'y a pas de différence entre les 2 groupes. Cependant, le nombre de cure d'antibiothérapies et d'hospitalisations en pneumologie est plus important dans le groupe « homozygotes DF508 » (2 contre 0,6,  $p=9 \times 10^{-4}$  et 0,3 contre 0,9,  $p=0,0256$  respectivement) (Tableau 25).

	Autres mutations n=40	Mutations DF508 n=13	Valeur p
VEMS avant grossesse (%)	73.5 (sd=22.7) dm=5	56.9 (sd=22.8)	0.0118
VEMS au 6ème mois (%)	69.9 (sd=19.3) dm=7	55.6 (sd=25.4)	0.0232
VEMS en post-partum (%)	70.2 (sd=23.3) dm=7	55.9 (sd=23.1)	0.0667
Nombre de cure d'antibiothérapie IV	0.6 (sd=0.9) dm=3	2 (sd=1.5)	9e-04
Nombre d'hospitalisations en pneumologie	0.3 (sd=0.6) dm=4	0.9 (sd=1.2) dm=1	0.0256
Prise de poids totale (kg)	9.3 (sd=5.1) dm=12	4.3 (sd=6.5) dm=4	0.0224
Prématurité	10 (27%) dm=3	9 (69.2%)	0.0176
Césarienne	17 (45.9%) dm=3	3 (23.1%)	0.1969
Poids de naissance (g)	2899.2 (sd=341.3) dm=2	2394.6 (sd=685.2)	0.0231
Moyenne des différences VEMS avant / à 6 mois	2.8 (sd=8)	1.3 (sd=10.2)	0.592
Moyenne des différences VEMS avant / post-partum	4.2 (sd=10.9)	1 (sd=4.9)	0.6244
Moyenne des différences VEMS 6ème mois / post- partum	0.4 (sd=10.7)	-0.3 (sd=10.9)	0.8513
Au moins une cure d'antibiothérapie IV	16 (43.2%) dm=3	12 (92.3%)	0.0028
Au moins une hospitalisation en pneumologie	8 (22.2%) dm=4	7 (58.3%) dm=1	0.0312

Tableau 25 : Génétique et grossesse

## 6. Discussion

### 6.1. Etude cas-témoins

#### 6.1.1. Causes d'infertilité et paramètres de fertilité

Notre première interrogation concerne l'impact de la maladie sur la fertilité. Notre étude montre une augmentation du recours aux techniques de PMA chez les patientes mucoviscidoses. En effet, sur les 55 grossesses observées, 23 grossesses ont été obtenues par procréation médicalement assistée soit 41,8% ; tandis que ce taux est de 6,9% dans la population générale française en 2016<sup>50</sup>. Selon Kopito *et al.*<sup>9</sup>, la fertilité serait diminuée de 20% chez les patientes mucoviscidoses par comparaison avec des femmes en bonne santé. Une étude française plus récente<sup>51</sup> rapporte une légère diminution de la fertilité chez les patientes mucoviscidoses : sur 46 patientes interrogées, 24% ont eu au moins une naissance vivante après traitement d'infertilité, 22% n'ont pas accouché et seules 54% ont eu au moins une naissance vivante sans traitement.

Avant de débiter notre étude, l'hypothèse principale était que cette hypofertilité était multifactorielle. Dans notre étude, toutes les différentes causes d'infertilité sont représentées hormis l'anovulation d'origine centrale qui reste une pathologie rare dans la population générale. Cependant, l'étiologie cervicale semble être prédominante, et présente chez 90% des patientes mucoviscidoses testées. Malheureusement, un seul test de Hühner a été réalisé dans le groupe témoin, ce test n'étant plus réalisé en routine en PMA. On ne peut donc pas conclure que le risque d'infertilité cervicale est augmenté chez les patientes mucoviscidoses, comparativement aux patientes non malades. D'après Kopito *et al.*<sup>9</sup>, la glaire cervicale serait plus visqueuse chez les patientes mutées pour le gène CFTR du fait d'une faible teneur en eau et de l'absence de pic de sodium en pré-ovulatoire.

Nous avons également pu montrer qu'il n'y avait pas de différence sur le plan tubaire entre les deux groupes : 23,5% d'infertilité tubaire dans le groupe mucoviscidose contre 25% dans le groupe témoin,  $p=1$ . L'étude de Tizzano *et al.*<sup>52</sup> pourrait éventuellement expliquer cette observation : en effet, selon les auteurs, le gène CFTR est peu exprimé au niveau des trompes et de l'utérus par rapport au col de l'utérus. A l'inverse, Hodges *et al.*<sup>10</sup>, à partir de modèles murins, ont émis l'hypothèse qu'en cas de mutation du gène CFTR, le transport des spermatozoïdes dans les trompes est diminué. Nos résultats diffèrent peu de la population générale puisqu'il est couramment admis que l'infertilité d'un couple est liée pour 25% à une obstruction tubaire, 20% à une dysovulation, 5% à une endométriose, 3% à une cause cervicale et 30% à une origine masculine<sup>53</sup>. On remarque cependant une légère

augmentation des dysovulations et des anomalies du spermogramme dans notre population de témoins.

Sur le plan ovarien, certaines études émettent l'hypothèse d'une diminution de la réserve ovarienne chez les patientes mucoviscidose. C'est le cas d'une étude canadienne comparant 20 patientes atteintes de mucoviscidose avec 20 témoins, qui montre une diminution significative de l'AMH dans le groupe malade. En revanche, dans cette étude, il n'y a pas de différence significative de CFA, de FSH et d'estradiol entre les deux groupes<sup>16</sup>. Néanmoins, les 2 populations ne sont pas comparables : l'âge moyen est bien inférieur dans le groupe mucoviscidose. Dans notre étude, le CFA moyen est significativement inférieur dans le groupe mucoviscidose (19,5 contre 27,1 follicules antraux,  $p=0,03$ ). Cependant, nous avons considéré qu'une comparaison de CFA moyen n'était pas un marqueur suffisant à lui seul pour apprécier la juste quantité de patientes en insuffisance ovarienne, ou à l'inverse le nombre de patientes avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK). Nous avons donc constitué des sous-classes de CFA, et avec cette analyse, il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes. Les deux groupes étaient comparables sur le plan de l'âge mais un appariement selon le poids n'a malheureusement pas pu être réalisé.

Il n'y a pas non plus de différence en termes de FSH, LH et Estradiol, contrairement à Galli-Tsinopoulou *et al.*<sup>54</sup> qui retrouvent une LH plus élevée chez ses patientes et suggèrent une dysfonction ovarienne semblable au SOPK. Cette comparaison au SOPK est également rapportée par Johannesson *et al.*<sup>14</sup>, qui ont étudié le profil hormonal de 10 patientes atteintes de mucoviscidose au cours d'un cycle naturel et après induction par citrate de clomiphène : 5 des 10 patientes n'ovulent pas et présentent un taux de testostérone plasmatique supérieur aux patientes du groupe contrôle mais aucune ne présente un aspect d'ovaire polykystique en échographie et il n'y a pas d'augmentation du rapport LH/FSH. Après induction par citrate de clomiphène, toutes les patientes sauf une ont ovulé. De plus, pour Chen *et al.*<sup>15</sup>, le gène CFTR est impliqué dans le profil hormonal des patientes SOPK. Cette association au SOPK n'est pas retrouvée dans notre étude, il n'y a pas de différence significative en termes de dysovulation entre les deux groupes. La longueur des cycles est d'ailleurs semblable entre les groupes mucoviscidoses et témoins. Néanmoins, les cycles sont plus longs pour les patientes homozygotes par rapport aux patientes porteuses des autres mutations. L'étude de Stead *et al.*<sup>55</sup> montre un lien entre l'IMC, les paramètres respiratoires et la régularité de leurs cycles. Ainsi, la différence en termes de VEMS, de colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa* et d'insuffisance pancréatique exocrine entre les deux groupes pourrait expliquer la présence de cycles plus longs dans le groupe homozygote.

Toujours dans l'hypothèse d'une implication du gène CFTR dans le fonctionnement de l'axe gonadotrope, l'ensemble de la littérature rapporte une puberté plus retardée chez les patientes

mucoviscidoses : les études plus anciennes<sup>56</sup> attribuent ce retard aux statuts nutritionnels et pulmonaires précaires mais avec l'avancée thérapeutique, et donc l'amélioration de l'état de santé des patientes, une étude plus récente<sup>11</sup> montre que ce retard pubertaire est indépendant des paramètres respiratoires et nutritionnels. Au contraire, dans notre étude, l'âge de la ménarche n'est pas significativement différent entre le groupe mucoviscidose et le groupe témoin malgré un IMC moyen bien inférieur chez les patientes mucoviscidoses. De plus, sur ce point, nous n'observons pas de différence significative entre les patientes homozygotes DF508 et les patientes porteuses des autres mutations, contrairement à l'étude de Umlawska *et al.*<sup>57</sup>.

### 6.1.2. Prise en charge en PMA

Nous nous sommes ensuite intéressés au devenir de ces patientes en PMA : la prise en charge des patientes mucoviscidoses est-elle différente de la prise en charge des témoins ? Lorsque nous étudions les techniques utilisées en AMP, nous constatons qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes. De plus, il ne semble pas y avoir de technique plus efficace en termes de grossesse débutante et clinique dans le groupe mucoviscidose, comparativement aux témoins. Le nombre de tentatives avant grossesse clinique est identique entre les deux groupes. Il n'y a pas non plus d'augmentation du risque d'hyperstimulation ovarienne. Nous comparons nos résultats à ceux des enfants nés après PMA en 2010 selon l'INSERM<sup>58</sup> : 48% des enfants sont nés après FIV/ICSI, 15% après IAC, 37% suite à une induction simple de l'ovulation. Ces résultats diffèrent de ceux observés chez nos témoins : en effet, le recours à l'IAC et à la FIV/ICSI est plus fréquent dans notre population (63% contre 48% pour la FIV/ICSI,  $p=4e-16$ ; 41% contre 15% d'IAC,  $p=4e-16$  ; 6% contre 37% pour l'induction simple  $p=4e-16$ ).

Peu d'études ont abordé ce sujet. Sur une cohorte de 17 patientes adressées pour aide médicale à la procréation, Epelboin *et al.*<sup>59</sup> rapportent 3 grossesses obtenues par insémination sur 4 grossesses évolutives. Vanwort *et al.*<sup>3</sup>, dans une étude comparant 112 patientes porteuses d'une mutation du gène CFTR et 3555 témoins, ne retrouvent pas de différence significative en termes de taux d'implantation, de grossesse biochimique, clinique et de naissance vivante. Cependant, en étudiant plus spécifiquement les mutations du gène CFTR, ils ont montré des différences selon les loci : pour la mutation R117H par exemple, il y aurait une diminution significative du nombre d'ovocytes ponctionnés et du nombre d'embryons fécondés. Ainsi ils émettaient l'hypothèse de l'implication du gène CFTR dans le développement ovocytaire et embryonnaire.

## 6.2. Etude descriptive

### 6.2.1. Complications obstétricales et issues néonatales

Sur le plan obstétrical et périnatal, nous comparons nos résultats à ceux de la population générale française établis par l'enquête périnatale de 2016<sup>50</sup>.

Dans notre population atteinte de mucoviscidose, la menace d'accouchement prématuré est une complication fréquente, rapportée dans 13,5% des cas, ce qui est nettement supérieur à la population générale (5,4% dans l'enquête périnatale,  $p=0.01$ ). Le nombre de grossesses multiples est également plus important chez nos patientes (9,1% contre 3,5%,  $p=0.02$ ) mais lorsque l'on s'intéresse uniquement aux grossesses spontanées, ce surrisque disparaît.

Le risque de survenue d'un diabète gestationnel semble plus accru dans la population mucoviscidose : dans notre étude, 24% des patientes ont développé un diabète gestationnel au cours de la grossesse, tandis que dans la population générale, il survient dans 10,8% des cas (selon l'enquête périnatale de 2016). D'après Hardin *et al.*<sup>35</sup>, les patientes mucoviscidoses sont plus à risque de développer un diabète gestationnel du fait de l'augmentation de la production hépatique de glucose et de l'insulinorésistance mais surtout du fait de la maladie qui constitue elle-même un facteur de risque majeur. Cette étude rapporte également une augmentation du catabolisme des protéines au cours de ces grossesses à risque. On comprend aisément que l'état nutritionnel devient un enjeu de taille chez ces patientes. D'ailleurs, la prise de poids moyenne maternelle dans notre étude est nettement inférieure à celle de la population générale : 8,1kg contre 12,8kg,  $p=2e-05$ . Cette tendance est retrouvée systématiquement dans la littérature<sup>25 60</sup>. Nous avons également montré que cette prise de poids est plus faible chez les patientes homozygotes pour la mutation DF508.

Cet enjeu nutritionnel et l'altération des capacités respiratoires pourraient expliquer le faible recours à l'allaitement chez les patientes mucoviscidoses : 45,5% contre 66,7% dans la population française,  $p=0.003$ .

Concernant la méthode d'accouchement, le recours à la césarienne semble plus fréquent chez nos patientes : 40% de césariennes dans notre étude contre 20,4% dans la population générale française,  $p=6e-04$  (plus précisément : 20,1% en PACA et 19,5% dans le département du Rhône). Sur ce sujet, les études précédentes sont divergentes. En effet, dans l'étude de Thorpe *et al.*<sup>64</sup>, ce taux atteint les 50%. Tandis que dans les 2 études françaises de Gillet *et al.*<sup>24</sup> et de Girault *et al.*<sup>60</sup>, il n'est pas augmenté et oscille autour de 20%. Les caractéristiques des populations étudiées n'expliquent pas cette divergence : en effet, dans les études de Gillet et de Girault, le VEMS moyen et l'IMC moyen sont plus

bas et il y a plus de patientes homozygotes DF508 que dans notre étude. Le reste des caractéristiques des populations est identique. La différence de prise en charge entre les maternités peut éventuellement expliquer ces résultats contradictoires sans pour autant qu'on ait identifié des protocoles spécifiques locaux.

Concernant le pourcentage de déclenchement, il n'est pas augmenté chez nos patientes (24% contre 22% en France,  $p=0.7$ ).

Dans notre étude, le taux de prématurité (c'est-à-dire des naissances avant 37 SA) atteint les 36,5 % tandis que dans la population générale française, il est de 7,5% ( $p<2e-16$ ). Il est encore plus élevé chez les patientes homozygotes pour la mutation DF508. Cette augmentation de la prématurité est rapportée par l'ensemble des études qui traitent du sujet : en effet, pour Edenborough *et al.*<sup>25</sup> le taux de prématurité est comparable à celui de notre étude, de l'ordre de 33%. Pour Thorpe *et al.*<sup>64</sup>, il atteindrait les 46%. L'étude française de type cas-témoins de Girault *et al.*<sup>60</sup> ne rapporte pas d'augmentation de la prématurité dans la population mucoviscidose par rapport au groupe contrôle (15,1% versus 10,6%,  $p=0,36$ ). Néanmoins, le taux de prématurité des témoins dans cette étude ne semble pas être le reflet de la population française (supérieur de près de 3% à ce qui est rapporté dans l'étude de périnatalité de 2016).

Cette augmentation de la prématurité n'est pas liée au recours plus fréquent aux techniques de PMA : en effet, lorsqu'on étudie uniquement les grossesses spontanées, 28,1% des naissances ont lieu avant 37SA, ce qui reste nettement supérieur à la moyenne nationale française.

Quant au poids de naissance moyen, il est difficile de conclure : dans notre étude, il est de 2kg770 pour un terme moyen de 37,3 SA tandis que dans l'enquête de 2016, il est de 3kg246 sans terme moyen calculé. L'étude cas-témoin de Girault *et al.*<sup>60</sup>, elle, ne retrouve pas de différence de poids de naissance et de terme entre les deux groupes.

### 6.2.2. Evolution de la fonction respiratoire

Dans notre étude, nous avons mis en évidence une diminution du VEMS au cours de la grossesse passant de 69% à 65,9% et cette altération de la fonction respiratoire n'est pas récupérée dans le post-partum (65,9 à 66,2%). Cette décroissance du VEMS n'est pas expliquée uniquement par l'histoire naturelle de la maladie : en effet, une patiente mucoviscidose perdrait 1,5 à 2% de sa fonction respiratoire tous les ans<sup>27</sup>.

Les premières études ont trouvé une grave détérioration de la fonction respiratoire au cours de la grossesse : dans l'étude de Grand *et al.*<sup>18</sup>, sur 13 grossesses, 50% des patientes ont aggravé leur fonction respiratoire et 2 patientes sont décédées dans les 5 semaines qui ont suivi l'accouchement. L'étude d'Edenborough *et al.*<sup>25</sup> a montré également une aggravation de la fonction respiratoire au cours de la grossesse mais avec une récupération presque totale du VEMS dans le post-partum. Les études plus récentes, notamment celle de Girault *et al.*<sup>60</sup> et celle de Gillet *et al.*<sup>24</sup>, ne rapportent pas d'aggravation de la décroissance du VEMS au cours de la grossesse. L'étude longitudinale multicentrique de McMullen *et al.*<sup>23</sup> ne relate pas de différence d'évolution de VEMS entre 216 patientes enceintes et des patientes non enceintes. Ils ont cependant remarqué une augmentation du nombre d'hospitalisations et de traitements d'exacerbations au cours de la grossesse. Dans notre étude, seul le recours à l'antibiothérapie intra-veineuse était augmenté : en effet, 30% de nos patientes ont été hospitalisé au moins une fois en pneumologie et 55,8% ont reçu au moins une cure d'antibiothérapie intra-veineuse alors que le registre national français de la mucoviscidose de 2017<sup>61</sup> rapporte pour les patientes âgées de 25 à 29 ans, 35% d'hospitalisations en pneumologie et 43,8% de cure d'antibiothérapie intra-veineuse sur un an. Cependant, notre population présentait des caractéristiques respiratoires moins favorables que la population du registre national français de la mucoviscidose de 2017<sup>61</sup>. En effet, le VEMS moyen de notre population est de 66,6%, ce qui est bien inférieur au VEMS moyen rapporté par le registre (74,4% pour la tranche d'âge correspondante de 25 à 29 ans). Sur le plan microbiologique, 72,7% de nos patientes sont colonisées à *Pseudomonas Aeruginosa*, ce qui constitue un facteur majeur de mauvais pronostic<sup>62</sup>, alors que le registre compte seulement 34% de patientes colonisées. Sur le plan génétique, 31,8% de nos patientes sont porteuses de la mutation DF508 à l'état homozygote tandis que le registre rapporte 41,4% de patientes homozygotes. De plus, notre étude montre que le nombre d'hospitalisations et de cures d'antibiothérapie intra-veineuse est significativement plus important dans le groupe de patientes homozygotes pour la mutation DF508 que pour les autres mutations.

Nous constatons également qu'aucune patiente n'est décédée dans le post-partum. Néanmoins, le schéma conceptuel de notre étude ne permet pas d'étudier l'impact d'une grossesse sur la morbidité et la mortalité au long cours. D'autres études se sont intéressées aux conséquences à long terme d'une grossesse chez ses patientes : d'après Goss *et al.*<sup>21</sup>, la grossesse n'a aucun impact sur la morbidité et la mortalité au long cours, le taux de survie à 10 ans serait même supérieur chez les patientes ayant eu au moins une grossesse par comparaison aux patientes nulligestes. Cela concernait également les patientes diabétiques ou avec un VEMS inférieur à 40%.

Même si ces dernières études montrent que la grossesse n'a d'impact ni sur la fonction respiratoire ni sur la morbidité et la mortalité, il semble qu'il existe un seuil de VEMS avant grossesse prédictif de

mauvais pronostic obstétrical et respiratoire. Selon les auteurs, le seuil est fixé entre 50 et 60% de VEMS<sup>20 26</sup>.

### 6.3. Limites et forces de l'étude

La première limite de l'étude provient de son caractère rétrospectif et donc du nombre important de données manquantes. Ceci peut expliquer en bonne partie les résultats non significatifs de l'étude cas-témoins. De plus, cette non-significativité provient également du faible effectif de l'étude. Cependant, la mucoviscidose est une pathologie rare (6757 patients recensés en France en 2016) et une étude de fertilité sur ces patientes reste donc limitée. Quelques biais subsistent dans cette étude cas-témoins, notamment un appariement sur le poids, qui permettrait une meilleure comparabilité des deux groupes. Une autre limite est que l'on a pu recueillir les données de seulement deux CRCMs, d'autres centres ont été contactés mais n'ont pas répondu ou pas voulu participer.

L'une des forces de l'étude est qu'il s'agit d'une étude multicentrique, permettant ainsi d'augmenter le nombre de patientes recrutées. De plus, elle a permis d'étudier de manière exhaustive les paramètres de fertilité. En effet, peu d'études cas-témoins se sont intéressées à l'ensemble des paramètres de fertilité : on retiendra l'étude de Schram *et al.*<sup>16</sup>, qui a comparé l'AMH, la FSH, l'E2 et le CFA entre 20 patientes mucoviscidoses et 20 témoins, mais les autres paramètres tel que l'état tubaire, la durée des cycles et le test de Hühner n'y étaient pas étudiés.

Il s'agit également d'une des rares études qui traite à la fois de la fertilité et du déroulement des grossesses chez ces patientes. Enfin, l'étude descriptive rapporte tout de même les résultats de 55 grossesses même si de plus importantes cohortes ont déjà été étudiées en France (75 grossesses pour Gillet *et al.*<sup>24</sup>).

### 6.4. Perspectives

Sur le plan de la fertilité, nous constatons que la plupart des grossesses surviennent de manière spontanée (58% des cas), ce qui n'est pas connu de tous (patientes et professionnels). Les patientes doivent en être informées et une contraception efficace doit être instaurée en l'absence de désir de grossesse ou en cas de maladie non contrôlée, notamment compte tenu de la possible aggravation de la fonction respiratoire pour un VEMS < 50 % et en l'absence de données à long terme sur l'impact d'une grossesse dans cette situation. Nous observons de même une augmentation du recours à la

procréation médicale assistée chez ces patientes : l'hypofertilité semble être multifactorielle et la prise en charge en AMP doit être adaptée à chaque couple. Il faudra bien entendu minimiser le risque de grossesse gémellaire par le transfert d'un seul embryon. La question de l'impact d'une stimulation ovarienne sur la maladie elle-même se pose : une étude cas-témoins à Lyon est actuellement en cours et permettra d'apporter plus de données dans la prise en charge de ces patientes. En tout état de cause, une collaboration étroite avec les pneumologues et plus généralement les CRCMs est indispensable dans cette prise en charge en PMA.

Contrairement aux dernières études, nous montrons que la grossesse chez les patientes mucoviscidoses présente un risque sur le plan obstétrical, nutritionnel et respiratoire. Nous remarquons également une augmentation de la prématurité, du taux de césarienne, de diabète gestationnel ainsi qu'une décroissance légèrement plus importante du VEMS. Il convient donc d'organiser au mieux le suivi pendant la grossesse. Ce suivi doit être multidisciplinaire et régulier : préconiser une consultation avec un pneumologue et un gynécologue une fois par mois, un suivi nutritionnel étroit avec majoration des apports caloriques, une supplémentation en vitamine A (n'excédant pas 100 000 UI/jour) et en vitamine D adaptée.

Quant au dépistage du diabète au cours de la grossesse, les études sont divergentes : dans les recommandations européennes, Edenborough et *al.*<sup>36</sup>, préconisent un dépistage par HGPO à 20 SA puis 28 SA tout en continuant à surveiller les glycémies à jeun à chaque consultation. Pour Moran et *al.*<sup>63</sup>, il faudrait réaliser une HGPO au début de la grossesse, entre 20 et 24 SA puis entre 30 et 34 SA. Selon le protocole national établi par l'HAS<sup>27</sup>, la mesure des glycémies post-prandiales seraient plus pertinentes pour rechercher un diabète chez ces patientes. En étudiant les patientes suivies dans notre service, nous avons émis l'hypothèse que ces diabètes découverts en cours de grossesse étaient plutôt des diabètes de mucoviscidose que des diabètes gestationnels. Une étude est actuellement en cours dans notre service afin de confirmer notre hypothèse et d'évaluer les possibilités de dépistage.

Le traitement respiratoire doit être optimisé avec notamment une poursuite du drainage bronchique par kinésithérapie. La patiente doit être sensibilisée au risque d'accouchement prématuré et un suivi par monitoring fœtal doit être proposé en fin de grossesse.

En cas de décompensation respiratoire en fin de grossesse, un déclenchement avant terme ou une césarienne peuvent être indiqués. En cas de césarienne programmée, une antibiothérapie pré-opératoire est souvent réalisée. Sur le plan anesthésique, tout produit dépresseur respiratoire est à proscrire ; on évitera si possible une anesthésie générale<sup>27</sup>. Nous avons montré que l'allaitement n'a pas d'impact sur la fonction respiratoire, il n'est donc pas contre-indiqué à condition de majorer les apports nutritionnels et hydriques.

## Conclusion

Le pronostic de la mucoviscidose s'est considérablement amélioré grâce aux progrès thérapeutiques et plus particulièrement aux nouvelles thérapeutiques modulatrices de CFTR. Dans cette perspective de recul de l'âge moyen, nous nous sommes posé la question de la fertilité et de la prise en charge des grossesses chez ces patientes.

Sur le plan de la fertilité, le recours aux techniques de procréation médicalement assistée est plus fréquent et cette hypofertilité semble être multifactorielle, comme dans la population générale. L'étiologie cervicale semble tout de même prédominante mais d'autres études cas-témoins avec de plus grands effectifs sont nécessaires pour le confirmer. De plus, le type de mutation génétique ne semble pas avoir d'impact sur la fertilité, à l'exception de la durée des cycles que l'on a constaté plus longue chez les patientes homozygotes DF508. L'implication du gène CFTR dans le système reproducteur féminin reste encore à définir.

Sur le plan obstétrical, le risque de prématurité, de césarienne et de diabète gestationnel est augmenté. Au niveau respiratoire, la grossesse semble légèrement aggraver la décroissance physiologique du VEMS mais d'autres études sur le long cours sont nécessaires.

Il n'existe pas de recommandations internationales pour le suivi de ces grossesses à risque mais l'ensemble des études réalisées sur ce sujet s'accorde sur la nécessité d'un suivi multidisciplinaire étroit.

## Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

## Références

- <sup>1</sup> Rapport du registre Français de la mucoviscidose, bilan des données 2016. Disponible sur le lien suivant : [http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre\\_francais\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_-\\_bilan\\_des\\_donnees\\_2016.pdf](http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_-_bilan_des_donnees_2016.pdf)
- <sup>2</sup> Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 9 août 1989.
- <sup>3</sup> VanWort, Teresa A., Joseph A. Lee, Hrishikesh Karvir, Michael C. Whitehouse, Piraye Yurttas Beim, et Alan B. Copperman. « Female Cystic Fibrosis Mutation Carriers and Assisted Reproductive Technology: Does Carrier Status Affect Reproductive Outcomes? » *Fertility and Sterility* 102, n° 5 (novembre 2014): 1324-30. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.1234>.
- <sup>4</sup> Durieu, I., et R. Nove Josserand. « La mucoviscidose en 2008 ». *La Revue de Médecine Interne* 29, n° 11 (novembre 2008): 901-7. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2007.12.020>.
- <sup>5</sup> D'après le dossier d'information, « Mucoviscidose, des pistes thérapeutiques encourageantes » : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/mucoviscidose>
- <sup>6</sup> Elborn, J Stuart, Bonnie W Ramsey, Michael P Boyle, Michael W Konstan, Xiaohong Huang, Gautham Marigowda, David Waltz, et Claire E Wainwright. « Efficacy and Safety of Lumacaftor/Ivacaftor Combination Therapy in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR by Pulmonary Function Subgroup: A Pooled Analysis ». *The Lancet Respiratory Medicine* 4, n° 8 (août 2016): 617-26. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30121-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30121-7).
- <sup>7</sup> Smith, Howard C. « Fertility in Men with Cystic Fibrosis Assessment, Investigations and Management ». *Paediatric Respiratory Reviews* 11, no 2 (juin 2010): 80-83. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2010.01.003>.
- <sup>8</sup> Anthony, Edward, Oppenheimer, Arnold L. Case, John R. Esterly, et Richard M. Rothberg. « Cervical Mucus in Cystic Fibrosis: A Possible Cause of Infertility ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 108, n° 4 (octobre 1970): 673-74. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(70\)90254-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(70)90254-1).
- <sup>9</sup> Kopito, L. E., H. J. Kosasky, et H. Shwachman. « Water and Electrolytes in Cervical Mucus from Patients with Cystic Fibrosis ». *Fertility and Sterility* 24, n° 7 (juillet 1973): 512-16.

- <sup>10</sup> Hodges, Craig A., Mark R. Palmert, et Mitchell L. Drumm. « Infertility in Females with Cystic Fibrosis Is Multifactorial: Evidence from Mouse Models ». *Endocrinology* 149, n° 6 (juin 2008): 2790-97. <https://doi.org/10.1210/en.2007-1581>.
- <sup>11</sup> Johannesson, M., C. Gottlieb, et L. Hjelte. « Delayed Puberty in Girls with Cystic Fibrosis despite Good Clinical Status ». *Pediatrics* 99, n° 1 (janvier 1997): 29-34.
- <sup>12</sup> Mulberg, A. E., R. T. Weyler, S. M. Altschuler, et T. M. Hyde. « Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Expression in Human Hypothalamus ». *Neuroreport* 9, n° 1 (5 janvier 1998): 141-44.
- <sup>13</sup> Weyler, R. T., K. A. Yurko-Mauro, R. Rubenstein, W. J. Kollen, W. Reenstra, S. M. Altschuler, M. Egan, et A. E. Mulberg. « CFTR Is Functionally Active in GnRH-Expressing GT1-7 Hypothalamic Neurons ». *The American Journal of Physiology* 277, n° 3 (1999): C563-571. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1999.277.3.C563>.
- <sup>14</sup> Johannesson, M., B. M. Landgren, G. Csemiczky, L. Hjelte, et C. Gottlieb. « Female Patients with Cystic Fibrosis Suffer from Reproductive Endocrinological Disorders despite Good Clinical Status ». *Human Reproduction (Oxford, England)* 13, n° 8 (août 1998): 2092-97.
- <sup>15</sup> Chen, Hui, Jing Hui Guo, Yong Chao Lu, Guo Lian Ding, Mei Kuen Yu, Lai Ling Tsang, Kin Lam Fok, *et al.* « Impaired CFTR-Dependent Amplification of FSH-Stimulated Estrogen Production in Cystic Fibrosis and PCOS ». *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 97, n° 3 (mars 2012): 923-32. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1363>.
- <sup>16</sup> Schram, C.A., A.L. Stephenson, T.G. Hannam, et E. Tullis. « Cystic Fibrosis (Cf) and Ovarian Reserve: A Cross-Sectional Study Examining Serum Anti-Mullerian Hormone (Amh) in Young Women ». *Journal of Cystic Fibrosis* 14, n° 3 (mai 2015): 398-402. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.09.008>.
- <sup>17</sup> Siegel B, Siegel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas. *Obstet Gynecol* 1960;16:438e40.
- <sup>18</sup> Grand, R. J., R. C. Talamo, P. A. Di Sant' Agnese, et R. H. Schwartz. « Pregnancy in Cystic Fibrosis of the Pancreas ». *JAMA* 195, n° 12 (21 mars 1966): 993-1000.
- <sup>19</sup> Cohen, Lawrence F., Paula A. di Sant' Agnese, et Jacquelyn Friedlander. « CYSTIC FIBROSIS AND PREGNANCY ». *The Lancet* 316, n° 8199 (octobre 1980): 842-44. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(80\)90183-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(80)90183-X).
- <sup>20</sup> Gilljam, Marita, Maria Antoniou, Janey Shin, Annie Dupuis, Mary Corey, et D. Elizabeth Tullis. « Pregnancy in Cystic Fibrosis ». *Chest* 118, n° 1 (juillet 2000): 85-91. <https://doi.org/10.1378/chest.118.1.85>.

- <sup>21</sup> Goss, Christopher H., Gordon D. Rubenfeld, Kelly Otto, et Moira L. Aitken. « The Effect of Pregnancy on Survival in Women With Cystic Fibrosis ». *Chest* 124, n° 4 (octobre 2003): 1460-68. <https://doi.org/10.1378/chest.124.4.1460>.
- <sup>22</sup> Tonelli, Mark R, et Moira L Aitken. « Pregnancy in Cystic Fibrosis »: *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 13, n° 6 (novembre 2007): 537-40. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e3282f01120>.
- <sup>23</sup> McMullen, Ann H., David J. Pasta, Paul D. Frederick, Michael W. Konstan, Wayne J. Morgan, Michael S. Schechter, et Jeffrey S. Wagener. « Impact of Pregnancy on Women With Cystic Fibrosis ». *Chest* 129, n° 3 (mars 2006): 706-11. <https://doi.org/10.1378/chest.129.3.706>.
- <sup>24</sup> Gillet, Dominique, Marc de Braekeleer, Gil Bellis, Isabelle Durieu, et French Cystic Fibrosis Registry. « Cystic Fibrosis and Pregnancy. Report from French Data (1980-1999) ». *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 109, n° 8 (août 2002): 912-18. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2002.01511.x>
- <sup>25</sup> Edenborough, F P, D E Stableforth, A K Webb, W E Mackenzie, et D L Smith. « Outcome of Pregnancy in Women with Cystic Fibrosis. » *Thorax* 50, n° 2 (1 février 1995): 170-74. <https://doi.org/10.1136/thx.50.2.170>.
- <sup>26</sup> Ødegaard, Inger, Babill Stray-Pedersen, Karin Hallberg, Ole Christen Haanaes, Olav Trond Storrøsten, et Marie Johannesson. « Maternal and Fetal Morbidity in Pregnancies of Norwegian and Swedish Women with Cystic Fibrosis ». *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica* 81, n° 8 (août 2002): 698-705.
- <sup>27</sup> Selon le protocole national de diagnostic et de soins de la mucoviscidose établi en juillet 2017 par l'HAS : [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds\\_2017\\_vf1.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf)
- <sup>28</sup> Lane, C. Randall, et Terence K. Trow. « Pregnancy and Pulmonary Hypertension ». *Clinics in Chest Medicine* 32, n° 1 (mars 2011): 165-74. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.10.006>.
- <sup>29</sup> Ladores, Sigrid, Traci M. Kazmerski, et Steven M. Rowe. « A Case Report of Pregnancy During Use of Targeted Therapeutics for Cystic Fibrosis ». *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing* 46, n° 1 (janvier 2017): 72-77. <https://doi.org/10.1016/j.jogn.2016.08.011>.
- <sup>30</sup> McColley, Susanna A. « A Safety Evaluation of Ivacaftor for the Treatment of Cystic Fibrosis ». *Expert Opinion on Drug Safety* 15, n° 5 (3 mai 2016): 709-15. <https://doi.org/10.1517/14740338.2016.1165666>.
- <sup>31</sup> Heltshel, Sonya L., Emily M. Godfrey, Tatiana Josephy, Moira L. Aitken, et Jennifer L. Taylor-Cousar. « Pregnancy among Cystic Fibrosis Women in the Era of CFTR Modulators ». *Journal of Cystic Fibrosis* 16, n° 6 (novembre 2017): 687-94. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.01.008>.

<sup>32</sup> Daccord, C., et J.-W. Fitting. « [Lung and pregnancy] ». *Revue Medicale Suisse* 9, n° 407 (20 novembre 2013): 2142-44, 2146-49.

<sup>33</sup> Vantyghe, M. C., R. Moussaïd-Guennoun, P. Perimenis, S. Marcelli-Tourvieille, T. Perez, et B. Wallaert. « [Cystic fibrosis diabetes in adult] ». *Annales D'endocrinologie* 66, n° 4 (septembre 2005): 347-54.

<sup>34</sup> Reynaud, Quitterie, Stéphanie Poupon-Bourdy, Muriel Rabilloud, Lina Al Mufti, Christine Rousset Jablonski, Lydie Lemonnier, Raphaële Nove-Josserand, Sandrine Touzet, Isabelle Durieu, et participating centers of the French Cystic Fibrosis Registry. « Pregnancy Outcome in Women with Cystic Fibrosis-Related Diabetes ». *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 96, n° 10 (octobre 2017): 1223-27. <https://doi.org/10.1111/aogs.13185>.

<sup>35</sup> Hardin, Dana S., Julie Rice, Richard C. Cohen, K. J. Ellis, et J. A. Nick. « The Metabolic Effects of Pregnancy in Cystic Fibrosis ». *Obstetrics and Gynecology* 106, n° 2 (août 2005): 367-75. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000172421.04007.74>.

<sup>36</sup> Edenborough, F.P., G. Borgo, C. Knoop, L. Lannefors, W.E. Mackenzie, S. Madge, A.M. Morton, *et al.* « Guidelines for the Management of Pregnancy in Women with Cystic Fibrosis ». *Journal of Cystic Fibrosis* 7 (janvier 2008): S2-32. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2007.10.001>.

<sup>37</sup> Patel, Emily M., Geeta K. Swamy, R. Phillips Heine, Jeffrey A. Kuller, Andra H. James, et Chad A. Grotegut. « Medical and Obstetric Complications among Pregnant Women with Cystic Fibrosis ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 212, n° 1 (janvier 2015): 98.e1-98.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.018>.

<sup>38</sup> Jelin, Angie C., Rita Sharshiner, et Aaron B. Caughey. « Maternal Co-Morbidities and Neonatal Outcomes Associated with Cystic Fibrosis \* ». *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 30, n° 1 (2 janvier 2017): 4-7. <https://doi.org/10.3109/14767058.2016.1161747>.

<sup>39</sup> WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen 3.3.1 p122

<sup>40</sup> « Anovulatory Infertility. The ESHRE Capri Workshop Group ». *Human Reproduction* (Oxford, England) 10, n° 6 (juin 1995): 1549-53.

<sup>41</sup> Alviggi, Carlo, Claus Y. Andersen, Klaus Buehler, Alessandro Conforti, Giuseppe De Placido, Sandro C. Esteves, Robert Fischer, *et al.* « A New More Detailed Stratification of Low Responders to Ovarian Stimulation: From a Poor Ovarian Response to a Low Prognosis Concept ». *Fertility and Sterility* 105, n° 6 (juin 2016): 1452-53. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.005>.

<sup>42</sup> Gleicher, Norbert, Sarah K. Darmon, Vitaly A. Kushnir, Andrea Weghofer, Qi Wang, Lin Zhang, David F. Albertini, et David H. Barad. « How FSH and AMH Reflect Probabilities of Oocyte Numbers in Poor Prognosis Patients with Small Oocyte Yields ». *Endocrine* 54, no 2 (novembre 2016): 476-83. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1068-5>.

- <sup>43</sup> Argumentaire HAS 2017 : « Évaluation du dosage sérique de l'hormone anti-müllérienne » disponible sur le lien suivant : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir152/argumentaire\\_t560\\_amh.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-07/dir152/argumentaire_t560_amh.pdf)
- <sup>44</sup> Recommandations pour la pratique clinique « Le diabète gestationnel » élaborées par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français et par la Société francophone du diabète [http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC\\_DIABETE\\_2010.pdf](http://www.cngof.net/Journees-CNGOF/MAJ-GO/RPC/RPC_DIABETE_2010.pdf)
- <sup>45</sup> Helmerhorst, F. M. « Perinatal Outcome of Singletons and Twins after Assisted Conception: A Systematic Review of Controlled Studies ». *BMJ* 328, n° 7434 (31 janvier 2004): 261-0. <https://doi.org/10.1136/bmj.37957.560278.EE>.
- <sup>46</sup> Jackson, Rebecca A., Kimberly A. Gibson, Yvonne W. Wu, et Mary S. Croughan. « Perinatal Outcomes in Singletons Following in Vitro Fertilization: A Meta-Analysis ». *Obstetrics and Gynecology* 103, n° 3 (mars 2004): 551-63. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000114989.84822.51>.
- <sup>47</sup> Nyboe Andersen, A., V. Goossens, S. Bhattacharya, A.P. Ferraretti, M.S. Kupka, J. de Mouzon, et K.G. Nygren. « Assisted Reproductive Technology and Intrauterine Inseminations in Europe, 2005: Results Generated from European Registers by ESHRE ». *Human Reproduction* 24, n° 6 (juin 2009): 1267-87. <https://doi.org/10.1093/humrep/dep035>.
- <sup>48</sup> Santis, G. « Linked Marker Haplotypes and the DeltaF508 Mutation in Adults with Mild Pulmonary Disease and Cystic Fibrosis ». *The Lancet* 335, n° 8703 (juin 1990): 1426-29. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91448-J](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91448-J).
- <sup>49</sup> Santis, G., L. Osborne, R.A. Knight, et M.E. Hodson. « Independent Genetic Determinants of Pancreatic and Pulmonary Status in Cystic Fibrosis ». *The Lancet* 336, n° 8723 (novembre 1990): 1081-84. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)92566-Z](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)92566-Z).
- <sup>50</sup> Enquête nationale périnatale Rapport 2016 Les naissances et les établissements Situation et évolution depuis 2010, rédigée par l'INSERM et la DREES, octobre 2017 : [http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016\\_rapport\\_complet.pdf](http://www.epopé-inserm.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf)
- <sup>51</sup> Tournier, Anna, Marlène Murriss, Anne Prevotat, Annlyse Fanton, Célia Bettiol, et Jean Parinaud. « Fertility of Women with Cystic Fibrosis: A French Survey ». *Reproductive BioMedicine Online*, mai 2019, S1472648319305280. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2019.04.128>.
- <sup>52</sup> Tizzano, E. F., M. M. Silver, D. Chitayat, J. C. Benichou, et M. Buchwald. « Differential Cellular Expression of Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator in Human Reproductive Tissues. Clues for the Infertility in Patients with Cystic Fibrosis ». *The American Journal of Pathology* 144, n° 5 (mai 1994): 906-14.
- <sup>53</sup> Hull, Michael G.R., et David J. Cahill. « FEMALE INFERTILITY ». *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 27, n° 4 (décembre 1998): 851-76. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(05\)70044-X](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(05)70044-X).

<sup>54</sup> Galli-Tsinopoulou, Assimina, Tatiana Moudiou, Apostolos Mamopoulos, Michael Karamouzis, et Sanda Nousia-Arvanitakis. « Multifollicular Ovaries in Female Adolescents with Cystic Fibrosis ». *Fertility and Sterility* 85, n° 5 (mai 2006): 1484-87. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.051>.

<sup>55</sup> Stead, R. J., M. E. Hodson, J. C. Batten, J. Adams, et H. S. Jacobs. « Amenorrhoea in Cystic Fibrosis ». *Clinical Endocrinology* 26, n° 2 (février 1987): 187-95.

<sup>56</sup> Moshang, Thomas. « Menarchal Determinants in Cystic Fibrosis ». *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 134, no12 (1 décembre 1980): 1139. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1980.02130240023008>.

<sup>57</sup> Umławska, Wioleta, Dorota Sands, et Anna Zielińska. « Age of Menarche in Girls with Cystic Fibrosis ». *Folia Histochemica Et Cytobiologica* 48, n° 2 (janvier 2010): 185-90. <https://doi.org/10.2478/v10042-010-0051-x>.

<sup>58</sup> Les troubles de la fertilité : Etat des connaissances et pistes pour la recherche. INSERM 2010. <https://www.fiv.fr/media/Rapport-inserm-causes-infertilite.pdf>

<sup>59</sup> Epelboin, S, D Hubert, C Patrat, T Bienvenu, H Mosnier-Pudar, et J Lepercq. « Mucoviscidose féminine et projet d'enfant : spécificités des indications et résultats de l'aide médicale à la procréation ». *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 31, n° 9 (septembre 2003): 718-23. [https://doi.org/10.1016/S1297-9589\(03\)00202-9](https://doi.org/10.1016/S1297-9589(03)00202-9).

<sup>60</sup> Girault, Aude, Julie Blanc, Vanessa Gayet, François Goffinet, et Dominique Hubert. « Maternal and Perinatal Outcomes of Pregnancies in Women with Cystic Fibrosis – A Single Centre Case-Control Study ». *Respiratory Medicine* 113 (avril 2016): 22-27. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2016.02.010>.

<sup>61</sup> Rapport du registre Français de la mucoviscidose, bilan des données 2017. Disponible sur le lien suivant [https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_du\\_registre\\_-\\_donnees\\_2017.pdf](https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_du_registre_-_donnees_2017.pdf)

<sup>62</sup> Nixon, Gillian M., David S. Armstrong, Rosemary Carzino, John B. Carlin, Anthony Olinsky, Colin F. Robertson, et Keith Grimwood. « Clinical Outcome after Early Pseudomonas Aeruginosa Infection in Cystic Fibrosis ». *The Journal of Pediatrics* 138, n° 5 (mai 2001): 699-704. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.112897>.

<sup>63</sup> Moran, A., D. Hardin, D. Rodman, H. F. Allen, R. J. Beall, D. Borowitz, C. Brunzell, et al. « Diagnosis, Screening and Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes Mellitus: A Consensus Conference Report ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 45, n° 1 (août 1999): 61-73.

<sup>64</sup> Thorpe-Beeston, Jg, S Madge, K Gyi, M Hodson, et D Bilton. « The Outcome of Pregnancies in Women with Cystic Fibrosis-Single Centre Experience 1998-2011 ». *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 120, no 3 (février 2013): 354-61. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12040>.

# Résumé

## Introduction

Avec l'avancée thérapeutique, la fertilité et la parentalité chez les patients mucoviscidoses sont des nouvelles problématiques qui se posent. L'objectif de notre étude est de rechercher quelles sont les causes d'infertilité chez les patientes mucoviscidoses suivies en PMA afin d'en améliorer la prise en charge et également d'étudier le déroulement de grossesses obtenues de manière spontanée et après PMA.

## Matériels et méthodes

Pour l'étude de la fertilité, nous avons constitué une étude cas-témoins rétrospective à partir de patientes suivies parallèlement aux CRCMs de Nice et de Lyon et en PMA. Ces patientes étaient appariées aux témoins selon l'âge. Le type d'infertilité, les paramètres de fertilité, les modalités de prise en charge en PMA étaient recueillies. Ensuite, dans une étude observationnelle, nous avons étudié le déroulement des grossesses des patientes suivies par les deux CRCMs : les complications obstétricales ainsi que l'état nutritionnel et respiratoire étaient analysés.

## Résultats

17 patientes ont été appariées à 17 témoins. Il n'y avait de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne le type d'infertilité et la prise en charge en PMA. Dans l'étude observationnelle, parmi les 55 grossesses étudiées, 41,8% des grossesses étaient obtenues après PMA. Le taux de césarienne (40%) et de diabète gestationnel (24%) était significativement augmenté. La prise de poids était beaucoup plus faible (8,1kg, écart-type=5,8). Il y avait une aggravation de la décroissance du VEMS (69% à 65,9%) sans récupération dans le post-partum (65,9 à 66,2%).

## Conclusion

L'infertilité chez les patientes mucoviscidoses suivies en PMA est multifactorielle. Cependant, d'autres études de cas-témoins sur de plus grands effectifs sont nécessaires afin de préciser le rôle de la glaire cervicale dans l'hypofertilité des patientes mucoviscidoses. Les grossesses chez ces patientes ne sont désormais plus exceptionnelles et méritent un suivi régulier et multidisciplinaire compte tenu des complications observées.

