



**AP-HP. Centre
Université
Paris Cité**



European
Reference
Networks

ERN-LUNG
RARE RESPIRATORY DISEASES



Université Claude Bernard Lyon 1



MUCOVISCIDOSE

PRÉPARATION   UNE GROSSESSE DANS UN CONTEXTE DE MUCOVISCIDOSE

Pr Clémence MARTIN

Service de pneumologie- Hôpital Cochin, Paris
CRMR - Mucoviscidose, Centre Coordinateur National
CCMR - Bronchectasies Diffuses de Causes Rares

& Dr Quitterie REYNAUD

Service de Médecine Interne, Hôpital Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon
Centre de référence pour la mucoviscidose Lyon



Avec le soutien institutionnel de la



1

Projet de grossesse avec le Pr Martin

2

Prise en charge de la grossesse avec le Dr Reynaud



1

Projet de grossesse

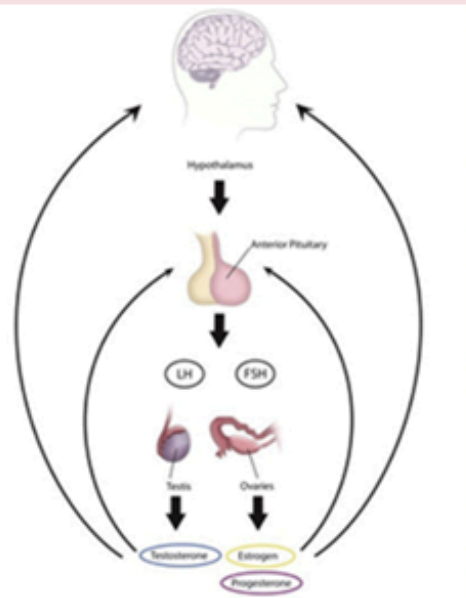
LIENS D'INTÉRÊT

- Je, Clémence MARTIN, déclare les liens d'intérêts suivants sans aucun rapport avec le sujet de cette présentation :

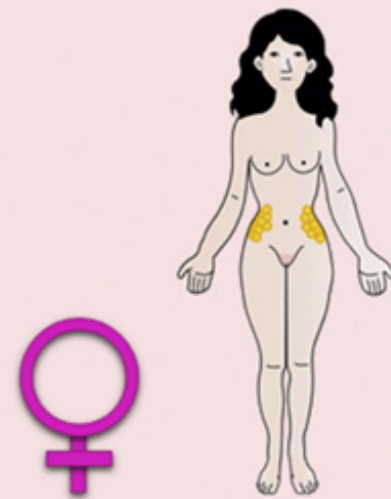
Chiesi, Zambon, Novartis, GlaxoSmithKline, Vertex, AstraZeneca

1.1

Fertilité, fécondité et mucoviscidose



Niveaux bas de gonadotrophine ?

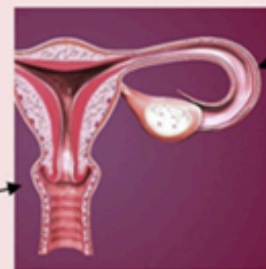


- Perte de :
- tissu adipeux
 - insuline
 - IGF

- Activation CFTR-dépendante de l'aromatase
- Taux élevé de testostérone
- Faible taux d'estrogènes
- Anovulation
- Faible taux d'hormone anti-muïerienne



Sécrétions cervicales épaisses



Diminution de la concentration en ion bicarbonates dans le liquide tubaire

Table 1] Considérations sur l'accompagnement en matière de santé sexuelle et reproductive chez les personnes atteintes de mucoviscidose

Population	Fertilité et planification de la grossesse	Contraception	Parentalité / grossesse	Période post-natale	Lactation
Femmes atteintes de mucoviscidose	Jusqu'à 35 % de sous-fécondité Taux élevé de grossesses non planifiées Fertilité accrue suggérée avec les modulateurs CFTR	Avantages et risques des méthodes contraceptives spécifiques à la mucoviscidose Interaction avec les méthodes de contraception concomitantes LUM/IVA et les méthodes contraceptives hormonales	Complications liées aux ART Grossesses à haut risque - en fonction de la gravité de la maladie Dégagement des voies respiratoires Sécurité des médicaments Complications gastro-intestinales Gestion de la nutrition	Dégagement des voies respiratoires, gestion de la douleur	Maintien du poids pendant l'allaitement malgré les besoins caloriques accrus, Gestion des médicaments : passage des médicaments dans le lait maternel

LUM/IVA : lumacaftor/ivacaftor; ART : techniques avancées de reproduction

Infertilité féminine de 35%, plus de risque en cas **d'insuffisance pancréatique exocrine** et d'un **âge > 31 ans**

Forts taux de **grossesses non planifiées**

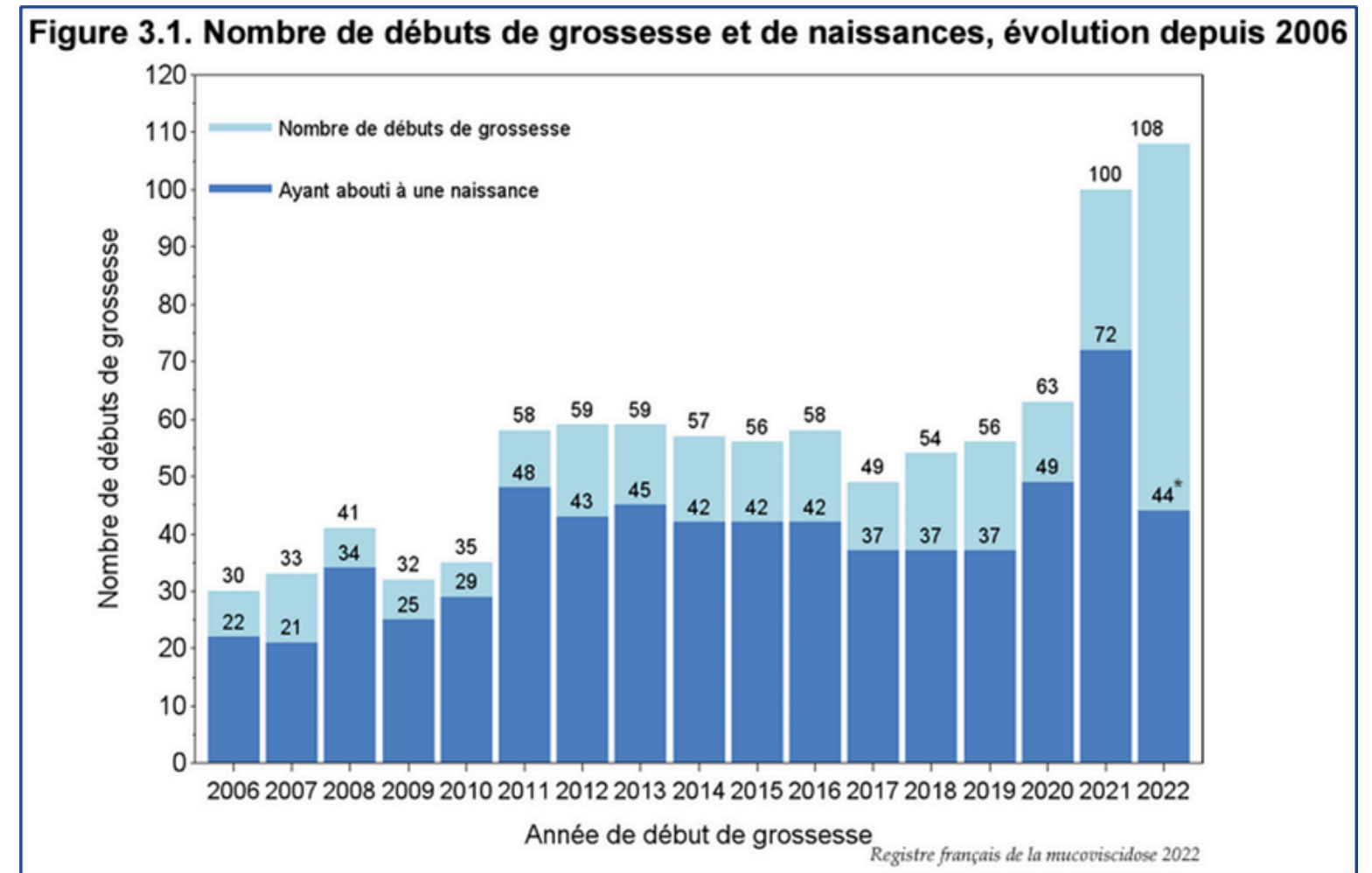
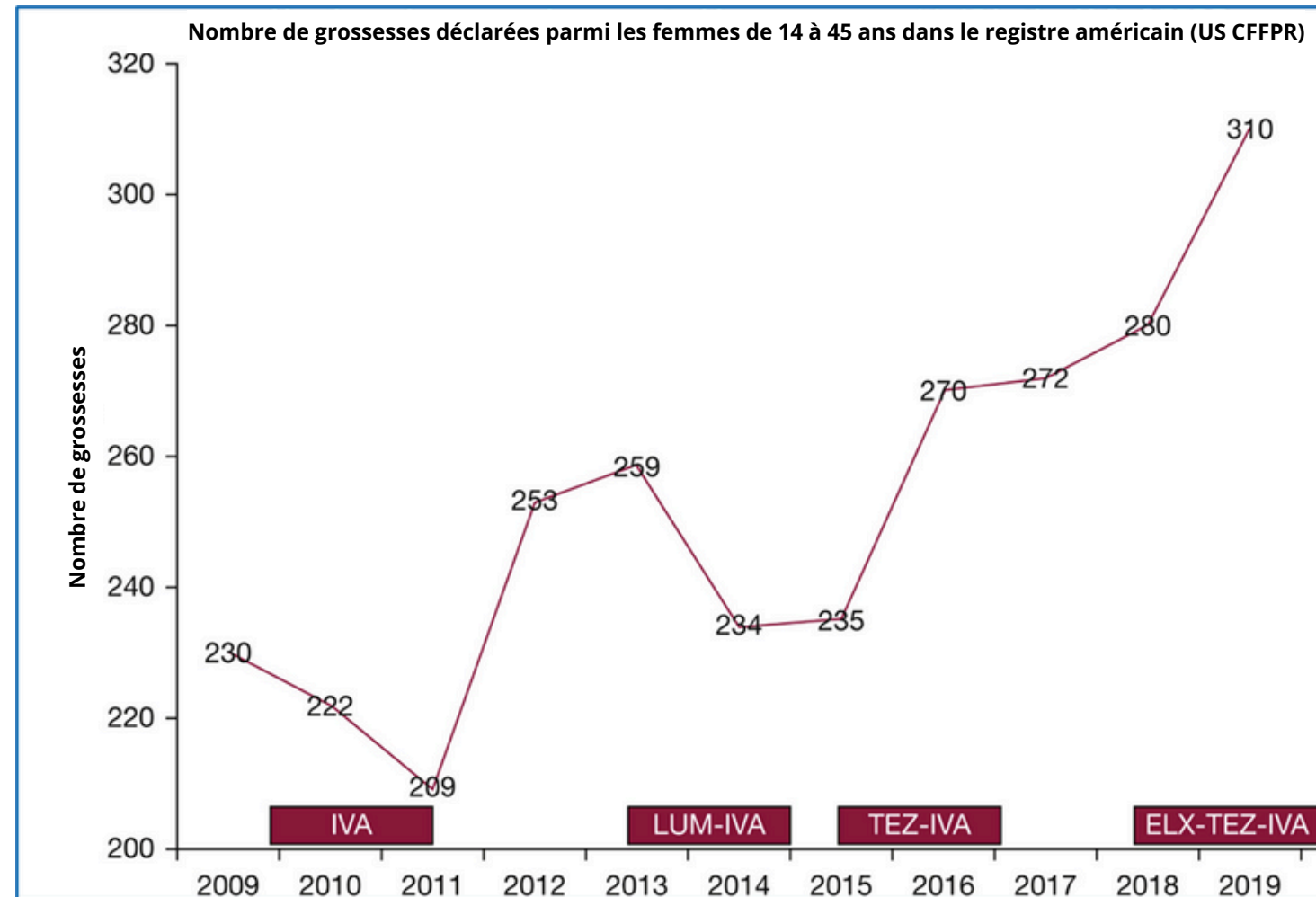
Risques maternel et fœtal

Impact des **modulateurs de CFTR ?**

1.2

Fertilité, fécondité et mucoviscidose

Impact des modulateurs de CFTR



Shteinberg M et al. Journal of Cystic Fibrosis 18 (2019) 525-529; Schteinberg et al. Chest 2021; 160(6):2051-2060

1.3

Check-list avant tout projet

1

Eviter la transmission génétique

Recherche de portage de variant CFTR chez le partenaire

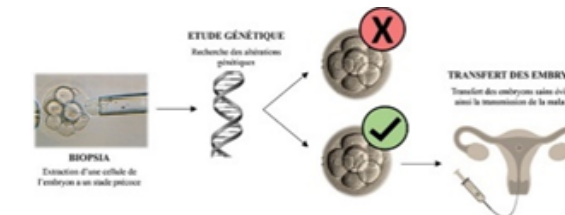


Le conseil génétique
Dans tous les CHU
Obligatoire dans chaque CPDPN
(Centre PluriDisciplinaire de Diagnostic Prénatal)

- **Loi** : « Lorsqu'il existe une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une particulière gravité reconnue comme incurable au moment du diagnostic »
- Pré-requis : Identification de la (ou des) **mutation(s)** familiale(s) causale(s) et Validation de la **recevabilité** de l'indication par un CPDPN

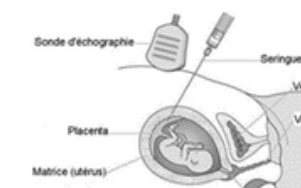
DPI (Diagnostic Pré Implantatoire)

Diagnostic génétique sur des embryons obtenus par FIV
5 centres en France : Paris, Strasbourg, Montpellier, Nantes, Grenoble
Age maternel < 37 ans au moment de la demande
Taux de réussite 20 % maximum



DPN (Diagnostic Pré Natal)

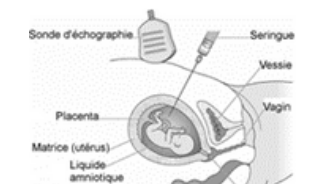
Biopsie de trophoblaste



Diagnostic prénatal non-invasif > 10 SA



Amniocentèse >16 SA



1.4

Check-list avant tout projet

2

Evaluer les risques d'une grossesse pour la patiente et l'enfant à naître

Risques
Surtout si non planifiée

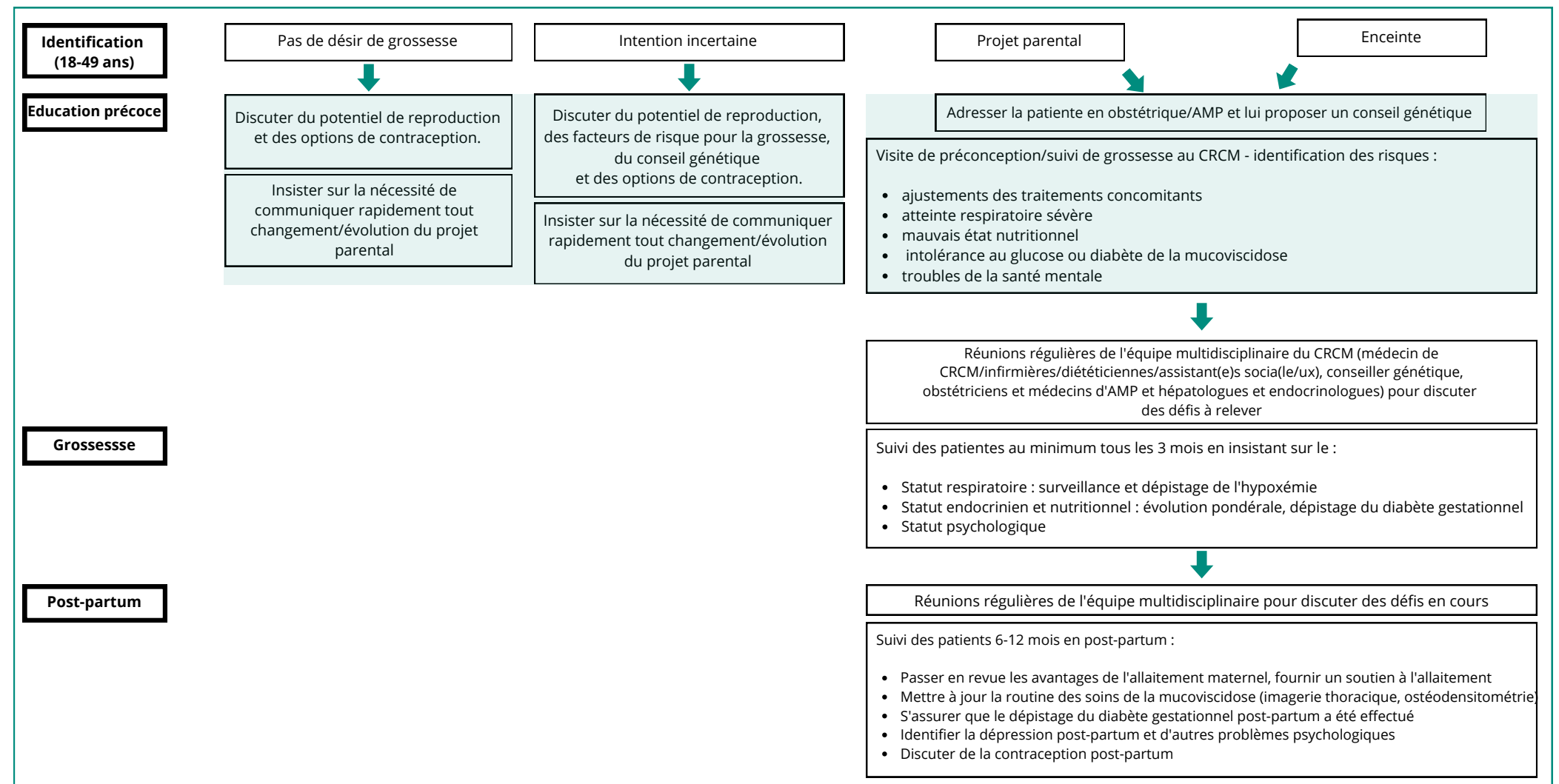
Essayer de prévoir en amont
Discuter avec l'équipe du CRCM, les obstétriciens,
les diabétologues, RCP grossesse...

Maternels

- ↑ Risque d'exacerbation respiratoire
- ↑ Risque de complications obstétricales
- ↑ Risque de décompensation ou d'apparition d'un diabète
- ↑ Risque de mortalité post-partum (6 mois à 2 ans)

Fœtaux

- ↑ Risque de **transmission de pathologie génétique**
- ↑ Risque de **malformations congénitales** en lien avec :
 - Hypoxémie
 - Exposition aux traitements (antibiotiques, modulateurs de CFTR? Biothérapies?)
 - Déséquilibre diabétique



1.5

Check-list avant tout projet

2

Evaluer les risques d'une grossesse pour la patiente et l'enfant à naître

Risques
Surtout si non planifiée

Maternels

- ↑ Risque d'**exacerbation respiratoire**
- ↑ Risque de **complications obstétricales**
- ↑ Risque de décompensation ou d'apparition d'un **diabète**
- ↑ Risque de mortalité post-partum (6 mois à 2 ans)

Fœtaux

- ↑ Risque de **transmission de pathologie génétique**
- ↑ Risque de **malformations congénitales** en lien avec :
 - Hypoxémie
 - Exposition aux traitements (antibiotiques, modulateurs de CFTR? Biothérapies?)
 - Déséquilibre diabétique

Contre indications relatives

- VEMS < 50%
- Exacerbations fréquentes malgré un traitement maximal
- Complication non contrôlée (*hémoptysies, infection à MNT...*)
- Etat nutritionnel altéré (IMC...)
- Diabète déséquilibré
- Traitement incontournable et incompatible avec une grossesse
- Enquête génétique incomplète

La balance bénéfique/risque penche pour la poursuite des modulateurs de CFTR pendant la grossesse

Davidson et al. Obstet Med. 2023 Dec;16(4):217-221; Nash E., et al. J Cys Fibrosis 2020; 19: 521-526; Peng G et al. J Cys Fibrosis 2023; 22(5):796-803; Li SS et al. J Cys Fibrosis 2023 22: 806-810

Conclusions – Projet de grossesse

- Idéalement, **prévoir en amont** : Discuter avec l'équipe du CRCM, les obstétriciens, les diabétologues, RCP grossesse...
- VEMS > 50% conseillé, stabilité respiratoire et des autres comorbidités: diabète, hémoptysies..., statut nutritionnel correct : **Optimiser !!**
- **Suivi pluridisciplinaire** étroit, consultation mensuelle
- Test de marche tous les 3 mois et si dyspnée (**hypoxémie++**), évaluer **l'éligibilité à la transplantation pulmonaire**, Être prêt à proposer une ITG en cas de mauvaise évolution
- Avis du **CRAT** (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) pour compatibilité avec thérapeutiques en cours
- **Modulateurs de CFTR** : la balance bénéfice risque penche pour **la poursuite du traitement**

2



**Prise en charge de la
grossesse**

LIENS D'INTÉRÊT

- Je, Quitterie Reynaud, déclare les liens d'intérêts suivants sans rapport avec le sujet de cette présentation :

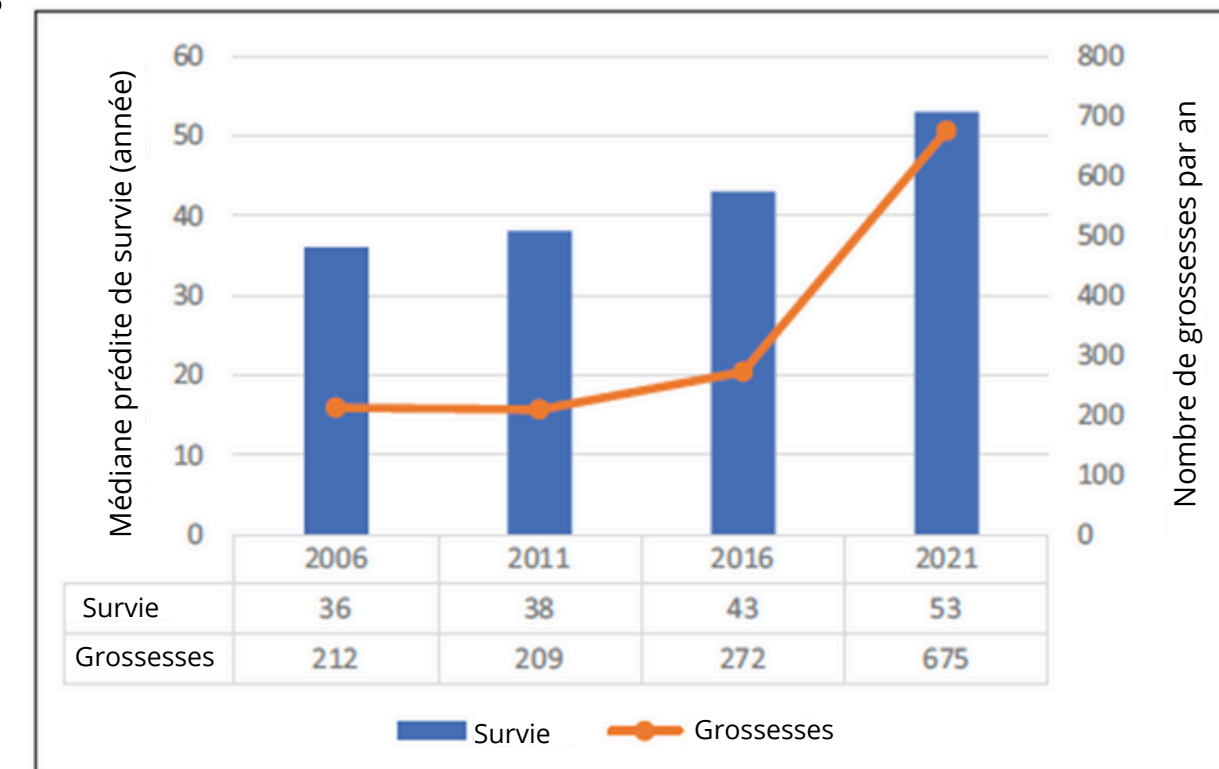
Viatrix, Vertex

2.1

Contexte

- Amélioration de la survie à long terme et disponibilité croissante des thérapies modulatrices du CFTR
➔ de plus en plus de possibilités de choix de vie pour les femmes atteintes de mucoviscidose et nombre d'entre elles envisagent d'avoir des enfants

- Tendances observées dans tous les registres CF
 - UK CF Patient Registry
 - US CF Registry
 - Registre français



- Les centres de soins et les femmes atteintes de mucoviscidose ont besoin de plus d'informations pour guider les décisions relatives à la parentalité

Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2023 Highlights Report, Bethesda, Maryland. ©2023 Cystic Fibrosis Foundation.

2.2

Questions ?

- Quel est l'impact de la grossesse sur la santé des femmes atteintes de mucoviscidose et traitées par modulateurs du CFTR ?
- Quelle gestion des grossesses et des nouveau-nés exposés aux modulateurs du CFTR ?

2.3

Avant les CFTRm : quel impact de la grossesse ?

Grossesse considérée comme complexe et à haut risque ?

- Middleton PG et al. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. Eur Respir J. 2020.
- Jain R et al. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. J Cyst Fibros. 2021

Risques maternels et pour les nouveau-nés ?

- Jelin AC et al. Maternal co-morbidities and neonatal outcomes associated with cystic fibrosis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017.
- Oxman R et al. Gestational and pregestational diabetes in pregnant women with cystic fibrosis. J Clin Transl Endocrinol. 2022.

Atteinte pulmonaire pré-conceptionnelle sévère = risque accru d'accouchement prématuré, de faible poids à la naissance et de décès néonatal ?

- Ashcroft A et al. The outcome of pregnancy in women with cystic fibrosis: a UK population based descriptive study. BJOG. 2020.
- Cohen-Cyberknoh M et al. Baseline Cystic fibrosis disease severity has an adverse impact on pregnancy and infant outcomes, but does not impact disease progression. J Cyst Fibros. 2021.
- Reynaud Q et al. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function. J Cyst Fibros. 2020.

Diabète (1/3 adultes) = risque obstétrical majoré ?

- Oxman R et al. Gestational and pregestational diabetes in pregnant women with cystic fibrosis. J ClinTranslEndocrinol. 2022.
- Reynaud Q et al. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis-related diabetes. Acta ObstetGynecol Scand. 2017.

La grossesse et l'allaitement réduisent la densité minérale osseuse (DMO) de la mère et augmentent la demande métabolique

- Salari P et al. The influence of pregnancy and lactation on maternal bone health: a systematic review. J Family Reprod Health. 2014.
- Paccou J et al. The Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Fractures Among Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Literature Review with Meta-Analysis. Calcif Tissue Int. 2010.

2.4

Prise en charge pendant la grossesse : recommandations

Pendant la grossesse :

(gestion en collaboration avec les équipes de la mucoviscidose, d'obstétrique/médecine fœto-maternelle et d'endocrinologie)

- Maintenir des visites au moins trimestrielles avec l'équipe de mucoviscidose
- Surveiller la fonction pulmonaire et l'IMC
- Conseiller et prendre en charge la dyspnée
- Encourager l'exercice et l'activité
- Gérer les nausées, encourager l'hydratation, envisager des antiémétiques
- Prendre en charge le reflux, proposer un régime alimentaire et des stratégies médicamenteuses appropriés
- Minimiser la constipation, encourager l'hydratation

Edenborough et al. J CystFibros. 2008. Middleton et al. EurRespir J. 2020. Jain et al. J CystFibros. 2021.



MEDICAMENTS



2.4

Prise en charge pendant la grossesse : recommandations

Pendant la grossesse :

(gestion en collaboration avec les équipes de la mucoviscidose, d'obstétrique/médecine fœto-maternelle et d'endocrinologie)

- Surveiller le poids : l'objectif de gain de poids pendant la grossesse est fonction de l'IMC avant la grossesse [23, 36]
- IMC < 18,5 kg/m² : gain de poids de 12,5-18 kg
- IMC de 18,5 - 24,9 kg/m² : gain de poids de 11,5 - 16 kg
- IMC de 25 - 29,9 kg/m² : gain de poids de 7 - 11,5 kg
- Test de tolérance au glucose par voie orale (aux semaines 12-16 et 24-28) [23]
- Surveiller la croissance et le bien-être du fœtus
- Surveiller la santé mentale / émotionnelle

Edenborough et al. J CystFibros. 2008. Middleton et al. EurRespir J. 2020. Jain et al. J CystFibros. 2021.



MEDICAMENTS



2.5

Accouchement

- Planification multidisciplinaire
- **Césarienne** à réserver aux indications obstétricales habituelles
- Instauration précoce d'une **analgésie régionale** : meilleur contrôle de la douleur, plus grande capacité de repos, éviter l'anesthésie générale et l'intubation en cas de césarienne
- Importance de la **mobilisation précoce** dans le post-partum immédiat : risque thromboembolique, morbidité infectieuse, déconditionnement
- **Kinésithérapie respiratoire** précoce
- Attention à la reprise possible des **médicaments selon allaitement**

Edenborough et al. J CystFibros. 2008. Middleton et al. EurRespir J. 2020. Jain et al. J CystFibros. 2021.



2.6

Post- partum et allaitement

- Maintien du **nombre recommandé de visites** trimestrielles tout en s'occupant d'un nouveau-né difficile
- **Période à risque**
- **Multiplier les approches** pour assurer la stabilité :
 - multidisciplinaire et coordonné pour optimiser l'accès et le respect des visites en fixant plusieurs rendez-vous en personne au cours d'une même journée
 - télémédecine
- **Allaitement**
 - exige une dépense calorique importante à compenser + 500 kcal supplémentaires par jour minimum
 - médicaments et impact sur le nouveau-né

Edenborough et al. J CystFibros. 2008. Middleton et al. EurRespir J. 2020. Jain et al. J CystFibros. 2021.



2.7

CFTRm et grossesse : maintien du traitement ?

- **Une décision médicale partagée individualisée**
 - détérioration clinique aiguë à l'arrêt du CFTRm
 - mise en balance avec les risques théoriques pour le fœtus
 - concentration de CFTRm dans le sang du cordon ombilical comparables au sérum maternel
- **Etude MAYFLOWERS CFF** (prospective Maternal and Fetal Outcomes in the Era of Modulators) : association entre utilisation CFTRm et santé femmes enceintes
 - Analyse intermédiaire (ECFS, Juin 2023) maintien du traitement pour 94% des femmes enceintes
- **Cohorte UK** :72% maintien

Esan O, Schlüter D, Phillips R, Cosgriff R, Paranjothy S, Williams D, et al. Pregnancy rates and outcomes in women with cystic fibrosis in the UK: comparisons with the general population before and after the introduction of disease-modifying treatment, 2003–17. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2022.

Esan O, Schlueter-Mistry D, Williams D, Phillips R, Paranjothy S, Duckers J, et al. 34 Effect of pregnancy on lung function in women with cystic fibrosis in the United States and United Kingdom: A registry-based study, 2003–2017. *J CystFibros.* 2022.

Nash et al. *J Cyst Fibros.* 2020. Taylor-Cousar et al. *J Cyst Fibros.* 2021. Stringer et al. *J Cyst Fibros.* 2018. Shteinberg M et al. *Chest.*2021

2.7

CFTRm et grossesse : maintien du traitement ?

- **Allaitement : bilan hépatique** du nouveau-né à la naissance puis surveillance selon résultats et décision maternelle
- Surveillance **ophtalmologique** et risque de cataracte
- Risque de **faux négatif de TIR**
- Autres : développement neuropsychologique ?

Conclusions – Prise en charge de la grossesse

- **Actualisation** de l'**impact** de la grossesse pour les femmes traitées par CFTRm, et pour les recommandations de **suivi**, d'**accouchement** et d'**allaitement**
- Peu de données sur l'utilisation des CFTRm pendant la grossesse et l'allaitement, sur l'expérience et l'interaction de la parentalité et d'autres questions importantes liées à la santé des femmes dans le contexte de la mucoviscidose

Analyser les **données des registres** : la fonction pulmonaire, l'indice de masse corporelle, le diabète CF et l'utilisation d'antibiotiques par voie intraveineuse