



HAL
open science

Mucoviscidose et grossesse : impact, facteurs pronostiques et prise en charge obstétricale

A.-L. Fijean, M. Chamagne, Y. Billon, O. Morel, S. Dahlhoff

► To cite this version:

A.-L. Fijean, M. Chamagne, Y. Billon, O. Morel, S. Dahlhoff. Mucoviscidose et grossesse : impact, facteurs pronostiques et prise en charge obstétricale. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2020, 48 (5), pp.428-435. <10.1016/j.gofs.2020.02.014>. <hal-03255330>

HAL Id: hal-03255330

<https://hal.science/hal-03255330v1>

Submitted on 22 Aug 2022

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.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Mucoviscidose et grossesse : impact, facteurs pronostiques et prise en charge obstétricale

Cystic fibrosis and pregnancy: outcome, prognostic factors and obstetrical management

Titre court :

**Mucoviscidose et grossesse
Cystic fibrosis and pregnancy**

Anne-Laure Fijean¹, Matthieu Chamagne¹, Yves Billon², Olivier Morel^{1,3}, Sandra Dahlhoff⁴

¹ Service d'Obstétrique, Maternité Régionale du CHRU de Nancy, 10 rue du Dr Heydenreich, 54000 Nancy, France

² Centre de Référence et de Compétence de la Mucoviscidose (CRCM Adulte), Hôpital de Brabois, CHRU de Nancy, rue de Morvan, 54511 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex, France

³ IADI, INSERM U1254, Rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France

⁴ Hôpital Femme Mère Enfant, CHR Metz, 1, allée du château 57530 Ars Laquenexy, France

Auteur Correspondant :

Nom / prénom : Dr Matthieu Chamagne

Adresse professionnelle : Maternité Régionale du CHRU de Nancy, 10 rue du Dr Heydenreich, 54000 Nancy, France

Adresse électronique de l'auteur : matthieuchamagne@gmail.com

INTRODUCTION

La mucoviscidose est la maladie génétique grave à transmission autosomique récessive la plus fréquente. En France, en 2016, 6757 personnes étaient affectées par la mucoviscidose [1]. L'instauration d'un dépistage néonatal depuis 2002 en France permet d'aboutir à une estimation plus précise de l'incidence à 1/4100 naissances [2]. Au cours de la mucoviscidose, la dysfonction de la protéine CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) induit des anomalies d'hydratation et de transferts ioniques dans l'épithélium, qui expliquent les conséquences de la maladie sur les différents organes. Ces dernières sont maximales au niveau de l'épithélium respiratoire et digestif [3].

Malgré l'absence de thérapie curative, la survie des patients atteints de mucoviscidose (= patients CF) s'est considérablement améliorée durant ces dernières décennies, grâce à une meilleure gestion de la maladie [4]. L'espérance de vie à la naissance dépasse aujourd'hui 50 ans, alors qu'elle était estimée à 29 ans en 1992 et ceci sans dégradation de la fonction respiratoire des patients à long terme [1]. Ceci implique l'augmentation de la proportion adulte : en France, en 1994, cette proportion était de 20,8 %, alors qu'elle atteint 55 % de la population en 2016 [1].

L'amélioration continue de l'état de santé des patients est notamment possible grâce aux nouvelles thérapeutiques. Alors que le traitement était jusqu'alors symptomatique, des thérapies ciblées, mutation spécifique, ont vu le jour depuis dix ans : les modulateurs du CFTR. L'ivacaftor est la première molécule, agissant directement sur la protéine CFTR, mise sur le marché en 2012 pour les patients porteurs de certaines mutations et a fait la preuve de son efficacité [5]. De nouvelles molécules sont actuellement en cours de développement et constituent un espoir thérapeutique [6].

La survenue d'une grossesse chez une patiente CF (*Cystic Fibrosis*) est donc une éventualité de plus en plus fréquente [7]. En France en presque 20 ans, l'incidence des nouvelles grossesses a été multipliée par quatre. Le taux de conception a déjà atteint, en 2011, 40,7/1000 femmes âgées de 15 à 49 ans [1]. Le premier cas de grossesse chez une femme CF a été rapporté en 1960 par Siegel et Siegel [8] : la patiente est décédée six semaines après l'accouchement d'une insuffisance cardio-respiratoire. Les premières publications étaient donc très pessimistes sur le devenir d'une patiente CF enceinte et ont rapporté une aggravation de la maladie pendant la grossesse, une morbi-mortalité maternelle et fœtale importante, particulièrement chez les femmes avec une atteinte sévère de la maladie. L'effet de la grossesse sur la mécanique pulmonaire, un état relatif d'immunodépression et des besoins nutritionnels croissants durant la grossesse sont quelques-uns des facteurs qui peuvent potentiellement avoir un impact négatif sur la patiente et le nouveau-né [9–11]. Actuellement, la tendance est plutôt à la dédramatisation et les études récentes sont plutôt encourageantes.

L'objectif de cette mise au point est d'évaluer, à travers une revue de la littérature récente, les conséquences de la grossesse sur les différents aspects de la maladie et inversement le retentissement de la

mucoviscidose sur le déroulement de la grossesse ; afin d'apporter un conseil médical approprié à ces patientes et d'adapter leur prise en charge obstétricale. Le diagnostic prénatal de la mucoviscidose ne sera pas abordé dans cet article.

RAPPEL SUR LA MUCOVISCIDOSE

- Génétique

Le gène de la mucoviscidose appelé cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), se situe sur le bras long du chromosome 7 et code pour la protéine CFTR. La transmission de la maladie se fait sur un mode autosomique récessif. Environ 2000 mutations ou polymorphismes du gène ont été identifiés à ce jour, parmi lesquelles la plus fréquente est la mutation $\Delta F508$. Selon l'impact des mutations sur la fonction de la protéine CFTR, il est possible d'établir une corrélation entre le génotype et le phénotype, bien qu'il existe également de larges variations individuelles [12,13].

- Manifestations cliniques

- Atteinte respiratoire

L'atteinte respiratoire est quasi constante à l'âge adulte et conditionne le pronostic. La fonction respiratoire s'aggrave progressivement et évolue inéluctablement vers l'insuffisance respiratoire sévère et le décès. Les deux principales complications respiratoires sont le pneumothorax et les hémoptysies. Une hypertension artérielle pulmonaire et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque droite peuvent se voir au stade terminal d'insuffisance respiratoire [12,13].

Chez les adultes CF, le trouble ventilatoire est à prédominance obstructive. Ce dernier est évalué par l'intermédiaire du VEMS (VE expiré maximal en 1 seconde), réalisé lors des explorations fonctionnelles respiratoires (EFR). Il s'agit du principal critère d'évaluation de l'état respiratoire et permet de déterminer le niveau d'insuffisance respiratoire : absence (>80%), minime (79 à 60%), modérée (59 à 40%) ou sévère (<40%). La mesure de la saturation percutanée en oxygène (SpO₂) et la réalisation de gaz du sang artériel sont également des éléments permettant de définir le statut respiratoire [12,13].

La maladie se traduit par une infection bronchique bactérienne, qui survient précocement. Elle est initialement aigüe, puis devient le plus souvent chronique avec une persistance des bactéries malgré une antibiothérapie. L'examen cyto bactériologique des crachats (ECBC) avec recherche bactérienne et mycologique permet de connaître la colonisation de l'arbre trachéo-bronchique. Les germes les plus souvent retrouvés sont *Staphylococcus Aureus*, *Haemophilus influenzae* et *Pseudomonas Aeruginosa* [12,13].

Les exacerbations respiratoires sont caractérisées par une aggravation de l'état respiratoire (augmentation de la toux, de la gêne respiratoire, modification du volume et de la purulence des crachats) et/ou une altération de l'état général (anorexie, asthénie, diminution de l'activité, perte de poids, fièvre). Elles deviennent de plus en plus fréquentes et plus sévères en cours de l'évolution de la maladie. Les

étiologies sont multifactorielles (infections bronchiques, diabète insulino-dépendant, mauvais état nutritionnel,...). Leur reconnaissance précoce est nécessaire, car elles peuvent entraîner une dégradation de la fonction respiratoire à long terme, une escalade thérapeutique et une diminution de la survie [12,13].

- Troubles nutritionnels

La fréquence des troubles nutritionnels s'accroît avec l'âge. Ils sont la conséquence de la maldigestion des graisses alimentaires liée à l'insuffisance pancréatique exocrine, mais également d'un appétit diminué et de l'augmentation des besoins énergétiques dans le cadre de l'inflammation bronchique chronique. La malabsorption entraîne une carence en acides gras essentiels, en vitamines liposolubles (A, E, D et K) et en certains oligoéléments [12,13]. Près d'un quart de la population CF générale féminine a un poids inférieur au 10^{ème} percentile du poids idéal recommandé [14]. Les besoins énergétiques des patients CF sont augmentés de 110% à 200% par rapport à ce qui est recommandé dans la population générale de même âge et sexe [15]. D'un point de vue clinique, le statut nutritionnel est évalué grâce au calcul des mesures anthropométriques (indice de masse corporelle (IMC) chez l'adulte).

- Atteinte pancréatique

L'insuffisance pancréatique exocrine est le plus souvent présente depuis l'enfance et est diagnostiquée par la mesure de l'élastase fécale [12,13].

L'extension de la fibrose du pancréas aux îlots de Langerhans peut être responsable de diabète. En effet, la prévalence du diabète est plus importante dans la population CF adulte que dans la population générale [16,17]. En 2016, 31% de la population CF adulte était diabétique et sa fréquence augmente avec l'âge [1,18].

- Autres manifestations

Parmi les autres atteintes, citons les atteintes hépatobiliaires (poussée de pancréatite aigüe, simple hépatomégalie de stéatose, cholestase chronique biologique, dilatation des voies biliaires intrahépatiques, lithiases vésiculaires, cirrhose biliaire avec hypertension portale), les atteintes gastro-intestinales (iléus stercoral, reflux gastro-œsophagien), les atteintes ORL (pansinusite chronique, rhinopharyngites, polypose nasosinusienne), les atteintes ostéo-articulaires (ostéoporose, arthralgies), les lithiases rénales et les manifestations allergiques [12,13].

Il existe plusieurs formes cliniques de sévérité variable : de la forme classique associant maladie respiratoire d'évolution sévère avec insuffisance pancréatique à la forme monosymptomatique. En général, les formes modérées ne présentent pas d'insuffisance pancréatique, ont une meilleure fonction respiratoire, sont de diagnostic plus tardif et sont moins fréquemment homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ [12,13].

IMPACT DE LA MUCOVISCIDOSE SUR LA GROSSESSE ET LE NOUVEAU-NE

- Complications obstétricales et néonatales

- Diabète gestationnel

Les parturientes CF, sans diabète préexistant à la grossesse, ont un risque accru de diabète gestationnel [19–22]. Les modifications du métabolisme glucidique chez les femmes CF (réduction de sécrétion d'insuline, augmentation de l'insulinorésistance, augmentation de la production hépatique de glucose, catabolisme protidique accru) sont majorées durant la grossesse [23,24]. Le diabète gestationnel concerne environ 20% des femmes CF enceintes dans les études, contre 10,8% de la population française en 2016 [25–27]. Patel et al. confirment ces données avec 2,5 fois plus de risque de développer un diabète gestationnel chez les femmes CF comparé à la population générale [28]. Ce risque est encore plus augmenté si la patiente est homozygote pour mutation $\Delta F508$ comparé aux hétérozygotes pour cette mutation [29].

- Prématurité

Parmi les complications obstétricales imputées à la mucoviscidose, la principale est la prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) [19–22]. Il est rarement indiqué dans les études, si elle est induite ou spontanée, mais il semblerait qu'elle soit le plus souvent induite, logiquement corrélée à l'état de santé maternel (déclin de la fonction respiratoire, malnutrition). En effet, les naissances prématurées sont plus souvent liées à une dégradation respiratoire maternelle qu'à des causes obstétricales.

L'ensemble des études rapporte un taux de prématurité accrue chez les femmes CF. En effet, selon Jelin et al. le risque d'accouchement prématuré chez les femmes CF est deux fois plus important que la population générale [30]. Son incidence varie grandement d'une série à une autre, de 15% à 46%, pour un taux de prématurité en France de 6% [20,22,31,32].

- Poids de naissance et retard de croissance intra-utérin

Aucune réelle augmentation du taux de retard de croissance intra-utérin (RCIU) n'est rapportée [28,30]. En effet, selon Jelin et al., il n'existe pas de différence significative avec la population générale en terme de taux de RCIU [30]. Cependant, ce paramètre est peu évalué par les auteurs et ces derniers n'interprètent pas le poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel ; le poids étant exprimé en kilogrammes et non en percentile en utilisant des courbes de référence. Ainsi, le faible poids de naissance des enfants de femmes CF semble lié à l'augmentation du taux de prématurité.

- Complications et mortalité néonatales

Malgré un taux élevé de prématurité, il n'existe pas de différence concernant les complications néonatales sévères [30]. En effet grâce à l'amélioration des soins néonataux, le pronostic de ces enfants est bon. De plus, la mucoviscidose n'influence pas le taux de mortalité périnatale, qui semble actuellement comparable à celui de la population générale [30].

- Autres complications obstétricales

Hormis le diabète gestationnel, il n'a pas été décrit de surrisque de pathologie gravidique chez les femmes CF enceintes (prééclampsie, hypertension artérielle gravidique, chorioamniotite et hémorragie du post-partum) [30]. Cependant peu d'études évaluent ces risques. Il n'existe pas, par ailleurs, de données concernant le risque de cholestase gravidique.

- Accouchement

- Induction de la parturition

Les taux de déclenchement du travail sont rarement détaillés dans les études, mais il semblerait que son recours soit plus fréquent [25,33]. La proportion plus élevée de patientes diabétiques dans la population CF peut expliquer l'augmentation du taux de déclenchement. Dans l'étude française de Girault et al., environ la moitié des accouchements chez les femmes CF sont déclenchés (51,5% contre 18,2% dans le groupe contrôle de femmes non CF) [25]. Les indications les plus communes étaient le diabète et l'exacerbation pulmonaire [25].

- Voie d'accouchement

Il n'existe pas de recommandations quant à la voie d'accouchement en cas de pathologie respiratoire chronique et très peu de données sont disponibles à ce sujet. Cependant dans la littérature, les césariennes semblent plus fréquentes chez les patientes CF que dans la population générale. Elles peuvent être réalisées par crainte d'un épuisement maternel au cours du travail, d'une détérioration de l'état respiratoire et/ou de complications pulmonaires [22,32].

Les taux de césarienne sont très variables d'une étude à une autre. Les séries françaises les plus récentes, retrouvent des taux de césariennes d'environ 20 à 25%, soit semblable à celui de la population générale [25,27,34]. Dans l'étude de Girault et al., une seule femme CF sur 33 a bénéficié d'une césarienne programmée, dont l'indication n'est pas connue [25]. Concernant les césariennes en urgence, les indications étaient similaires à la population générale, obstétricales dans la majorité des cas (stagnation de la dilatation et anomalies du rythme cardiaque fœtal), tandis que l'exacerbation pulmonaire était l'indication chez une seule femme [25].

À l'inverse, d'autres études objectivent des taux plus élevés de césariennes, allant de 40 à 60% des cas [26,33,35]. Cependant, dans la plupart des cas, ces dernières ne précisent pas leurs indications et ne les comparent pas à un groupe contrôle. Ainsi selon Jelin et al., les patientes CF ont plus de risque d'accoucher par césarienne que la population générale (aOR = 2,4 ; IC95%[1,2–4,6]) [30]. Les taux plus importants de prématurité dans cette série peuvent expliquer un recours plus facile à une césarienne. En effet, selon des études plus anciennes, césarienne et prématurité semblent être des facteurs étroitement liés [32,36]. Ainsi, au sein des études publiées, le choix de recourir à une césarienne semble plutôt lié aux facteurs obstétricaux et aux habitudes de services plutôt qu'à la pathologie pulmonaire en elle-même.

- Extractions instrumentales

Les extractions instrumentales sont peu décrites dans la littérature, mais semblent plus fréquentes [25,33]. Dans la série de Girault et al., une extraction instrumentale a été réalisée dans 27,3% des accouchements par voie basse des patientes CF contre 6,1% dans le groupe des patientes non CF [25]. Ceci peut être dû à la fatigue maternelle, qui reste une des principales indications de l'extraction instrumentale. La parité pourrait également jouer un rôle, car le taux d'extraction instrumentale est plus élevé chez les primipares ; or la proportion de patientes primipares est plus importante chez les patientes CF [25,30].

- Facteurs pronostiques obstétricaux et impact de chaque pathologie préexistante due à la mucoviscidose sur la grossesse

- Etat respiratoire : principal facteur pronostique obstétrical

De nombreuses études ont souligné l'importance de la fonction pulmonaire au cours de la grossesse chez les patientes CF. Le VEMS prégravidique est le facteur pronostic le plus important en terme de morbi-mortalité maternelle et fœtale [19–22,31,32,36]. Les études sont cependant discordantes concernant un potentiel lien entre paramètres obstétricaux et fonction pulmonaire. Ainsi la fonction pulmonaire prégravidique peut influencer l'âge gestationnel à la naissance, le poids de naissance et le taux de césarienne [19,21,22,24,36], mais ce lien n'est pas retrouvé dans toutes les études [31]. En effet, Renton et al. mettent en évidence une corrélation positive entre VEMS prégravidique et âge gestationnel à l'accouchement [26]. Cependant selon les études françaises de Girault et al. et Reynaud et al. la fréquence des accouchements prématurés ne diffère pas quel que soit le statut pulmonaire prégravidique et son évolution durant la grossesse [25,37]. Concernant le mode d'accouchement, Reynaud et al. ont observé un taux de césarienne plus élevé en cas de VEMS $\leq 50\%$ (43.7% contre 21.1%, $p=0.01$). Dans ce même travail, le poids gestationnel semble également plus faible en cas de VEMS $\leq 50\%$ [37].

Certaines séries ont rapporté un risque plus élevée de complications chez les femmes avec une atteinte pulmonaire sévère. Ainsi, plusieurs auteurs préconisent un VEMS $> 50-60\%$ avant la grossesse, afin d'éviter un impact défavorable de la grossesse sur la maladie [38]. Cependant, plusieurs auteurs, ont également rapporté des grossesses sans impact négatif sur la patiente et son enfant, chez des femmes qui avaient une atteinte pulmonaire sévère. En effet Cheng et al. ont démontré qu'une grossesse pouvait avoir un déroulement favorable chez des femmes avec un VEMS $< 50\%$, au prix d'un traitement intensif des exacerbations pulmonaires et d'une supplémentation nutritionnelle [31].

- Statut nutritionnel

Dans les premières séries de grossesses chez les patientes CF, l'état nutritionnel prégravidique, caractérisé principalement par l'IMC, apparaissait comme un facteur prédictif important du bon déroulement de la grossesse [38]. Actuellement, avec l'amélioration de la prise en charge nutritionnelle de ces patientes, il semblerait que ce facteur ait moins d'impact sur la grossesse que précédemment. En effet, selon Girault et al., le statut nutritionnel n'a notamment pas d'impact sur le risque de prématurité [25].

- Insuffisance pancréatique exocrine

Le taux d'insuffisance pancréatique exocrine est identique chez les patientes CF enceintes et dans la population générale CF, avec un taux aux alentours de 80% [1,25,26,34].

Plusieurs études montrent que l'insuffisance pancréatique exocrine n'a pas d'impact sur la grossesse [32]. Ceci est probablement dû à l'amélioration de la prise en charge de ces patientes avec un support nutritionnel adapté et un contrôle de la maladie par une supplémentation par extraits pancréatiques. Ainsi, le statut pancréatique exocrine joue un rôle moins significatif dans l'évaluation du pronostic des patientes CF enceintes.

- Diabète insulino-dépendant secondaire à la mucoviscidose

Dans les études les plus anciennes, la présence d'un diabète préexistant chez les femmes CF enceintes semblait entraîner une morbidité supplémentaire et serait un facteur reconnu comme favorisant la prématurité [19,22]. Une seule étude française récente évalue le pronostic obstétrical en fonction du statut diabétique des patientes [34]. Dans cette dernière, le diabète préexistant était significativement associé à une augmentation du taux de césarienne (48% contre 21.4% en l'absence de diabète, $p = 0,005$) [34]. En revanche, le taux de prématurité et le poids de naissance étaient identiques que les patientes soient diabétiques ou non [34].

EVOLUTION DE LA MUCOVISCIDOSE AU COURS DE LA GROSSESSE ET A LONG TERME

- Versant respiratoire

Giordani et al. retrouvent une baisse significative du VEMS durant la grossesse, qui chute de 7,3% ($p < 0,001$), néanmoins sans différence par rapport aux autres patientes CF ($p = 0,08$) [35]. Ahluwalia et al. ne retrouvent également pas de différence dans l'évolution du VEMS pendant et un an après la grossesse ($p > 0,2$) comparativement aux patientes CF non enceintes, pour une fonction pulmonaire et un statut nutritionnel prégravidique identiques [39]. Une seule étude retrouve une dégradation de la fonction pulmonaire avec une chute modérée du VEMS de 5,77% immédiatement après la grossesse, persistant un an après l'accouchement [26]. Les facteurs prédictifs de déclin de la fonction respiratoire à long terme sont la présence d'une insuffisance pancréatique et le déclin de la fonction respiratoire à l'accouchement [39]. D'après l'étude de Reynaud et al., l'évolution de la fonction pulmonaire n'est pas influencée par le niveau d'insuffisance respiratoire prégravidique [37].

Concernant les transplantations pulmonaires, dans l'étude de Girault et al. six patientes (20,7%) en ont bénéficié après la grossesse. Chez ces patientes, la transplantation est survenue au moins deux ans après l'accouchement, le VEMS prégravidique moyen était de 40,5% et l'IMC prégravidique moyen de 18,1 kg/m² [25].

Toutes les études s'accordent donc pour dire que le VEMS diminue pendant la grossesse de -3% à -13% en fonction des résultats. Pourtant, la plupart des études ne retrouvent pas de dégradation de la fonction respiratoire chez les parturientes à long terme comparativement aux femmes nulligestes avec un VEMS qui retrouve en général son niveau prégravidique dans les mois suivants l'accouchement [19,20,40,41]. Malgré cette tendance générale, il peut exister de grandes variations individuelles. De plus, il existe probablement un biais de sélection, puisque les patientes qui mettent en route une grossesse présentent, en préconceptionnel, un meilleur état de santé que les autres patientes CF. En effet, Goss et al. retrouvent que les femmes CF enceintes ont un VEMS et un IMC prégravidiques plus élevés et ont moins de complications dues à la mucoviscidose, que les femmes CF nulligestes [40].

- Versant nutritionnel

- Impact du diabète insulino-dépendant préexistant sur l'évolution de la maladie

La présence d'une insuffisance pancréatique endocrine a été initialement considérée comme un marqueur de sévérité de la maladie associé à un mauvais pronostic. Selon les études les plus récentes, le diabète préexistant à la grossesse chez les femmes CF n'a pas d'impact sur le statut nutritionnel, pulmonaire. Selon Reynaud et al., le VEMS prégravidique est plus faible chez les patientes diabétiques ($p = 0,03$), comparé aux femmes non diabétiques, avec un IMC prégravidique identique ($p = 0,55$) [34]. Cependant, le diabète n'avait pas d'impact négatif sur l'évolution du VEMS et de l'IMC après un suivi de quatre ans [34].

- Prise de poids pendant la grossesse

La prise de poids maternelle durant la grossesse est limitée et en moyenne inférieure aux valeurs théoriques attendues, entre 4 et 10 kg selon les séries [31,32]. L'aspect nutritionnel est au cœur de la prise en charge des patientes CF. Le poids préconceptionnel et la prise de poids durant la grossesse sont des mesures cruciales à surveiller [15]. Selon Morton et al., les femmes ayant reçu un conseil nutritionnel préconceptionnel ont un gain de poids durant la grossesse plus élevé [42].

- Evolution de l'IMC

Les études sont discordantes concernant la stabilité de l'état nutritionnel à long terme. Certaines séries s'accordent sur le fait que la perte de poids n'est pas significativement différente chez les femmes CF enceintes comparées à la population générale CF, jusqu'à un an après l'accouchement [19,39]. À l'inverse, selon Giordani et al., l'IMC chute de 1,9% ($p = 0,034$) entre la période préconceptionnelle et un an après l'accouchement et la grossesse est associée à un déclin de l'IMC plus important ($p = 0,006$) [35]. D'après l'étude de Reynaud et al., l'évolution de la fonction nutritionnelle n'est pas influencée par le niveau d'insuffisance respiratoire prégravidique [37].

- Fonction cardiaque

L'hypertension artérielle pulmonaire ou la présence de signes d'insuffisance cardiaque, présents au stade terminal d'insuffisance respiratoire, sont des critères de contre-indication à la grossesse [24,38]. En effet, les patientes présentant ce type de complications ne peuvent pas faire face à l'hypervolémie et à l'augmentation du débit cardiaque qui a lieu durant la grossesse. Aucune patiente CF enceinte ne présente ces complications dans la littérature récente ; leur pronostic étant souvent très mauvais [43].

- Versant infectieux

- Colonisation pulmonaire bactérienne

Le statut microbiologique des patientes ne change pas au cours de la grossesse, avec une prévalence stable d'infection chronique à *Staphylococcus Aureus* et *Pseudomonas Aeruginosa* [35]. *Burkholderia Cepacia* est le germe le plus grave car il peut conduire à un « syndrome Cepacia » avec fièvre élevée, bactériémie, pneumonie nécrosante et décès rapide. L'isolement répété de ce germe est reconnu comme un facteur de déclin plus rapide de la fonction pulmonaire et de mortalité [44]. L'expérience est limitée chez les femmes enceintes, mais plusieurs cas de décès maternel peu de temps après l'accouchement ont été rapportés chez des femmes colonisées par cette bactérie. Ainsi la plupart des auteurs suggèrent que la colonisation bronchique à *B. Cepacia* est associée à un mauvais pronostic chez les femmes enceintes CF [19,21,32,36,45]. À l'inverse, Goss et al. ne retrouvent aucun impact de la colonisation à *B. Cepacia* sur la grossesse et la survie [40]. Aucun consensus n'existe mais elle serait considérée par certains auteurs comme une contre-indication relative à la grossesse [46].

- Antibiothérapie et exacerbations pulmonaires

Peu d'articles étudient ces paramètres. La fréquence des exacerbations et de l'utilisation d'une antibiothérapie intraveineuse sont variables selon les séries et semblent dépendre du taux de femmes sévèrement atteintes. Les études les plus anciennes objectivent une fréquence augmentée d'exacerbations respiratoires et un recours à une antibiothérapie intraveineuse et inhalée plus fréquent durant la grossesse [31,32,36,41]. En revanche, une étude plus récente conduite par Ahluwalia et al. ne retrouve pas de différence du taux d'exacerbations pendant et après la grossesse entre les femmes CF enceintes, en comparaison avec des femmes CF non enceintes [39].

- Survie et mortalité maternelle

Historiquement, le risque de mortalité paraissait globalement élevé mais plus faible lorsque le VEMS prépartum était supérieur à 50% [47]. Actuellement, la survie des patientes ayant une grossesse semble s'améliorer. Cette évolution se fait parallèlement à une augmentation de l'espérance de vie de l'ensemble des patients atteints de la mucoviscidose. En 2003, Goss et al. ont publié la plus importante étude de survie prospective sur une période d'observation de 12 ans, comparant le devenir de 680 femmes CF enceintes à celui de 3327 femmes CF non enceintes, appariées sur l'âge, le VEMS prégravidique, la fonction pancréatique et la colonisation à *Pseudomonas Aeruginosa* [40]. La survie à 10 ans est meilleure chez les

parturientes que dans le groupe contrôle ($p = 0,007$) et ceci même dans les sous-groupes de patientes présentant un VEMS prégravidique $< 40\%$ ($p < 0,001$) ou un diabète insulino-dépendant ($p = 0,02$) [40]. L'insuffisance pancréatique exocrine, le diabète insulino-dépendant et l'IMC prégravidique n'ont également pas d'impact sur la survie maternelle [40]. Ainsi cette étude indique que les décès maternels durant une grossesse avec CF sont rares et que la grossesse n'impacte pas le taux de survie globale.

PRINCIPE DE PRISE EN CHARGE D'UNE PATIENTE ATTEINTE DE MUCOVISCIDOSE EN COURS DE GROSSESSE

À partir de cette analyse de la littérature, des recommandations de prise en charge d'une patiente atteinte de la mucoviscidose peuvent être proposées [24,38,48].

- Bilan préconceptionnel (ou à défaut en début de grossesse)

Il est, dans un premier temps, recommandé de réaliser un bilan préconceptionnel lorsqu'une patiente CF a un projet parental. Le projet de grossesse doit être envisagé en période de stabilité clinique (respiratoire et nutritionnelle) sur plusieurs mois.

L'évaluation de l'état de santé de la patiente repose sur l'état respiratoire et nutritionnel. Sur le plan respiratoire, il convient d'évaluer le degré d'insuffisance respiratoire et sa stabilité dans le temps (avec notamment l'évolution du VEMS sur l'année précédant la grossesse), le statut microbiologique à l'ECBC, les cures d'antibiotiques réalisées et leur fréquence. Sur le plan nutritionnel, il convient d'évaluer la stabilité de l'IMC dans le temps, l'existence d'une insuffisance pancréatique exocrine et d'un diabète (réalisation récente d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) ou d'une hémoglobine glyquée (HbA1c)). Chez les patientes diabétiques, il est conseillé d'obtenir un équilibre glycémique avec un objectif d'HbA1c $< 7\%$ et d'effectuer le dépistage des complications microvasculaires. On se posera également la question d'autres pathologies associées (ORL, hépatiques,...).

L'objectif de cette consultation préconceptionnelle est d'optimiser l'état respiratoire et nutritionnel, grâce à une collaboration pluridisciplinaire. L'éducation thérapeutique et l'information de la patiente (sur l'effet de la grossesse sur la mucoviscidose et inversement, le risque génétique, les signes d'alerte, l'observance des prises médicamenteuses et la nécessité d'un suivi régulier) sont essentielles. Le statut vaccinal contre la coqueluche et le pneumocoque doit être vérifié et un suivi conjoint avec les médecins référents d'autres spécialités doit être organisé. Une consultation de conseil génétique et de diagnostic prénatal est à proposer aux parents.

- Prise en charge thérapeutique en cours de grossesse

La prise en charge doit être multidisciplinaire, en lien avec un médecin du « Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose ». Des consultations obstétricales mensuelles sont organisées, en

alternance avec le pneumologue, avec des visites supplémentaires en fonction de la sévérité de la maladie ou si survenue de complications. La surveillance est à renforcer au troisième trimestre. À chaque consultation obstétricale, il convient d'évaluer l'état général, l'activité physique, l'état nutritionnel avec la prise de poids, l'état respiratoire, la présence de manifestations digestives, ainsi que l'observance des traitements et du régime alimentaire. Le rythme des examens complémentaires (spirométrie, ECBC, gaz du sang et biologie) est à adapter à la gravité de la maladie et sera au moins trimestriel. Une prise en charge psychologique, respiratoire et nutritionnelle est essentielle.

- Prise en charge respiratoire

Elle comporte une kinésithérapie à visée respiratoire (drainage bronchique) et musculo-squelettique, à intensifier en cas d'exacerbation ; ainsi qu'une aérosolthérapie (fluidifiants –sérum salé hypertonique, rhDNase –, bronchodilatateurs, corticoïdes inhalés,...). Il est important de maintenir une activité physique régulière et adaptée. Si nécessaire, en cas d'exacerbation, une oxygénothérapie et une ventilation non invasive peuvent être mises en place. La vaccination antigrippale est fortement recommandée pour la patiente et son entourage. Une antibiothérapie lourde, par voie inhalée, orale ou intraveineuse adaptée aux germes présents, est nécessaire en cas d'infection bronchique [31]. En effet, le bénéfice de l'antibiothérapie est supérieur aux risques potentiels de la toxicité de certains antibiotiques, aux risques de prématurité que peut induire un état septique maternel et aux risques d'altération aigüe de la fonction respiratoire en cas de surinfection broncho-pulmonaire.

- Prise en charge nutritionnelle

La demande nutritionnelle accrue durant la grossesse et le catabolisme protéique présent chez les femmes CF place ces patientes à risque de perte de poids [23]. Certains auteurs rapportent que les femmes ayant reçu un conseil nutritionnel préconceptionnel ont un gain de poids durant la grossesse plus élevé [4]. La prise de poids recommandée est d'au moins 11 kg et les besoins énergétiques journaliers sont augmentés de 120% à 150% chez les femmes CF durant la grossesse [24,38].

La prise en charge nutritionnelle comporte un suivi diététique régulier et rapproché, ainsi qu'une surveillance de la prise de poids tout au long de la grossesse. Elle repose sur une alimentation équilibrée, enrichie (hypercalorique et hyperprotidique) et adaptée aux carences, à l'aide de compléments nutritionnels oraux si besoin. En cas d'insuffisance pancréatique exocrine, un traitement par extraits pancréatiques est nécessaire. Une alimentation entérale voire parentérale peut être mise en place si besoin en cas de dénutrition. Il convient de dépister et de traiter la constipation (à l'aide d'une hydratation et d'un recours facile aux laxatifs osmotiques) et le reflux gastro-œsophagien (à l'aide de mesures hygiéno-diététiques et d'inhibiteurs de la pompe à protons), plus fréquents en cas de grossesse et chez les femmes CF. Une attention particulière doit être portée en cas de situation à risque de déshydratation (chaleur, fièvre,...), avec une augmentation des apports hydro-sodés. Il convient également de rester vigilant en présence de douleurs abdominales (risque de pancréatite aigüe, complications hépatiques ou syndrome d'obstruction intestinale distale).

Une supplémentation vitaminique est mise en place avec des posologies à adapter en fonction des taux sériques. Elle comporte de la vitamine A (sans dépasser 10 000 unités par jour) et de la vitamine E. La vitamine D doit être dosée systématiquement et supplémentée en cas de carence (apports recommandés de 400 UI/jour durant toute la grossesse). Un apport complémentaire en oligoéléments est parfois nécessaire au cas par cas, principalement en fer. La prévention primaire et secondaire des anomalies de fermeture du tube neural par acide folique s'applique également selon les recommandations actuelles.

- Dépistage et traitement du diabète (insulinodépendant secondaire à la mucoviscidose ou gestationnel)

Il est important de dépister, de façon systématique et précoce, le diabète gestationnel chez les patientes CF enceintes [15,17,49]. Le dépistage repose sur la réalisation de glycémies à jeun et postprandiales mensuelles, ainsi que sur l'HGPO 75g à réaliser entre 24 et 28 SA [48]. En cas de diabète, il convient de référer la patiente à un diabétologue et d'organiser une prise en charge précoce [15,17,49]. L'objectif est de maintenir un équilibre glycémique, tout en préservant absolument des apports caloriques suffisants. Des mesures diététiques sans restriction calorique et en privilégiant les aliments à index glycémique faible sont à mettre en place. L'insuline est le traitement de choix du diabète lié à la mucoviscidose et son recours en cas de diabète gestationnel devra être facile, avec des objectifs de glycémie très stricts. Un suivi rapproché des glycémies par autocontrôle doit être réalisé, notamment lors d'infections pulmonaires.

- Analgésie et voie d'accouchement

L'analgésie péridurale est le mode d'anesthésie de choix dans la mesure du possible. Le sujet ne prête actuellement pas à discussion. Elle minimise la fatigue au cours du travail, facilite les extractions instrumentales dont les indications sont faciles, et constitue l'anesthésie de choix pour les césariennes.

La mucoviscidose n'est pas en soi une indication de césarienne. Lorsque cela est possible et en dehors des indications obstétricales habituelles des césariennes, l'accouchement par voie basse reste donc à privilégier. Des aérosols de bronchodilatateurs peuvent être administrés durant le travail si nécessaire. Il est recommandé de raccourcir la durée des efforts expulsifs chez les femmes CF afin d'éviter les manœuvres de Valsalva trop prolongées.

- Contre-indications à une grossesse

En pratique courante, il n'y a pas de seuil limite officiel de VEMS contre-indiquant la grossesse. Le paramètre apparaissant prépondérant est la stabilité de la fonction respiratoire préconceptionnelle, qui malheureusement est peu étudiée dans les séries. Dans tous les cas, les éléments cliniques autres que la fonction respiratoire sont à prendre en compte : notion ou pas d'antibiodépendance, stabilité clinique, état nutritionnel, existence d'un diabète, adhérence aux soins...

La grossesse est fortement déconseillée chez les femmes avec une hypoxémie de repos ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg), une hypercapnie ($\text{PaCO}_2 > 44$ mmHg), une hypertension artérielle pulmonaire ou des signes d'insuffisance cardiaque, un IMC < 18 kg/m², un VEMS $> 30\%$ ou un diabète mal équilibré [48]. Chez les femmes ayant une colonisation chronique à *Pseudomonas aeruginosa* multirésistant, la grossesse est possible si la patiente est cliniquement stable sur le plan respiratoire et si la réponse clinique au traitement antibiotique est habituellement bonne [48].

- Traitements en cours de grossesse

À l'heure actuelle, la grossesse est contre-indiquée lors de la prise des modulateurs du CFTR, bien qu'aucun effet tératogène n'ait été rapporté chez l'animal. En cas de traitement par acide ursodésychole, il est préférable d'interrompre ce traitement au cours du 1^{er} trimestre, bien que son utilisation soit envisageable si l'absence de traitement met en jeu le pronostic hépatique. L'utilisation de l'azithromycine est possible, quel que soit le terme de la grossesse [50].

Concernant les traitements inhalés, les traitements par dornase alfa, colistine, sérum salé hypertonique, corticoïdes et bêta-2-mimétiques peuvent être utilisés pendant toute la grossesse. Quant au traitement par tobramycine inhalé, il n'y a pas de données publiées chez des femmes enceintes exposées au 1^{er} trimestre, mais aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour (pas d'effet tératogène chez l'animal). Quelques cas de surdité ont été rapportés chez des enfants exposés *in utero* à un aminoside dans le cadre de traitements prolongés. En raison d'un faible passage systémique, son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. En cas de traitement prolongé, une attention particulière sera portée de principe au dépistage néonatal des troubles de l'audition [50].

CONCLUSION

Grâce aux progrès thérapeutiques et à une prise en charge en centres spécialisés, la maternité est désormais un projet réaliste chez de plus en plus de femmes atteintes de mucoviscidose. Les gynécologues-obstétriciens seront donc de plus en plus souvent confrontés à la survenue de grossesses dans cette population.

Les données actuelles suggèrent qu'une bonne tolérance de la grossesse est possible chez les femmes CF, sans impact défavorable à long terme sur la fonction pulmonaire, particulièrement chez les patientes ayant une forme modérée de la maladie. Lorsque la grossesse est planifiée et que le suivi obstétrical et médical est régulier, la mortalité maternelle durant la grossesse est rare et la grossesse n'a également pas d'impact négatif sur la survie globale de ces patientes. Malgré l'amélioration des soins, il est important que les patientes restent conscientes du fait que la mucoviscidose reste une maladie associée à une survie limitée et que la grossesse peut potentiellement avoir des conséquences défavorables sur leur santé. Il est, par ailleurs, difficile d'identifier les patientes qui sont à risque de décompensation en antépartum.

En cas de désir de grossesse, la patiente doit recevoir une information éclairée lors d'une consultation préconceptionnelle. L'information transmise aux patientes doit leur permettre de programmer au mieux la grossesse, après un conseil génétique et une optimisation de leur état respiratoire et nutritionnel. Dans tous les cas, les grossesses chez ces patientes nécessitent l'organisation d'un suivi spécialisé pluridisciplinaire régulier dès la période préconceptionnelle et bien après les suites de couches. Un diagnostic précoce du diabète, un traitement intensif par antibiothérapie des exacerbations pulmonaires et une prise en charge nutritionnelle sont autant de mesures nécessaires à mettre en place, afin de ne pas aggraver le pronostic maternel et de limiter le taux de prématurité induite.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2016. Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques [Ined]. Paris, décembre 2017 [Internet]. [cited 2019 Apr 16]. Disponible sur : https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_-_bilan_des_donnees_2016.pdf
2. Munck A, Dhondt JL, Sahler C, Roussey M. Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):228–233, 233.e1.
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl*. 2016 19;388(10059):2519–31.
4. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2018 Mar;17(2):218–27.
5. Accurso FJ, Rowe SM, Clancy JP, Boyle MP, Dunitz JM, Durie PR, et al. Effect of VX-770 in persons with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. *N Engl J Med*. 2010 Nov 18;363(21):1991–2003.
6. Bell SC, De Boeck K, Amaral MD. New pharmacological approaches for cystic fibrosis: promises, progress, pitfalls. *Pharmacol Ther*. 2015 Jan;145:19–34.
7. Heltshe SL, Godfrey EM, Josephy T, Aitken ML, Taylor-Cousar JL. Pregnancy among cystic fibrosis women in the era of CFTR modulators. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2017 Nov;16(6):687–94.
8. Siegel B, Siegel S. Pregnancy and delivery in a patient with cystic fibrosis of the pancreas : Report of a case. *Obstet Gynecol*. 1960;16(4):438–40.
9. Butte NF, King JC. Energy requirements during pregnancy and lactation. *Public Health Nutr*. 2005 Oct;8(7A):1010–27.
10. Grindheim G, Toska K, Estensen M-E, Rosseland LA. Changes in pulmonary function during pregnancy: a longitudinal cohort study. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2012 Jan;119(1):94–101.

11. Whitty JE. Cystic fibrosis in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 2010 Jun;53(2):369–76.
12. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1891–904.
13. Hubert D, Fajac I. Mucoviscidose de l’adulte. *Encycl Med Chir pneumologie* 2016 Apr 20 [[6-031-A-20] [cited 2019 Dec 12]; Available from: <https://www.em-consulte.com/article/1048770/mucoviscidose-de-l-adulte>
14. Boyd JM, Mehta A, Murphy DJ. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2004 Oct;19(10):2238–43.
15. Michel SH, Mueller DH. Nutrition for pregnant women who have cystic fibrosis. *J Acad Nutr Diet*. 2012 Dec;112(12):1943–8.
16. Lanng S. Glucose intolerance in cystic fibrosis patients. *Paediatr Respir Rev*. 2001 Sep;2(3):253–9.
17. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1998 Jul;133(1):10–7.
18. Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2013 Apr;1(2):164–74.
19. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest*. 2000 Jul;118(1):85–91.
20. 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 Jun;51(3):220–4.
21. 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 Int J Obstet Gynaecol*. 2013 Feb;120(3):354–61.
22. Ødegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K, Haanaes OC, Storrøsten OT, Johannesson M. Maternal and fetal morbidity in pregnancies of Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Aug;81(8):698–705.
23. Hardin DS, Rice J, Cohen RC, Ellis KJ, Nick JA. The metabolic effects of pregnancy in cystic fibrosis. *Obstet Gynecol*. 2005 Aug;106(2):367–75.
24. Geake J, Tay G, Callaway L, Bell SC. Pregnancy and cystic fibrosis: Approach to contemporary management. *Obstet Med*. 2014 Dec;7(4):147–55.
25. 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 Apr;113:22–7.
26. Renton M, Priestley L, Bennett L, Mackillop L, Chapman SJ. Pregnancy outcomes in cystic fibrosis: a 10-year experience from a UK centre. *Obstet Med*. 2015 Jun;8(2):99–101.
27. Blondel B, Gonzalez L, Raynaud P. Enquête nationale périnatale - Rapport 2016. Institut national de la santé et de la recherche médicale [Inserm] et Direction de la recherche, des études, de l’évaluation et des statistiques [Drees]. Octobre 2017 [Internet]. [cited 2019 Apr 3]. Disponible sur : http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
28. 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 Jan;212(1):98.e1-9.

29. 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 Dec;120(6):1394–9.
30. Jelin AC, Sharshiner R, Caughey AB. Maternal co-morbidities and neonatal outcomes associated with cystic fibrosis. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2017 Jan;30(1):4–7.
31. Cheng EY, Goss CH, McKone EF, Galic V, Debley CK, Tonelli MR, et al. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2006 May;5(2):85–91.
32. Edenborough FP, Mackenzie WE, Stableforth DE. The outcome of 72 pregnancies in 55 women with cystic fibrosis in the United Kingdom 1977-1996. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2000 Feb;107(2):254–61.
33. Osmundo Junior G de S, Athanzio RA, Rached SZ, Francisco RPV. Maternal and Perinatal Outcomes in Pregnant Women with Cystic Fibrosis. *Rev Bras Ginecol E Obstet Rev Fed Bras Soc Ginecol E Obstet*. 2019 Mar 7;
34. Reynaud Q, Poupon-Bourdy S, Rabilloud M, Al Mufti L, Rousset Jablonski C, Lemonnier L, et al. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis-related diabetes. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017 Oct;96(10):1223–7.
35. Giordani B, Quattrucci S, Amato A, Salvatore M, Padoan R. A case-control study on pregnancy in Italian Cystic Fibrosis women. Data from the Italian Registry. *Respir Med*. 2018 Dec;145:200–5.
36. Gillet D, de Braekeleer M, Bellis G, Durieu I, French Cystic Fibrosis Registry. Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980-1999). *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2002 Aug;109(8):912–8.
37. Reynaud Q, Rousset Jablonski C, Poupon-Bourdy S, Denis A, Rabilloud M, Lemonnier L, et al. Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2019 Jul 1;
38. 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. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2008 Jan;7 Suppl 1:S2-32.
39. Ahluwalia M, Hoag JB, Hadeh A, Ferrin M, Hadjiliadis D. Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: a case control study. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2014 Jan;13(1):69–73.
40. Goss CH, Rubenfeld GD, Otto K, Aitken ML. The effect of pregnancy on survival in women with cystic fibrosis. *Chest*. 2003 Oct;124(4):1460–8.
41. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest*. 2006 Mar;129(3):706–11.
42. Morton A, Wolfe S, Conway SP. Dietetic intervention in pregnancy in women with CF—the importance of pre-conceptual counselling. *Ped Pulmonol*. 1996;A382.
43. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, Blanco I, Torbicki A, Peacock A, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Eur Respir J*. 2012 Oct;40(4):881–5.
44. Lewin LO, Byard PJ, Davis PB. Effect of *Pseudomonas cepacia* colonization on survival and pulmonary function of cystic fibrosis patients. *J Clin Epidemiol*. 1990;43(2):125–31.

45. Tanser SJ, Hodson ME, Geddes DM. Case reports of death during pregnancy in patients with cystic fibrosis--three out of four patients were colonized with *Burkholderia cepacia*. *Respir Med*. 2000 Oct;94(10):1004–6.
46. Edenborough FP. Pregnancy in women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Aug;81(8):689–92.
47. Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK, Mackenzie WE, Smith DL. Outcome of pregnancy in women with cystic fibrosis. *Thorax*. 1995 Feb;50(2):170–4.
48. Protocole National de Diagnostic et de Soins - Mucoviscidose. Haute autorisé de santé [HAS] et Centre de référence Mucoviscidose de Lyon. Juillet 2017 [Internet]. [cited 2019 Dec 13]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
49. Jones GC, Sainsbury CAR. A Practical Approach to Glucose Abnormalities in Cystic Fibrosis. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2016 Dec;7(4):611–20.
50. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cited 2019 Aug 16]. Available from: <https://www.lecrat.fr/>