HAL
open science

Diabète associé à la mucoviscidose au cours de la grossesse : caractéristiques, prise en charge et pronostic

Cloé Velin

To cite this version:

Cloé Velin. Diabète associé à la mucoviscidose au cours de la grossesse : caractéristiques, prise en charge et pronostic. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03022339

HAL Id: dumas-03022339

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03022339v1

Submitted on 24 Nov 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 : 2020

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

DIABETE ASSOCIE A LA MUCOVISCIDOSE AU COURS DE LA GROSSESSE : Caractéristiques, prise en charge et pronostic

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2020 à 17 heures

A la Faculté de Médecine de Nice

Par Madame Cloé VELIN

Née le 05 décembre 1992 à Nice

JURY

Président : Monsieur le Professeur Nicolas CHEVALIER

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jérôme DELOTTE

Madame le Professeur Lisa GIOVANNINI-CHAMI

Madame le Docteur Sylvie HIERONIMUS

Madame le Docteur Sylvie LEROY

Directeur de thèse : Madame le Docteur Stéphanie PALLE-DEFILLE

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

Pr. BAQUÉ Patrick

Vice-doyens

Pédagogie	**Pr. ALUNNI Véronique**
Recherche	**Pr. DELLAMONICA Jean**
Etudiants	**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

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
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	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Georges	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.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
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.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine 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)
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.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	GUÉRIN Olivier	Méd. In ; Gériatrie (53.01)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Médecine d'urgence (48.05)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine 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.	BERTHET Jean-Philippe	Chirurgie Thoracique (51-03)
M.	BOZEC Alexandre	ORL- Cancérologie (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	BRONSARD Nicolas	Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
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)
Mme	ESTRAN-POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
M	FAVRE Guillaume	Néphrologie (44-02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mme	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	GIOVANNINI-CHAMI Lisa	Pédiatrie (54.01)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	ORBAN Jean-Christophe	Anesthésiologie-réanimation ; Médecine d'urgence (48.01)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
Mme	SEITZ-POLSKI barbara	Immunologie (47.03)
M.	VANBIERVLIET Geoffroy	Gastro-entérologie (52.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	CAMUZARD Olivier	Chirurgie Plastique (50-04)
Mme	CONTENTI-LIPRANDI Julie	Médecine d'urgence (48-04)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	DOYEN Jérôme	Radiothérapie (47.02)
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	Bactérilogie-virologie (45.01)
Mme	LONG-MIRA Elodie	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	LOTTE Romain	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière (45.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
M.	MASSALOU Damien	Chirurgie Viscérale (52-02)
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)
M.	SAVOLDELLI Charles	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie (55.03)
M.	SQUARA Fabien	Cardiologie (51.02)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	THUMMLER Susanne	Pédopsychiatrie (49-04)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	TRAN Antoine	Pédiatrie (54.01)

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	DARMON David	Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

Mme	GROS Auriane	Orthophonie (69)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme	LANDI Rebecca	Anglais

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	SICARD Antoine	Néphrologie (52-03)

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 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

Constitution du jury en qualité de 4ème membre

Professeurs Honoraires

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

M.C.U. Honoraires

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

UNIVERSITÉ CÔTE D'AZUR
FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des enseignants au 1er septembre 2020 à la Faculté de Médecine de Nice

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	LEBOEUF Mathieu	gynécologie- obstétrique
Mme	NADEAU Geneviève	uro-gynécologie
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Remerciements

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Nicolas Chevalier, je vous remercie de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci pour votre soutien et votre enseignement tout au long de mon internat. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur le Professeur Jérôme Delotte, je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Recevez l'expression de mon profond respect.

Madame le Professeur Lisa Giovannini-Chami, je vous remercie d'avoir accepté d'évaluer mon travail, et pour la bienveillance avec laquelle vous m'avez accueillie durant mon semestre en pédiatrie.

Madame le Docteur Sylvie Leroy, votre avis sur mon travail m'est très important, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et de m'avoir permis d'accéder aux données du CRCM de Nice.

Madame le Docteur Sylvie Hieronimus, je vous remercie pour votre disponibilité et pour ces années d'enseignement à vos côtés qui ont été primordiales, votre humilité et votre humanité sont sans faille.

Madame le Docteur Stéphanie Pallé-Defille, ma directrice de thèse, merci pour ton accompagnement tout au long de ce travail et pour ton soutien durant mes années d'internat.

Je tiens également à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de cette thèse :

Tout l'équipe du CRCM de Nice merci pour votre accueil et votre amabilité, Pr Isabelle DURIEU et Dr Quitterie REYNAUD merci pour votre collaboration dans ce travail et pour m'avoir permis d'accéder aux données du CRCM de Lyon, Dr Olivia RONSIN merci pour votre disponibilité et pour m'avoir facilité l'accès aux données du CRCM de Marseille. Madame Adeline MORISOT merci pour ton aide précieuse avec les statistiques et ta patience.

A ma famille, pilier de ma vie

A mes parents, merci d'être toujours là pour moi et de me soutenir en toutes circonstances, merci de m'avoir poussé au bout de ces dix années d'études qui n'ont pas toujours été faciles, j'espère que ce moment vous rendra fiers. (Et merci papa pour la relecture de ma thèse !)

A mon frère et mes sœurs, je ne pourrais pas rêver mieux comme fratrie, merci d'être qui vous êtes tout simplement.

A mes amis

A Charlotte, Manon et Victoria, mes sisters de cœur, toutes ses années n'auraient pas été les mêmes sans vous à mes côtés ! Je n'oublierai pas les fous rires, tous ces moments partagés à l'hôpital mais bien plus encore en dehors, vous êtes devenues de véritables amies.

A Héléna ma petite gynéco préférée, merci d'avoir toujours été là pour moi même dans les moments difficiles, tu pourras toujours compter sur moi.

A mes petites sardines Typhaine, Jade, Laurine, Camille, Chloé, sans oublier le sardino de la bande Alexis. Le temps a passé depuis ses longues heures de sous colle du soir. Il s'en est passé des choses entre ceux qui sont ont quitté la ville, mariage, EVJF, bébés…et même si on a parfois du mal à s'accorder sur les doodles on arrive toujours à se voir !

A Julie, douze ans d'amitié ça ne peut pas s'oublier comme ça, malgré la distance tu resteras toujours ma meilleure amie.

A Karim, merci pour ton amour, ton soutien, et de me pousser à être meilleure chaque jour. Pour le reste tu sais déjà tout.

A mes co internes des semestres précédents : la team du 1er semestre Justine ma petite « maman » qui m'a permis de ne pas m'écrouler sous les comptes rendus, ton soutien m'a été des plus précieux, Alexandre pour sa folie et les fous rires, Audrey pour ta gentillesse. A Cédric aka dragon rouge aka maître de la méfiance, ce semestre en néphrologie restera dans ma mémoire, on a bien rigolé. A Alice, Sophie, Claire, Camille, Kévin et tous les autres…

A mes colocs de choc de Lyon Hélène et Hortense, j'ai adoré partager ce confinement peu commun avec vous !

A mes chefs d'endocrinologie, plus particulièrement Anne-Gaëlle et Stéphanie merci pour votre enseignement, toutes ces visites et moments passés dans le service, mais surtout merci pour votre gentillesse, votre écoute et votre soutien tout au long de ces années. A Inès merci pour ton aide et ta bonne humeur, à Eléonore, Valentina et Cynthia pour tout ce que vous m'avez appris.

A tout le service d'endocrinologie de Nice : infirmier(e)s, aides soignant(e)s, cadres, ASH, secrétaires, merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse, Laurie, Christelle, Aurélien, Rachida, Nadia, Nath, Dodo et tous les autres…

A mes anciennes chefs que je n'oublie pas Madalina, Charlotte merci à vous.

Au Professeur Jean-Louis Sadoul, merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant mon début d'internat.

Au Professeur Philippe Moulin et à tout le service d'endocrinologie du CHU de Lyon, merci pour la bienveillance avec laquelle vous m'avez accueillie parmi vous pendant ces six mois et pour tout l'enseignement dont j'ai pu bénéficier à vos côtés.

Table des matières

Abréviations 15

I. INTRODUCTION 16

1. Généralités sur la mucoviscidose 17

A. Physiopathologie et génétique 17

B. Dépistage et diagnostic 18

C. Manifestations cliniques 18

D. Prise en charge 19

2. Mucoviscidose et diabète 20

A. Epidémiologie et physiopathologie 20

B. Diagnostic et dépistage 22

C. Impact clinique du diabète 22

D. Traitement 23

3. Mucoviscidose et grossesse 24

A. Impact sur la fonction respiratoire 25

B. Complications materno-foetales 25

C. Grossesse et diabète associé à la mucoviscidose 25

II. MATERIELS ET METHODES 27

1. Etude descriptive 27

2. Etude comparative 28

3. Recueil des données 29

4. Analyse statistique 29

III. RESULTATS 30

1. Etude descriptive 30

A. Description des patientes diabétiques (diabète préexistant et diabète gestationnel) 30

B. Description des patientes transplantées pulmonaires avant grossesse 37

2. Etude comparative : patientes diabétiques versus non diabétiques 38

A. Etude comparative entre toutes les patientes diabétiques et les patientes non diabétiques *(Tableau 6)* 39

B. Analyse en sous-groupes 41

C. Analyse multivariée 41

3. Impact de la grossesse sur la fonction pulmonaire : évolution du VEMS au cours de la grossesse et en post partum 42

4. Impact de la génétique 43

IV. DISCUSSION 45

1. Résultats de l'étude 45

2. Forces et limites de l'étude 52
3. Perspectives 52
V. CONCLUSION 55
Résumé 56
Serment d'Hippocrate 57
Annexe 58
Références bibliographiques 59

Abréviations

ATB : Antibiothérapie

CFRD : Cystic Fibrosis Related Diabetes

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator

CRCM : Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose

delF508 : Délétion de la phénylalanine en position 508 (mutation)

DG : Diabète gestationnel

DT1 : Diabète de type 1

FIV : Fécondation in vitro

GLP1 : Glucagon like peptide 1

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

HTA : Hypertension artérielle

IAC : Insémination artificielle intra-utérine avec sperme du conjoint

IMC : Indice de masse corporelle

IV : Intra veineuse

MAP : Menace d'accouchement prématuré

PA : Pseudomonas aeruginosa

SA : Semaine d'aménorrhée

VEMS : Volume Expiratoire Minute par Seconde

I. INTRODUCTION

La mucoviscidose est une affection génétique de transmission autosomique récessive, liée à une mutation du gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), avec pour principale atteinte la fonction pulmonaire. La prévalence en Europe est estimée entre 8 à 12 cas pour 100 000 habitants. Ces dernières années, l'amélioration globale de la prise en charge multidisciplinaire de ces patients, coordonnée par les Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM), et l'apparition de nouvelles thérapeutiques ont permis une augmentation conséquente de l'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose. Ainsi, ils sont désormais plus susceptibles d'atteindre l'âge de la parentalité et la question pour les femmes de mener une grossesse à bien entre alors en jeu.

Avec l'allongement de l'espérance de vie des patients, les comorbidités et les autres atteintes d'organes associées à la mucoviscidose deviennent également plus fréquentes. C'est le cas notamment du diabète associé à la mucoviscidose, dont un des facteurs de risque est l'avancement en âge. Ce diabète est une entité clinique qui diffère des autres types plus classiques de diabète et possède une physiopathologie spécifique.

Actuellement, nous sommes donc amenés à rencontrer et à prendre en charge des grossesses potentiellement à risque chez ces patientes atteintes de mucoviscidose, et parfois également diabétiques.

Dans ce contexte relativement nouveau et récent, notre travail s'est intéressé à l'étude de patientes atteintes de mucoviscidose avec un diabète concomitant à la grossesse, que le diabète soit pré existant ou diagnostiqué pendant la grossesse, pour en décrire les caractéristiques, la prise en charge ainsi que le pronostic materno-fœtal et obstétrical.

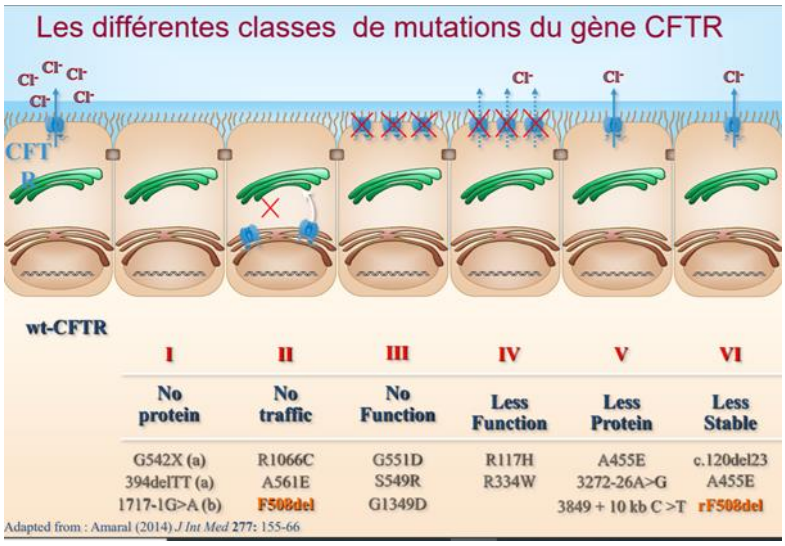
1. Généralités sur la mucoviscidose

A. Physiopathologie et génétique

La mucoviscidose est l'affection génétique la plus fréquente engageant le pronostic vital dans la population caucasienne. C'est une maladie héréditaire au mode de transmission autosomique récessif, liée à une mutation du gène CFTR situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31). Ce gène a été identifié pour la première fois en 1989 (1), et code pour la protéine CFTR, qui est une longue protéine transmembranaire composée de plus de 1400 acides aminés. Cette protéine est présente au pôle apical des cellules épithéliales de nombreux tissus notamment les voies aériennes, les canaux pancréatiques, les voies biliaires, le tractus génital et les glandes sudoripares, et agit comme un canal transporteur des ions chlorures et bicarbonates à la surface membranaire.

Actuellement, plus de 2000 mutations du gène CFTR ont été identifiées (2). La plus fréquente est la mutation dénommée delF508 qui correspond à la délétion de la phénylalanine en position 508.

Les principales mutations identifiées sont des mutations faux sens, des insertions ou délétions, et des mutations non-sens. Les mutations du gène peuvent être classées en six catégories selon la sévérité qu'entraîne la mutation sur l'expression et le fonctionnement de la protéine CFTR (classe I défaut de synthèse totale de la protéine, jusqu'à la classe VI protéine fonctionnelle moins stable dans la membrane cellulaire) (3)(4).



Il existe une grande variabilité phénotypique inter individuelle, autant pour l'âge d'apparition des premiers symptômes, que pour la sévérité ou l'évolution de la maladie, qui s'explique en partie par ces différentes mutations existantes qui peuvent donc aboutir soit à l'absence de protéine CFTR, soit à une protéine simplement moins fonctionnelle mais possédant une activité résiduelle, avec en conséquence une symptomatologie souvent moins sévère. Les classes I à III sont considérées comme sévères, tandis que les classes IV à VI sont moins sévères. Pour autant, la simple classe de la mutation ne prédit pas individuellement le phénotype d'un patient.

B. Dépistage et diagnostic

Depuis 2002 en France, le dépistage néonatal de la mucoviscidose est systématique au 3ème jour de vie par le dosage de la trypsine immunoréactive, couplée, en cas de taux élevé, à une analyse moléculaire à la recherche des mutations les plus fréquentes du gène CFTR (5). La confirmation diagnostique repose ensuite sur les résultats de l'analyse génétique, ainsi qu'un test de la sueur dosant le chlore sudoral (pathologique si ≥ 60 mmol/L). On peut également avoir recours à d'autres tests fonctionnels visant à explorer le transport ionique transépithélial en cas de doute diagnostique.

C. Manifestations cliniques

En cas d'anomalie quantitative ou qualitative de la protéine CFTR, la composition hydro électrolytique des sécrétions est altérée, les rendant plus visqueuses, et entraine une obstruction des canaux dans les tissus où elle s'exprime, ainsi qu'une inflammation chronique.

La principale atteinte de la mucoviscidose, et qui en fait le pronostic, est l'atteinte respiratoire. Dans les voies aériennes, les sécrétions plus visqueuses et épaisses vont entrainer une obstruction bronchique responsable d'un trouble ventilatoire obstructif avec une diminution du Volume Expiratoire Maximal par Seconde (VEMS), qui est un bon reflet de la sévérité de l'atteinte pulmonaire (6). La stagnation de ces sécrétions, associée à la diminution de la clairance muco ciliaire, va favoriser la prolifération bactérienne entrainant des infections respiratoires répétées, ainsi qu'une inflammation chronique. Avec le temps, une insuffisance respiratoire plus ou moins sévère peut s'installer.

L'insuffisance pancréatique exocrine est également une atteinte très fréquente chez les patients porteurs de mucoviscidose : dans les canaux pancréatiques les sécrétions visqueuses vont entrainer leur obstruction et ainsi une diminution de l'excrétion des enzymes pancréatiques dans le tube

digestif, conduisant à une malabsorption chronique. Elle est responsable d'une stéatorrhée significative, d'une carence en vitamines liposolubles, potentiellement d'une dénutrition, et chez l'enfant elle peut causer un retard de croissance.

Le même schéma s'opère dans les différents tissus où la protéine CFTR s'exprime et entraine des manifestations cliniques diverses *(Tableau 1)* : rhino sinusites chroniques, polypose naso-sinusienne, pathologie biliaire, iléus méconial, occlusion intestinale, azoospermie obstructive…

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 dans la mucoviscidose

D. Prise en charge

Le traitement symptomatique de la maladie est basé sur la kinésithérapie respiratoire, l'aérosolothérapie, le recours aux traitements antibiotiques, la substitution en extraits pancréatiques, la prise en charge nutritionnelle avec enrichissement diététique, et parfois la nécessité d'une nutrition artificielle. La transplantation pulmonaire est le traitement de dernier recours en cas d'insuffisance respiratoire terminale (5).

Plus récemment, de nouvelles thérapeutiques appelées molécules modulatrices du CFTR telles que l'Ivacaftor (potentiateur) et le Lumacaftor (correcteur) ont fait leur apparition, et ne sont plus simplement des traitements à visée symptomatique mais à visée correctrice ou potentiatrice de la protéine CFTR et de sa fonctionnalité. Les grands essais cliniques concernant ces traitements que sont l'essai TRAFFIC et TRANSPORT ont montré un bénéfice en terme d'amélioration du VEMS, d'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC), et de diminution du nombre d'exacerbations respiratoires (7)(8).

Cela a conduit en 2012 à l'autorisation de mise sur le marché de l'Orkambi®, associant les 2 molécules Lumacaftor et Ivacaftor, pour le traitement des patients présentant une homozygotie delF508, génotype qui concerne environ 45 % des patients.

Du fait de l'amélioration globale de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose sur les dernières décennies, coordonnée par les CRCM en France, et de l'apparition de nouvelles thérapeutiques, la survie globale des patients a nettement augmentée, et l'espérance de vie moyenne est passée de quelques années à désormais plus de 40 ans (3). Ainsi, dans les pays européens développés, on estime que d'ici 2025 la population de patients adultes atteints de mucoviscidose aura augmenté d'environ 70 % (9).

2. Mucoviscidose et diabète

A. Epidémiologie et physiopathologie

Avec l'augmentation de l'espérance de vie des patients, les comorbidités associées à la mucoviscidose deviennent également plus fréquentes.

Le diabète associé à la mucoviscidose - ou plus communément nommé CFRD (Cystic Fibrosis Related Diabetes) - est la principale comorbidité rencontrée chez les patients, avec près de la moitié des sujets de plus de 30 ans qui en sont atteints (10). Le pic d'incidence se situe entre 18 et 24 ans. L'état prédiabétique ou intolérance au glucose, concernerait également une grande partie des patients.

Les principaux facteurs de risques identifiés du CFRD sont l'âge, le sexe féminin, l'insuffisance pancréatique exocrine, le génotype (10). Certaines situations comme les exacerbations respiratoires infectieuses ou le recours à une corticothérapie peuvent favoriser une acutisation des troubles du métabolisme glucidique.

En général, les perturbations glucidiques débutent chez ces patients par un état pré diabétique avec une intolérance glucidique, puis survient l'apparition d'un diabète sans hyperglycémie à jeun, et finalement en dernier lieu, un diabète avec hyperglycémie à jeun.

La physiopathologie des troubles du métabolisme glucidique dans la mucoviscidose est complexe et n'est pas totalement élucidée, elle est probablement plurifactorielle (11). De fait, le diabète des patients atteints de mucoviscidose est une entité pathologique spécifique, même si l'on peut y distinguer à la fois des similarités avec un diabète de type 1 ou un diabète de type 2.

Il existe tout d'abord une grande part d'insulinopénie en raison d'une diminution de la masse cellulaire beta pancréatique (12). Celle-ci pourrait être causée indirectement par l'insuffisance pancréatique exocrine, qui du fait de l'obstruction des canaux pancréatiques par les sécrétions, entraine une «auto-digestion » du pancréas par les enzymes digestives piégées, conduisant à une inflammation, sa destruction et à terme à une fibrose. Cela se propagerait finalement au pancréas endocrine adjacent constituant une sorte de dommage collatéral (12). Les patients présentant une insuffisance pancréatique exocrine auraient une insulinosécrétion altérée avant même l'apparition d'une réelle intolérance au glucose (13).

Il est également évoqué un rôle direct de CFTR dans l'insulinosécrétion, puisque cette protéine est exprimée dans les cellules beta pancréatiques. Il a été montré qu'en inhibant CFTR dans les cellules beta pancréatiques, la sécrétion d'insuline s'en trouve altérée (14). Des études expérimentales ont également retrouvé dans des modèles de souris mutées un rôle de CFTR et des échanges de chlore dans l'exocytose d'insuline au niveau de la cellule beta (15).

La physiopathologie du CFRD partage quelques similitudes avec celle du diabète de type 2. En effet, une part d'insulinorésistance est présente chez les patients atteints de mucoviscidose, participant à la pathogénie (16). Les causes de cette insulinorésistance sont multiples, et passeraient en grande partie par le stress oxydant en lien avec l'inflammation chronique, et les infections pulmonaires à répétitions. De plus, l'analyse histologique de pancréas issus de patients atteints de mucoviscidose avec diabète concomitant a mis en évidence la présence de dépôts amyloïdes, anomalie également rencontrée dans le diabète de type 2 (17).

Il est aussi décrit dans certaines études, un rôle éventuel dans l'hyperglycémie d'une diminution du taux ou de l'activité de GLP1 (Glucagon like peptide 1). En effet, une étude a montré un taux de GLP1 actif plus bas dans les groupes de patients atteints de mucoviscidose avec CFRD contrairement aux patients mucoviscidose non CFRD et aux contrôles sains (18).

B. Diagnostic et dépistage

Le diabète associé à la mucoviscidose reste longtemps avec une glycémie à jeun normale et commence généralement par l'élévation des glycémies post prandiales au-delà du seuil de 2 g/L. C'est pourquoi la méthode diagnostique de référence reste actuellement l'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) plutôt que la glycémie à jeun (5). L'HGPO consiste en l'ingestion de 1,75 g/kg de glucose (avec un maximum de 75 grammes de glucose), puis à doser la glycémie aux temps 1h et 2h. Si la glycémie à 2h est supérieure à 2 g/L cela pose le diagnostic de diabète, si elle est entre 1,40 et 2 g/L on parle d'intolérance au glucose.

Il est recommandé de réaliser une HGPO annuelle à partir de l'âge de 10 ans pour le dépistage du diabète (19), fréquemment asymptomatique initialement. Elle doit être réalisée durant une phase de stabilité de la maladie, à distance d'un exacerbation infectieuse (> 6 semaines).

L'hémoglobine glyquée (HbA1c) est un marqueur peu performant du reflet de l'équilibre glycémique chez les patients atteints de mucoviscidose (19)(20). Cela pourrait être dû en partie à la fluctuation entre hyperglycémies et hypoglycémies qui peuvent survenir sans insulinothérapie, en lien avec un relatif déficit en cellules alpha à glucagon. Il est aussi évoqué une éventuelle durée de vie du globule rouge réduite chez les patients atteints de mucoviscidose, pour expliquer le manque de performance de l'HbA1c.

Pour le suivi du diabète, on peut toutefois se servir de l'hémoglobine glyquée, et les méthodes de mesure continue du glucose sont également validées et utiles pour l'analyse des cycles glycémiques (21).

C. Impact clinique du diabète

Le CFRD est en général associé à une mortalité plus importante et une atteinte pulmonaire plus sévère (22). On peut observer un plus grand nombre d'exacerbations et d'infections pulmonaires chez les patients présentant un CFRD (23). Ceci pourrait être en lien avec le fait que les sécrétions pulmonaires sont riches en glucose. Cela favoriserait la prolifération bactérienne dans le système bronchique, en particulier la prolifération de *Pseudomonas Aeruginosa* (24), entrainant des infections répétées.

Le CFRD par le biais d'infections pulmonaires plus fréquentes pourrait en partie expliquer le déclin pulmonaire plus précoce que l'on observe chez ces patients, comparativement aux patients atteints de mucoviscidose ne présentant pas de diabète (25). Néanmoins, l'association entre CFRD et déclin

pulmonaire précoce pourrait également être le simple reflet d'un génotype plus sévère, sans lien de causalité direct.

Comme dans les autres types de diabète, il peut survenir des complications vasculaires, qui sont corrélées à la durée d'évolution du diabète, et à l'équilibre glycémique. Les complications macro angiopathiques sont rares contrairement aux autres types de diabète, probablement car il n'y a souvent pas d'autre facteur de risque cardiovasculaire associé comme l'hypertension artérielle ou la dyslipidémie. En revanche, on peut observer la survenue de complications microangiopathiques, le plus souvent une neuropathie (26). La néphropathie est également à dépister, d'autant plus qu'il est important de préserver la fonction rénale chez ces patients, en raison d'autres facteurs qui pourraient l'aggraver, notamment le recours à certains médicaments néphrotoxiques comme les aminosides, ou les immunosuppresseurs après une transplantation pulmonaire. Le dépistage des complications micro vasculaires devrait être réalisé annuellement, néanmoins le taux d'adhésion dans la population est plutôt faible (27).

D. Traitement

Le traitement de référence du CFRD est actuellement l'insuline (5), selon des schémas variables en fonction des besoins insuliniques de chaque patient. Classiquement, comme l'élévation glycémique commence souvent par les glycémies post prandiales, on peut commencer par des insulines rapides aux repas, puis dans un second temps se tourner vers un schéma « basal bolus » comme observé dans la prise en charge d'un diabète de type 1.

L'insulinopénie relative entraine un état catabolique défavorable sur le plan nutritionnel, qui favorise les décompensations respiratoires, la baisse de l'immunité, la perte musculaire. C'est pourquoi il a été montré que l'insulinothérapie permet une optimisation du statut nutritionnel des patients avec une amélioration de l'IMC (28), qui peut s'expliquer par son effet anabolique. Également, plusieurs études ont montré que l'insulinothérapie améliore la fonction respiratoire et diminue le nombre d'exacerbations pulmonaires (19).

Cependant, compte tenu d'un traitement et d'une prise en charge globale de la maladie déjà lourde et difficile, la mise à l'insuline est souvent vécue comme une contrainte supplémentaire, et n'est parfois pas bien acceptée par les patients.

La substitution en extraits pancréatiques en cas d'insuffisance pancréatique exocrine est également très importante car elle permet d'améliorer l'absorption des graisses et ainsi de limiter les excursions hyperglycémiques post prandiales.

D'autre part, certains auteurs ont émis l'hypothèse que le recours aux traitements modulateurs de CFTR pourrait améliorer le diabète, étant donné le rôle potentiel de la protéine CFTR dans la physiopathologie du diabète. Chez un petit nombre de patients homozygotes pour la mutation delF508 traités par Orkambi® pendant un an, une étude avait montré une diminution significative de la glycémie au temps 2h de l'HGPO sous traitement (29). Néanmoins cela pourrait s'expliquer indirectement par l'amélioration de l'état général du patient, de son statut respiratoire et nutritionnel.

3. Mucoviscidose et grossesse

La survie globale des patients s'améliorant, ils sont donc désormais plus susceptibles d'atteindre l'âge de la parentalité, et se pose alors la question pour les femmes de mener une grossesse à bien. Ainsi, ces dernières années, le nombre de grossesses chez les patientes atteintes de mucoviscidose a augmenté dans de nombreux pays (30).

Chez les hommes atteints de mucoviscidose, la fertilité est grandement altérée en raison d'une azoospermie excrétoire s'expliquant par une agénésie totale des canaux déférents, et la stérilité concerne environ 97 % des sujets masculins. Chez les femmes, la fertilité est parfois moindre que dans la population générale, et résulte probablement de l'intrication de plusieurs facteurs, notamment une dysovulation, une modification des sécrétions utérines et de la glaire cervicale, une anomalie de mouvements des trompes. Cependant les grossesses spontanées sont tout à fait possibles.

La première grossesse décrite chez une patiente atteinte de mucoviscidose a été rapportée en 1960, et s'est compliquée d'un accouchement prématuré et d'un décès maternel six mois après l'accouchement (31).

Plusieurs études ont montré par la suite que mener à bien une grossesse chez les patientes atteintes de mucoviscidose est possible et faisable. Elles s'accordent pour dire que la grossesse ne constitue pas un facteur pronostic péjoratif sur la mortalité des patientes, la survie à long terme n'étant pas affectée par la survenue d'une grossesse (32)(33).

Néanmoins, comme dans toute pathologie chronique, il est essentiel que cette grossesse soit programmée, et encadrée de manière pluridisciplinaire (34).

A. Impact sur la fonction respiratoire

Concernant le risque d'aggravation de la fonction pulmonaire pendant et après la grossesse, les études retrouvent des résultats divergents. L'une d'entre elle a montré durant la grossesse une diminution significative du VEMS, mais six mois après l'accouchement les patientes avaient retrouvé leur fonction pulmonaire antérieure (35). D'autres auteurs ont mis en évidence un déclin pulmonaire durant la grossesse, qui persistait un an après le post partum (36). A contrario, selon *McMullen et al*, qui ont comparé des patientes atteintes de mucoviscidose enceintes versus des patientes non enceintes, il n'y aurait pas de différence sur l'évolution de la pathologie pulmonaire en terme de VEMS, mais en revanche un plus fort recours à des visites médicales, et une utilisation plus importante d'antibiotiques intra veineux (37).

B. Complications materno-foetales

En ce qui concerne le pronostic fœtal, comparativement à la population générale, il est retrouvé dans l'étude de *Jelin et al* durant les grossesses de ces patientes un plus fort taux de césarienne et de prématurité, mais pas de surrisque de mortalité fœtale, de retard de croissance intra utérin, et de mort fœtale in utero (38). D'autres études suggèrent néanmoins un risque plus important de complications fœtales si l'état respiratoire est plus altéré avant de débuter une grossesse, ce qui a conduit certains auteurs à déconseiller une grossesse en cas de VEMS inférieur à 50 % (35). Il n'y a actuellement pas de réelle recommandation pour dire qu'une grossesse est contre indiquée sous un certain seuil de VEMS, et chaque situation mérite d'être évaluée au cas par cas. Il apparait également un plus grand risque d'évènements périnataux en cas d'IMC avant grossesse inférieur à 20 kg/m², rappelant l'importance d'un état nutritionnel satisfaisant pour mener à bien une grossesse, chez des patientes nécessitant déjà de par leur pathologie des besoins nutritionnels augmentés (35).

C. Grossesse et diabète associé à la mucoviscidose

Concernant l'impact spécifique du diabète durant la grossesse, la littérature est plus pauvre. Une étude française récente a montré que les patientes diabétiques avant la grossesse avaient plus souvent recours à la procréation médicalement assistée et un taux plus élevé de césarienne comparativement à des patientes non diabétiques, mais ne retrouve pas de différence entre les deux groupes concernant l'évolution du VEMS ou de l'IMC après la grossesse (39).

Par ailleurs, les modalités de dépistage d'un diabète gestationnel sont débattues dans cette population. La grossesse est une période où s'installe une insulinorésistance à partir du 2ème trimestre. Les patientes atteintes de mucoviscidose présentant déjà une insulinosécrétion altérée sans pour autant de réel diabète, sont dans ces conditions particulièrement à risque de développer un diabète gestationnel précoce. Une étude montrait notamment une plus faible insulinosensibilité ainsi qu'une production hépatique de glucose augmentée chez des patientes enceintes atteintes de mucoviscidose comparativement à des patientes enceintes indemnes de mucoviscidose (40).

Une autre étude a suggéré que la survenue d'un diabète gestationnel était dépendante du génotype des patients : en effet un diabète gestationnel était plus souvent retrouvé chez des patientes homozygotes delF508, comparativement aux patientes hétérozygotes delF508 (41). Cela suggère que la survenue d'un diabète gestationnel est influencée par la pathologie globale, et pourrait finalement simplement être une situation où le CFRD est démasqué, ce qui sous-tend la question d'un dépistage plus personnalisé.

Actuellement dans plusieurs pays et notamment en France, le dépistage du diabète gestationnel est similaire à celui de la population générale à risque, à savoir une HGPO au 6ème mois de grossesse, avec des seuils de glycémie identiques (0,92 g/L à jeun, 1,80 g/L au temps 1h, et 1,53 g/L au temps 2h). Certains auteurs ont proposé un dépistage plus précoce, avec une HGPO réalisée au premier trimestre de grossesse (19). D'autres auteurs préconisent une HGPO à chaque trimestre de grossesse (42), tandis que d'autres suggèrent la réalisation d'une HGPO à 20 SA et 28 SA, et la mesure de la glycémie capillaire à chaque visite (34).

Au regard des connaissances actuelles, notre travail s'est intéressé à l'étude des grossesses de patientes diabétiques atteintes de mucoviscidose, que le diabète soit pré existant ou diagnostiqué pendant la grossesse, avec pour objectif de décrire les caractéristiques de ce diabète, son suivi et sa prise en charge pendant la grossesse, ainsi que le pronostic de ses grossesses et l'évolution en post partum.

Dans un second temps, nous comparerons ces grossesses diabétiques à des grossesses non diabétiques chez des patientes atteintes de mucoviscidose pour essayer de préciser l'impact du diabète sur la survenue de complications maternelles et obstétricales.

II. MATERIELS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique, dans un premier temps observationnelle descriptive, puis dans un second temps une étude comparative. La période d'inclusion est définie entre le 1er janvier 2005 et le 30 avril 2020. Les centres participants sont le Centre Hospitalo Universitaire de Nice, les Hospices Civils de Lyon et les Hôpitaux Universitaires de Marseille.

L'étude est divisée en deux parties : une première partie descriptive dont l'objectif est de définir les caractéristiques du diabète pendant la grossesse des patientes atteintes de mucoviscidose, en précisant notamment la prise en charge et le pronostic. La deuxième partie s'intéresse à l'impact du diabète sur la grossesse de ces patientes en les comparant à des grossesses non diabétiques de patientes atteintes de mucoviscidose.

Une déclaration à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés) a été réalisée le 27/02/2020 et un accord a été obtenu (sous la référence R04-021 et MR 5909270220).

1. Etude descriptive

Les malades sont des patientes âgées de plus de 18 ans, suivies par les CRCM de Nice, de Lyon Sud et de Marseille, atteintes de mucoviscidose génétiquement prouvée quelle que soit la mutation, présentant une grossesse avec un diabète concomitant, que le diabète soit pré existant ou diagnostiqué pendant la grossesse. Les critères d'exclusion concernent les patientes avec trop de données manquantes.

Les caractéristiques de la population recueillies sont l'âge, le poids, l'IMC, les antécédents de grossesse, le génotype, la prise d'un traitement modulateur de CFTR, les antécédents de greffe pulmonaire, le VEMS, la préexistence d'un diabète ou d'une insuffisance pancréatique exocrine, la présence d'une colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa*.

Concernant le diabète, nous avons étudié les taux d'HbA1c avant grossesse et au cours de la grossesse, la recours à une insulinothérapie ou non, le schéma insulinique utilisé, le nombre de consultation en endocrinologie durant la période de la grossesse. En cas de diabète gestationnel nous nous sommes intéressés à la méthode diagnostique, ainsi qu'au terme auquel celui-ci était découvert, à la date d'introduction de l'insuline le cas échéant, et au fait de savoir si le diabète persistait en post partum.

Concernant le diagnostic du diabète gestationnel par HGPO, les seuils de glycémie sont les mêmes que ceux observés dans la population générale définis par le CNGOF (43), à savoir 0,92 g/L à jeun, 1,80 g/L au temps 1h, et 1,53 g/L au temps 2h après l'ingestion de glucose.

Concernant l'état maternel, nous avons tout d'abord étudié le statut respiratoire au cours de la grossesse. Le premier paramètre évaluant la fonction respiratoire est le VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique, qui a été recueilli avant la grossesse, en fin de grossesse, puis en post partum (six mois et un an après l'accouchement). Le nombre de cures d'antibiotiques intraveineux et le nombre d'hospitalisations qui sont également un bon reflet de l'état pulmonaire ont été notés. La prise de poids totale (c'est-à-dire à la fin de grossesse) bon reflet de l'état nutritionnel, et le recours à un support nutritionnel type complément nutritionnel oral ou nutrition artificielle ont été pris en compte.

Concernant les complications obstétricales, nous nous sommes intéressés au nombre d'hospitalisations pendant la grossesse, aux motifs d'hospitalisations, à la survenue d'une menace d'accouchement prématuré (MAP), d'une prééclampsie, d'une naissance prématurée (induite ou non), 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.

2. Etude comparative

Pour la seconde partie du travail avec la comparaison à des grossesses non diabétiques, les patientes « contrôles » ont été recrutées sur la même période d'inclusion dans les centres de Nice et de Lyon. Les patientes étaient atteintes de mucoviscidose, âgées de plus de 18 ans. Elles présentaient une grossesse sans diabète gestationnel, ni diabète pré existant à la grossesse. Les caractéristiques des patientes recueillies étaient les mêmes que celles étudiées chez les patientes « cas », hormis les variables concernant la prise en charge et l'équilibre du diabète.

Par la suite, pour préciser l'impact de la génétique sur le pronostic des grossesses, nous avons comparé toutes les grossesses en fonction du génotype : les patientes avec mutation homozygote delF508 versus les patientes avec autres associations de mutations.

3. Recueil des données

L'extraction des données a été réalisée à partir du logiciel Clinicom et des dossiers papiers à Nice, du logiciel de dossier médical informatisé Easily à Lyon, et du logiciel Axigate à Marseille. Les données ont été anonymisées avant de les assembler sous forme de tableau Excel.

4. Analyse statistique

Les caractéristiques des patientes ont été décrites selon leur nature par moyenne et écart type (sd pour déviation standard) ou 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 chi2 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. Le test de Student apparié a été utilisé pour comparer les VEMS à différents temps. Enfin, des modèles de régression logistiques multivariée ont été réalisées sur les événements d'intérêts. Le seuil de significativité retenu est $p < 0.05$. Les données ont été analysées à l'aide du logiciel de statistique R version 3.6.2.

III. RESULTATS

1. Etude descriptive

Dans un premier temps, nous avons analysé les grossesses de patientes atteintes de mucoviscidose avec présence d'un diabète pré existant ou diagnostiqué pendant la grossesse (diabète gestationnel), pour en décrire les caractéristiques, la prise en charge et le pronostic.

Au CHU de Nice, nous avons recueilli les données concernant cinq patientes, pour un total de sept grossesses survenues entre 2005 et 2017.

Au CHU de Marseille, nous avons recueilli les données de huit patientes, pour un total de huit grossesses survenues entre 2014 et 2019. Quatre patientes ont été exclues en raison de données manquantes, le dossier informatisé du centre débutant en 2014.

Au CHU de Lyon, nous avons recueilli les données concernant 12 patientes, pour un total de 14 grossesses survenues entre 2008 et 2019. Six patientes ont été exclues pour cause de données manquantes.

Au total nous avons analysé les données de 29 grossesses avec diabète préexistant ou gestationnel, ayant concernés 26 patientes, dont cinq patientes avec la particularité d'avoir été greffées pulmonaires avant la grossesse, nous les avons donc décrites séparément.

A. Description des patientes diabétiques (diabète préexistant et diabète gestationnel)

Caractéristiques des patientes *(Tableau 2)*

Sur 24 grossesses, neuf patientes ont présenté un diabète gestationnel, et 15 patientes avaient un diabète pré existant à la grossesse.

L'âge moyen de diagnostic de la mucoviscidose était de 39,2 mois (extrêmes 0 - 240 ; sd 63). Toutes les patientes présentaient une insuffisance pancréatique exocrine avant la grossesse. 87,5 % des patientes étaient colonisées à *Pseudomonas Aeruginosa (PA).*

Concernant le génotype, nous avions une proportion de mutation homozygote delF508 de 50 % dans nos grossesses (soit 57,1 % si on se réfère à la population : sur 21 patientes, 12 patientes étaient

homozygotes delF508). Sept patientes avaient une mutation delF508 hétérozygote. Les autres mutations sont détaillées en annexe.

Avant la grossesse, deux patientes étaient traitées par un traitement modulateur de CFTR, à savoir l'Orkambi®, qui a été arrêté au premier mois de grossesse (au moment de la découverte de la grossesse) pour l'une et avant grossesse pour l'autre.

L'âge moyen au moment de la grossesse était de 29,3 ans (22 - 42 ; sd 5,7).

Avant grossesse, l'IMC moyen était de 20,6 kg/m² (14 – 24 ; sd 1,7), et le VEMS moyen de 64,7% (sd 17,2).

	Effectifs (%) ou Moyenne (Sd)	
	Population n = 24	**Dm (nombre)**
Diabète gestationnel	9 (37.5%)	
Diabète pré-existant	15 (62.5%)	
Age au diagnostic mucoviscidose (mois)	39.2 (sd 63)	2
Age au diagnostic de diabète (année)	19.3 (sd 6.1) n=15	
Colonisation à PA	21 (87.5%)	
Insuffisance pancréatique exocrine	24 (100%)	
Traitement modulateur de CFTR	2 (8.3%)	
Age au début de grossesse (année)	29.3 (sd 5.7)	
Gestité	1.7 (sd 1.1)	
IMC (kg/m²)	20.6 (sd 1.7)	
Poids avant grossesse	53.2 (sd 5.2)	
HbA1c avant grossesse (%)	6.3 (sd 0.6)	7
VEMS avant grossesse (% de la théorique)	64.7 (sd 17.2)	2
Mutation homozygote delF508	12 (50%)	

Tableau 2 : Caractéristiques de la population

(Dm = données manquantes)

<u>Concernant le diabète</u> *(Tableau 3)*

L'hémoglobine glyquée avant la grossesse était en moyenne de 6,3 % (5,7 – 7,9 ; sd 0,6), que le diabète soit préexistant ou diagnostiqué pendant la grossesse.

En cas de diabète pré existant à la grossesse, l'âge moyen au diagnostic de diabète était de 19,3 ans (8 – 27 ; sd 6,1).

Concernant le diabète gestationnel, dans 55,6 % des cas, le terme au diagnostic était de six mois de grossesse, période à laquelle est classiquement réalisée l'HGPO pour le dépistage. Sur neuf patientes, un seul diabète gestationnel a été diagnostiqué précocement au premier trimestre de la grossesse, sur une glycémie à jeun élevée (cette patiente présentait avant la grossesse une HGPO avec un profil d'intolérance au glucose). Lorsque le diagnostic était fait par HGPO, dans 50 % des cas deux temps étaient pathologiques (1h et 2h) après ingesta glucosé, 25 % des cas avaient seulement le temps 1h pathologique, et 25% des cas le temps 2h pathologique.

L'HbA1c moyenne des patientes au 1er, 2ème et 3ème trimestre était respectivement de 5,8 % (sd 0,5), 5,6 % (sd 0,6) et 5,7 % (sd 0,6).

Chez toutes les grossesses étudiées aucun cas d'acidocétose diabétique n'est survenu.

Trois quarts des patientes étaient traitées par insuline pendant la grossesse. Le schéma insulinique le plus utilisé était le schéma basal bolus multi injections (44,4 % des cas). Cinq patientes ont été traitées par pompe à insuline pendant la grossesse, dont quatre qui bénéficiaient déjà d'une pompe avant la grossesse. *(Figure 1)*

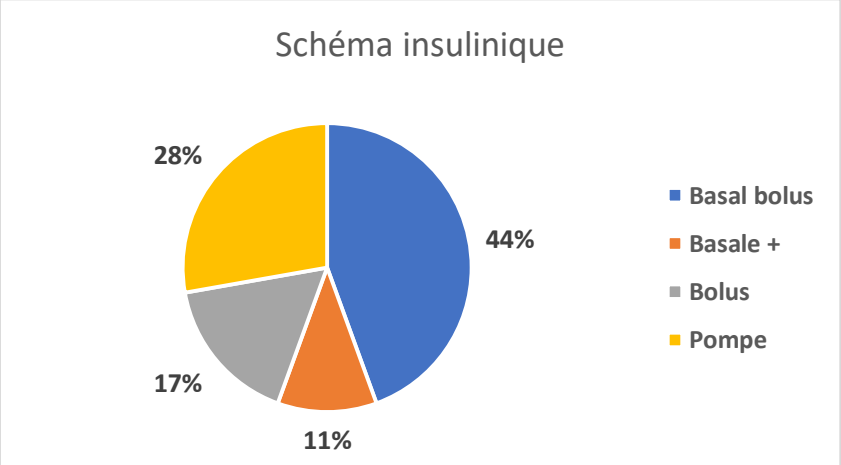


Figure 1 : Répartition des différents schémas insuliniques utilisés
Le schéma « basale + » correspond à une injection d'insuline lente et une seule injection d'insuline rapide par jour

Dans le cas des diabètes gestationnels, la proportion de patientes sous insuline était de 33,3 % (trois patientes sur neuf).

Le nombre de consultations auprès d'un endocrinologue était en moyenne de 2,4 (sd 2,2) pendant la grossesse.

Quatorze patientes ont été hospitalisées au moins une fois pendant la grossesse, mais seulement deux patientes pour seul motif de diabète déséquilibré.

L'HbA1c moyenne en post partum était de 6,1 % (5 – 7,3 ; sd 0,7).

En post partum, 80 % des patientes ayant eu un diabète gestationnel avaient une HGPO normale (soit 4 patientes sur 5, avec donnée manquante concernant 4 patientes). Une patiente avait un diabète persistant après la grossesse défini par une HGPO du post partum pathologique. Sur les huit autres patientes ayant présenté un diabète gestationnel, quatre sont désormais diabétiques, avec un délai entre l'accouchement et le diagnostic de diabète variant de deux ans à cinq ans.

	Effectifs (%) ou Moyenne (sd) n=24	Dm
HGPO Temps 1h et 2h pathologiques	4 (50%)	1
HGPO Temps 1h pathologique	2 (25%)	
HGPO Temps 2h pathologique	2 (25%)	
Terme au diagnostic de DG (n=9)		
1,5 mois	1 (11.1%)	
4,5 mois	1 (11.1%)	
5 mois	1 (11.1%)	
6 mois	5 (55.6%)	
7 mois	1 (11.1%)	
Consultation avec endocrinologue (nombre)	2.4 (sd 2.2)	3
Insulinothérapie durant la grossesse	18 (75%)	
HbA1C 1er trimestre	5.8 (sd 0.5)	8
HbA1C 2ème trimestre	5.6 (sd 0.6)	5
HbA1C 3ème trimestre	5.7 (sd 0.6)	13
HbA1C post partum	6.1 (sd 0.7)	4
Résultat HGPO post partum pour DG (n=9)		4
Normale	4 (80%)	
Pathologique (diabète)	1 (20%)	

Tableau 3 : Description des données relatives au diabète
(Dm = données manquantes ; DG = diabète gestationnel)

Etat nutritionnel des patientes

La prise de poids totale pendant la grossesse était en moyenne de 5,3 kg (-3,4 – 13 ; sd 4,1).

Une patiente a perdu 3,4 kg pendant la grossesse. Cette patiente était âgée de 31 ans lors de sa grossesse survenue en 2009, mutée homozygote delF508 avec un VEMS avant grossesse de l'ordre de 47 %, et un IMC avant grossesse de 21,8 kg/m². Elle présentait un diabète gestationnel diagnostiqué au 7ème mois de grossesse, pour lequel il n'y avait pas eu d'insulinothérapie instaurée. Elle avait eu une seule hospitalisation pendant la grossesse pour une exacerbation pulmonaire, avait bénéficié d'une cure d'antibiothérapie intra veineuse, et présentait un VEMS en fin de grossesse à 34%. Elle n'avait pas eu pré éclampsie. Elle avait accouché au terme de 37 SA d'un nouveau-né pesant 2740 grammes. Cette patiente est la seule chez qui nous avons retrouvé une HGPO du post partum pathologique. Elle n'avait pas eu recours à une nutrition artificielle pendant la grossesse.

Une seule patiente a nécessité un recours à une nutrition artificielle de type parentérale pendant la grossesse. Au moins dix patientes ont bénéficié de compléments nutritionnels oraux pendant la grossesse (données manquantes 5/24).

L'IMC à 6 mois post partum était en moyenne de 19,3 kg/m² (sd 2,3).

Déroulement de la grossesse

Dans notre étude, plus de la moitié des grossesses (54,2%) ont été obtenues avec aide à la procréation médicalement assistée (PMA). La gestité moyenne était de 1,7 (1 – 5 ; sd 1,1). Il y a eu deux grossesses gémellaires, l'une obtenue par fécondation in vitro (FIV), et l'autre par insémination artificielle avec sperme du conjoint (IAC).

Nous avons observé deux fausses couches spontanées précoces, et une interruption médicale de grossesse à 15 semaines d'aménorrhée pour une trisomie 21.

Le nombre moyen d'hospitalisation était de 1,2 (sd 1,4) par grossesse, avec plus de 50% d'hospitalisation pour motif pulmonaire *(Figure 2),* et une moyenne de 1,6 (sd 1,5) cure d'antibiothérapie intra veineuse (IV) par grossesse.

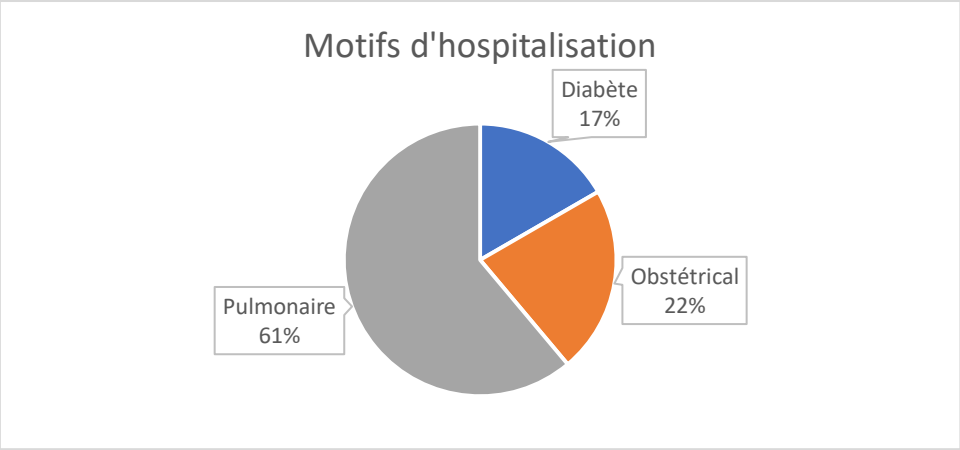


Figure 2 : Motifs d'hospitalisation pendant la grossesse

Une seule grossesse sur les vingt-quatre s'est compliquée d'une prééclampsie, et on a observé 21 % de menace d'accouchement prématuré (MAP).

Le taux de prématurité dans notre population était de 35%, avec un terme moyen de 36,9 (sd 2,5) semaines d'aménorrhée (en incluant uniquement les termes au-delà du seuil de viabilité > 22 SA). Dans la majorité des cas il s'agissait d'une prématurité moyenne (entre 32 et 37 SA). Fait important, dans plus de la moitié des cas la prématurité était induite et non spontanée, avec le plus souvent un déclenchement pour cause maternelle *(Tableau 4).*

Cause de déclenchement de l'accouchement	n=7 (dm=1)
Epuisement maternel	2
Exacerbation respiratoire	1
Pré éclampsie et cholestase gravidique	1
Encadrement médical	1
Macrosomie	1

Tableau 4 : Causes de déclenchement de l'accouchement

Le taux de césarienne était de 47,6 %. Les indications de césarienne étaient diverses : épuisement maternel (n=2), utérus cicatriciel (n=2), macrosomie (n=2), stagnation (n=1), procidence du cordon (n=1), et non descente (n=1).

Le poids moyen du nouveau-né était de 2811,7 grammes (1720 – 4570 ; sd 644,7), pour un terme moyen de 36,9 (sd 2,5) semaines d'aménorrhée.

Une patiente a tout de même donné naissance à un enfant macrosome (poids de naissance supérieur à 4 kg). Elle était âgée de 42 ans lors de sa 3ème grossesse obtenue par FIV survenue en 2018. Elle présentait une mutation hétérozygote delF508 et 2711delT, et un VEMS avant grossesse de l'ordre de 63 %. Elle avait un diabète évoluant depuis l'âge de 27 ans et une HbA1c avant grossesse de 6,2 %, un IMC de 23 kg/m². Elle n'avait pas nécessité d'hospitalisation pendant la grossesse, et bénéficié de deux cures d'antibiothérapies intra veineuses. Elle était traitée par pompe à insuline, avec une HbA1c au premier trimestre de 6,3 % et une HbA1c au 2eme trimestre de 6,1 %. La prise de poids totale était de 5 kg, et elle a accouché au terme 38 SA et 2 jours, par césarienne programmée, d'un nouveau-né pesant 4570 grammes.

Peu de complications maternelles sont survenues dans le post partum : nous avons retrouvé deux cas d'hémorragie de la délivrance, et une poussée hypertensive après l'accouchement.

45 % des patientes avaient choisi l'allaitement maternel.

	Effectifs (%) ou Moyenne (sd) n=24		Dm
Interruption médicale de grossesse		1 (4.2%)	
Fausses couches spontanées		2 (8.3%)	
Grossesse après PMA		13 (54.2%)	
FIV	8 (61.5%)		
IAC	4 (30.8%)		
VEMS en fin de grossesse (% de la théorique)		60.2 (sd 20.1)	3
Nombre d'hospitalisation par grossesse		1.2 (sd 1.4)	1
Nombre de cure d'ATB IV par grossesse		1.6 (sd 1.5)	2
Prise de poids totale (kg)		5.3 (sd 4.1)	2
Nutrition parentérale		1 (4.2%)	
Compléments nutritionnels oraux		10 (62.5%)	8
HTA gravidique		2 (10%)	1
Prééclampsie		1 (5%)	1
Menace d'accouchement prématuré		4 (21.1%)	2
Prématurité		7 (35%)	
Spontanée		3 (42.9%)	
Induite		4 (57.1%)	
Grande prématurité (entre 28 et 32 SA)	1 (14.3%)		
Moyenne prématurité (entre 32 et 37 SA)	6 (85.7%)		
Déclenchement		7 (35%)	1
Indication déclenchement (n=7)			1
Cause fœtale		1 (16.7%)	
Cause maternelle		5 (83.3%)	
Césarienne		10 (47.6%)	
Terme de l'accouchement (SA)		36.9 (sd 2.5)	2
Poids du nouveau-né (grammes)		2811.7 (sd 644.7)	

Tableau 5 : Données concernant le déroulement de la grossesse (Dm = données manquantes)

B. Description des patientes transplantées pulmonaires avant grossesse

Caractéristiques des patientes

Les patientes greffées pulmonaires antérieurement à la grossesse avaient un âge moyen au moment de la grossesse de 32,4 ans (28 – 36 ; sd 3,6). La gestité moyenne était de 1,4.

Concernant le génotype, deux patientes étaient homozygotes delF508, et deux autres hétérozygotes delF508 (et donnée manquante concernant une patiente).

Les cinq patientes étudiées avaient un diabète pré existant à la grossesse, et toutes présentaient également une insuffisance pancréatique exocrine. L'âge moyen au diagnostic du diabète était de 24,7 ans (17 – 34 ; sd 8,6). L'IMC avant grossesse était en moyenne de 20,1 kg/m² (16,4 – 24,5 ; sd 3,1).

Le VEMS moyen avant grossesse était de l'ordre de 90 % (75 – 114 ; sd 17,8). L'HbA1c avant grossesse était de 6,5 % (5,8 – 7,6 ; sd 0,7).

Déroulement de la grossesse

Deux patientes sur cinq ont obtenu leur grossesse après recours à la PMA (deux FIV).

Au cours de la grossesse, l'HbA1c au 1er, 2ème et 3ème trimestre était respectivement de 6,2 % (sd 0,5), puis 5,4 % (sd 0,7) puis 5,2 % (sd 0,4). Toutes les patientes bénéficiaient d'une insulinothérapie pendant la grossesse : trois patientes étaient traitées seulement avec des bolus d'insulines prandiaux, une patiente était traitée par pompe à insuline, et une patiente était sous schéma basal bolus multi injections. A noter que deux patientes n'étaient pas traitées par insuline avant la grossesse ni par antidiabétique oral, et l'insulinothérapie avait été introduite au 3ème et 4ème de mois de grossesse. Le nombre moyen de consultation en endocrinologie pendant la grossesse était de 2,4 (sd 1,8) par patiente.

Le nombre d'hospitalisation par grossesse était de 1,4 (sd 1,1), avec une moyenne de 0,6 (0 – 2 ; sd 0,9) cure d'antibiothérapie intraveineuse par grossesse. Les motifs d'hospitalisation était pour autant d'ordre pulmonaire que d'ordre obstétrical. En fin de grossesse, le VEMS moyen était de 83,6% (40 – 120 ; sd 32,1).

La prise de poids totale au cours de la grossesse était de 9,2 kg (sd 6,8), allant de l'absence de prise de poids (pour la patiente ayant accouché à 24 SA, jusqu'à une prise de 19 kg en lien avec une anasarque). Trois patientes sur cinq ont bénéficié de compléments nutritionnels oraux.

Sur les cinq grossesses, deux se sont compliquées d'une prééclampsie, une patiente a présenté une MAP.

Quatre enfants sur cinq sont nés prématurés, avec 75 % de prématurité induite (moitié pour cause maternelle et moitié pour cause fœtale).

Sur les cinq grossesses, une s'est soldée par une interruption médicale de grossesse à 24 SA pour une prééclampsie avec retard de croissance intra utérin sévère. Cette patiente était âgée de 29 ans, présentait une mutation delF508 homozygote. Avant la grossesse, son IMC était de 24,5 kg/m², et son VEMS de 114 %. Elle présentait un diabète évoluant depuis 12 ans avec une HbA1c avant grossesse de l'ordre de 6 %. Elle n'avait pas bénéficié de cure d'antibiothérapie intra veineuse pendant la grossesse, et son taux d'HbA1c était de 6 % au premier trimestre et 5,4 % au 2ème trimestre.

Le terme moyen était de 32,9 semaines d'aménorrhée (24,3 – 39,1 ; sd 5,6), associé à un poids moyen du nouveau-né de 1739 grammes (400 – 3130 ; sd 1056,8). Si l'on enlève l'interruption médicale de grossesse à 24 SA, le terme moyen est alors de 35 SA (sd 3,2) et le poids moyen du nouveau-né de 2073,8 grammes (sd 861,4).

Post partum

Dans la période du post partum, l'HbA1c était en moyenne de 5,5 % (sd 0,8). Deux patientes n'étaient plus traitées par insuline après l'accouchement, correspondant aux patientes qui n'avaient pas d'insuline avant la grossesse.

L'IMC à 6 mois post partum était en moyenne de 20,5 kg/m² (sd 2,3).

Le VEMS à 6 mois post partum avait retrouvé sa valeur de base, avec une moyenne de 90,2 % (sd 24,4).

2. Etude comparative : patientes diabétiques versus non diabétiques

Les patientes « contrôles » sont des patientes atteintes de mucoviscidose, présentant une grossesse, sans diabète gestationnel ni diabète préexistant à la grossesse. Elles ont été recrutées au CRCM de Nice et au CRCM de Lyon, durant la même période d'inclusion que notre population d'étude initiale.

Nous avons pu recueillir les données concernant 18 patientes, pour un total de 24 grossesses survenues entre 2004 et 2018.

A. Etude comparative entre toutes les patientes diabétiques et les patientes non diabétiques *(Tableau 6)*

Caractéristiques des patientes

L'âge des patientes au moment de la grossesse était similaire dans les deux groupes (30,3 ans dans le groupe non diabétique (ND) versus 29,3 dans le groupe diabétique (D), p = 0,159). De même, les groupes étaient comparables en termes de gestité et d'IMC avant grossesse (21,3 kg/m² groupe ND versus 20,6 kg/m² groupe D, p = 0,383).

En revanche, le groupe diabétique présentait par rapport au groupe non diabétique un plus fort taux de colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa* (87,5% versus 54,2%, p = 0,02) et était plus souvent porteur d'une insuffisance pancréatique exocrine (100% versus 50%, p = 0,0001).

Le VEMS avant grossesse était significativement plus élevé dans le groupe non diabétique (78,1% versus 64,7%, p = 0,0482), bien qu'à la limite de la significativité.

De plus, il y avait significativement plus de patientes mutées homozygotes delF508 dans le groupe diabétique que dans le groupe non diabétique (45,8% versus 8,3%, p = 0,0078).

Déroulement de la grossesse

Il existait un plus fort recours à la PMA en cas de diabète, mais la différence n'était pas significative avec le groupe non diabétique (29,2% de PMA groupe ND versus 54,2% groupe D, p = 0,1432).

Durant la grossesse, les patientes du groupe diabétique avaient eu significativement plus d'hospitalisations et un nombre plus élevé de cures d'antibiothérapies intraveineuses que les patientes du groupe non diabétique. On observait une tendance à une plus grande proportion d'hospitalisations pour motif pulmonaire dans le groupe diabétique mais la différence n'était pas significative (45,8% versus 16,7%, p = 0,059). Le VEMS en fin de grossesse était significativement plus bas chez les patientes diabétiques que chez les non diabétiques (60,2% versus 75,8%, p = 0,0239).

Sur le plan nutritionnel, la prise de poids totale était plus importante chez les patientes non diabétiques (9,2 kg ± 4,6 versus 5,3 kg ± 4,1, p = 0,0039).

Les patientes non diabétiques avaient un taux de prématurité plus faible, mais la différence n'était pas significative entre les deux groupes.

Il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne la survenue ou non d'une prééclampsie ou d'une menace d'accouchement prématuré. Le taux de césarienne, le terme et le poids fœtal étaient comparables entre les groupes.

Le VEMS à six mois post partum était significativement plus bas chez les patientes avec diabète pré existant ou diabète gestationnel que chez les patientes non diabétiques.

	Contrôles n=24	Diabètes n=24	valeur p
Absence de diabète	24 (100%)	0 (0%)	< 0.001
Diabète gestationnel	0 (0%)	9 (37.5%)	
Diabète préexistant	0 (0%)	15 (62.5%)	
Age au début de grossesse (année)	30.3 (sd 4.7)	29.3 (sd 5.7)	0.1593
Gestité	1.7 (sd 0.9)	1.7 (sd 1.1)	0.4643
Mutation homozygote delF508	2 (8.3%)	11 (45.8%)	0.0078
IMC (kg/m²)	21.3 (sd 3.1)	20.6 (sd 1.7)	0.383
Traitement correcteur de CFTR	0 (0%)	2 (8.3%)	0.4894
Colonisation à PA	13 (54.2%)	21 (87.5%)	0.0243
Insuffisance pancréatique exocrine	12 (50%)	24 (100%)	0.0001
VEMS avant grossesse (% théorique)	78.1 (sd 25.4)	64.7 (sd 17.2)	0.0482
Recours à la PMA	7 (29.2%)	13 (54.2%)	0.1432
Nombre d'hospitalisation	0.5 (sd 0.8)	1.2 (sd 1.4)	0.0382
Hospitalisation pour motif pulmonaire	4 (16.7%)	11 (45.8%)	0.0599
Nombre de cure d'antibiothérapie IV	0.7 (sd 1)	1.6 (sd 1.5)	0.02
Prise de poids totale (kg)	9.8 (sd 4.6)	5.3 (sd 4.1)	0.0039
VEMS en fin de grossesse (% théorique)	75.8 (sd 20.4)	60.2 (sd 20.1)	0.0239
HTA gravidique	0 (0%)	2 (10%)	0.2008
Prééclampsie	0 (0%)	1 (5%)	0.4545
MAP	2 (8.7%)	4 (21.1%)	0.3842
Terme (SA)	38.3 (sd 1.9)	36.9 (sd 2.5)	0.0552
Prématurité	5 (22.7%)	7 (35%)	0.4994
Absence de prématurité	17 (77.3%)	13 (65%)	0.599
Grande prématurité	0 (0%)	1 (5%)	
Moyenne prématurité	5 (22.7%)	6 (30%)	
Prématurité induite	0 (0%)	4 (57.1%)	0.0808
Déclenchement	5 (21.7%)	7 (35%)	0.4971
Césarienne	9 (39.1%)	10 (47.6%)	0.7925
Poids du nouveau-né (grammes)	2942 (sd 340.7)	2811.7 (sd 644.7)	0.4167
VEMS 6 mois post partum (% théorique)	76.2 (sd 24)	57.7 (sd 17.9)	0.0106

Tableau 6 : Analyse comparative entre les patientes diabétiques et non diabétiques (contrôles)

B. Analyse en sous-groupes

Nous avons par la suite réalisé une analyse en sous-groupes en comparant d'une part les diabètes préexistants (n=15) versus les patientes non diabétiques (n=24), et d'autre part les diabètes gestationnels (n=9) versus les non diabétiques.

Dans les deux cas on observe toujours une différence significative sur l'insuffisance pancréatique exocrine qui est plus représentée chez les patientes diabétiques que chez les patientes contrôles. La colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa* est uniquement significative chez les diabètes préexistants, de même que la proportion de patientes porteuses de la mutation homozygote delF508. Également, le nombre de cure d'antibiothérapie IV, ainsi que la moindre prise de poids au cours de la grossesse sont uniquement significatifs dans le sous-groupe diabète préexistant. Le poids de naissance est significativement plus faible dans le groupe diabète gestationnel que dans le groupe contrôle (p=0.0494) pour un terme d'accouchement identique.

Dans les deux cas, il n'y a plus de différence significative concernant le VEMS avant grossesse et le nombre d'hospitalisations entre les patientes diabétiques et les patientes contrôles.

C. Analyse multivariée

Pour essayer de s'affranchir des différences entre les groupes diabétique et non diabétique, nous avons réalisé par la suite des régressions logistiques multivariées avec comme variables explicatives le groupe contrôle ou le groupe diabète, le VEMS avant grossesse, la présence ou non d'une colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa* et d'une insuffisance pancréatique exocrine, et la présence ou non d'une mutation homozygote delF508. Les variables à expliquer étaient : le recours à la PMA, la survenue d'une prééclampsie, d'une MAP, d'une prématurité, d'une hospitalisation pour motif pulmonaire, et le recours à une césarienne.

Aucune variable n'était significative sauf pour l'événement hospitalisation pour motif pulmonaire : chaque pourcentage supplémentaire de VEMS avant grossesse, réduisait le risque d'hospitalisation pour motif pulmonaire.

3. Impact de la grossesse sur la fonction pulmonaire : évolution du VEMS au cours de la grossesse et en post partum

Pour toutes les patientes quel que soit leur statut diabétique, au cours de la grossesse, le VEMS s'abaissait de manière significative, et on retrouvait un VEMS en fin de grossesse moyen à 68,2 % versus 72,3 % avant grossesse. Cette différence persistait six mois après l'accouchement, mais pour les patientes pour lesquelles le VEMS était disponible à un an post partum (n=16), finalement celui-ci avait retrouvé sa valeur de base d'avant grossesse.

	Avant grossesse (n=36)	En fin de grossesse (n=36)	Valeur p
VEMS (%)	72.278 (sd 21.666)	68.167 (sd 22.032)	0.005815

	Avant grossesse (n=35)	6 mois post partum (n =35)	Valeur p
VEMS (%)	72.229 (sd 23.477)	68.029 (sd 23.338)	0.004453

	Avant grossesse (n=16)	Un an post partum (n=16)	Valeur p
VEMS (%)	64.625 (sd 19.411)	61.562 (sd 24.728)	0.2363

Tableau 7 : Evolution de VEMS pendant la grossesse et en post partum

Concernant les différentiels des moyennes de VEMS à la fin de la grossesse et en post partum (correspondant au déclin de VEMS), il n'y avait pas de différence significative entre les patientes diabétiques et les patientes contrôles.

	Contrôles (n=24)	Diabètes (n=24)	valeur p
Déclin du VEMS en fin de grossesse	3.3 (sd 6.1)	4.9 (sd 10.3)	0.5866
Déclin du VEMS à 6 mois post-partum	3.5 (sd 8.9)	5 (sd 7.4)	0.2199

Tableau 8 : Analyse comparative entre les patientes diabétiques et non diabétiques (contrôles) concernant le déclin du VEMS au cours de la grossesse et en post partum

4. Impact de la génétique

Nous avons par la suite regardé toutes les grossesses indépendamment de leur statut diabétique et avons analysé les patientes mutées delF508 homozygotes en comparaison à toutes les autres classes de mutations confondues.

Il y avait au total 13 patientes homozygotes pour la mutation delF508 et 35 patientes présentant d'autres associations de mutation.

Caractéristiques des patientes

Les deux groupes étaient comparables en termes d'âge au moment de la grossesse, de gestité et d'IMC avant grossesse.

Cependant, on observait dans le groupe muté delF508 homozygote significativement plus de patientes diabétiques, avec principalement une plus forte proportion de diabètes préexistants. Les patientes avaient également plus souvent une insuffisance pancréatique exocrine. Le VEMS avant grossesse était significativement plus bas dans le groupe homozygote delF508 (59,1 % versus 76,6 %, p = 0,0167)

Déroulement de la grossesse

Dans le groupe muté homozygote delF508, il y avait eu significativement plus d'hospitalisations pendant la grossesse, notamment plus d'hospitalisations pour motif pulmonaire, un nombre moyen plus important d'antibiothérapies intraveineuses, et une plus faible prise de poids pendant la grossesse (4,3 kg versus 8,7 kg, p = 0 ,0093).

Le terme de l'accouchement était significativement plus bas dans le groupe homozygote delF508 (36,1 SA versus 38,1 SA, p=0,0126), mais le poids du nouveau-né n'était pas pour autant plus faible.

Les groupes étaient comparables en termes de survenue de menace d'accouchement prématuré, de prééclampsie, de recours à une césarienne.

Le VEMS à 6 mois post partum était plus bas chez les mutées homozygotes delF508, mais il n'y avait pas de différence concernant l'évolution du VEMS dans chaque groupe.

	Homozygote delF508 n=13	Autres mutations n=35	valeur p	Dm
Absence de diabète	2 (15.4%)	22 (62.9%)	0.0078	
Diabète	11 (84.6%)	13 (37.1%)		
Absence de diabète	2 (15.4%)	22 (62.9%)	0.0046	
Diabète gestationnel	3 (23.1%)	6 (17.1%)		
Diabète préexistant	8 (61.5%)	7 (20%)		
Age au début de grossesse (année)	27.6 (sd 3.5)	30.7 (sd 5.5)	0.0705	
Gestité	1.3 (sd 0.6)	1.8 (sd 1.1)	0.1023	
IMC avant grossesse (kg/m²)	20.1 (sd 1.6)	21.3 (sd 2.7)	0.1729	
Traitement modulateur CFTR	2 (15.4%)	0 (0%)	0.0691	
Colonisation à PA	12 (92.3%)	22 (62.9%)	0.0734	
Insuffisance pancréatique exocrine	13 (100%)	23 (65.7%)	0.021	
VEMS avant grossesse (% de la théorique)	59.1 (sd 18.2)	76.6 (sd 22.2)	0.0167	
Recours à la PMA	7 (53.8%)	13 (37.1%)	0.4754	
Insulinothérapie	9 (69.2%)	9 (25.7%)	0.0085	
VEMS en fin de grossesse (%)	54.1 (sd 23.6)	75 (sd 17.1)	0.0038	
Nombre d'hospitalisation	1.6 (sd 1.6)	0.5 (sd 0.8)	0.0111	
Hospitalisation pour motif pulmonaire	9 (69.2%)	6 (17.1%)	0.0012	
Nombre de cure d'antibiothérapie IV	2 (sd 1.5)	0.8 (sd 1.1)	0.0047	
Prise de poids totale (kg)	4.3 (sd 4.5)	8.7 (sd 4.4)	0.0093	
Nutrition parentérale	1 (9.1%)	1 (7.1%)	1	
HTA gravidique	2 (18.2%)	0 (0%)	0.0581	4
Prééclampsie	1 (9.1%)	0 (0%)	0.25	4
MAP	3 (30%)	3 (9.4%)	0.1349	6
Terme (SA)	36.1 (sd 2.6)	38.1 (sd 2)	0.0126	
Prématurité	6 (54.5%)	6 (19.4%)	0.0491	
Grande prématurité	1 (9.1%)	0 (0%)	0.0561	
Moyenne prématurité	5 (45.5%)	6 (19.4%)		
Prématurité induite	4 (66.7%)	0 (0%)	0.0606	
Déclenchement de l'accouchement	5 (45.5%)	7 (21.9%)	0.2407	5
Césarienne	4 (33.3%)	15 (46.9%)	0.5071	4
Poids du nouveau né (grammes)	2719.6 (sd 546.8)	2939.8 (sd 490.7)	0.208	
VEMS 6 mois post-partum (%)	55.7 (sd 22)	72.4 (sd 22.2)	0.0409	
IMC à 6 mois post-partum (kg/m²)	19.3 (sd 1.8)	19.3 (sd 2.9)	0.9918	

Tableau 9 : Analyse comparative entre les patientes avec mutation homozygote delF508 et les patientes avec autres associations de mutations

IV. DISCUSSION

1. Résultats de l'étude

- Concernant le CFRD et le diabète gestationnel

Notre étude avait pour objectif principal de définir les caractéristiques du diabète associé à la mucoviscidose, d'étudier sa prise en charge pendant la grossesse, et d'en préciser le pronostic.

Dans notre population d'étude, la proportion de diabète préexistant à la grossesse était plus importante que la proportion de diabète gestationnel (15 versus 9).

Le diabète est une comorbidité fréquente associée à la mucoviscidose, avec notamment l'âge qui en constitue un facteur de risque de survenue. Dans notre étude, les patientes avaient un âge moyen au moment de la grossesse de 29,3 ans. En ce qui concerne les patientes avec un diabète préexistant, l'âge moyen au diagnostic du diabète était de 19,3 ans, en accord avec l'épidémiologie connue du CFRD, l'âge médian du diagnostic de diabète se situant aux alentours de 20 ans (44).

Nous avons pu observer que toutes les patientes diabétiques de notre étude, que le diabète soit préexistant à la grossesse ou soit gestationnel, présentaient une insuffisance pancréatique exocrine, et cela constitue une différence significative par rapport aux patientes contrôles indemnes de diabète. Ceci corrobore l'argument physiopathologique de l'implication, ou du moins de l'association entre insuffisance pancréatique exocrine et CFRD, avec l'insuffisance pancréatique exocrine comme facteur participant à sa pathogénie (45), avec le concept du pancréas endocrine comme « dommage collatéral » de l'inflammation et de la fibrose causées par le pancréas exocrine.

Dans les données de la population française générale de 2011, l'âge moyen des femmes enceintes avec diabète gestationnel était de 32 ans (46). Dans notre étude, les patientes atteintes de mucoviscidose présentant un diabète gestationnel étaient relativement plus jeunes, en moyenne âgées 26,9 ans. Dans plus de la moitié des cas, le diagnostic de diabète gestationnel a été porté au 6ème mois de grossesse, révélant que finalement, dans les centres étudiés et pour la période d'intérêt, l'HGPO de dépistage est le plus souvent réalisée au 6ème mois de grossesse, comme dans la population générale à risque de diabète gestationnel. Comme il a été dit dans l'introduction, cela diffère de certaines études où les auteurs recommandent chez les patientes atteintes de mucoviscidose, la réalisation d'HGPO répétées au cours la grossesse (19) (42), notamment une HGPO à chaque trimestre. En pratique, il est probablement difficile de mettre cela en place, quand on sait que le suivi et la prise en charge globale de l'affection sont déjà contraignants. En France, la

recommandation actuelle de la Haute Autorité de Santé datant de 2017 est de ne réaliser qu'une seule HGPO entre 24 et 28 SA, associée à la mesure de la glycémie post prandiale une fois par mois (5).

Dans le cas des diabètes gestationnels, le recours à une insulinothérapie a été nécessaire chez 33,3 % de nos patientes. Cela est assez proche des données en population générale française, où la proportion de patientes traitées par insuline en cas de diabète gestationnel est de l'ordre de 27 % (47).

La proportion de diabète persistant en post partum, défini par une HGPO du post partum pathologique, était de 20 % dans notre population de diabète gestationnel. Ce résultat semble supérieur à la population générale où l'on observe selon les études, un pourcentage de diabète persistant en post partum allant de 2 à 16 % (48). Cependant, nous n'avons pas retrouvé de résultat d'HGPO du post partum chez 44,4 % de nos patientes avec diabète gestationnel. On peut éventuellement suspecter que ce test n'a pas été réalisé, puisque l'on sait que dans la population générale de diabète gestationnel le taux d'adhésion au test d'HGPO du post partum est également faible, de l'ordre de 45 % (48).

La pompe à insuline était plutôt bien représentée et constituait le traitement de choix de 28 % de nos patientes insulinées. Une étude allemande réalisée chez de jeunes patients suggérait pourtant un plus faible recours au traitement par pompe à insuline dans le CFRD comparativement à la population diabétique de type 1 (DT1) (49). Il était observé environ quatre fois plus de pompe à insuline chez les DT1 que les CFRD, avec des explications pouvant être diverses, notamment la contrainte de l'implication nécessaire dans ce type de traitement dans une maladie où la prise en charge est déjà lourde. Le manque d'utilisation d'outil technologique dans le CFRD passe également par une utilisation plus restreinte de capteur continu de glucose, et ainsi dans notre étude le dispositif Freestyle Libre® n'était présent que chez une seule de nos patientes avec diabète préexistant. Néanmoins, la méthode d'autosurveillance glycémique n'était pas toujours bien identifiable dans les dossiers, et une grande partie de nos grossesses sont survenues avant 2017, année du remboursement du Freestyle Libre®.

Dans l'analyse comparative des patientes diabétiques versus les patientes contrôles, nous avons pris le parti de regrouper les diabètes gestationnels et les diabètes préexistants, pour nous permettre d'augmenter notre effectif. Cela nous a semblé faisable dans la mesure où les hémoglobines glyquées entre les patientes présentant un diabète gestationnel ou un diabète préexistant étaient globalement comparables *(Tableau 10).*

	Diabète Gestationnel (n= 9)	Diabète Pré-existant (n= 15)	valeur p
HbA1c avant grossesse (%)	6 (sd 0.3)	6.4 (sd 0.7)	0.2866
HbA1c 1er trimestre (%)	5.5 (sd 0.4)	6 (sd 0.4)	0.0368
HbA1c 2ème trimestre (%)	5.2 (sd 0.5)	5.8 (sd 0.6)	0.116
HbA1c 3ème trimestre (%)	5.5 (sd 0.2)	5.8 (sd 0.7)	0.2973
HbA1c post partum (%)	5.8 (sd 0.5)	6.3 (sd 0.7)	0.0666

Tableau 10 : Hémoglobines glyquées entre DG et diabètes préexistants

Dans l'ensemble, nous observons chez nos patientes diabétiques des hémoglobines glyquées qui sont plutôt basses, en moyenne toujours au-dessous de 6,5 %, qui est l'objectif fixé dans la population générale de patientes diabétiques pendant la grossesse. Un cas de macrosomie fœtale est survenu, avec un poids de naissance d'environ 4500 grammes, et celui-ci ne correspondait pas à la patiente présentant les hémoglobines glyquées les plus élevées. Or, on sait que la macrosomie est directement liée à l'hyperglycémie maternelle qui, en entrainant un hyperinsulinisme fœtal, provoque un hyperanabolisme et donc une augmentation du volume des tissus insulinosensibles (50). On peut donc s'interroger sur la fiabilité de l'HbA1c dans la mucoviscidose. Une étude prospective avait notamment retrouvé que seulement 16 % des patients diabétiques atteints de mucoviscidose avait une HbA1c supérieure à 6,4 % au moment du diagnostic de diabète (51). De plus, les objectifs d'hémoglobine glyquée ont été fixés initialement dans la population diabétique générale pour limiter le risque de complications micro et macro vasculaires (52), complications relativement rares dans la population atteinte de mucoviscidose. Ces objectifs d'HbA1c ne prennent pas en compte spécifiquement la morbidité et la mortalité pulmonaire, ainsi que le déclin nutritionnel, et il faudrait probablement mieux définir les critères d'équilibre glycémique à atteindre dans la population de patients atteints de mucoviscidose avec diabète, et de surcroit pendant la période de la grossesse.

Nous remarquons également que la prise de poids pendant la grossesse est faible chez les patientes atteintes de mucoviscidose, concordant avec les données de la littérature qui trouvent une plus faible prise de poids chez les patientes avec mucoviscidose que des chez patientes contrôles indemnes de l'affection (53). Cela est encore plus vrai et la prise de poids encore plus faible dans notre étude en cas de diabète pré existant ou gestationnel, ces patientes ayant pris en moyenne 5,3 kg pendant la grossesse versus 9,1 kg en l'absence de diabète. Ceci s'explique tout d'abord par la mucoviscidose en elle-même qui est une affection catabolique, et ce processus semble aggravé pendant la grossesse. En effet, dans l'étude de *Hardin et al* (40), les marqueurs de catabolisme protidique étaient plus élevés chez les patientes atteintes de mucoviscidose que chez des patientes saines, et encore plus élevés en cas de grossesse chez les patientes atteintes de mucoviscidose que chez les patientes non enceintes. De plus, en cas de diabète, le rôle catabolisant surajouté de

l'insulinopénie relative majore un peu plus la difficulté à maintenir un état nutritionnel satisfaisant. D'ailleurs, la seule patiente ayant perdu du poids au cours de la grossesse dans notre étude ne bénéficiait pas d'insulinothérapie, et avait des HbA1c qui restaient peu élevées.

- Concernant la grossesse et son déroulement - complications obstétricales

La fertilité est diminuée chez les patientes atteintes de mucoviscidose, et l'origine en est probablement multifactorielle, incluant entre autres des causes ovariennes, tubaires, une modification de la glaire cervicale (54). Dans notre étude, 54,2 % des patientes diabétiques ont eu recours à la PMA pour obtenir leur grossesse. Ce taux est nettement supérieur à celui observé dans la population générale française qui était de l'ordre de 6,9 % en 2016 (55). En revanche, le taux de recours à la PMA n'était pas significativement plus élevé dans le groupe diabétique par rapport au groupe non diabétique.

Quatre patientes sur vingt-quatre ont présenté une menace d'accouchement prématuré, soit 21,1 %. Ce résultat était comparable à celui du groupe non diabétique. Cela est supérieur à ce qui est retrouvé dans la population générale où le taux de MAP est de 5,4 % dans l'enquête périnatale (55).

La prééclampsie a compliqué une seule de nos grossesses, et le risque n'était pas plus augmenté en cas de diabète gestationnel ou préexistant par rapport aux patientes non diabétiques. D'une manière générale, dans la plupart des études, la prééclampsie et l'hypertension artérielle gravidique ne sont pas des complications plus fréquemment observées chez les patientes atteintes de mucoviscidose (56) (53).

Nous avons trouvé un taux de prématurité (c'est-à-dire un accouchement avant 37 semaines d'aménorrhée) de l'ordre de 35 %, avec un terme moyen de 36,9 SA. Dans la littérature, les études retrouvent un taux de prématurité assez variable chez les patientes atteintes de mucoviscidose, allant de 5 à 50 % (57), mais les travaux les plus récents tendent plutôt à observer un taux élevé de prématurité souvent supérieur à 40 % (36). D'ailleurs, il est important de noter que dans notre étude 57,1% de la prématurité était induite, et qu'une grande partie des déclenchements d'accouchement ont été indiqués pour cause maternelle, suggérant que finalement parfois le risque maternel de poursuivre la grossesse est plus élevé que les risques liés à la prématurité pour l'enfant à naître. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'une prématurité moyenne, correspondant à une naissance entre 32 et 37 semaines d'aménorrhée, pour laquelle le pronostic fœtal est excellent compte tenu de la qualité de la prise en charge néonatale.

Le taux de césarienne dans notre population d'étude était de 47,6 % chez les patientes diabétiques, et n'était pas significativement différent du groupe de patientes non diabétiques (39,1 %). Ce taux est nettement supérieur à la population générale où il est de l'ordre de 17 %, mais en revanche plus faible que dans la population diabétique de type 1 où il avoisine les 60 % (58). Chez les patientes atteintes de mucoviscidose en général, les études ont retrouvé des résultats contradictoires concernant le mode d'accouchement : *Jelin et al* (38) avait trouvé un plus fort taux de césarienne chez les patientes mucoviscidose en comparaison à des patientes indemnes de la pathologie, ce qui n'était pas le cas de l'étude de *Girault et al* (53). Ces résultats discordants peuvent éventuellement s'expliquer par le fait que les pratiques diffèrent selon les centres.

Dans la population générale française, en 2016, le poids moyen du nouveau-né tout terme confondu était estimé à 3246 grammes (55). Dans l'étude présentée, le poids fœtal était relativement plus faible à 2811 grammes, pour un terme moyen de 36,9 SA. On retrouve quasiment systématiquement des poids de naissance assez faibles chez les patientes atteintes de mucoviscidose (57) et cela ne semble pas nécessairement corrélé au VEMS (59). Dans notre étude comparative, le poids fœtal était identique chez les patientes non diabétiques, pour un terme comparable, indiquant que la présence ou non d'un diabète ne semble pas avoir d'impact sur le poids fœtal malgré la plus faible prise poids maternelle au cours de la grossesse dans le groupe diabétique. Cela n'est en rien comparable avec le poids fœtal qu'on retrouve chez les nouveau-nés de patientes diabétiques de type 1, qui est nettement plus élevé, de l'ordre de 3600 grammes environ (60).

- <u>Concernant l'impact spécifique du diabète – complications maternelles</u>

En analysant les grossesses de patientes diabétiques comparativement aux grossesses non diabétiques, nous avons mis en évidence dans le groupe diabète un plus grand nombre d'hospitalisations et de cures d'antibiothérapie intraveineuses pendant la grossesse, ainsi qu'une plus faible prise de poids. En revanche, il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne le recours à la PMA, le taux de césarienne et de prématurité, le poids du nouveau-né, et l'évolution de VEMS dans chaque groupe. Certains points concordent avec l'étude française de *Reynaud et al* (39) qui comparaient également les grossesses de patientes atteintes de mucoviscidose selon leur statut diabétique avant grossesse. Dans cette étude publiée en 2017, il n'y avait pas non plus de différence sur l'évolution du VEMS ou de l'IMC pendant la grossesse et en post partum, ni de différence sur le taux de prématurité et le poids fœtal. Mais le point qui diffère par rapport à nos résultats est que le taux de césarienne était significativement plus élevé en cas de diabète préexistant à la grossesse. Cependant dans cette étude, le VEMS des patientes diabétiques

étaient plus bas que dans notre population, aux alentours de 50 % avant la grossesse, alors que dans la nôtre il se situait autour de 65 %, ce qui a donc pu majorer les indications de césarienne pour épuisement maternel.

Finalement dans notre étude, on a l'impression que le fait d'avoir un diabète entraine un plus mauvais pronostic pulmonaire pendant la grossesse sans pour autant avoir d'impact sur les complications obstétricales. Cependant, les deux groupes n'étaient pas tout à fait comparables initialement. En effet, les patientes diabétiques avaient avant grossesse un VEMS plus faible, bien qu'à la limite de la significativité (64,7 % versus 78,1 %, p=0,0482), une plus grande fréquence de colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa* et d'insuffisance pancréatique exocrine, et également une plus forte proportion de mutation homozygote delF508. Il est donc difficile de conclure à l'impact spécifique du diabète sur le surrisque d'hospitalisation et d'antibiothérapie pendant la grossesse. L'analyse multivariée réalisée n'a pas permis d'amener des réponses plus précises à cette question.

Indépendamment de la grossesse, plusieurs études ont montré qu'en cas de diabète associé à la mucoviscidose le déclin pulmonaire est plus précoce, avec un VEMS plus bas que des sujets indemnes de diabète pour un âge similaire, et des épisodes d'exacerbations respiratoires plus fréquentes (23) (61).

Quel que soit le statut diabétique, *McMullen et al* (37) retrouvait quant à lui un plus grand nombre d'hospitalisations et d'antibiothérapies en cas de grossesse, en comparaison à des patientes atteintes de mucoviscidose non enceintes.

Nous avons retrouvé une plus forte prévalence de mutations homozygotes delF508 chez les patientes diabétiques, que le diabète soit préexistant ou gestationnel. C'est une caractéristique qui a déjà été décrite dans de précédentes études (61) (62), et on sait que le génotype est un des facteurs de risque de survenue du CFRD. Dans l'analyse en sous-groupes, cette différence n'est pas statistiquement retrouvée pour le diabète gestationnel spécifiquement, simplement une tendance, certainement dû à un manque d'effectif et donc de puissance.

Par ailleurs, quand nous avons dans un second temps comparé les grossesses selon le type de mutation (homozygotes delF508 versus autres associations de mutation), on s'aperçoit que les patientes homozygotes delF508 ont également eu plus d'hospitalisations et d'antibiothérapies intraveineuses au cours de la grossesse, ainsi qu'une moindre prise de poids, et un taux de prématurité plus important. Là encore, les groupes n'étaient pas initialement tout à fait comparables puisqu'on observe de manière réciproque à notre première analyse comparative, une plus forte prévalence de diabète dans le groupe homozygote delF508, de même qu'un VEMS avant grossesse et au cours de la grossesse plus bas que chez les patientes avec d'autres types de mutations.

En somme, on peut donc émettre l'hypothèse que le diabète associé à la mucoviscidose ne constitue pas en soit un facteur de risque de mauvais pronostic de grossesse mais pourrait être simplement le reflet d'un génotype plus sévère, et en conséquence d'un état maternel plus fragile.

- Concernant l'impact de la grossesse sur l'état maternel

Concernant l'évolution du VEMS pendant la grossesse, nous avons retrouvé une détérioration significative en fin de grossesse par rapport à l'état antérieur, laquelle semble persister à six mois post partum. En revanche, un an après l'accouchement, le VEMS a globalement retrouvé sa valeur de base d'avant grossesse et n'est plus statistiquement différent du VEMS avant grossesse, bien que tout de même un peu plus faible (61,5 % versus 64,6 %, p=0,236), et cela est d'ailleurs concordant avec l'étude de *Renton et al* (36). En moyenne, il est estimé que la perte de VEMS en dehors de la grossesse est de l'ordre de 1,5 à 2 % tous les ans (5).

McMullen et al (37) ont comparé des patientes enceintes et des patientes non enceintes, et ne rapportait pas de différence concernant l'évolution de VEMS dans les deux groupes.

Dans notre étude, le fait d'avoir un diabète pré existant à la grossesse ou gestationnel n'influe pas sur l'évolution du VEMS de manière plus défavorable, et ce résultat est concordant avec l'étude de *Reynaud et al* (39).

En terme de mortalité, dans notre population de patientes diabétiques enceintes, un seul décès est noté mais il est survenu quatre ans après la grossesse, dans un contexte de complications post opératoires d'une transplantation pulmonaire. Il s'agissait d'une grossesse ayant abouti à une fausse couche spontanée précoce à 7 SA, il est donc peu probable qu'elle ait pu être en cause dans la détérioration de l'état maternel. Notre étude ne permet pas pour autant de conclure sur le risque éventuel de mortalité à long terme, car elle n'a pas été conçue comme telle. L'étude réalisée par *Goss et al* (33) retrouvait plutôt une meilleure survie à 10 ans chez des patientes ayant eu une grossesse comparativement aux patientes nulligestes. A contrario, *Kent et al* (63) ont publié une revue de cas concernant des patientes enceintes atteintes de mucoviscidose qui rapportait un taux de mortalité de 8 % dans les six mois après accouchement, et de 13,6 % dans les deux ans après accouchement. Cependant, cette étude est relativement ancienne et les études plus récentes s'accordent pour dire de la survenue d'une grossesse n'aggrave pas la mortalité (32) (64).

Trois patientes sur vingt-quatre ont été transplantées pulmonaire après la grossesse, avec un délai variable après accouchement de trois à six ans.

2. Forces et limites de l'étude

Notre étude présente certaines limites, tout d'abord en raison de son caractère rétrospectif, nous avons été confrontés à la présence de données manquantes, ce qui a pu limiter sa puissance. De plus, la population étudiée est de faible effectif, s'expliquant en partie par le fait que la mucoviscidose reste une pathologie rare. Par conséquent, les grossesses dans cette population sont également rares, de surcroit avec un diabète concomitant. On peut également critiquer l'absence d'appariement entre le groupe diabétique et le groupe non diabétique, qui a pour conséquence de les rendre moins comparables. Il aurait également pu être intéressant de regarder le devenir de l'enfant et les complications néonatales éventuelles, aspect qui n'a pas été l'objet de notre travail.

Néanmoins, notre étude a l'avantage d'être multicentrique avec trois centres participants, à savoir les CRCMs de Nice, de Lyon et de Marseille, qui sont pour la plupart de grands centres drainant une large partie de leur population régionale. Cela nous a permis d'augmenter notre effectif d'étude et de le diversifier. Aussi, il s'agit d'une des rares études s'intéressant à la prise en charge du diabète pendant la période de la grossesse, et à son impact spécifique sur le pronostic de la grossesse. Malgré l'absence d'appariement de nos groupes comparatifs, nous avons tenté de nous affranchir de leurs différences en réalisant une analyse multivariée. Bien qu'avec un faible effectif, nous avons porté un regard sur le déroulement des grossesses chez des patientes greffées pulmonaires, aspect qui reste assez peu étudié. Cela pourrait faire l'objet d'un travail complémentaire pour discuter plus spécifiquement de la prise en charge des patientes transplantées.

3. Perspectives

Sur le plan du diabète associé à la mucoviscidose, certains aspects restent encore à investiguer aussi bien au niveau physiopathologique, que pronostique. Il parait évident que le diabète des patientes atteintes de mucoviscidose diffère à la fois d'un diabète de type 1, d'un diabète de type 2 ou gestationnel. Pour l'instant, il n'existe pas d'objectifs glycémiques spécifiques pour cette population. Nous continuons donc à appliquer les objectifs de la population générale, il en est de même au cours de la grossesse. Le diabète associé à la mucoviscidose étant une entité pathologique propre qui diffère des autres types de diabète plus fréquents, il faudrait probablement une définition plus spécifique des objectifs glycémiques à atteindre dans cette population et des moyens pour l'évaluer. L'utilisation de la mesure continue du glucose pourrait être une voie de réflexion pour l'avenir avec comme éventuel outil d'évaluation le temps passé dans la cible, à condition de définir aussi des cibles adaptées à la pathologie.

Les grossesses de patientes atteintes de mucoviscidose restent des grossesses à risque surtout d'un point de vue maternel, nécessitant souvent une importante médicalisation, et doivent bénéficier d'un encadrement et d'un suivi régulier multidisciplinaire. Si on se réfère aux résultats d'HbA1c observés dans notre population, il semblerait que nous n'ayons pas affaire à des diabètes très instables. Mais il nous apparait aussi que l'HbA1c est probablement un marqueur insuffisant ou imparfait de l'équilibre glycémique. La problématique des hypoglycémies est certainement un aspect qui mériterait d'être évalué, puisque les profils glycémiques des patients étaient très différents. D'un point de vue fœtal, la macrosomie ne semble pas être la principale complication à redouter.

En revanche, un des principaux enjeux à maitriser est l'état nutritionnel et la capacité à obtenir une prise pondérale satisfaisante au cours de la grossesse. Le diabète semble alors être un facteur aggravant dans cette difficulté à prendre correctement du poids, d'où l'importance d'un suivi diététique rapproché. Encore plus pendant la grossesse, le régime doit être hypercalorique, avec souvent plusieurs collations nécessaires dans la journée en plus des repas habituels ce qui est parfois difficile à gérer en cas de diabète associé. La pompe à insuline pourrait alors avoir tout son intérêt, puisqu'elle permettrait d'administrer de nombreux bolus dans la journée. Un autre avantage consiste en la possibilité de moduler le débit basal d'insuline en fonction de l'état clinique du patient, des périodes infectieuses où les besoins en insuline sont majorés, ou encore lors de la prise éventuelle de traitements hyperglycémiants tel que la corticothérapie. Evidemment, ce type de traitement ne convient pas à tous les profils de patients, et est à discuter au cas par cas. Avec l'arrivée des nouvelles technologies, les pompes à boucle fermée pourraient apparaitre comme un outil supplémentaire à une meilleure prise en charge du diabète.

Avec les progrès thérapeutiques constants et l'apparition récente des traitements modulateurs de CFTR, dans le futur nous serons sûrement amenés à prendre en charge des patientes enceintes qui bénéficieront de ces thérapies qui pourraient encore davantage améliorer le pronostic des grossesses. Dans notre étude, une patiente a été traitée par Orkambi® durant le premier mois de sa grossesse, et il n'y a pas eu à notre connaissance d'effet tératogène constaté. Néanmoins, en raison du faible recul sur les effets potentiels de ces traitements sur le développement fœtal, ils ne sont actuellement pas recommandés au cours de la grossesse et de l'allaitement. Une étude a notamment suggéré un risque majoré de cataracte chez les jeunes enfants (65) dont les mères étaient traitées par Ivacaftor.

Nous avons mis en évidence dans notre étude un risque plus important d'hospitalisation et d'antibiothérapie intraveineuse au cours de la grossesse en cas de diabète ou de mutation homozygote delF508. La prise en charge respiratoire doit être optimisée, le suivi avec le

pneumologue rapproché, et la kinésithérapie respiratoire avec drainage bronchique est essentielle à poursuivre pendant la grossesse.

Enfin, comme dans toute maladie chronique, il est important d'avoir une action préventive en amont pour espérer que la grossesse se déroule dans les meilleures conditions possibles. Cela passe par l'information auprès des patientes qui est primordiale, notamment sur la contraception et la programmation de la grossesse. A noter que les traitements modulateurs de CFTR peuvent restaurer en partie la fertilité chez ces patientes, la contraception apparait alors comme d'autant plus indiquée si une grossesse n'est pas envisagée. Avant d'entamer un projet de grossesse, il faut en effet s'assurer d'une phase de stabilité de la maladie, d'un bon équilibre glycémique en péri conceptionnel en cas de diabète, et respecter les contres indications à la grossesse que sont la dénutrition, l'insuffisance respiratoire sévère, la transplantation pulmonaire récente (moins de deux ans) et l'hypertension artérielle pulmonaire.

Pour rappel, un conseil génétique est indispensable avant de débuter une grossesse, et le séquençage complet du gène CFTR est recommandé chez le conjoint. En effet, s'il est porteur d'une mutation du gène à l'état hétérozygote, l'enfant a 50 % de risque d'être atteint de mucoviscidose, et un diagnostic anténatal doit alors être proposé. Si le conjoint est indemne de mutation, l'enfant à naître ne sera pas malade.

V. CONCLUSION

Le diabète associé à la mucoviscidose est une entité pathologique spécifique, résultant d'une physiopathologie plurifactorielle. L'un des principaux facteurs de risque est l'avancée dans l'âge. Avec l'amélioration de la prise en charge des patients, notamment grâce aux nouvelles molécules modulatrices de CFTR, le pronostic des patients s'est nettement amélioré et l'espérance de vie a considérablement été allongée. Nous nous sommes donc intéressés à la survenue d'une grossesse chez les patientes atteintes de mucoviscidose et présentant un diabète.

Le diabète est associé à l'insuffisance pancréatique exocrine, au génotype homozygote delF508, ainsi qu'à la colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa*. Les hémoglobines glyquées sont relativement faibles chez ces patientes atteintes de mucoviscidose, posant la question de la fiabilité de ces résultats, et probablement la nécessité de redéfinir des objectifs glycémiques spécifiques dans cette population ainsi que les outils d'évaluation.

Concernant le déroulement de la grossesse, on observe globalement un fort recours à la PMA, une faible prise de poids maternelle pendant la grossesse, ainsi qu'un poids de naissance du nouveau-né faible. Le diabète semble avoir un impact péjoratif sur l'état pulmonaire maternel avec un nombre plus important d'hospitalisations et de cures d'antibiothérapie, bien que cela puisse être également le reflet d'un génotype plus sévère, et donc d'un état maternel plus altéré avant la grossesse.

Il n'existe pas de recommandations précises sur le suivi de ces grossesses à risque chez ces patientes qui présentent à la fois une affection respiratoire, un diabète et un risque de dénutrition. La prise en charge se doit d'être rapprochée et multidisciplinaire, impliquant le pneumologue, le gynécologue, l'endocrinologue, le diététicien, l'anesthésiste.

.

Résumé

Introduction : Ces dernières années, l'allongement de l'espérance de vie des patientes atteints de mucoviscidose a amené à prendre en charge plus fréquemment des grossesses dans cette population avec souvent un diabète associé. L'objectif principal de notre étude était de décrire les caractéristiques et la prise en charge du diabète au cours de la grossesse chez des patientes atteintes de mucoviscidose. Les objectifs secondaires étaient de voir si le diabète avait un impact péjoratif sur le déroulement de la grossesse et la survenue de complications materno-fœtales.

Matériels et méthodes : Nous avons réalisé une étude rétrospective multicentrique en incluant des patientes suivies aux CRCMs de Nice, Lyon et Marseille, à partir de données recueillies sur les grossesses survenues entre 2005 et 2020. Les patientes avaient soit un diabète pré existant à la grossesse, soit diagnostiqué pendant la grossesse. Dans un second temps, ce groupe a été comparé à des patientes enceintes, atteintes de mucoviscidose, indemnes de diabète (groupe contrôle).

Résultats : Le groupe étudié était constitué de 24 patientes enceintes atteintes de mucoviscidose avec diabète : 15 patientes avaient un diabète préexistant à la grossesse et 9 patientes présentaient un diabète gestationnel. 75 % des patientes bénéficiaient d'une insulinothérapie au cours de la grossesse, 33 % des diabètes gestationnels étaient insulinés. Les hémoglobines glyquées moyennes durant la grossesse étaient comprises entre 5,6 % et 5,8 %. Le groupe contrôle était constitué de 24 patientes enceintes atteintes de mucoviscidose sans diabète. Comparativement aux patientes non diabétiques, les patientes diabétiques étaient plus souvent colonisées à *Pseudomonas Aeruginosa,* avaient une plus forte proportion d'insuffisance pancréatique exocrine, étaient plus souvent porteuses de la mutation homozygote delF508, et avaient un VEMS avant grossesse plus bas. Durant la grossesse, elles ont nécessité un plus grand nombre de cures d'antibiothérapie intraveineuses et d'hospitalisations, et leur prise de poids totale a été plus faible. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes en ce qui concerne la survenue de prééclampsie, le terme, le poids fœtal ou le recours à une césarienne. Au cours de la grossesse, le VEMS s'abaissait significativement de manière similaire dans les deux groupes, mais retrouvait sa valeur de base à un an post partum.

Conclusion : Le diabète lié à la mucoviscidose semble associé à l'insuffisance pancréatique exocrine et au génotype homozygote delF508. Au cours de la grossesse, il semble que l'état maternel soit impacté de manière plus sévère en cas de diabète, bien que cela puisse être également le reflet d'un génotype plus sévère ou de l'état pulmonaire plus altéré. Les grossesses chez ces patientes méritent un suivi régulier et pluridisciplinaire qui reste à codifier.

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.

Annexe

Annexe 1. Tableau des différentes mutations

Patientes cas	Patientes contrôles	Patientes transplantées
delF508/delF508	L997F	delF508/RX510
711+1G>T/2183AA>G	C.1210-34TG(12)T(5)	delF508/delF508
delF508/delF508	delF508/1717-1G>A	delF508/delF508
delF508/delF508	delF508/2789+5G>A	delF508/G542X
delF508/E60X	delF508/delF508	
delF508/delF508	R347P/N1303K	
delF508/2711delT	delF508/R1162X	
delF508/delF508	delF508/delF508	
delF508/W401X	delF508/(TG)12T5	
delF508/delF508	delF508/(TG)12T5	
delF508/del993G	delF508/(TG)12T5	
delF508/delF508	1898+73T>G/N1303K	
delF508/E60X	1898+73T>G/N1303K	
delF508/delF508	1898+73T>G/N1303K	
delF508/R347P	delF508/R75X	
N1303K/4374+1G>A	W216X/L206W	
N1303K/4374+1G>A	W216X/L206W	
N1303K/4374+1G>A	Y10326/1716+2T>C	
delF508/delF508	3121-1G>A/3121-1G>A	
delF508/delF508	delF508/S877F	
delF508/delF508	3272-26A>G/3273-26A>G	
delF508/2711delT	3272-26A>G/3273-26A>G	
delF508/2711delT	delF508/1812-1G>A	
delF508/delF508	delF508/IVS5+5G>A	

Références bibliographiques

1. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science 1989;245:1073-80.

2. Cystic Fibrosis Mutation Database. Disponible sur: http://www.genet.sickkids.on.ca/

3. Elborn JS. Cystic fibrosis. Lancet 2016;388:2519-31.

4. Amaral MD. Novel personalized therapies for cystic fibrosis: treating the basic defect in all patients. J Intern Med 2015;277:155-66.

5. Centre de Référence Mucoviscidose de Lyon. Protocole National de Diagnostic et de Soins Mucoviscidose. Site de la Haute Autorité de Santé. 2017. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf

6. VanDevanter DR, Wagener JS, Pasta DJ, Elkin E, Jacobs JR, Morgan WJ, et al. Pulmonary Outcome Prediction (POP) Tools for Cystic Fibrosis Patients. Pediatr Pulmonol 2010;45:1156-66.

7. Elborn JS, Ramsey BW, Boyle MP, Konstan MW, Huang X, Marigowda G, et al. Efficacy and safety of lumacaftor/ivacaftor combination therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR by pulmonary function subgroup. Lancet Respir Med 2016;4:617-26.

8. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. N Engl J Med 2015;373:220-31.

9. Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. Eur Respir J 2015;46:133-41.

10. Moran A, Becker D, Casella SJ, Gottlieb PA, Kirkman MS, Marshall BC, et al. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognostic Implications of Cystic Fibrosis–Related Diabetes. Diabetes Care 2010;33:2677-83.

11. Kelsey R, Manderson Koivula FN, McClenaghan NH, Kelly C. Cystic Fibrosis–Related Diabetes: Pathophysiology and Therapeutic Challenges. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes 2019;12.

12. Hart NJ, Aramandla R, Poffenberger G, Fayolle C, Thames AH, Bautista A, et al. Cystic fibrosis–related diabetes is caused by islet loss and inflammation. JCI Insight 2018;3(8).

13. Sheikh S, Gudipaty L, De Leon DD, Hadjiliadis D, Kubrak C, Rosenfeld NK, et al. Reduced β-Cell Secretory Capacity in Pancreatic-Insufficient, but Not Pancreatic-Sufficient, Cystic Fibrosis Despite Normal Glucose Tolerance. Diabetes 2017;66:134-44.

14. Ntimbane T, Mailhot G, Spahis S, Rabasa-Lhoret R, Kleme M-L, Melloul D, et al. CFTR silencing in pancreatic β-cells reveals a functional impact on glucose-stimulated insulin secretion and oxidative stress response. Am J Physiol Endocrinol Metab 2016;310:E200-212.

15. Edlund A, Esguerra JLS, Wendt A, Flodström-Tullberg M, Eliasson L. CFTR and Anoctamin 1 (ANO1) contribute to cAMP amplified exocytosis and insulin secretion in human and murine pancreatic beta-cells. BMC Med 2014;12:87.

16. Hardin DS, Leblanc A, Marshall G, Seilheimer DK. Mechanisms of insulin resistance in cystic fibrosis. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism 2001;281:E1022-8.

17. Couce M, O'Brien TD, Moran A, Roche PC, Butler PC. Diabetes mellitus in cystic fibrosis is characterized by islet amyloidosis. J Clin Endocrinol Metab 1996;81:1267-72.

18. Hillman M, Eriksson L, Mared L, Helgesson K, Landin-Olsson M. Reduced levels of active GLP-1 in patients with cystic fibrosis with and without diabetes mellitus. Journal of Cystic Fibrosis 2012;11:144-9.

19. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes: A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care 2010;33:2697-708.

20. Godbout A, Hammana I, Potvin S, Mainville D, Rakel A, Berthiaume Y, et al. No relationship between mean plasma glucose and glycated haemoglobin in patients with cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Metab 2008;34:568-73.

21. Dobson L, Sheldon CD, Hattersley AT. Validation of interstitial fluid continuous glucose monitoring in cystic fibrosis. Diabetes Care 2003;26:1940-1.

22. Kerem E, Viviani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. Eur Respir J 2014;43:125-33.

23. Van Sambeek L, Cowley ES, Newman DK, Kato R. Sputum Glucose and Glycemic Control in Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Cross-Sectional Study. PLoS One 2015;10.

24. Limoli DH, Yang J, Khansaheb MK, Helfman B, Peng L, Stecenko AA, et al. Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa co-infection is associated with cystic fibrosis-related diabetes and poor clinical outcomes. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016;35:947-53.

25. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:891-5.

26. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. Diabetes Care 2007;30:1056-61.

27. Roberts R, Speight L, Lee J, George L, Ketchell RI, Lau D, et al. Retinal screening of patients with cystic fibrosis-related diabetes in Wales -- a real eye opener. J Cyst Fibros 2015;14:282-4.

28. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin Therapy to Improve BMI in Cystic Fibrosis–Related Diabetes Without Fasting Hyperglycemia. Diabetes Care 2009;32:1783-8.

29. Misgault B, Chatron E, Durieu I, Mely L, Abely M, Bounyar L, et al. IPD2.10 Observational study of glucose tolerance abnormalities in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR treated by lumacaftor-ivacaftor. Journal of Cystic Fibrosis 2018;17:S56.

30. Goss CH, VanDevanter DR. CFTR modulators and pregnancy: Our work has only just begun. J Cyst Fibros 2016;15:6-7.

31. Siegel B, Siegel S. Pregnancy and Delivery in a Patient with Cystic Fibrosis of the Pancreas: Report of a case. Obstetrics & Gynecology 1960;16:438–440.

32. Tonelli MR, Aitken ML. Pregnancy in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2007;13:537-40.

33. Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. Chest 2003;124:1460-8.

34. Edenborough FP, Borgo G, Knoop C, Lannefors L, Mackenzie WE, Madge S, et al. Guidelines for the management of pregnancy in women with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis 2008;7:S2-32.

35. Lau EMT, Barnes DJ, Moriarty C, Ogle R, Dentice R, Civitico J, et al. Pregnancy outcomes in the current era of cystic fibrosis care: a 15-year experience. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2011;51:220-4.

36. Renton M, Priestley L, Bennett L, Mackillop L, Chapman S. Pregnancy outcomes in cystic fibrosis: a 10-year experience from a UK centre. Obstet Med 2015;8:99-101.

37. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. Chest 2006;129:706-11.

38. Jelin AC, Sharshiner R, Caughey AB. Maternal co-morbidities and neonatal outcomes associated with cystic fibrosis. J Matern Fetal Neonatal Med 2017;30:4-7.

39. Reynaud Q, Poupon-Bourdy S, Rabilloud M, Mufti LA, Jablonski CR, Lemonnier L, et al. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis-related diabetes. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2017;96:1223-7.

40. Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. Obstet Gynecol 2005;106:367-75.

41. Giacobbe LE, Nguyen RHN, Aguilera MN, Mikhaelian M, Jacobs K, Ramin KD, et al. Effect of maternal cystic fibrosis genotype on diabetes in pregnancy. Obstet Gynecol 2012;120:1394-9.

42. Hardin DS. The Diagnosis and Management of Cystic Fibrosis Related Diabetes. The Endocrinologist 1998;8:265.

43. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction 2005;34:513.

44. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. Diabetes Metab 2005;31:221-32.

45. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. J Cyst Fibros 2013;12:318-31.

46. Billionnet C, Weill A, Ricordeau P, Alla F, Mitanchez D, Hartemann A, et al. O62 Diabète gestationnel et grossesse : données de la population française 2011. Diabetes & Metabolism 2014;40:A15.

47. Regnault N. Diabète gestationnel en France en 2012 : dépistage, prévalence et modalités de prise en charge pendant la grossesse 2016. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2016/9/2016_9_2.html

48. Russell MA, Phipps MG, Olson CL, Welch HG, Carpenter MW. Rates of postpartum glucose testing after gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2006;108:1456-62.

49. Scheuing N, Badenhoop K, Borkenstein M, Konrad K, Lilienthal E, Laubner K, et al. Why is insulin pump treatment rarely used in adolescents and young adults with cystic fibrosis-related diabetes?: Insulin pump therapy in CFRD. Pediatr Diabetes 2015;16:10-5.

50. SFEndocrino. Principales complications de la grossesse. Diabète gestationnel. Disponible sur: http://www.sfendocrino.org/article/380/item-17-ndash-principales-complications-de-la-grossesse-diabete-gestationnel

51. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. BMJ 1995;311:655-9.

52. Association AD. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. Diabetes Care 2018;41:S55-64.

53. Girault A, Blanc J, Gayet V, Goffinet F, Hubert D. Maternal and perinatal outcomes of pregnancies in women with cystic fibrosis--A single centre case-control study. Respir Med 2016;113:22-7.

54. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. Endocrinology 2008;149:2790-7.

55. Enquête Nationale Périnatale, rapport de 2016. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf

56. Patel EM, Swamy GK, Heine RP, Kuller JA, James AH, Grotegut CA. Medical and obstetric complications among pregnant women with cystic fibrosis. Am J Obstet Gynecol 2015;212:98.e1-9.

57. Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K, Hodson M, Bilton D. The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis--single centre experience 1998-2011. BJOG 2013;120:354-61.

58. Bouché C. Prise en charge de la grossesse au cours du diabète de type. Médecine des maladies Métaboliques 2011;5:13.

59. Burden C, Ion R, Chung Y, Henry A, Downey DG, Trinder J. Current pregnancy outcomes in women with cystic fibrosis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012;164:142-5.

60. Persson M, Norman M, Hanson U. Obstetric and Perinatal Outcomes in Type 1 Diabetic Pregnancies. Diabetes Care 2009;32:2005-9.

61. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. J Pediatr 2005;146:681-7.

62. Rosenecker J, Eichler I, Kühn L, Harms HK, von der Hardt H. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. Multicenter Cystic Fibrosis Study Group. J Pediatr 1995;127:441-3.

63. Kent NE, Farquharson DF. Cystic fibrosis in pregnancy. CMAJ 1993;149:809-13.

64. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in Cystic Fibrosis: Fetal and Maternal Outcome. Chest 2000;118:85-91.

65. McColley SA. A safety evaluation of ivacaftor for the treatment of cystic fibrosis. Expert Opin Drug Saf 2016;15:709-15.