

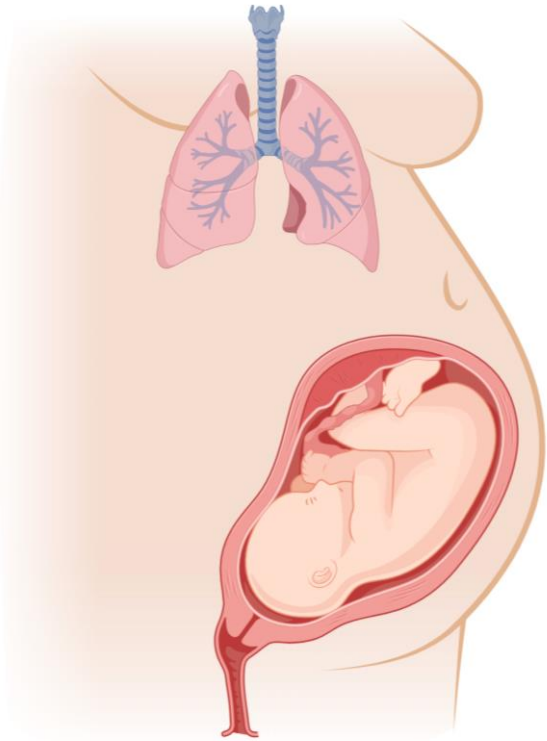
# Le défi des grossesses chez les patientes atteintes de mucoviscidose

---

Charles Garabedian

# Modifications respiratoires au cours de la grossesse

---



## Modifications des voies respiratoires:

- Œdème de la muqueuse, hypersécrétion, fragilité
- Rhinites chez 30% des femmes enceintes (3ème trimestre)

## Modification des volumes pulmonaires

## Augmentation de la ventilation/minute (20-40%):

- Par augmentation du volume courant mais pas de la fréquence respiratoire
- Stimulée par la progestérone (stimulation directe des centres respiratoires et augmentation de sensibilité à la PaCO<sub>2</sub>)

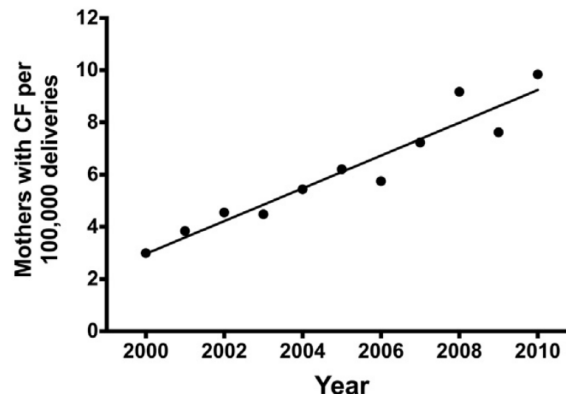
## Augmentation de la ventilation alvéolaire

# Medical and obstetric complications among pregnant women with cystic fibrosis

American Journal of Obstetrics & Gynecology JANUARY 2015

- Etude en population
- Etats-Unis
- 1119 femmes avec mucoviscidose vs 12 millions
- De 2000 à 2010

**FIGURE**  
Trend in the number of pregnant women with cystic fibrosis per 100,000 deliveries



There was a significant linear increase in the number of women with cystic fibrosis at delivery from 2.99 per 100,000 deliveries in 2000 to 9.84 per 100,000 in 2010 ( $P < .0001$ ,  $R^2 = 0.91$ ).

## Medical events present at time of delivery among women with CF

Condition, n (%) <sup>a</sup>	CF n = 1119	No CF n = 12,627,627	OR (95% CI)	P value
Death	11 (1.0)	921 (0.007)	125 (67–233)	< .0001
Mechanical ventilation	25 (2.2)	9003 (0.07)	31.9 (21.4–47.5)	< .0001
Transfusion	20 (1.8)	131,684 (1.0)	1.7 (1.1–2.7)	.01
Pneumonia	75 (6.7)	13,150 (0.1)	68.7 (54.3–86.9)	< .0001
Acute respiratory failure	14 (1.2)	5450 (0.04)	29.6 (16.7–48.0)	< .0001
Acute renal failure	11 (1.0)	7075 (0.06)	16.4 (8.9–30.4)	< .0001
Composite CF outcome <sup>b</sup>	95 (8.5)	33,275 (0.26)	35.3 (28.6–43.5)	< .0001

## Multivariable logistic regression model for complications among women with CF

Maternal condition	Adjusted OR (95% CI)	P value
Death	76.0 (31.6–183)	< .0001
Mechanical ventilation	18.3 (10.8–31.2)	< .0001
Transfusion	1.68 (1.01–2.81)	.045
Pneumonia	56.5 (43.2–74.1)	< .0001
Acute respiratory failure	20.3 (10.5–39.0)	< .0001
Acute renal failure	17.3 (9.1–32.6)	< .0001
Composite CF outcome	28.1 (21.8–36.3)	< .0001
Preterm labor	2.2 (1.9–2.6)	< .0001

# Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function

- French cystic fibrosis registry
- 2000 and 2012
- 1<sup>ère</sup> grossesse
- VEMS < vs > 50%

**Table 1**

Women characteristics the year of pregnancy and newborns characteristics.

	Women with FEV <sub>1</sub> ≤ 50% n = 36	Women with FEV <sub>1</sub> > 50% n = 113	p
<i>Women characteristics</i>			
Median age, in year (range)	26 (18–41)	26 (17–41)	0.70
Median FEV <sub>1</sub> , in % (range)	42.3 (32.5–49.9)	76.6 (50.1–131.5)	≤ 0.001
Median BMI, in Kg/m <sup>2</sup> (range)	19.3 (15.6–28.8)	21.1 (13.0–34.5)	≤ 0.001
Median IV antibiotic courses, in day/year (range)	30.0 (0–105.0)	0 (0–89.0)	≤ 0.001
Median IV antibiotic courses, in number/year (range)	2.0 (0–14.0)	0 (0–6.0)	≤ 0.001
<i>Pregnancies characteristics</i>			
Medically assisted conception (%)	12 (35.3)	39 (39.4)	0.80
Cesarean-section delivery (%)	14 (43.7)	20 (21.1)	0.01
Medical interruption of pregnancy (%)	2 (5.6)	2 (5.6)	0.13
Abortion (%)	0	7 (6.2)	0.13
<i>Newborns characteristics</i>			
Premature birth (%)	13 (41.9)	27 (28.7)	0.17
Birth weight in g (range)	2705 (650–3700)	3044 (1590–3860)	0.003
Dead newborns (%)	0	0	

# Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators – an international survey<sup>☆</sup>

Journal of Cystic Fibrosis 19 (2020) 521–526

- Etude internationale
- 64 grossesses chez 61 femmes
- 44 avec poursuite du ttt (+/- suspension)
- VEMS variables

Characteristics of women with CF included in the case series.

Pregnancies with CFTR modulator exposure (N)	Age (y)	ppFEV <sub>1</sub> (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
IVA N = 31 <sup>#</sup>	25 (22–27)	90 (65.8–106)	22 (22–24)
LUM/IVA N = 26	30 (25–34)	59 (48–86)	22 (20.5–24.7)
TEZ/IVA N = 7	26 (21–31)	65 (50–85)	20.7 (19.3–28.7)

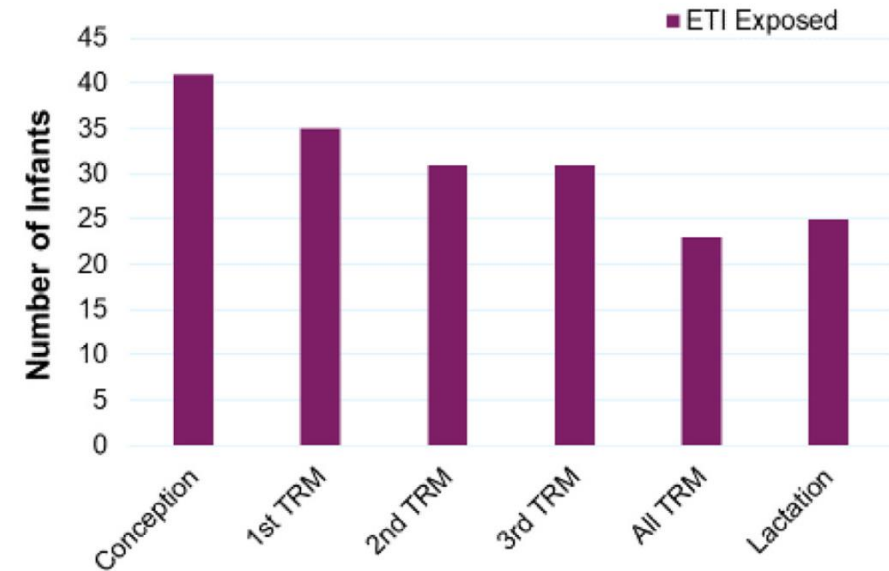
*Conclusions:* CFTR modulators were reported to be generally well tolerated in pregnancy and breastfeeding, with only 2 maternal complications that were deemed related to CFTR modulator therapy. Women stopping CFTR modulators in pregnancy may experience a decline in clinical status and in the cases identified in this survey, restarting therapy led to a clinical improvement. Current experience remains limited

# Maternal and fetal outcomes following elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor use during pregnancy and lactation

- Etude multicentrique
- Questionnaire aux centres
- Etats Unis
- 45 grossesses

Characteristics of women with CF included in our case series

Pregnancies	Maternal age(y)	Homozygous for F508del (%)	FEV <sub>1</sub> (L)	ppFEV <sub>1</sub> (%)
N=47 <sup>#</sup>	28 (21-41)	26 (56.5%)	2.4 (0.7-3.9)	75.0 (29-122)



Maternal outcomes following ETI use during pregnancy and their assessed relatedness to ETI.

Unrelated to ETI use (n=28 events in 21 women)	Related to ETI use (n=1 event in 1 woman)	Unknown relationship to ETI use (n=2 events in 2 women)
Cesarean section (n=4 ×) Cholestasis, obstetric (n=1)	Cholecystitis requiring cholecystectomy (n=1)	Cholestasis, obstetric (n=1)
Chorioamnionitis (n=1) Depression (n=1) Gestational diabetes (n=2)		

# Notre expérience

---

Etude exposé / non exposé sur 15 ans

Mémoire d'Agathe Piette (données en cours de publication)



# Données maternelles



	<b>Pas de traitement N= 30</b>	<b>Traitement pendant la grossesse N =11</b>
<b>Age (années)</b>	29 (26;32)	26 (24,4;28,5)
<b>IMC (kg/m2)</b>	20.7	20.7
<b>Durée Modulateurs avant grossesse</b>	-	20 (9;24)
<b>VEMS (%) avant la grossesse</b>	78 (65;88)	53 (49;71)
<b>CVF (%) avant grossesse</b>	93 (77;103)	83 (62;90)
<b>Colonisation chronique (2 bact ou +)</b>	16 (54)	10 (90)
<b>ABPA</b>	11 (37)	7 (63)
<b>Hémoptysie</b>	3 (10)	6 (54)
<b>ATBT IV dans les 12 derniers mois</b>	7 (23)	6 (54)
<b>Diabète antérieur</b>	3 (10)	6 (54)
<b>HbA1c (%)</b>	6.1	6.7
<b>Insuff pancréatique exocrine</b>	16 (53)	10 (90)



# Déroulement de la grossesse



	<b>Pas de traitement N= 30</b>	<b>Traitement pendant la grossesse N =11</b>
<b>Grossesse spontanée</b>	13 (43)	11 (100)
<b>RCIU</b>	2 (7)	0 (0)
<b>Pré éclampsie</b>	2 (6)	0 (0)
<b>Hospitalisation pour MAP</b>	5 (17)	4 (44)
<b>Cholestase gravidique</b>	1 (3)	2 (22)
<b>Exacerbation avec au moins une hospitalisation</b>	7 (23)	3 (27)
<b>Variation du VEMS (%)</b>	- 12%	- 0.5 %
<b>Variation de la CVF (%)</b>	- 9.7%	- 3.5 %
<b>Hémoptysie pendant la grossesse</b>	6 (20)	1 (11)

# Données de la naissance



	<b>Pas de traitement N= 30</b>	<b>Traitement pendant la grossesse N =11</b>
<b>Age gestationnel</b>	38 SA + 6 j	37 SA
<b>Déclenchement</b>	9 (30)	5 (56)
<b>AVB spontané</b>	18 (60)	5 (56)
<b>Césarienne programmée</b>	0 (0)	1 (11)
<b>HPP</b>	6 (20)	0 (0)

# Post partum



	<b>Pas de traitement N= 30</b>	<b>Traitement pendant la grossesse N =11</b>
<b>Durée de séjour (j)</b>	4.5	4
<b>USI ou réanimation</b>	1 (3)	3 (33)
<b>Allaitement maternel</b>	17 (56)	3 (33)
<b>Variation VEMS avant/après grossesse</b>	-7.6 %	- 0.6%
<b>Variation CVF avant/après grossesse</b>	- 2.8 %	- 2.3 %

# Au final – depuis l'arrivée des modulateurs

---



- Plus de grossesses
- Grossesse spontanée
- Patiente plus sévère:
  - VEMS moins élevé
  - Plus de colonisation
  - Plus d'ATCD d'hémoptysie
  - Plus de diabète associé
- Moins d'impact de la grossesse d'un point de vue pulmonaire
- Naissance plus précoce
- Moins d'allaitement
- Meilleure récupération pulmonaire en post partum

# Clés du « défi »= anticipation et la multidisciplinarité

---



Réunion de concertation pluridisciplinaire



Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations

[Journal of Cystic Fibrosis 21 \(2022\) 387–395](#)



### ANTECEDENTS

**Médicaux :**

**Chirurgicaux :**

**Obstétricaux :**

Année	Déroulement grossesse	Issue	Nouveau-né

**Poids :** Cliquez ici pour entrer du texte.  
texte.

**Taille :** Cliquez ici pour entrer du

**IMC :** Cliquez ici pour entrer du texte.

### PATHOLOGIE PULMONAIRE

**Type de pathologie :** Cliquez ici pour entrer du texte.

**Histoire de la pathologie :**

Cliquez ici pour entrer du texte.

### PATHOLOGIE(S) ASSOCIEE(S)

Cliquez ici pour entrer du texte.

Evaluation des antécédents  
Suivi psychologique

Nutrition, dosages vitaminiques

HDM avec focus sur:

- VEMS pré gestationnel
- Cure d'antibiotiques
- Patho pulmonaires associées: asthme, ABPA

Diabète +++ et HbA1c  
Cholestase



TRAITEMENT ACTUEL

DCI/posologie	Autorisé pendant la grossesse ?
Cliquez ici pour entrer du texte.	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> A vérifier
Cliquez ici pour entrer du texte.	<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> A vérifier

BILAN GENETIQUE

Cliquez ici pour entrer du texte.

Evaluation des ttt

Modulateurs CFTR:

- Depuis quand?
- Sevrage possible? Diminution dose?
- Information claire (et tracée)

CRAT

Conseil génétique

Statut du co-parent



Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

S'informer sur les Médicaments, les Vaccins, l'Imagerie et les Dépendances

Grossesse – Allaitement – Exposition Paternelle – Fertilité

Ventoline

Salbutamol - Allaitement

Date de mise à jour : 25.07.2022 AIROMIR® - SALBUMOL® - VENTILASTIN® - VENTOLINE® Le salbutamol est un bêta-2...

Salbutamol - Grossesse

Date de mise à jour : 25.07.2022 AIROMIR® - SALBUMOL® - VENTILASTIN® - VENTOLINE® Le salbutamol est un bêta-2...

EN PRATIQUE

Chez la femme enceinte, l'asthme doit être traité aussi efficacement qu'en dehors de la grossesse. En effet, un asthme mal équilibré peut avoir un effet délétère sur la grossesse/le nouveau-né (prématurité, petit poids de naissance...).

Penser à vacciner une femme enceinte asthmatique contre la grippe saisonnière lorsque la grossesse couvre tout ou partie de la période d'épidémie.

- En prévision d'une grossesse / En préconceptionnel
  - Une consultation préconceptionnelle est souhaitable afin de s'assurer du bon équilibre thérapeutique de l'asthme avant la grossesse.
  - Il n'est pas justifié de remplacer ou d'arrêter le salbutamol dans la perspective d'une grossesse.
- Découverte d'une grossesse pendant le traitement



1<sup>ère</sup> RCP

**Date :** Cliquez ici pour entrer une date.

**Personnes présentes :** Cliquez ici pour entrer du texte.

**Contexte :** Cliquez ici pour entrer du texte.

**Dernière évaluation pneumologique (date) :** Cliquez ici pour entrer une date.

**Dernier bilan réalisé (TDM, EFR...) :**

	Valeur	%théo.
VEMS	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.
CVF	Cliquez ici pour entrer du texte.	Cliquez ici pour entrer du texte.

**Proposition de suivi :**

**Mère :**

- Consultation pneumologique :  mensuelle /  trimestrielle /  autre
- Adaptations /modifications thérapeutiques : Cliquez ici pour entrer du texte.
- Échographie cardiaque :

**Génétique :**

- Conseil génétique à réaliser :  Oui  Non
- Bilan nécessaire :

**Pharmacovigilance :**  Oui  Non

**Fœtus :**

Suivi conjoint pneumo/obst/anesth  
Organisation d'HDJ pneumo avec CS obst  
+/- HDJ de diabétologie avec suivi  
échographique

Pharmacovigilance





### MODALITES D'ACCOUCHEMENT

- Lieu d'accouchement : Jeanne de Flandre Maternité d'origine
- Terme envisagé d'accouchement : Cliquez ici pour entrer du texte. SA
- Voie d'accouchement :  voie basse Césarienne
- Anesthésie locorégionale autorisée : oui non

### CONSIGNES DE SURVEILLANCE POUR L'ACCOUCHEMENT

<i>Si voie basse autorisée</i>	<i>Si césarienne</i>
<b>Déclenchement</b> : prostaglandines <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	<b>Type d'anesthésie</b> Cliquez ici pour entrer du texte.
<b>Saturation pendant le travail</b> : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	
<b>Aérosols avant les efforts expulsifs</b> : <input type="checkbox"/> oui systématique <input type="checkbox"/> oui selon état respiratoire <input type="checkbox"/> non nécessaire	<b>Précautions particulières</b> : Cliquez ici pour entrer du texte.
<b>Efforts expulsifs</b> : <input type="checkbox"/> autorisés sans limite <input type="checkbox"/> autorisés avec limite de tolérance maternel <input type="checkbox"/> contre indiqués	
<b>Délivrance</b> dirigée : <input type="checkbox"/> <u>ocytocine</u> 5 UI en bolus <input type="checkbox"/> <u>ocytocine</u> 5 UI en IV lente	<b>Délivrance dirigée</b> : (bolus – débit)
<b>Sulprostone autorisée</b> : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	

Discussion du terme: objectif = au moins 39 SA  
Voie d'accouchement = voie basse!  
En fonction des pathologies associées,  
discussion sur les modalités de  
déclenchement, d'accouchement et d'analgésie



**POST PARTUM**

- Lieu de surveillance :  Maternité  2 lits  Réanimation
- Adaptation thérapeutique : Cliquez ici pour entrer du texte.
- Allaitement autorisé :  oui  non
- Consultation pneumologique (délai) :  < 1 mois  < 3 mois  < 6 mois

Unité de surveillance  
Question autour de l'allaitement sous modulateurs.  
Reprise du suivi (pas toujours simple)  
Envisager la contraception

# Et surtout, préparation à la parentalité

## MON PROJET DE NAISSANCE



Vos souhaits



Rédigez ici votre projet de naissance



### Préparation à la naissance



**La préparation classique :** Préparation **théorique** sur la grossesse, la respiration, l'accouchement, l'allaitement.

**La sophrologie :** Préparation qui propose des **exercices de sophrologie** permettant une prise de conscience du corps (relaxation plus approfondie). La théorie est abordée plus succinctement.

**Le Yoga :** Préparation **corporelle et mentale** par le yoga adaptée à la grossesse. Postures, mouvements, étirements, respiration, relaxation, méditation. La théorie n'est pas abordée.

**Le chant prénatal :** Préparation par **le chant, la musique, les sons, les vibrations, et le balancement du corps**. Prise de conscience du schéma corporel et de la respiration. Renforcement de la confiance en soi, du bien être et du lien «parent-enfant» pendant et après la naissance. La théorie n'est pas abordée.

# Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations

Journal of Cystic Fibrosis 21 (2022) 387–395

## **Pre-Pregnancy:**

- Optimize lung function (ideally ppFEV1 > 60%) [29]
- Optimize BMI (ideally  $\geq 22.0$  kg/m<sup>2</sup>) [36]
- If diabetic status is unknown, assess with an oral glucose tolerance test
- For those with diabetes, optimize glucose control for those with diabetes (ideally Hb A1C < 6.5%) [88]; consider continuous glucose monitoring device if not already in place
- Recommend genetic counseling with next-generation sequencing testing for partner
- Start prenatal vitamins (400 ug folic acid)
- Check iron, vitamin A, and other fat soluble vitamin levels and supplement as needed
- Discuss the impact of medications with specific attention to CFTR modulators [13], azithromycin [65] and inhaled tobramycin
- Refer woman to Obstetrician and ideally Maternal Fetal Medicine specialists
- Screen for anxiety (GAD-7) and depression (PHQ-9)

## **During Pregnancy:**

### **(all management in collaboration with CF, Obstetrics/Maternal Fetal Medicine and Endocrinology teams)**

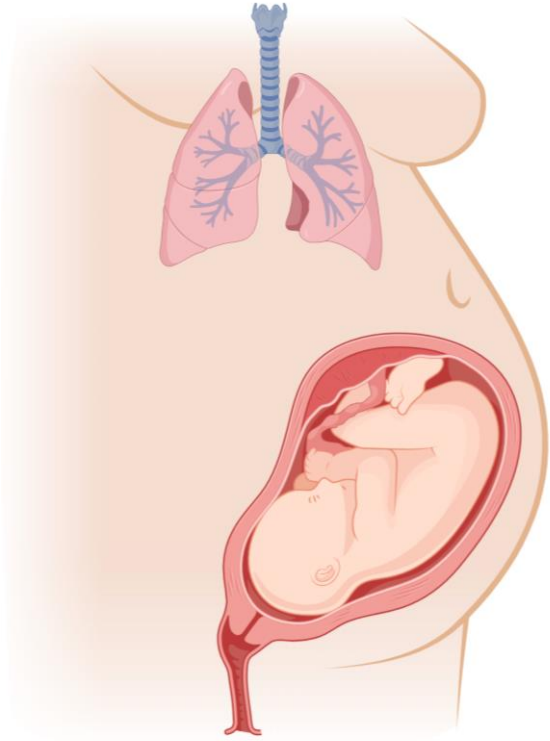
- Maintain at least quarterly visits with CF team – monitor lung function and BMI
- Counsel and manage dyspnea
- Encourage exercise and activity
- Manage nausea – encourage hydration, consider antiemetics
- Manage reflux – offer appropriate diet and medication strategies
- Minimize constipation – encourage hydration, consider polyethylene glycol 3350
- Monitor weight - goal weight gain during pregnancy based on pre-pregnancy BMI [23,36]
- BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>: weight gain of 12.5–18 kg
- BMI of 18.5 - 24.9 kg/m<sup>2</sup>: weight gain of 11.5 - 16.0 kg
- BMI of 25.0 - 29.9 kg/m<sup>2</sup>: weight gain of 7.0 - 11.5 kg
- Oral glucose tolerance test (at 12–16 weeks and 24–28 weeks) [23]
- Monitor fetal growth and well-being
- Monitor mental/emotional health

## **After Delivery:**

- Recommend 1 month follow up in CF clinic and at least quarterly visits thereafter (potentially more frequent if breast feeding)
- Follow and manage PFTs and BMI
- Obstetrician follow up at 3–6 weeks with initiation of contraception
- Screen for post-partum depression
- Consider recommending infant LFT monitoring and infant cataract evaluation in those infants exposed to modulators in utero or during breastfeeding

# Conclusion

---



- Notre défi » de soignant = anticiper et accompagner
- Parler du projet de parentalité
- Pluridisciplinarité → mettre en place une RCP
- Question majeure autour des traitements modulateurs CFTR
- Ne pas oublier qu'une femme enceinte ≠ patiente = future maman avec ses attentes .... et ses craintes
- Discuter de la contraception

