

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le Mardi 21 Octobre 2025
Par Madame ANTKOWIAK Pauline**

**Fertilité et maternité chez la femme atteinte de mucoviscidose :
Regards croisés entre clinique et témoignages**

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités, département de pharmacie – UFR3S

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités, département de pharmacie – UFR3S

Assesseurs :



Monsieur AUDOUSSET Camille, Praticien Hospitalier, CRCM Adulte, Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie, CHU de Lille

Madame ROGNON Carole, Maître de Conférences Associée, département de pharmacie – UFR3S, Docteur en Pharmacie

Membres extérieurs :

Madame KACOU Delphine, Docteur en Pharmacie, adjointe à Roost-Warendin

Madame HOYEZ Elodie, Patiente Experte

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 1/11

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Ressources Humaine
Directrice Générale des Services
FABRE

Régis BORDET
Bertrand DÉCAUDIN
Corinne ROBACZEWSKI
Olivier COLOT
Jean-Philippe TRICOIT
Anne-Valérie CHIRIS-

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen International
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoire-Partenariats
Vice-Doyen Santé numérique et Communication
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Hervé HUBERT
Karine FAURE
Emmanuelle LIPKA
Vincent DERAMECOURT
Sébastien D'HARANCY
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Vincent SOBANSKI
Anne-Laure BARBOTIN
Victor HELENA



Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen
Premier Assesseur et
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté et
Assesseur aux Ressources et Personnels
Responsable de l'Administration et du Pilotage
Représentant étudiant
Chargé de mission 1er cycle
Chargée de mission 2eme cycle
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche
Chargé de mission Relations Internationales
Chargée de Mission Qualité
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU

Anne GARAT

Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE
Philippe GERVOIS
Héloïse HENRY
Nicolas WILLAND
Christophe FURMAN
Marie-Françoise ODOU
Réjane LESTRELIN



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 2/11

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 3/11



M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 4/11

M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86



Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 5/11

Maitres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 6/11



M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOThIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 7/11

Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais



 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 8/11

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 9/11

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)



Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
Document transversal		Page 10/11



M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
Département Pharmacie Document transversal	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2024-2025	Version 2.3 Applicable au 02/12/2024
		Page 11/11

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour
2.3		15/11/2024	Mise à jour
2.4		18/02/2025	Mise à jour

UFR3S-Pharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

Je tiens dans un premier temps à remercier individuellement les membres de mon jury :

À mon Président et directeur de thèse Monsieur Christophe Carnoy, Professeur des Universités en Immunologie,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de soutenir ce travail qui n'aurait pu être mené à bien sans votre accueil, vos précieux conseils et le temps que vous m'avez consacré. Je suis particulièrement honorée d'avoir été la dernière à bénéficier de votre encadrement sur la thématique de la mucoviscidose et de clôturer ainsi cette marche sous votre direction. Soyez assuré de l'expression de toute ma reconnaissance.

À Monsieur Camille Audousset, Pneumologue et responsable du CRCM adulte,

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Je suis honorée de pouvoir compter sur votre expertise et vous remercie de l'intérêt que vous manifestez à l'égard de ce travail. Je vous adresse toute ma considération.

À Madame Carole Rognon, Maître de Conférences Associée, Docteur en Pharmacie,

Je vous remercie de votre présence au sein de mon jury de thèse et de votre implication dans le développement du parcours des patients experts, sans laquelle ma rencontre avec Elodie Hoyez n'aurait pu être possible. Recevez ici l'expression de mes remerciements les plus sincères.

À Madame Delphine Kacou, Docteur en Pharmacie,

Je suis émue de pouvoir te compter parmi mon jury de thèse et tiens à te renouveler ma profonde gratitude pour le rôle déterminant que tu as joué, notamment dans la relecture de ce projet. Ton professionnalisme, ta bienveillance et ton soutien m'ont grandement apporté au cours de ces quelques années à apprendre à tes côtés. Je te témoigne mes remerciements les plus chaleureux et en profite également pour remercier l'équipe de la pharmacie Roost Pharma, dans son intégralité, pour la rigueur et la disponibilité de chacun durant mon stage.

À Madame Elodie Hoyez, Patiente Experte,

Je te remercie sincèrement d'avoir accepté de juger cette thèse et pour l'aide précieuse que tu m'as apportée dans l'identification de profils de patientes, permettant ainsi la réalisation du recueil de témoignages, partie essentielle de ce travail. Ton engagement et ta force de caractère m'ont profondément inspirée. Reçois ici toute ma reconnaissance.

Je tiens également à remercier chaque membre de ma famille :

Maman,

Pour ton soutien infaillible et ton amour inconditionnel. Tu as été et restera l'épaule sur laquelle j'aime me reposer. Pour toutes tes attentions qui emplissent le cœur et l'estomac. Merci de m'avoir supportée et portée si haut au cours de toutes ces années.

Papa,

Je devine l'émotion, de voir ta scientifique préférée devenir Docteur en Pharmacie. Merci pour ton soutien constant, pour ta force tranquille, pour ton amour et ton humour qui a toujours su alléger mes journées les plus intenses.

Antoine,

Merci pour tous ces moments de bonheur passés ensemble. Tu es le grand frère protecteur que tu penses être. Merci pour les trois magnifiques cadeaux que tu as offerts à notre famille, et surtout, merci de m'avoir confié le rôle si précieux de marraine de notre petit Noé.

Sophie,

À notre complicité et à nos moments de franche rigolade, ainsi qu'à tous les souvenirs de ces années écoulées que tu conserves précieusement. Je suis si fière de ton parcours et te souhaite la plus fructueuse des réussites. Je n'aurais pas pu rêver d'une autre sœur que toi.

À mes grands-parents adorés,

Pépé Léon et Mémé Blanche, je mesure la chance de vous avoir à mes côtés et vous remercie sincèrement pour votre amour, votre présence, et pour tous ces midis partagés en votre compagnie au cours de ces derniers mois. Merci pour chacune de vos précieuses attentions à travers lesquelles je ressens votre soutien.

Mémé Louissette, tu as perçu, à chaque instant, mes émotions dans les moments les plus sombres comme les plus radieux. Ton soutien et ton réconfort m'ont été inestimables, et je chéris chaque jour notre complicité. Merci de m'avoir transmis d'aussi belles valeurs et merci pour ta présence constante.

Pépé Daniel, mon ange gardien. Ton départ précipité m'a toujours poussée à vouloir te rendre fier, coûte que coûte. Ce désir m'a permis de te garder vivant dans chacun de mes pas. Je perçois les signes que tu m'envoies et t'en remercie. Ta présence invisible mais constante m'a accompagnée tout au long de ce parcours.

À toute ma famille, aussi grande soit elle,

À mes oncles et tantes, parrain et marraine, cousins et cousines, Lynn et Elliott, à mes neveux adorés Noâm et Maé, à mon filleul Noé dont la présence illumine mes journées. Pour tout le soutien que vous m'avez apporté, l'intérêt que vous avez porté à mes études, et tous ces moments de joie partagés lors de nos réunions, je vous remercie sincèrement.

À ma Tchotcha,

Sur la Terre et au-delà, tu as toujours cru en moi, même lorsque j'en doutais. Tu m'as appris à viser plus haut, toujours. Je garde de toi ton soutien sans faille qui m'a permis de ne jamais baisser les bras et de continuer à avancer. J'aurais tellement aimé te voir siéger ici, mais je reste persuadée que de là-haut, la vue paraît plus belle. Depuis le début, tu avais raison ; je la porte, finalement, cette fameuse blouse blanche.

Je remercie par la même occasion mes amis : Tom, Hugo, Manu, Martin, Valentin, Lilian, Ana, Alicia, Gauthier,

Pour vos encouragements, pour ces moments de légèreté et d'insouciance partagés, et pour ces soirées tombant étrangement la veille des partiels, qui m'ont permis de décompresser afin de repartir de plus belle.

Enfin, à mes épicières d'hier devenues les pharmaciennes d'aujourd'hui : Amani, Joséphine, Coralie, Margot et Léa

Que de chemin parcouru à vos côtés ! Nous démarrons une autre histoire, et je suis certaine que celle-ci s'annonce prometteuse. Nous pouvons être fières de nous. Merci d'avoir embelli toutes ces années.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	22
I. Généralités sur la mucoviscidose :	23
I.A. Conséquences des anomalies du gène CFTR :	23
I.A.1 Présentation du gène et de la protéine CFTR :	23
I.A.2 Mutations de CFTR et classifications :	24
I.A.3 Transmission :	27
I.A.4 Dépistage néonatal et diagnostic :	28
I.B. Epidémiologie :	30
I.B.1 Démographie :	30
I.B.2 Disparités de survie entre les sexes :	32
I.C. Physiopathologie et formes cliniques :	33
I.C.1 Manifestations pulmonaires :	34
I.C.2 Manifestations extra-pulmonaires :	35
I.D. Prise en charge thérapeutique :	36
I.D.1 Traitements usuels :	36
I.D.2 Traitements innovants :	37
I.D.2.a Thérapeutiques modulatrices de la protéine CFTR :	37
I.D.2.b Thérapie génique :	39
I.D.3 Transplantation pulmonaire :	40
II. Fertilité et mucoviscidose	41
II.A. Comparaison entre les hommes et les femmes :	41
II.A.1 Hormones sexuelles et complications pulmonaires :	41
II.A.2 Chez l'homme :	41
II.A.3 Chez la femme :	43
II.A.3.a Retard pubertaire :	43
II.A.3.b Irrégularités menstruelles :	44

II.A.3.c	Troubles de la fertilité :	45
II.A.3.d	Les mécanismes principaux expliquant l'hypofertilité chez la femme souffrant de la mucoviscidose :	46
II.A.3.e	Le recours aux techniques de la PMA :	48
II.B.	Contraception :	50
II.B.1	Les préservatifs :	51
II.B.2	La cape cervicale, le diaphragme et les spermicides :	51
II.B.3	Contraception hormonale par voie orale :	51
II.B.3.a	Contraception orale oestroprogestative :	52
II.B.3.b	Contraception orale microprogestative et implant à l'étonogestrel : 52	
II.B.3.c	Interactions médicamenteuses :	52
II.B.4	Dispositifs intra-utérins :	53
II.B.5	Contraception d'urgence :	54
II.C.	Le désir de concevoir un enfant :	54
II.C.1	Comprendre le désir de parentalité chez les patientes souffrant de la mucoviscidose :	54
II.C.1.a	Représentation du projet parental :	54
II.C.1.b	Motivations et obstacles psychologiques :	54
II.C.2	Prise de décision reproductive et soutien médical :	55
II.C.2.a	Enjeux médicaux :	55
II.C.2.b	Accompagnement médical et psychosocial :	55
II.C.3	Dimensions éthiques et transformations sociales :	56
III.	La prise en charge obstétricale dans le contexte de la mucoviscidose : 57	
III.A.	Contexte historique :	57
III.B.	État pré-conceptionnel :	57
III.B.1	Définition :	57

III.B.2	Éducation thérapeutique pré-conceptionnelle :.....	58
III.B.2.a	Prévoir la parentalité :	58
III.B.2.b	Informar la patiente des complications possibles :	58
III.B.2.c	Aborder le risque génétique :.....	59
III.B.2.d	Vérifier le statut vaccinal :.....	59
III.B.2.e	Observance thérapeutique et suivi régulier :.....	59
III.B.3	Bilans à entreprendre et évaluation du pronostic maternel :.....	60
III.B.3.a	Bilans respiratoire et infectieux :.....	60
III.B.3.b	Bilans nutritionnels et métaboliques :.....	61
III.C.	Déroulement de la grossesse :	62
III.C.1	Prise en charge multidisciplinaire :	62
III.C.2	Modalités de suivi obstétrical :.....	63
III.C.2.a	Suivi obstétrical standard :.....	63
III.C.2.b	Particularités du suivi obstétrical dans le cadre de la mucoviscidose :.....	64
III.D.	Complications maternelles et fœtales :	65
III.D.1	Impact de la grossesse sur les fonctions respiratoires et métaboliques maternelles :.....	65
III.D.1.a	Versant respiratoire :.....	65
III.D.1.b	Diabète pré-gestationnel et diabète gestationnel :	66
III.D.2	Complications fœtales :.....	67
III.E.	Modalités obstétricales :	68
III.E.1	Voies d'accouchement :	68
IV.	La place des médicaments à travers la grossesse et l'allaitement :	69
IV.A.	Grossesse :.....	69
IV.A.1	Avant l'ère des modulateurs de CFTR :.....	69
IV.A.2	A l'ère des modulateurs de CFTR :	71
IV.B.	Allaitement :.....	73

IV.B.1	Les bienfaits de l'allaitement :	73
IV.B.2	Avant l'ère des modulateurs de CFTR :	74
IV.B.3	À l'ère des modulateurs de CFTR :	74
IV.C.	Rôle du pharmacien officinal dans le parcours de soins :	75
V.	Témoignages de l'expérience de la grossesse :	77
V.A.	Contexte :	77
V.B.	Matériels et méthodes :	78
V.C.	Résultats :	79
V.C.1	Présentation des trois patientes :	79
V.C.2	Origine de la maladie et vécu :	80
V.C.3	Du désir de grossesse à la concrétisation :	81
V.C.4	Le type de fécondation :	82
V.C.5	De la grossesse à l'accouchement :	84
V.C.6	L'allaitement :	86
V.C.7	La place du CRCM :	87
V.C.8	La place du pharmacien d'officine :	88
V.C.9	La communication autour de la maladie :	89
V.D.	Discussion :	90
V.D.1	Ressenti personnel face à ces entretiens :	90
CONCLUSION	92
BIBLIOGRAPHIE	93
ANNEXES	104

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Représentation schématique de la structure de la protéine CFTR (6)</i>	24
<i>Figure 2 : Schéma qualifiant le risque de transmission de la mucoviscidose chez deux parents porteurs sains (11)</i>	28
<i>Figure 3 : Arbre décisionnel quant au diagnostic néonatal de la mucoviscidose en France (12)</i>	29
<i>Figure 4 : Evolution de la proportion d'adultes et d'enfants atteints de la mucoviscidose depuis 1992 (15)</i>	31
<i>Figure 5 : Prévalence de la mucoviscidose par département de résidence (15)</i>	31
<i>Figure 6 : Affections pulmonaires et extra-pulmonaires en lien avec la mucoviscidose (24)</i>	34
<i>Figure 7 : Rôle du CFTR et implications fonctionnelles dans les évènements reproductifs chez le modèle murin (63)</i>	48
<i>Figure 8 : Efficacité typique des différentes méthodes contraceptives (67)</i>	50
<i>Figure 9 : Approche multidisciplinaire et interconnectée pour les soins d'une femme enceinte atteinte de mucoviscidose (87)</i>	63
<i>Figure 10 : Algorithme de décision d'allaitement basé sur les résultats initiaux des tests hépatiques chez l'enfant (111)</i>	75
<i>Figure 11 : Schéma d'une insémination artificielle (127)</i>	83
<i>Figure 12 : Schéma d'une FIV (128)</i>	84

TABLE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1 : Classification des mutations du gène CFTR en fonction de leurs conséquences cliniques (9)</i>	25
<i>Tableau 2 : Liste des 23 mutations classiques responsables de la mucoviscidose selon l'American College of Medical Genetics (9)</i>	26
<i>Tableau 3 : Classes de mutations de CFTR en fonction du mode d'action (10)</i>	26
<i>Tableau 4 : Evolution de la répartition des transplantations depuis 2010 (15)</i>	38
<i>Tableau 5 : Accès aux modulateurs de CFTR en France en date du 15/09/2025 (38)</i>	39
<i>Tableau 6 : Principes des méthodes de récolte des spermatozoïdes et de l'ICSI</i>	43
<i>Tableau 7 : Tableau comparatif des altérations pubertaires et reproductives dans la mucoviscidose selon le sexe</i>	49
<i>Tableau 8 : Traitements d'entretien de la mucoviscidose utilisés pendant la grossesse et l'allaitement (101)</i>	70
<i>Tableau 9 : Présentation des trois patientes</i>	79

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Abréviations	Significations
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
AMH	Hormone antimüllérienne
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMP	Adénosine MonoPhosphate
ARN	Acide RiboNucléique
ATP	Adénosine TriPhosphate
CA	Anhydrase carbonique
CEP	Contraceptif oestroprogestatif
CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CHR	Centre hospitalier régional
Cl⁻	Ion chlorure
CO₂	Dioxyde de carbone
CRAT	Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CRCM	Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose
CYP450 3A4	Cytochrome P450 3A4
DIU	Dispositif intra-utérin
DPO	Délégué à la protection des données
ETI	Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor
FIV	Fécondation <i>in vitro</i>
FK	Fibrose kystique
FSH	Hormone folliculostimulante
GnRH	Hormone de libération des gonadotrophines hypothalamiques
H⁺	Ion hydrogène
HAPO	<i>Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes</i>
HAS	Haute autorité de santé
HCO₃⁺	Ion bicarbonate
HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
ICSI	Intracytoplasmic sperm injection
IMC	Indice de masse corporelle
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IST	Infection sexuellement transmissible
IVG	Interruption volontaire de grossesse
LH	Hormone lutéinisante
LNG	Lévonorgestrel
MESA	<i>Microsurgical epididymal sperm aspiration</i>
MSD	<i>Membrane spanning domain</i>
NBC	Cotransporteur Na ⁺ -HCO ₃ ⁻
NBD	<i>Nucleotide-binding domain</i>
NHE	Échangeur Na ⁺ /H ⁺
NKCC	Cotransporteur Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PAC	Port-a-Cath
PESA	<i>Percutaneous epididymal sperm aspiration</i>
PGT	Test génétique préimplantatoire
PMA	Procréation médicalement assistée
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins

PUI	Pharmacie à usage intérieur
SOPK	Syndrome des ovaires polykystiques
SPM	Specialized pro-resolving mediators
TESA	<i>Testicular sperm aspiration</i>
TIR	Trypsine immuno-réactive
UI	Unité internationale
VEMS	Volume expiratoire maximal en 1 seconde
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

L'histoire de la mucoviscidose témoigne d'une longue traversée jusqu'à l'espoir. Au cours de l'époque médiévale, les enfants au goût salé semblaient ensorcelés, cette caractéristique leur prédisait une mort précoce inévitable. En effet, la sueur salée, interprétée autrefois comme une prémonition de la maladie et de ses conséquences conditionne de nos jours un critère de diagnostic moderne de la mucoviscidose. Depuis la découverte en 1989 par l'équipe de Lap Chee Tsui du gène en cause, marquant un tournant notable dans la compréhension de cette maladie, les vastes recherches menées par la communauté scientifique ont permis une amélioration des soins et le développement de thérapeutiques remarquables. Par conséquent avec la majoration de leur qualité et de leur durée de vie, les femmes vivant avec la mucoviscidose expriment des désirs légitimes de parentalité malgré une fertilité bien souvent altérée.

En ce sens, il me paraît opportun de mettre en lumière les mécanismes conduisant à ces troubles de la fertilité, assez méconnus de la population générale et des professionnels de santé non spécialisés dans cette pathologie comme les pharmaciens. Au cours de cette approche, le désir de maternité et sa concrétisation seront également abordés.

Pour mener à bien cette étude, les généralités quant à la mucoviscidose et à sa prise en charge thérapeutique seront présentées dans un premier temps. Par la suite, les troubles de la fertilité, les différentes méthodes de contraception et le désir de maternité seront abordés. La prise en charge obstétricale dans le contexte de la mucoviscidose sera détaillée dans une troisième partie avant de définir la place des médicaments au cours de la grossesse et de l'allaitement ainsi que le rôle du pharmacien d'officine. Pour finir, il me semblait judicieux d'étoffer ces propos par un recueil de témoignages relatifs à l'expérience de la grossesse, soulignant ainsi le caractère distinctif de cette thèse.

I. Généralités sur la mucoviscidose :

Initialement introduit en 1945 par Farber, le terme « mucoviscidose » désigne une maladie héréditaire grave ; la plus fréquente dans la population caucasienne, caractérisée par une augmentation de la viscosité et une élimination difficile du mucus. Affectant plusieurs organes tels que les poumons, le pancréas, les glandes sudoripares et l'appareil reproducteur, entre autres, cette maladie génétique, autosomique et récessive entraîne des manifestations cliniques variables selon la nature de la mutation du gène en cause qui code pour une protéine appelée *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator* (CFTR) (1) (2) (3).

I.A. Conséquences des anomalies du gène CFTR :

I.A.1 Présentation du gène et de la protéine CFTR :

L'anomalie génétique relative à la mucoviscidose a été caractérisée pour la première fois en 1989 (4).

Situé sur le bras long du chromosome 7 et plus précisément sur le locus 7q31.2, ce gène code pour la protéine CFTR. Largement décrite, cette glycoprotéine multifonctionnelle retrouvée dans la membrane apicale des cellules épithéliales des poumons, des voies respiratoires supérieures, du pancréas, du foie, de la vésicule biliaire, des intestins, des glandes sudoripares et de l'appareil reproducteur est principalement reconnue comme un canal d'ions chlorures permettant un équilibre osmotique du mucus et de sa viscosité. Toutefois, d'autres fonctions précisent son activité comme la sécrétion d'ions bicarbonates qui régulent le pH du micro-environnement ou encore le transport de glutathion et de thiocyanate ; molécules antioxydantes, dont la déficience induite par une perte de fonction de la protéine CFTR conduit à un stress oxydatif pouvant générer des lésions d'ordre pulmonaires, à titre d'exemple (5).

La structure de la protéine CFTR illustrée par la **figure 1** (6) décrit une protéine transmembranaire composée de 1 480 acides aminés, régulée par l'AMP cyclique (Adénosine MonoPhosphate cyclique) et constituée des cinq domaines suivants :

→ 2 domaines transmembranaires MSD1 et MSD2 (*Membrane spanning domains*) formant le canal chlore grâce aux 12 hélices transmembranaires.

- 2 domaines cytoplasmiques NBD1 et NBD2 (*Nucleotides-binding domains*) lient les nucléotides, codant pour des sites où la fixation et l'hydrolyse de l'ATP (Adénosine TriPhosphate) sont responsables de l'ouverture du canal.
- 1 domaine régulateur nommé domaine « R » participant à l'ouverture du canal après phosphorylation par une protéine dépendante de l'AMP cyclique (7).

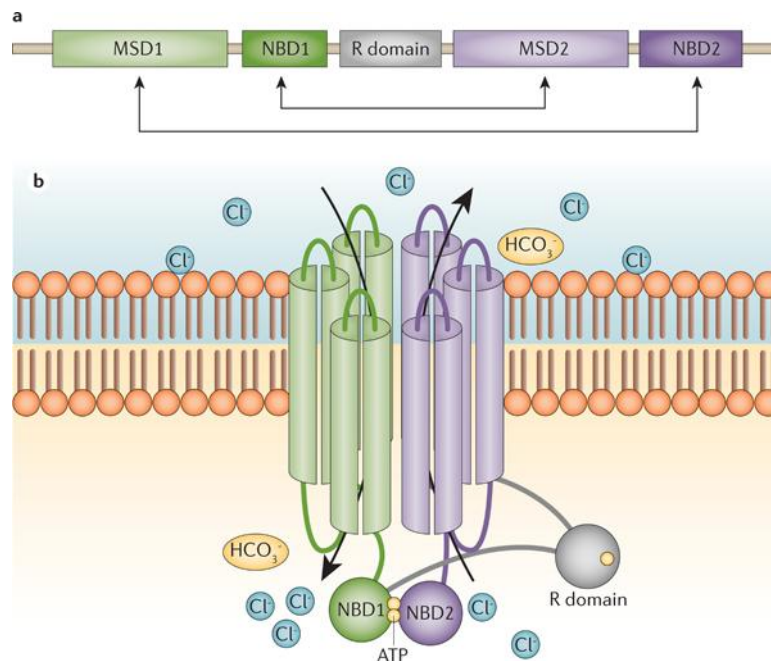


Figure 1 : Représentation schématique de la structure de la protéine CFTR (6)

Dans le contexte de la mucoviscidose, le défaut de sécrétion du chlore couplé à l'augmentation de la réabsorption de sodium cause une déshydratation du liquide de surface extracellulaire et augmente la viscosité du mucus au niveau des épithéliums sécrétoires. Cette cascade d'évènements soutient un environnement pro-inflammatoire notamment au sein des voies respiratoires ce qui accentue la pathogénèse (6).

I.A.2 Mutations de CFTR et classifications :

À ce jour, bien que près de 2 000 mutations aient été recensées (5), certaines ne génèrent pas la mucoviscidose et à ce titre, la base de données CFTR2 dont la

dernière mise à jour date de septembre 2024 reconnaît que 1 085 mutations pourraient conduire au développement de la pathologie (8).

Les mutations du gène CFTR altèrent la fonction de la protéine de même nom et peuvent dans certaines circonstances la rendre absente au sein de la membrane apicale, ce qui conditionne le degré de sévérité de la pathologie. En somme, le degré d'atteinte d'un individu dépend des mutations qu'il présente.

Par conséquent, des classifications existent afin de répertorier les mutations de CFTR comme celle établie selon le degré de pathogénicité et celle corrélée à l'atteinte fonctionnelle.

Dans le premier cas, la classification est découpée en quatre groupes nommés de A à D précisant les conséquences cliniques qu'engendrent les mutations du gène CFTR (**Tableau 1**) (9).

Tableau 1 : Classification des mutations du gène CFTR en fonction de leurs conséquences cliniques (9)

Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
Mutations classiques causant la mucoviscidose	Mutations associées à la mucoviscidose non classique	Aucune conséquence clinique	Pertinence clinique inconnue
Toutes les mutations du tableau 2 et 711 + 3A > G*, R117H-T5*, D1152H*, L206W*, TG13-T5*	TG13-T5 ^{un} , R117H-T5 ^{un} , D1152H ^{un} , L206W ^{un} , L997F, M952I, D565G ^{un} , TG11-T5 ^b , R117H-T7 ^b , D443Y-G576A-R668C, R74W-D1270N, R75Q ^b	TG11-T5 ^b , R117H-T7 ^b , R75Q ^b , 875 + 40A/G, M470V, T854T, P1290P, I807M, I521F, R74W, F508C, I506V, I148T	Toutes les mutations (principalement faux-sens) non encore analysées ou faisant l'objet d'une analyse fonctionnelle

^{un}

Mutations qui peuvent appartenir soit au groupe A, soit au groupe B.

^b

Mutations qui peuvent appartenir soit au groupe B, soit au groupe C.

Le **tableau 2** ci-dessous précise les exemples de mutations de CFTR mentionnés à travers le groupe A issu de la classification précédente.

Tableau 2 : Liste des 23 mutations classiques responsables de la mucoviscidose selon l'American College of Medical Genetics (9)

23 panel recommandé par l'ACMG des mutations classiques causant la mucoviscidose

G85E	I507del	R560T	621 + 1G > T	2789 + 5G > A
R117H	F508del	R1162X	711 + 1G > T	3120 + 1G > A
R334W	G542X	W1282X	1717 - 1G > A	3659delC
R347P	G551D	N1303K	1898 + 1G > A	3849 + 10kbc > T
A455E	R553X		2184delA	

D'un autre côté, la classification à l'égard de l'atteinte portée au fonctionnement de la protéine CFTR est organisée en six classes allant de I à VI (**Tableau 3**) (10).

Tableau 3 : Classes de mutations de CFTR en fonction du mode d'action (10)

Normal	I	II	III	IV	V	VI
CFTR defect	No functional CFTR protein	CFTR trafficking defect	Defective channel regulation	Decreased channel conductance	Reduced synthesis of CFTR	Decreased CFTR stability
Type of mutations	Nonsense; frameshift; canonical splice	Missense; aminoacid deletion	Missense; aminoacid change	Missense; aminoacid change	Splicing defect; missense	Missense; aminoacid change
Specific mutation examples	Gly542X Trp1282X Arg553X 621+1G>T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbc->T 2789+5G->A 3120+1G->A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Les trois premières catégories concentrent des mutations jugées plus sévères puisqu'elles occasionnent une absence de fonction de la protéine tandis que les trois dernières sont considérées comme « modérées » en raison de la fonction partielle de la protéine. Par conséquent, l'intérêt de cette classification est de saisir le dysfonctionnement résultant de la mutation.

Ainsi, les mutations de classe I ne peuvent aboutir à aucune production de protéine CFTR en raison de la transcription de l'ADN de CFTR en un ARN messager totalement instable. Les mutations de classe II permettent quant à elles la traduction de l'ARN messager en protéine CFTR. Cependant, mal repliée, la protéine ne pourra pas sortir du réticulum endoplasmique, elle sera donc dégradée ultérieurement par le protéasome. C'est dans cette catégorie que se retrouve la mutation $\Delta F508$, la plus fréquemment observée à ce jour. Ensuite, les mutations de classe III conduisent certes à la formation du canal CFTR mais celui-ci présentera une déficience d'ouverture. Concernant les mutations de classe IV, une conductance réduite du canal chlore sera observée et causera un faible flux d'ions. Les mutations de classe V aboutissent aléatoirement à la production d'un ARN messager correct. Par conséquent le canal CFTR est rarement fonctionnel. Pour finir, les mutations de classe VI provoquent une instabilité notable de la protéine CFTR au niveau de la membrane plasmique (10).

I.A.3 Transmission :

La transmission de la mucoviscidose à la descendance s'établit selon un schéma autosomique récessif ce qui signifie que sa survenue est dépendante de la présence de deux allèles CFTR mutés, hérités de chacun des deux parents, dans le génotype de leur progéniture.

Comme le démontre la **figure 2**, lorsque deux parents sont porteurs sains d'une mutation du gène CFTR pouvant causer la maladie, le risque d'avoir un enfant souffrant de la mucoviscidose s'élève à $\frac{1}{4}$ (11).

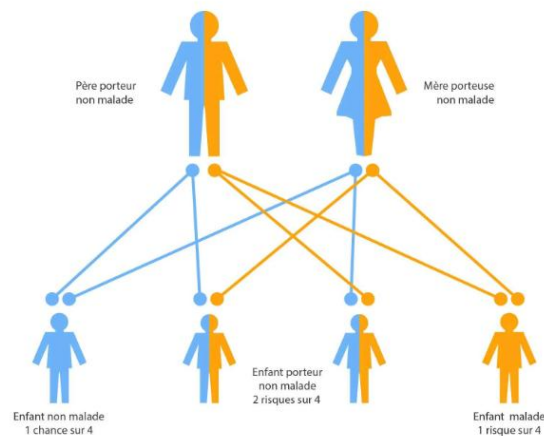


Figure 2 : Schéma qualifiant le risque de transmission de la mucoviscidose chez deux parents porteurs sains (11)

Il convient de souligner qu'à ce jour, en France, près d'une personne sur trente soit environ deux millions de Français sont porteurs sains du gène défectueux et pourraient le transmettre à leur enfant, sans pour autant le savoir (11).

I.A.4 Dépistage néonatal et diagnostic :

Ainsi, afin de caractériser ce risque, en France depuis 2002, un dépistage néonatal systématique est instauré au troisième jour de vie des nourrissons. Il s'agit du test de Guthrie qui a pour principal objectif de détecter certaines maladies comme l'hypothyroïdie, l'hyperplasie congénitale des surrénales, la phénylcétonurie, la drépanocytose et également, au cœur de ce sujet, la mucoviscidose (11). De plus, il permet d'assurer une prise en charge précoce des manifestations digestives et pulmonaires des nourrissons souffrant de mucoviscidose qui sont pour la plupart dans un état peu ou présymptomatique afin d'améliorer leur pronostic à plus long terme. Pour parvenir à un tel résultat, le dépistage néonatal de la mucoviscidose s'appuie sur le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) qui est une enzyme sécrétée par le pancréas. Dans l'hypothèse de l'obtention d'un résultat supérieur au seuil de positivité fixé à 65 µg/L et afin de pouvoir entreprendre l'analyse génétique des mutations CFTR le cas échéant, la législation française prévoit le recueil du consentement parental. S'il n'est pas obtenu, un deuxième contrôle au 21^{ème} jour après la naissance sera nécessaire (12).

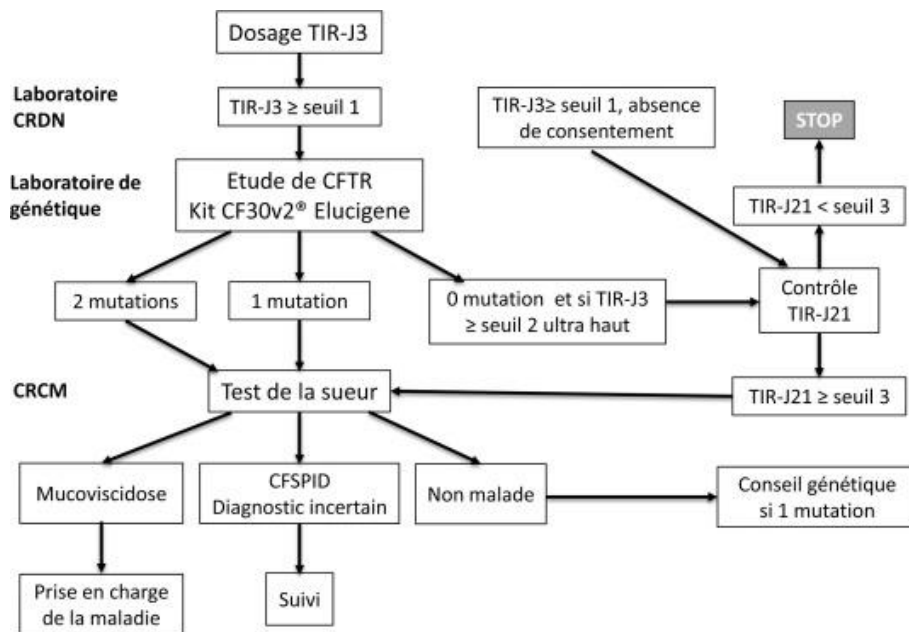


Figure 3 : Arbre décisionnel quant au diagnostic néonatal de la mucoviscidose en France (12)

La **figure 3** ci-dessus reprend les différentes étapes permettant le diagnostic néonatal de la mucoviscidose et positionne le test de la sueur comme examen de confirmation diagnostic de référence (12).

Ce test prévoit une première étape de 10 minutes de stimulation des glandes sudoripares à l'aide de deux électrodes où un léger courant électrique est appliqué. Dans un autre temps, le recueil de la sueur est réalisé grâce à un collecteur placé sur la zone stimulée pendant 30 minutes. Enfin, le dosage des ions chlorures s'effectue au cours de la journée même (13).

Selon les recommandations internationales, en cas de valeurs supérieures ou égales à 60 mmol/L Cl⁻, le diagnostic de la mucoviscidose peut être posé. Toutefois, si les valeurs sont intermédiaires et comprises entre 30 et 59 mmol/L Cl⁻, de plus amples investigations génétiques et fonctionnelles s'imposent pour établir le diagnostic (12).

Finalement, concernant les familles dont le risque de donner naissance à un enfant atteint de la mucoviscidose est connu soit en raison du profil génétique des parents soit par la présence de la maladie dans la fratrie, un diagnostic prénatal voire un diagnostic préimplantatoire pourront être envisagés, selon les cas.

I.B. Epidémiologie :

I.B.1 Démographie :

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques au sein de la population caucasienne affectant plus de 70 000 individus dans le monde (14). Bien que ce soit la maladie létale la plus fréquente dans cette population dès l'enfance, c'est aussi une pathologie qui a considérablement évolué au fil des années en partie grâce à un meilleur dépistage dès la naissance, à une meilleure prise en charge multidisciplinaire au sein des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) et aux récentes prouesses thérapeutiques.

En effet, le Registre français de la mucoviscidose étudiant les données de 2023 constate que sur le territoire français, la population atteinte de mucoviscidose croît au fil des ans, évoluant ainsi de 6 228 patients en 2013 à 7 801 en 2023. Cette hausse peut s'expliquer d'une part par l'augmentation du nombre de nouveaux patients (15) et d'autre part grâce à l'amélioration de la prise en charge thérapeutique mais aussi par la diminution très importante de la mortalité pédiatrique (16) et par l'allongement de l'âge médian du décès dépassant pour la première fois les 40 ans en 2022, ce qui représente un gain de plus de 10 ans entre 2014 et 2022. Ainsi, la proportion d'adultes progresse et en 2023 elle s'est élevée à 64,3% contre 17,8% il y a plus de 30 ans (**Figure 4**) (15).

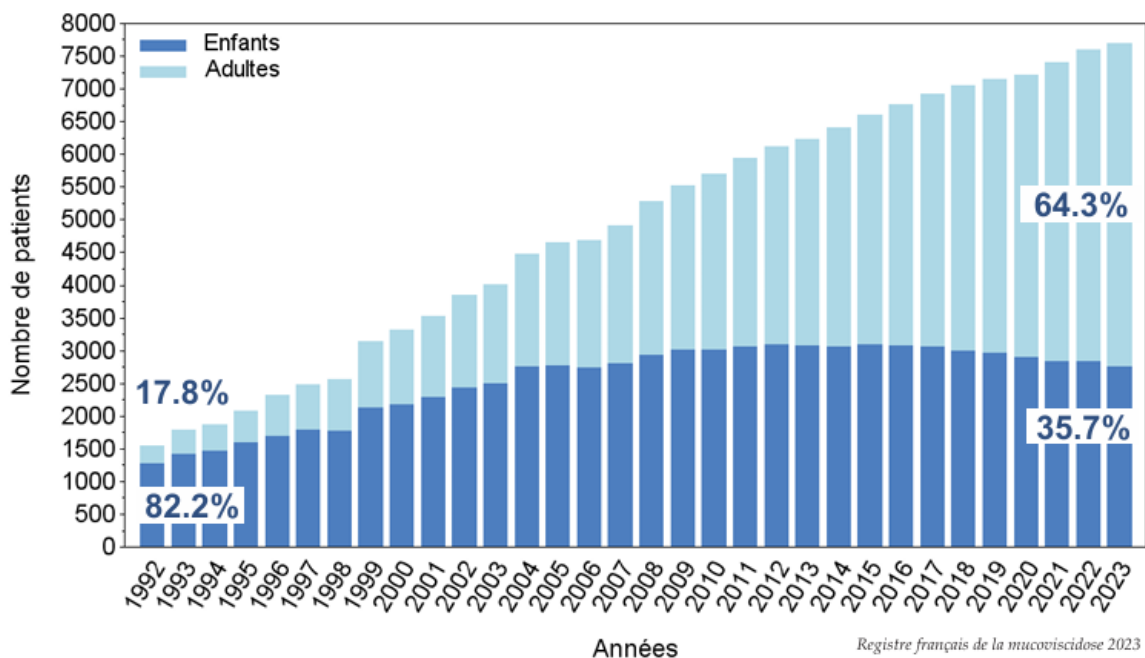


Figure 4 : Evolution de la proportion d'adultes et d'enfants atteints de la mucoviscidose depuis 1992 (15)

En France comme dans le monde, la répartition géographique de la maladie se caractérise par une hétérogénéité avec une prédominance particulière en Bretagne, en Normandie, dans le Nord, à la Réunion et à l'Est de l'hexagone où 12,5 à 18,5 malades seront recensés pour 100 000 habitants. A contrario, la prévalence de la mucoviscidose dans certains départements du Sud-Ouest reste assez faible et ne concerne que 0 à 6 malades pour 100 000 habitants (**Figure 5**) (15).

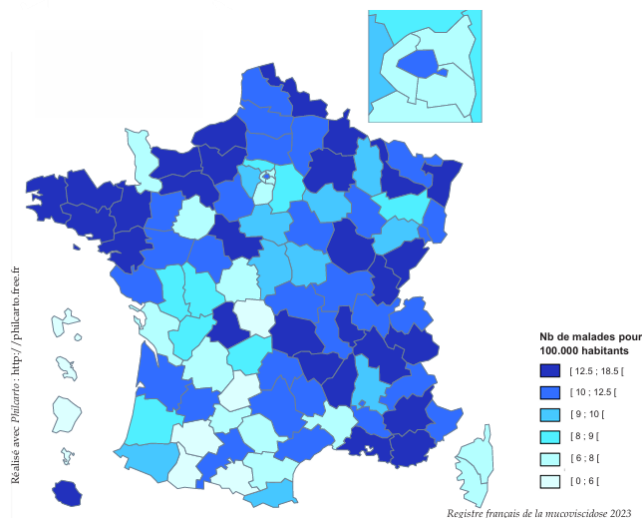


Figure 5 : Prévalence de la mucoviscidose par département de résidence (15)

Pendant de nombreuses décennies, la mucoviscidose était associée à une étiquette de maladie infantile, de mauvais pronostic quant à la survie des individus et ne touchait que quelques rares patients adultes, ce qui contraste considérablement avec les améliorations actuelles obtenues en matière de survie (17).

De nos jours, l'âge médian de survie de la mucoviscidose qui se définit par l'âge auquel 50% d'une population donnée est encore en vie est estimée à environ 50 ans (18).

En perspective, il convient donc de souligner que l'allongement de la durée de vie influence d'une part la survenue de certaines comorbidités en lien avec la mucoviscidose qui étaient autrefois méconnues (insuffisance pancréatique, diabète et complications micro et macroangiopathiques, ostéoporose, pathologie hépatique) et d'autre part l'émergence de comorbidités associées au vieillissement de la population (insuffisance rénale chronique, facteurs de risque cardiovasculaires, cancers). (14)

I.B.2 Disparités de survie entre les sexes :

Des disparités de survie entre les hommes et les femmes souffrant de la mucoviscidose ont été rapportées et plusieurs registres du monde entier dont notamment le registre de FK (fibrose kystique) Canada de 2017 ont révélé que l'âge médian de survie était de 56 ans pour les hommes contre 49 ans pour les femmes (19) ce qui diffère de la population générale où les femmes ont une espérance de vie plus longue que les hommes.

En 1980, le clinicien Neil Sweezey constate que les filles ayant la mucoviscidose arrivent beaucoup plus souvent à l'hôpital avec des lésions pulmonaires ou une infection que les garçons ayant la même maladie (20).

De même, avec la commercialisation du Kalydeco® (ivacaftor) améliorant l'activité de la protéine CFTR défectueuse, la pneumologue Raksha Jain a observé que les femmes mouraient quand même trois à quatre ans plus tôt que les hommes (20).

Plusieurs hypothèses ont alors été étudiées afin d'expliquer ce phénomène dont la cause serait possiblement multifactorielle regroupant des différences physiologiques intrinsèques ainsi que des différences biochimiques, nutritionnelles et comportementales entre les deux sexes (19).

D'une part, l'indice de masse corporelle (IMC) des femmes souffrant de mucoviscidose est plus faible que celui des hommes. Or un IMC réduit et un mauvais état nutritionnel

engendrent une fonction pulmonaire plus faible et une mortalité accrue dans cette maladie (19).

D'autre part, les femmes présentent un diamètre des voies respiratoires et un volume pulmonaire plus réduits que les hommes ce qui peut rendre plus difficile l'évacuation du mucus d'autant plus qu'elles sont prédisposées à un degré plus important de bronchoconstriction. Ces deux facteurs provoquent alors un rétrécissement plus fréquent des voies respiratoires enflammées au cours des périodes d'exacerbation, ce qui conduit à une surproduction de mucus démarrant ainsi le cercle vicieux de l'inflammation et des infections bactériennes récurrentes (19).

Cependant cette réaction inflammatoire récurrente, inefficace et disproportionnée pourrait être atténuée par des molécules de résolution de l'inflammation qui se trouvent somme toute, en quantité beaucoup plus faibles chez les patients atteints de mucoviscidose que chez les autres. On évoque donc des molécules telles que les lipoxines, les résolvines, les marésines et les protectines qui appartiennent à la grande famille des *specialized pro-resolving mediators* (SPM). Bien que les explications de ce contraste de production de SPMs entre les populations saines et malades ne soient pas encore élucidées, il semblerait que les cellules respiratoires des femmes ayant la mucoviscidose produisent en réalité moins de SPMs que celles des hommes, ce qui pourrait possiblement être un début de justification concernant cette disparité de genres des personnes malades (21) (22).

En conclusion, bien qu'historiquement les femmes aient une espérance de vie plus courte que les hommes face à la mucoviscidose, il semblerait que cette différence s'amenuise aujourd'hui, selon le Registre français de la mucoviscidose (15).

I.C. Physiopathologie et formes cliniques :

Au fil du temps, avec l'augmentation de la longévité des patients atteints, le spectre de la mucoviscidose s'est élargi, impliquant à la fois des manifestations cliniques pulmonaires et extra-pulmonaires, ce qui renvoie aux séquelles d'un CFTR défectueux dans d'autres organes que les poumons (23) (24) (**Figure 6**).

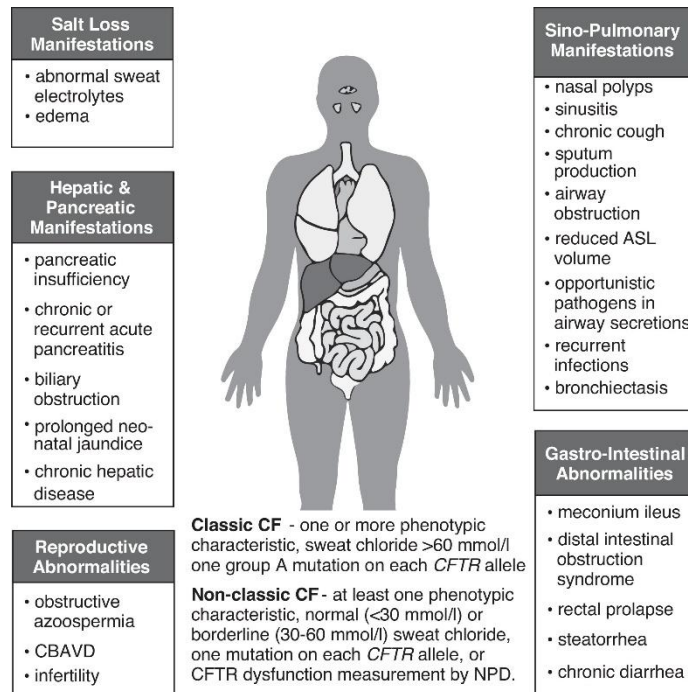


Figure 6 : Affections pulmonaires et extra-pulmonaires en lien avec la mucoviscidose (24)

En effet, il s'agit d'une pathologie multi-organes touchant principalement l'arbre pulmonaire, mais aussi le tractus digestif en raison d'une atteinte du pancréas, entre autres ; également l'appareil reproducteur à différents niveaux chez l'homme et la femme.

I.C.1 Manifestations pulmonaires :

L'atteinte broncho-pulmonaire conditionne le pronostic vital face à cette pathologie. Une altération de la protéine CFTR engendre la production d'un mucus épais et déshydraté ainsi qu'une altération du mouvement muco-ciliaire, responsable d'une accumulation de ce mucus, favorisant donc les processus inflammatoires et les surinfections.

Tandis que les nouveau-nés atteints viennent au monde avec des poumons sains, l'inflammation qui peut résulter d'épisodes d'exacerbation ou être latente en l'absence de toute infection, génère une atteinte pulmonaire précoce, au cours des premiers mois de vie (25).

En raison de ces facteurs inflammatoires et obstructifs des bronches, la survenue de surinfections n'est plus une éventualité et des infections récurrentes à *Haemophilus*

influenzae et à *Staphylococcus aureus* apparaissent au début de la vie et tendront à être remplacées, le plus souvent à l'âge adulte, par *Pseudomonas aeruginosa* (26) qui reste un responsable majeur de l'aggravation de l'affection (27). À une fréquence plus variable, d'autres pathogènes pourront être mis en cause comme *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* ou *Alcaligenes* sp (27).

De plus, certaines complications respiratoires résultant des épisodes infectieux et inflammatoires peuvent survenir comme une exacerbation respiratoire, des cas d'hémoptysie voire dans certaines situations, l'apparition d'un pneumothorax.

I.C.2 Manifestations extra-pulmonaires :

Au niveau pancréatique, l'altération ou l'absence de la fonction de CFTR induit une augmentation de la viscosité des sécrétions pancréatiques ainsi qu'une diminution du pH, provoquant au cours du temps une obstruction et subséquemment une inflammation, une formation de kystes voire une fibrose du pancréas.

Du côté de la fonction exocrine, les canaux excréteurs bouchés empêcheront la sortie des enzymes pancréatiques et mèneront à une malabsorption symptomatique des graisses, une malnutrition, des carences en vitamines et en acides gras essentiels et à des conséquences néfastes sur la croissance des enfants.

Concernant le côté endocrine, la fonction pancréatique est généralement préservée chez l'enfant mais l'altération progressive du parenchyme, corrélée à l'âge, mène au développement d'un diabète lié à la mucoviscidose dont le risque s'accroît au fil des années. En effet, il pourrait atteindre 1 patient sur 3 à partir de 30 ans, ce qui souligne la nécessité d'un dépistage annuel dès 15 ans par la réalisation d'une hyperglycémie provoquée par voie orale (28).

D'autres types de complications sont relevées comme des atteintes gastro-intestinales comprenant un iléus méconial, des reflux gastro-œsophagiens ou des troubles du transit ; des atteintes hépato-biliaires regroupant une stéatose hépatique, une lithiase biliaire pouvant évoluer jusqu'à une cirrhose biliaire ; mais aussi des manifestations osseuses (ostéopénie, ostéoporose) (29).

Enfin, les altérations de l'appareil reproducteur masculin et féminin conduisant à des troubles de la fertilité seront exposées ultérieurement.

I.D. Prise en charge thérapeutique :

En raison des différentes affections qu'occasionnent la mucoviscidose, la prise en charge des personnes en souffrant se veut pluridisciplinaire et coordonnée par les CRCM afin de soutenir l'état clinique des patients pour lesquels il n'existe pas encore de traitement curatif.

Par conséquent, pour améliorer leur qualité de vie et éviter certaines complications, plusieurs quêtes sont entreprises ; elles visent notamment à éduquer les patients voire leurs parents, à améliorer la fonction respiratoire en prévenant et en traitant les exacerbations tout en identifiant les éventuelles colonisations broncho-pulmonaires, à soutenir un état nutritionnel optimal, à dépister, prévenir et traiter les complications associées d'ordre métaboliques et gastro-intestinales et pour finir, de façon plus récente, à améliorer la fonction de la protéine CFTR grâce au développement des thérapeutiques innovantes (30).

I.D.1 Traitements usuels :

Afin de prévenir et de ralentir la dégradation de la fonction respiratoire, plusieurs stratégies sont adoptées.

D'une part, la kinésithérapie respiratoire qui occupe une place majeure dès la découverte du diagnostic de mucoviscidose ; elle tend à restaurer les capacités pulmonaires et à lutter contre les infections en évacuant les sécrétions surinfectées. Pratiquée plusieurs fois par semaine, le rythme des séances peut être majoré en cas d'encombrement important (30).

D'autre part, les fluidifiants bronchiques comme le sérum salé hypertonique ou le RhDNase (Pulmozyme®), employés par nébulisation, dont l'objectif est de réduire la viscosité des sécrétions bronchiques. Ils trouvent aussi un intérêt à être employés juste avant chaque séance de kinésithérapie.

Pour compléter l'arsenal thérapeutique respiratoire, des bronchodilatateurs ainsi qu'une corticothérapie peuvent être envisagés en cas d'exacerbations bronchiques.

Enfin, dès les premiers signes de survenue d'une infection pulmonaire voire d'une exacerbation, la réalisation d'un antibiogramme offrira la possibilité de mettre en place un traitement antibiotique adapté et ciblé selon la sensibilité des germes identifiés. L'antibiothérapie, qui constitue le pilier du traitement des infections bactériennes et ce,

dès la petite enfance, pourra être, selon les cas, employée par voie orale, inhalée ou intraveineuse (31).

Outre l'altération de la fonction pulmonaire, les atteintes pancréatiques qui conduisent à une malabsorption des nutriments comme les vitamines liposolubles (A, D, E, K) nécessitent le recours à des extraits pancréatiques couplés à une supplémentation vitaminique ainsi qu'à un régime alimentaire équilibré et hypercalorique. En cas de diabète associé, l'introduction d'une insulinothérapie sera essentielle (30).

Enfin, la fonction hépato-biliaire pourra être protégée d'une obstruction de ses canaux par l'emploi de médicaments comme l'acide cholique, l'acide chenodesoxycholique ou encore l'acide ursodesoxycholique (30).

Pour finir, l'application de règles hygiéno-diététiques associées aux thérapeutiques demeure capitale. Tandis que la prévention des infections pulmonaires virales ou bactériennes repose sur la vaccination avec des recommandations concernant les virus de la rougeole, de la grippe, du Covid-19 et contre le pneumocoque (30), l'activité physique adaptée s'impose pour le maintien du capital musculaire et osseux et aide au désencombrement bronchique ainsi qu'à la prise de poids (32).

I.D.2 Traitements innovants :

I.D.2.a Thérapeutiques modulatrices de la protéine CFTR :

Les traitements modulateurs de la protéine CFTR, employés seuls ou en association et destinés aux patients présentant des mutations génétiques compatibles, ont révolutionné le paysage thérapeutique de la mucoviscidose au cours des récentes années écoulées. Ces derniers, ciblant l'anomalie structurale de la protéine CFTR en fonction de la classe des mutations présentées, sont classés en deux groupes : les potentiateurs et les correcteurs de la protéine.

Parmi les potentiateurs figure l'ivacaftor qui a pour nom commercial Kalydeco®. Il a été le premier à prouver une amélioration nette des symptômes chez les patients porteurs d'une mutation gênant l'ouverture du canal CFTR (34). En effet, il cible le canal CFTR mutant en vue de potentialiser son ouverture et sa conductance. Il

nécessite donc la présence de la protéine CFTR bien que dans le contexte pathologique, elle soit inactive.

Ensuite, parmi les correcteurs, se regroupent le lumacaftor, le tézacaftor et l'éléxacaftor. Ces molécules favorisent l'expression de la protéine CFTR à la membrane apicale.

Toutefois, afin d'augmenter la quantité de CFTR fonctionnelle à la membrane et améliorer son efficacité, les correcteurs se retrouvent combinés à l'ivacaftor pour former les spécialités suivantes :

- Orkambi® (lumacaftor + ivacaftor)
- Symkevi® (tézacaftor + ivacaftor)
- Kaftrio® (ivacaftor + tézacaftor + éléxacaftor) (30)

Face à ces traitements de nombreux bénéfices sont rapportés et améliorent significativement la qualité de vie des patients.

D'abord, concernant la fonction respiratoire, l'association éléxacaftor, tézacaftor et ivacaftor (ETI) a amélioré le VEMS de 13,8% en moyenne chez les patients éligibles, tout en diminuant les exacerbations bronchiques et le recours à l'antibiothérapie (35) (36). En parallèle, depuis la mise à disposition d'ETI en accès précoce dès janvier 2020 pour les patients dont l'état de santé était jugé des plus sévère, le nombre de transplantations pulmonaires a considérablement été réduit, chutant de 88 en 2019 à seulement 8 en 2023 (**Tableau 4**), ce qui traduit une amélioration clinique rapide (15) (36).

Tableau 4 : Evolution de la répartition des transplantations depuis 2010 (15)

Greffes	Années														
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	
Pulmonaires*	81	98	102	102	88	83	100	92	78	88	44	17	17	8	
Autres organes	4	1	5	11	10	9	5	9	9	14	11	14	11	4	

Registre français de la mucoviscidose 2023

* monopulmonaire, bi-lobaire, bipulmonaire, cœur-poumon, en greffes simples ou combinées.

Des avantages supplémentaires de l'association ETI ont également été notés quant au gain pondéral et à la résolution de l'hypofertilité chez les femmes atteintes. En effet, même si le mécanisme exact de cette amélioration n'est pas tout à fait connu, l'hypothèse envisagée serait que les modulateurs de CFTR diminueraient la viscosité

et augmenteraient le pH de la glaire cervicale, rendant l'environnement moins hostile à une fécondation (35). Cette restauration de la fertilité pourrait donc concourir à la hausse de grossesses inopinées et par conséquent au possible recours d'interruption volontaire de grossesse dont il convient de discuter avec les patientes envisageant ces traitements.

En définitive, grâce à l'avancée des recherches sur ces traitements, l'accès aux modulateurs de CFTR en France connaît des actualisations fréquentes et la dernière en date (**Tableau 5**) a permis à plus d'une cinquantaine de jeunes patients âgés de 2 à 5 ans n'ayant pas de mutation $\Delta F508$ et ayant au moins une mutation qui ne soit pas de classe I de bénéficier du Kaftrio® dans le cadre d'un accès précoce soutenu par l'association Vaincre la Mucoviscidose. Cet accès devrait être efficient à partir de la fin du mois d'octobre 2025 (37) (38).

Tableau 5 : Accès aux modulateurs de CFTR en France en date du 15/09/2025 (38)

Classe d'âge/ Profil génétique	homozygote F508del/F508del	F508del/fonction résiduelle ¹	F508del/gating ³	F508del/autre*	sans F508del avec une gating ³	sans F508del ni gating et au moins une mutation autre que de classe I	2 mutations de classe I dont une connue pour être répondeuse à Kaftrio®
12 ans et plus	Kaftrio® Symkevi® Orkambi®	Kaftrio® Symkevi®	Kaftrio® Kalydeco®	Kaftrio®	Kalydeco® Kaftrio® en accès précoce	Kaftrio® en accès précoce	Kaftrio® via le cadre de prescription compassionnelle
6 à 11 ans	Kaftrio® Symkevi® Orkambi®	Kaftrio® Symkevi®	Kaftrio® Kalydeco®	Kaftrio®	Kalydeco® Kaftrio® en accès précoce	Kaftrio® en accès précoce	Kaftrio® via le cadre de prescription compassionnelle
2 à 5 ans	Orkambi® Kaftrio®	Kaftrio®	Kalydeco® Kaftrio®	Kaftrio®	Kalydeco®	Kaftrio® en accès précoce	aucun modulateur
1 an à < 2 ans	Orkambi®	aucun modulateur	Kalydeco®	aucun modulateur	Kalydeco®	aucun modulateur	aucun modulateur
1 mois (et > 5kg) à 12mois	aucun modulateur	aucun modulateur	Kalydeco®	aucun modulateur	Kalydeco®	aucun modulateur	aucun modulateur

¹ Mutation résiduelle : la protéine CFTR est produite, mais est en faible quantité ou ne fonctionne que partiellement

² Mutation minimale : a protéine CFTR n'est pas produite ou n'est pas fonctionnelle

³ Mutations gating : G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R

* peu importe la nature de la seconde mutation

Kaftrio® et Symkevi® sont prescrit en association avec Kalydeco®

L'accès aux modulateurs pour les patients transplantés pulmonaires n'est pas recommandé mais peut faire l'objet d'une disc.

Ce tableau est mis à jour en septembre 2025. Les données y figurant sont susceptibles d'évoluer au cours du temps.



I.D.2.b Thérapie génique :

Dès la découverte du gène CFTR en 1989, la thérapie génique a suscité l'intérêt de la communauté scientifique de sorte à remédier au déficit de ce gène en apportant l'information génétique correcte à travers son administration via un vecteur à des

personnes atteintes de mucoviscidose et ce, quel que soit la nature de leurs mutations. Par conséquent, à elle seule, cette technique pourrait traiter toutes les mutations responsables de la mucoviscidose (33).

Bien que l'étude de la thérapie génique ait connu des échecs, un essai clinique mené en 2015 en Grande-Bretagne a fourni la preuve de l'efficacité du concept sans pour autant démontrer un bénéfice clinique suffisamment intéressant. Ainsi, des vecteurs et systèmes d'administration beaucoup plus efficaces seront nécessaires pour obtenir une meilleure réponse d'expression de CFTR et un bénéfice clinique associé. En ce sens, deux essais cliniques de phase précoce seront soutenus et solliciteront notamment les CRCM de Montpellier et de Paris Necker. Il s'agit des études intitulées « LENTICLAIR » et « RECODE » qui constituent un espoir dans le but de référencer une thérapeutique ciblant l'origine de la maladie pour tous les patients, sans distinction des génotypes associés (33) (10).

I.D.3 Transplantation pulmonaire :

Le don d'organes permet de sauver des milliers de destins et le bénéfice de la greffe sur l'espérance de vie et la qualité de vie n'est plus à démontrer (39).

Dans le contexte de la mucoviscidose, en raison de l'atteinte de différents organes, des greffes relatives aux reins, aux îlots pancréatiques, au pancréas voire au foie peuvent être envisagées. Toutefois, les transplantations pulmonaires restent majoritaires (15) et constituent le dernier recours pour prolonger la vie des patients lorsqu'une insuffisance respiratoire terminale met en péril leur pronostic vital à court terme (39).

II. Fertilité et mucoviscidose

II.A. Comparaison entre les hommes et les femmes :

II.A.1 Hormones sexuelles et complications pulmonaires :

Il est constaté que les complications pulmonaires et la mortalité prennent un tournant en défaveur des femmes après la puberté, lorsqu'elles atteignent l'âge adulte ; ce qui impliquerait dans cette équation l'effet des hormones sexuelles féminines (19). Exprimés sur les épithéliums pulmonaires, les récepteurs aux œstrogènes interviennent sur l'hyperréactivité des voies respiratoires et sur l'inflammation pulmonaire tandis que les récepteurs à la progestérone exercent un rôle sur la bronchodilatation (19). Bien que tous les mécanismes ne soient pas encore connus et mériteraient de plus amples recherches pour caractériser les disparités existant entre les sexes dans la survie des patients souffrant de la mucoviscidose ; les récentes études soulignent que chez les femmes, les hormones sexuelles pourraient altérer la clairance muco-ciliaire ainsi que la réponse immunitaire à l'infection et augmenter la virulence bactérienne ainsi que l'inflammation pulmonaire (19).

II.A.2 Chez l'homme :

Au sein de la population masculine souffrant de la mucoviscidose, un retard de puberté, des signes de dysfonctionnement sexuel (faible libido, dysfonction érectile...) ainsi qu'une asthénie peuvent renvoyer à un hypogonadisme pouvant être rencontré dans certains cas bien que la prévalence ne soit pas connue en raison d'un manque d'études publiées (40).

Pour la majorité d'entre eux, le contenu de l'éjaculat serait plus acide, principalement constitué de liquide prostatique et excrété en plus faible volume (41) (42). Ces hommes souffrant de la mucoviscidose sont dans 98% des cas également concernés par une azoospermie qui se traduit par une absence de spermatozoïdes dans le sperme ; cette dernière pouvant être décelée au cours d'un spermogramme (43). La raison de cette azoospermie est l'agénésie bilatérale des canaux déférents, confirmée par une échographie transrectale (42) mais cette dernière demeure cependant une cause très rare de stérilité masculine puisqu'elle est estimée à 2% des cas (44). Pour le reste,

l'hypofertilité est évoquée car bien que l'on retrouve une incapacité à concevoir un enfant naturellement, la production de spermatozoïdes persiste et ces derniers sont retrouvés dans les testicules et les épидидymes. Ainsi la possibilité d'envisager une paternité n'est pas exclue et en ce sens, la conception d'un enfant nécessitera notamment le recours aux techniques de la procréation médicalement assistée (PMA) (43).

Toutefois, une récente étude de cohorte datant de 2020 souligne un lien entre les mutations de CFTR, l'altération de la spermatogenèse ainsi que l'aggravation des résultats fonctionnels chez des patients souffrant de la mucoviscidose en regard de patients non atteints présentant également une agénésie bilatérale des canaux déférents. Il est rapporté que les hommes malades étaient susceptibles de présenter un sperme de qualité moindre, de moins bons résultats issus d'une ICSI (*Intracytoplasmic Sperm Injection*) et une plus grande difficulté à récupérer des spermatozoïdes d'autant plus s'ils présentaient des mutations homozygotes $\Delta F508$ (45).

Dans le cadre d'un désir de paternité et lorsque les fonctions reproductrices sont atteintes, les hommes souffrant de la mucoviscidose qui vivent plus longtemps et en meilleure santé peuvent décider de recourir aux techniques de PMA pour concevoir un enfant. Puisque la production spermatique est conservée, la récolte s'établit préférentiellement au niveau épидидymaire ou à défaut au niveau testiculaire avec des techniques comme *Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration* (MESA), *Testicular Sperm Aspiration* (TESA) ou *Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration* (PESA) avant que la fécondation des ovules de la partenaire ne nécessite une ICSI (42).

Le **tableau 6** précise le principe des différentes techniques de récolte de gamètes masculins (42) et donne la définition de la technique ICSI (46).

Tableau 6 : Principes des méthodes de récolte des spermatozoïdes et de l'ICSI

Technique	Principe
MESA (<i>Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration</i>)	Microdissection de l'épididyme, aspiration microchirurgicale des spermatozoïdes épидидymaires
TESA (<i>Testicular Sperm Aspiration</i>)	Aspiration percutanée des spermatozoïdes testiculaires sans incision chirurgicale
PESA (<i>Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration</i>)	Aspiration percutanée des spermatozoïdes épидидymaires sans incision chirurgicale
ICSI (<i>Intracytoplasmic Sperm Injection</i>)	Injection intracytoplasmique d'un spermatozoïde unique dans un ovocyte sous contrôle microscopique

Pour conclure, afin de minimiser le risque qu'encourent ces hommes de concevoir un enfant souffrant de cette maladie et dans l'hypothèse où une procédure de PMA serait alors envisagée, il convient de souligner l'importance du diagnostic pré-implantatoire réalisé à la suite d'un conseil génétique qui consiste à sélectionner un embryon non malade à implanter dans l'utérus de la mère via l'analyse des cellules embryonnaires *in vitro* (47).

II.A.3 Chez la femme :

II.A.3.a Retard pubertaire :

Au cours de la seconde moitié du XX^{ème} siècle, les études de cohorte publiées rapportaient un retard de la progression des stades pubertaires chez les jeunes patients, hommes et femmes, souffrant de la mucoviscidose notamment en raison de compétences respiratoires critiques et de malnutrition (48).

Les données publiées au début des années 2000 par Umlawska et al. confirmaient une ménarche retardée de deux ans par rapport à la population générale et l'âge

d'apparition des premières menstruations atteignait 14,65 +/- 1,21 ans dans la population féminine étudiée (49).

Aujourd'hui, l'âge moyen de la ménarche en population générale étant de 12,4 ans (50), on observe une normalisation de la tendance et la majorité des adolescentes vivant avec la mucoviscidose présentent alors un développement pubertaire dans les âges de référence ce qui reste important pour leur croissance, leur santé osseuse ainsi que leur bien-être psychosocial. Toutefois, soulignons que les cas les plus sévères demeurent à risque de retard pubertaire (51).

Pour Goldsweig et al. (2019), l'explication de cette puberté tardive ne serait donc plus associée qu'à l'état nutritionnel des patients puisque la nuance est apportée par le contexte de prise en charge moderne incluant une optimisation nutritionnelle, des traitements spécifiques ainsi qu'un suivi multidisciplinaire. Ainsi, dans un premier temps, il serait nécessaire de reconsidérer les éventuelles causes de chaque retard de puberté car ces derniers ne seraient plus systématiquement attribués à la mucoviscidose mais plutôt à des causes multifactorielles comme la présence d'un diabète lié à la pathologie, d'une maladie hépatique ou de maladies inflammatoires des intestins, par exemple (51).

Plus récemment, l'émergence des modulateurs de CFTR montrent que ces thérapeutiques pourraient contribuer à la normalisation de l'âge du développement pubertaire (52). En effet, une étude américaine de 2024 réalisée avec un échantillon de 9 186 personnes atteintes de la mucoviscidose mentionne un effet mesurable sur la trajectoire de croissance s'élevant à 1,02 cm chez les femmes ayant reçu un modulateur de CFTR au cours de leur enfance. Même si cette donnée ne permet pas, à elle seule, de conclure à une normalisation complète de la puberté, elle constitue néanmoins un indicateur indirect encourageant et souligne la nécessité de futures recherches complémentaires (53).

II.A.3.b Irrégularités menstruelles :

L'oligoménorrhée, définie comme la diminution du volume et de la durée des règles, et l'aménorrhée traduisant l'absence de règles, peuvent être présentes chez les patientes vivant avec la mucoviscidose. Bien qu'elles puissent trouver leurs origines dans des étiologies comme le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) ou le dysfonctionnement thyroïdien, ces irrégularités menstruelles peuvent, dans le contexte de la pathologie, être associées à une suppression hypothalamique

d'étiologie multifactorielle (dénutrition, stress chronique, diabète mal contrôlé...). Physiologiquement, une anomalie de la protéine CFTR au niveau de l'hypothalamus peut perturber la pulsativité de l'hormone de libération des gonadotrophines hypothalamiques (GnRH) ce qui diminue à la fois la fréquence et les concentrations d'impulsions des gonadotrophines LH (hormone lutéinisante) et FSH (hormone folliculostimulante) aboutissant à une anovulation et donc à une irrégularité menstruelle. La prise en charge de cette irrégularité menstruelle s'appuiera par conséquent sur l'étiologie qui aura été mise en évidence en amont pour chaque patiente (54).

II.A.3.c Troubles de la fertilité :

Les femmes en âge de procréer souffrant de la mucoviscidose peuvent présenter des troubles de la fertilité comme l'infertilité et l'hypofertilité pour plusieurs raisons dont les étiologies peuvent être en lien ou non avec la mucoviscidose (54).

En premier lieu, il convient de saisir la nuance à apporter entre ces deux termes scientifiques :

- Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), **l'infertilité** trouve sa définition en l'inaptitude pour un couple de concevoir un enfant après 12 mois de rapports sexuels réguliers non protégés chez les femmes dont l'âge est inférieur à 35 ans ou après 6 mois chez les femmes à partir de 35 ans. Elle définit par conséquent une situation temporelle. Son traitement repose généralement sur le recours aux techniques de PMA (55) (56).
- **L'hypofertilité** quant à elle se caractérise par une diminution notable du potentiel de fertilité sans toutefois l'annuler entièrement. Elle se traduit par une probabilité réduite d'obtenir une grossesse de façon spontanée (57). Tandis que dans les meilleures conditions suite à un rapport, la fécondabilité (probabilité mensuelle de générer une grossesse) avoisine les 25% dans l'espèce humaine, elle reste inférieure à 5% en cas d'hypofertilité (58).

En somme, ces deux notions ne s'opposent pas puisqu'un couple hypofertile peut être considéré comme infertile si la situation temporelle d'absence de conception dépasse les délais fixés par l'OMS.

II.A.3.d Les mécanismes principaux expliquant l'hypofertilité chez la femme souffrant de la mucoviscidose :

Par rapport à la population générale, l'hypofertilité dans le contexte de la mucoviscidose constitue un obstacle majeur pour les femmes désirant concevoir. Dans une étude multinationale, il nous est rapporté que ce taux d'hypofertilité est de 35% chez les femmes malades tandis qu'il serait compris entre 5 et 15% dans la population générale (54). Son impact semble être multifactoriel et dans ce sens, diverses étiologies ont été étudiées.

D'une part, outre certaines causes indépendantes de la maladie comme la présence d'une endométriose, d'un déséquilibre hormonal, d'un polype ou d'un fibrome utérin, certains états de santé peuvent causer une suppression sur l'axe hypothalamo-hypophyso-ovarien et induire comme conséquence directe une anovulation, responsable d'une baisse de la fertilité. Il s'agit notamment des carences nutritionnelles liées à la malnutrition ainsi que des atteintes pulmonaires sévères (54). D'autre part, certaines études se sont intéressées à la qualité de la réserve ovarienne des femmes dans la mucoviscidose. L'une d'entre elle, menée par Schram et al en 2015 a révélé que les jeunes femmes souffrantes présenteraient une réserve ovarienne réduite par rapport à leurs pairs saines en raison de taux sériques d'hormone antimüllérienne (AMH) significativement plus faibles (59). Rappelons que l'AMH constitue un marqueur de la réserve ovarienne et ne précise cependant, ni la qualité des follicules, ni la capacité d'une femme en âge de procréer à ovuler normalement (60). Pourtant, une étude plus récente parue en 2023 mettant également en relief les niveaux d'AMH, apporte des résultats qui ne soutiennent pas cette hypothèse puisqu'elle précise que la réserve ovarienne reste dans la majorité des cas maintenue (61). Ce contraste mériterait de plus amples investigations et semble dénoter que l'hypofertilité dans le cadre de la mucoviscidose reflète un phénomène assez complexe.

De surcroît, il est documenté que la protéine CFTR est exprimée au sein de l'appareil reproducteur féminin, du vagin jusqu'aux trompes de Fallope (62). Dans ce sens, plusieurs études ont permis de mettre en exergue une relation entre le dysfonctionnement de cette protéine et l'hypofertilité féminine.

Dans un premier temps, il convient de saisir le rôle de CFTR dans la physiologie de la reproduction.

Ce canal joue un rôle clef dans la régulation de la sécrétion de chlore et de bicarbonates vers la lumière. Plus précisément, les cotransporteurs $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ (NKCC) et $\text{Na}^+\text{-HCO}_3^-$ (NBC) permettent une accumulation d'ions chlorures (Cl^-) et d'ions bicarbonates (HCO_3^-) au sein des cellules sous l'influence de la pompe $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{/ATPase}$ (**Figure 7**). En parallèle, HCO_3^- peut également être produit par l'hydratation du dioxyde de carbone (CO_2) catalysé par l'anhydrase carbonique (CA) dont l'ion hydrogène (H^+) également produit, pourra être pris en charge par l'échangeur $\text{Na}^+\text{/H}^+$ (NHE). Dans cette configuration, les ions chlorures seront sécrétés dans la lumière de l'appareil reproducteur féminin à travers le canal CFTR alors que HCO_3^- pourra l'être de deux façons : soit par le biais du CFTR et/ou par le biais d'un autre échangeur nommé SLC26A6. Les conséquences physiologiques sont alors doubles : d'un côté, l'eau suivra naturellement ces ions vers la lumière dans le but de maintenir un mucus fluide et un environnement hydraté permettant un meilleur déplacement des spermatozoïdes. D'un autre côté, le bicarbonate offrira un rôle essentiel dans la capacitation qui se définit par l'acquisition par un spermatozoïde de son pouvoir fécondant. Il est pertinent de remarquer qu'en conditions normales, un gradient croissant de bicarbonates existe de l'utérus jusqu'à l'oviducte. Ce dernier permet d'optimiser la capacitation, la rencontre avec l'ovocyte et *in fine* le développement précoce de l'embryon (**Figure 7**) (63).

Toutefois, dans le cadre de la mucoviscidose, le CFTR étant déficient, nous observerons alors une réduction de la sécrétion luminale de Cl^- et de HCO_3^- traduisant à la fois une déshydratation du mucus et donc une glaire cervicale plus épaisse et moins perméable aux spermatozoïdes ce qui entravera leur entrée au niveau de l'orifice cervical mais également une altération de la fonction de capacitation des spermatozoïdes pourtant nécessaire à la fécondation (54) (63).

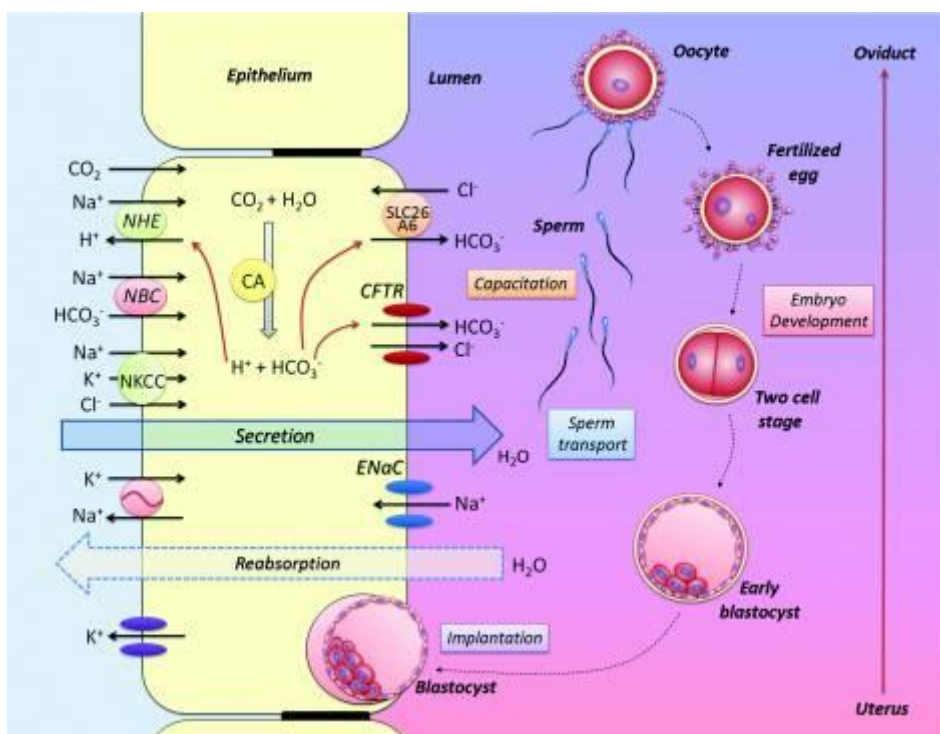


Figure 7 : Rôle du CFTR et implications fonctionnelles dans les évènements reproductifs chez le modèle murin (63)

Dans un second temps, une étude publiée en 2022 utilisant des cellules endocervicales de macaques reprogrammées a démontré à la fois *in vitro* et *in vivo* que l'expression de CFTR, essentielle à la fluidité de la glaire cervicale est régulée de façon cyclique par les hormones stéroïdiennes. En effet, son expression se retrouve augmentée par l'œstradiol dans le col de l'utérus tandis qu'elle se retrouve bloquée *in vivo* par un co-traitement avec de la progestérone. Ainsi, on comprend que selon la phase du cycle menstruel, cette modulation fine permet d'adapter la viscosité du mucus cervical de façon à favoriser la perméabilité de la glaire aux spermatozoïdes au bon moment : elle sera ainsi plus fluide au moment de l'ovulation (64).

En somme, dans le cadre de la mucoviscidose, puisque le CFTR se retrouve dysfonctionnel, cette régulation hormonale ne peut intervenir, ce qui contribue d'une autre façon à l'hypofertilité féminine (64).

II.A.3.e Le recours aux techniques de la PMA :

Face à ce constat et en regard d'un désir grandissant de maternité, les femmes souffrant de la mucoviscidose peuvent avoir recours, si leur état de santé le permet, à des solutions relevant de la PMA pour espérer concevoir un enfant. Ces techniques recensent essentiellement l'insémination artificielle ainsi que la fécondation *in vitro*

(FIV). De plus, bien que les grossesses naturelles ne soient pas impossibles, certains couples peuvent décider de se retourner vers des parcours d'adoption.

Pour clore cette partie comparative entre les sexes, le **tableau 7** offre un regard synthétique entre les altérations pubertaires et reproductives dont les hommes et les femmes touchés par la mucoviscidose peuvent souffrir.

Tableau 7 : Tableau comparatif des altérations pubertaires et reproductives dans la mucoviscidose selon le sexe

	Hommes	Femmes
Retard pubertaire	Tendance à la normalisation	Tendance à la normalisation
Troubles de la fertilité	<ul style="list-style-type: none"> - Sans traitement : stérilité mécanique - Avec le recours à l'assistance médicale spécialisée : hypofertilité 	<ul style="list-style-type: none"> - Sans traitement : hypofertilité - Retour à une fertilité quasiment normale possible selon la prise en charge thérapeutique
Mécanismes imputables	Azoospermie obstructive due à une absence congénitale bilatérale des canaux déférents	<ul style="list-style-type: none"> - Anovulation par carences nutritionnelles et atteintes pulmonaires sévères - Epaissement de la glaire cervicale + absence de la régulation hormonale la fluidifiant par dysfonctionnement du CFTR - Altération de la capacitation des spermatozoïdes par dysfonctionnement du CFTR
Recours à la PMA	Emploi de la technique ICSI après des prélèvements par MESA, TESA ou PESA	Insémination artificielle ou FIV

II.B. Contraception :

Grâce aux différentes avancées scientifiques et notamment thérapeutiques permettant l'amélioration des conditions de vie et de l'espérance de vie des femmes atteintes de mucoviscidose, celles-ci atteignent généralement l'âge adulte. Dans ce sens, un suivi gynécologique annuel est recommandé afin de dépister les cancers féminins ; notamment ceux du sein et de l'utérus mais également afin de prévenir les infections sexuellement transmissibles et d'instaurer une contraception (65).

Cette dernière devant être efficace doit être mise en place chez toutes les jeunes femmes dès lors qu'elles ont une vie sexuelle active dans le but d'éviter une potentielle grossesse non désirée (66) ce qui représente environ le quart des grossesses chez les femmes atteintes de mucoviscidose. Dans cette population, une grossesse pourrait engendrer certains risques importants, c'est pourquoi une contraception est primordiale pour optimiser la santé et appréhender le moment de la grossesse (**Figure 8**) (67).

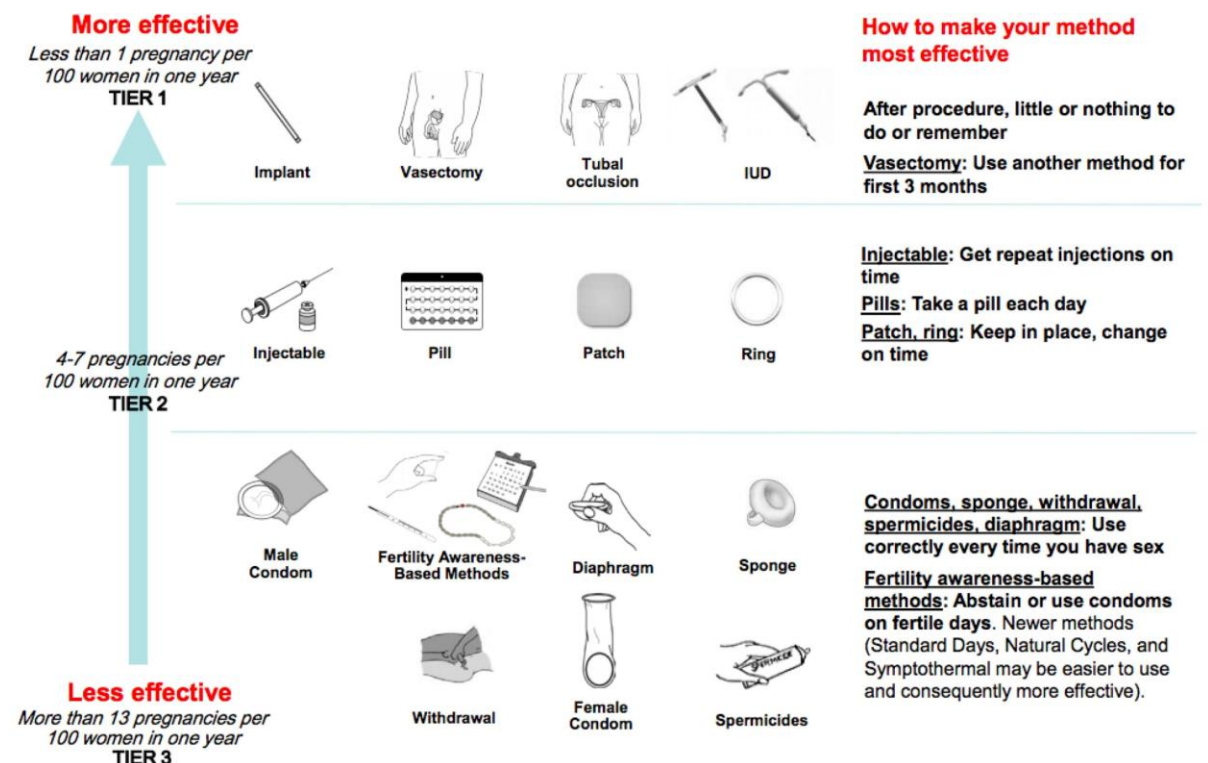


Figure 8 : Efficacité typique des différentes méthodes contraceptives (67)

De manière globale, la mucoviscidose en elle-même n'engendre pas de contre-indications aux différentes méthodes de contraception. En revanche, le choix d'une contraception est motivé par certains facteurs spécifiques et demeure propre à chaque parcours (65).

II.B.1 Les préservatifs :

Pour prévenir les infections sexuellement transmissibles (IST) et leurs conséquences qui pourraient retarder un projet de transplantation ainsi que pour prévenir la transmission du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le préservatif qu'il soit masculin ou féminin reste la meilleure méthode de protection individuelle lorsqu'il est correctement utilisé. Cependant son indice de Pearl qui est l'indice théorique égal au pourcentage de grossesses accidentelles sur un an d'utilisation optimale de la méthode contraceptive (68), lui confère une efficacité contraceptive modérée, soulignant son inconvénient principal. En utilisation courante il est de 15% pour le préservatif masculin contre 2% en utilisation parfaite et de 11% pour le préservatif féminin en utilisation habituelle contre 5% lorsqu'elle est jugée parfaite. Sur ces constatations, l'OMS recommande donc la mise en place d'une double protection pour prévenir tout risque de grossesse non souhaitée (65).

II.B.2 La cape cervicale, le diaphragme et les spermicides :

Leurs indices de Pearl relativement élevés allant de 10 à 25% en utilisation parfaite contre 20 à 40% en emploi habituel auquel s'ajoute l'absence de quelconque effet préventif sur la transmission des IST font de ces méthodes barrières des outils contraceptifs rarement utilisés en première intention chez les jeunes femmes (65).

II.B.3 Contraception hormonale par voie orale :

La contraception hormonale par voie orale est dans la population féminine française en âge de procréer le moyen de contraception le plus fréquemment utilisé. Selon une étude de cohorte de femmes françaises adultes atteintes de mucoviscidose, sa fréquence d'emploi est estimée à 65% (69).

II.B.3.a Contraception orale oestroprogestative :

Les contraceptifs oestroprogestatifs (CEP) sont utilisables chez la plupart des patientes atteintes de mucoviscidose en l'absence de contre-indications particulières. Chez les patientes diabétiques, les CEP ne sont pas nécessairement contre-indiqués. Cependant dans certaines situations et selon la sévérité du diabète et de ses complications (65), ils seront classés en catégorie 3 ou en catégorie 4 par l'OMS relevant respectivement des "situations où les risques théoriques ou avérés l'emportent sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode ; l'emploi de la méthode n'est en règle générale pas recommandé, à moins que des méthodes plus indiquées ne soient pas disponibles ou acceptables" et " situation où l'emploi de la méthode expose à un risque pour la santé inacceptable : méthode proscrite".

Chez les patientes portant un Port-a-Cath (PAC), la prise de CEP est possible s'il n'y a aucun antécédent thromboembolique. Ce moyen de contraception sera contre-indiqué, le cas échéant.

Chez les patientes transplantées, il n'existe pas de contre-indication aux CEP, en l'absence de complication.

L'indice de Pearl évalué à 0,3% en utilisation parfaite contre 8% en emploi habituel démontre une bonne efficacité contraceptive (65).

II.B.3.b Contraception orale microprogestative et implant à l'étonogestrel :

La contraception orale microprogestative présente un indice de Pearl identique aux CEP, tandis que celui de l'implant contraceptif est nettement plus faible et est évalué aux alentours de 0,05% lui conférant une meilleure efficacité contraceptive.

II.B.3.c Interactions médicamenteuses :

Lorsqu'une contraception est mise en place, il convient d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses qui pourrait malmener l'efficacité contraceptive.

Ainsi, le seul antibiotique interagissant avec la contraception hormonale en diminuant son efficacité est la rifampicine ; un puissant inducteur enzymatique, bien qu'il ne soit pas couramment employé dans le cadre de la mucoviscidose. Les autres antibiotiques ne posent généralement pas de conflits (67).

Parmi les thérapies innovantes, l'éléxacaftor, le tézacaftor ainsi que l'ivacaftor ne présentent pas d'interactions avec la contraception hormonale contrairement au

lumacaftor qui, comme la rifampicine, est un puissant inducteur enzymatique entraînant une diminution de l'efficacité contraceptive hormonale (67). En revanche, une étude datant de 2018 apporte une nuance à ces propos : bien que le lumacaftor soit un puissant inducteur du cytochrome P450 3A4 (CYP450 3A4), les résultats suggèrent que le métabolite M6 de l'ivacaftor puisse également induire ce cytochrome (70).

De ce fait, ces interactions médicamenteuses doivent conduire à l'emploi de méthodes alternatives ou secondaires en matière de contraception (67).

II.B.4 Dispositifs intra-utérins :

Bien qu'une étude datant de 2020 révèle un recours croissant aux dispositifs intra-utérins (DIU), ces dispositifs se placent en pratique après l'emploi des contraceptifs oraux oestroprogestatifs et des préservatifs (67) (71).

Il existe ainsi des DIU en cuivre, sans hormones dont l'indice de Pearl oscille entre 0,6 à 0,8% et des DIU au lévonorgestrel (LNG) qui est un progestatif dont ce même indice est de 0,2% (65).

Dans le cadre de la mucoviscidose, l'emploi d'un DIU est possible même en cas de transplantation, une fois que le risque d'infection génitale haute résidant dans les semaines qui suivent la pose du dispositif est pris en compte. Des prélèvements vaginaux recherchant certaines IST peuvent être proposés conformément aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) afin de réduire ce risque. Cependant, suite à des cas d'échec contraceptif chez des patientes transplantées rénales ayant un DIU en cuivre, il s'avère qu'un DIU au LNG serait préféré chez les femmes transplantées (65).

Un traitement correcteur associant l'ivacaftor au lumacaftor n'impacte pas l'efficacité d'un DIU en cuivre. En revanche, bien que l'efficacité du DIU au LNG ne semble pas être modifiée par les inducteurs enzymatiques grâce à son action locale, le laboratoire Vertex ayant commercialisé Orkambi®, Kalydeco®, Symkevi® et Kaftrio® déconseille l'utilisation de ce DIU en cas de traitement par l'association ivacaftor/lumacaftor (65).

II.B.5 Contraception d'urgence :

La contraception d'urgence regroupe un panel de trois méthodes que sont : la pose d'un DIU en cuivre, un macroprogestatif contenant du lévonorgestrel et un modulateur sélectif du récepteur de la progestérone contenant de l'acétate d'ulipristal. Cependant, dans le cadre de la mucoviscidose et particulièrement si la patiente est traitée par l'association ivacaftor/lumacaftor, l'efficacité des contraceptifs d'urgence à base d'hormones risque d'être diminuée en raison de l'induction enzymatique opérée par le lumacaftor (72). Dans ce contexte, un recours au DIU en cuivre pourra être envisagé (65).

Finalement, les patientes souffrant de mucoviscidose peuvent également choisir, comme toutes les autres femmes, de recourir à d'autres méthodes de prévention des grossesses comme la sympto-thermie ou les méthodes de contraception tubaires définitives et ce, indépendamment de leur pathologie (65).

II.C. Le désir de concevoir un enfant :

II.C.1 Comprendre le désir de parentalité chez les patientes souffrant de la mucoviscidose :

II.C.1.a Représentation du projet parental :

Pour les personnes souffrant de maladies génétiques rares comme la mucoviscidose, l'augmentation de l'espérance de vie médiée à de meilleurs soins notamment grâce à l'amélioration de l'arsenal thérapeutique leur permet d'envisager un avenir parental qui était cependant, il y a quelques années, encore irréaliste (73). Ce droit à la parentalité émane d'une quête d'un sentiment de normalité et invite à considérer les personnes vivant avec la mucoviscidose comme des individus à part entière avec leurs souhaits et leurs rêves de devenir, un jour, parents (74).

II.C.1.b Motivations et obstacles psychologiques :

Malgré un désir légitime et parfois viscéral de goûter à la parentalité, quelques freins peuvent toutefois émerger et obscurcir la motivation initiale des patientes à devenir mères.

Ainsi, l'un des points couramment rapportés est l'angoisse d'une éventuelle transmission de la maladie qui viendrait alourdir d'un point de vue psychologique les parents en devenir. En effet, ces derniers reconnaissent à la fois les difficultés du parcours de soins qu'ils ont vécu et mesurent pleinement les peurs et les pensées que leurs propres parents ont pu rencontrer (73).

Dans une autre dimension, les patientes souffrant de la mucoviscidose peuvent exprimer un sentiment de culpabilité à la fois vis-à-vis de la possibilité d'avoir une espérance de vie réduite et de faire subir à leurs enfants le traumatisme d'un décès prématuré mais aussi par rapport au temps passé loin d'eux en raison de leurs soins médicaux (75) (74).

II.C.2 Prise de décision reproductive et soutien médical :

II.C.2.a Enjeux médicaux :

Une étude allemande parue en juillet 2025 a mis en lumière certains témoignages de personnes touchées par la mucoviscidose, sur la thématique du choix de concevoir un enfant, selon qu'elles soient patientes, membres de la famille ou membres du personnel médical. Ces entretiens ont ainsi permis l'émergence de trois enjeux médicaux dont d'une part, les risques encourus par la mère concernant son état de santé au cours de la grossesse, d'autre part les défis liés aux soins d'un enfant souffrant de cette pathologie et en regard de cet enjeu, le dilemme éthique et réaliste auquel sont confrontés les parents d'un potentiel enfant pour lequel ils envisagent la réalisation d'un test génétique (73).

II.C.2.b Accompagnement médical et psychosocial :

Une série d'entretiens menés au Royaume-Uni dont les résultats ont été publiés en 2016 mentionne également le caractère précieux du soutien apporté par l'équipe médicale à leurs patientes. Ce soutien semble conditionner les recours vis-à-vis des éventuels soins liés à leur mucoviscidose. En effet, certaines participantes ont révélé une coupure dans la continuité de leurs soins avec quelques praticiens manquant de soutien à l'égard de leur désir de maternité (75) provoquant des sentiments de colère, de frustration voire de tristesse (74). Par conséquent, il semble essentiel d'offrir à ces femmes des ressources objectives afin de combler un besoin d'informations sur leur

santé reproductive. Ceci leur permettrait de prendre une décision éclairée dans le but de devenir plus autonomes dans leurs parcours de soins et aussi dans l'optique d'avoir de meilleurs rapports avec leurs professionnels de santé. On parlera alors de « prise de décisions partagée » (76) (77).

De plus, en raison des problématiques médicales, psychosociales et éthiques que soulève un parcours de parentalité dans le cadre d'une maladie comme la mucoviscidose, il semble nécessaire de sensibiliser quant au soutien psychosocial du post-partum mais aussi de mettre l'accent sur le conseil génétique pré-conceptionnel (75). C'est ainsi qu'une récente étude rapportant les propos de patients touchés par la mucoviscidose mentionne que l'obtention de résultats génétiques rassurants chez le co-parent permet une avancée plus sereine dans cette quête de parentalité (78).

De même, au sein de ce parcours contemporain, les récits soulèvent que la présence et le soutien du partenaire sont primordiaux afin de ne pas fragiliser le couple et de mener à bien ce projet parental qui les anime. D'autre part, l'encouragement et la présence des cercles familiaux et amicaux demeurent essentiels pour faire face aux bouleversements qu'occasionne la maternité (73) (77).

Pour finir, il est recommandé aux couples concernés de solliciter d'autres parents dans la même situation voire de s'orienter vers des associations de patients afin de bénéficier d'un accompagnement et d'obtenir des informations actualisées. En ce sens, l'association « Vaincre la mucoviscidose » a élaboré un livret de mises en situations invitant les couples et leurs entourages à des réflexions éthiques sur le désir d'enfant (79).

II.C.3 Dimensions éthiques et transformations sociales :

L'avènement des nouveaux traitements modulateurs de CFTR a profondément transformé les trajectoires de vie des individus souffrant de la mucoviscidose d'une part en améliorant leur qualité de vie et d'autre part en prolongeant leur espérance de vie. Ceci a permis l'émergence de projets plus personnels comme le désir de parentalité (80). Désormais, le débat éthique et social semble se déplacer puisqu'il ne s'agit plus de questionner l'aptitude pour une personne souffrant de mucoviscidose de concevoir un enfant, mais plutôt de s'interroger sur le meilleur accompagnement à apporter à ces grossesses, plus fréquentes, qui participent néanmoins au maintien des mutations dans la population.

III. La prise en charge obstétricale dans le contexte de la mucoviscidose :

III.A. Contexte historique :

Historiquement, la première grossesse étudiée chez une femme souffrant de la mucoviscidose date de 1960 et a été publiée par Bernard et Seymour Siegel. L'accouchement en découlant, certes prématuré, a permis la venue au monde d'un enfant vivant. Malheureusement, la mère du nourrisson alors âgée de 20 ans est décédée des suites d'une insuffisance cardio-respiratoire, six semaines après la naissance de son enfant (81).

De nos jours, la survenue d'une grossesse chez une patiente vivant avec la mucoviscidose est une éventualité de plus en plus fréquente. Nous remarquons que depuis le début du XXI^e siècle, l'incidence des nouvelles grossesses, multipliée par quatre en presque 20 ans, a connu une évolution croissante. En effet, au cours de l'année 2022, le registre français de la mucoviscidose révèle que parmi les 128 débuts de grossesse recensés, 88 ont abouti à la naissance d'un enfant, ce qui semble s'expliquer tantôt par de meilleurs soins, mais aussi grâce à une meilleure prise en charge de la fertilité et à un meilleur suivi au cours de ces grossesses (15) (82).

III.B. État pré-conceptionnel :

III.B.1 Définition :

Chaque désir de maternité devrait être accompagné d'une période pré-conceptionnelle qui représente une étape déterminante pour les femmes souffrant de mucoviscidose. Il s'agit d'un stade au cours duquel une évaluation multidisciplinaire réalisée par un gynécologue obstétricien en collaboration avec l'équipe de soins du CRCM sera sollicitée dans le but d'offrir à ces femmes une information éclairée pour programmer au mieux leurs grossesses après, entre autres, un conseil génétique et une optimisation de leurs états nutritionnels et respiratoires. Finalement, au décours de cette période, elles pourront optimiser leurs chances de conception et réduire les risques materno-fœtaux associés (82).

III.B.2 Éducation thérapeutique pré-conceptionnelle :

III.B.2.a Prévoir la parentalité :

Les récentes avancées thérapeutiques dans le cadre de la mucoviscidose avec en partie l'émergence des modulateurs de CFTR accroissent la survenue des grossesses et en ce sens, il devient nécessaire d'entreprendre des discussions avec les femmes en âge de procréer, y compris les adolescentes, avant même qu'elles n'éprouvent un désir de maternité (83). Ces temps d'échanges profiteront aux équipes de soins pour introduire l'étendue des moyens de contraception qui aideront à anticiper toute grossesse non planifiée (84).

Dans un second temps, si l'envie de concevoir se fait ressentir, les différents professionnels de santé pourront, au cours de ces entretiens, exposer toutes les options de parentalité aux couples désirant concevoir et qui n'y arrivent, cependant, naturellement pas. Ces options regroupent le recours à la PMA avec les techniques d'insémination artificielle et de FIV mais aussi la considération de l'adoption notamment si l'état de santé de la femme, en lien avec sa pathologie, n'est pas propice à une grossesse (85).

III.B.2.b Informar la patiente des complications possibles :

De ce fait, lorsque l'éventualité d'une grossesse est suggérée, l'équipe pluridisciplinaire informe la patiente de son état de santé actuel et de l'évolution prévisible de sa maladie si une grossesse survenait ainsi que des différentes options thérapeutiques à envisager. Un point d'attention sera établi concernant l'effet de la grossesse sur la mucoviscidose et inversement (66).

En effet, certaines complications pourraient survenir comme un retard de croissance *in-utero*, l'apparition d'une décompensation respiratoire, la survenue d'un diabète gestationnel ou l'aggravation d'un diabète lié à la mucoviscidose menant à une anomalie fœtale, un accouchement prématuré ou encore à une prééclampsie. De cette manière, la santé générale des patientes désirant concevoir un enfant devra être optimisée, incluant entre autres la fonction pulmonaire, l'état nutritif, et l'arsenal thérapeutique employé (54).

III.B.2.c Aborder le risque génétique :

Dans l'optique d'apporter des réponses aux couples envisageant une parentalité sur le risque de donner naissance à un enfant lui-même atteint de la mucoviscidose, une consultation de conseil génétique doit leur être proposée (82).

Dans un premier temps, il convient de déterminer le génotype de la mucoviscidose de la mère, s'il est encore inconnu, puis de tester son partenaire. Cette étude déterminera si le futur enfant sera, *a minima*, porteur sain de la mucoviscidose ou s'il risque, lui aussi, d'être atteint de cette maladie, dans l'hypothèse où le père serait lui-même porteur sain. Ainsi, dans la première situation, les investigations cesseront puisqu'aucune anomalie génétique en faveur de la mucoviscidose n'aura été retrouvée chez le partenaire. En revanche, si le partenaire est porteur sain ou si une grossesse est survenue avant de déterminer le statut du père, un diagnostic prénatal pourra être effectué, de préférence lors du premier trimestre de grossesse. Ce test repose sur une analyse génétique d'un échantillon de villosités chorales (86).

D'autre part, si au cours de cette quête de parentalité une FIV a lieu, elle permettra alors la mise en place d'un test génétique préimplantatoire (PGT) après la fécondation d'un ovule en laboratoire. Le PGT consiste en une analyse génétique embryonnaire à la recherche d'anomalies génétiques et/ou chromosomiques avant son transfert dans l'utérus (87).

III.B.2.d Vérifier le statut vaccinal :

Au cours des différentes étapes informatives pré-conceptionnelles, il serait opportun de veiller au statut vaccinal notamment contre le pneumocoque tout en émettant une attention particulière aux vaccinations contre la coqueluche et la grippe, vivement recommandées pour la femme enceinte et son entourage, lorsque la période y est propice (82).

III.B.2.e Observance thérapeutique et suivi régulier :

Malgré les bouleversements physiques, émotionnels et la charge de travail que peuvent occasionner l'arrivée d'un enfant, les femmes seront encouragées à veiller à l'observance de leurs traitements tout autant qu'avant leurs grossesses et les équipes de soins leur rappelleront la nécessité d'un suivi régulier dans le cadre de leur pathologie (86).

III.B.3 Bilans à entreprendre et évaluation du pronostic maternel :

Dans l'idéal, tout projet de grossesse devrait être envisagé sur une période de stabilité clinique respiratoire et nutritionnelle se prolongeant sur plusieurs mois (82). Outre l'étude de l'état de fertilité et le conseil génétique, plusieurs bilans pré-conceptionnels sont donc à entreprendre afin d'apprécier l'issue probable d'une grossesse. Ils regroupent les paramètres respiratoires, nutritionnels, métaboliques, cardio-pulmonaires et infectieux (85).

III.B.3.a Bilans respiratoire et infectieux :

Sur le plan respiratoire, l'évolution du volume expiratoire maximal en 1 seconde (VEMS) sur l'année précédente pourra être évaluée afin de déterminer le degré d'insuffisance respiratoire et sa stabilité dans le temps. Bien que le VEMS demeure le critère principal pour statuer de l'état respiratoire, d'autres méthodes comme la mesure de la saturation percutanée en oxygène et la réalisation de gaz du sang artériel seront aussi à prendre en considération (82).

D'un autre côté, la recherche bactérienne et mycologique au cours d'un examen cyto bactériologique des crachats et la fréquence des cures d'antibiotiques apporteront un regard plus précis sur ce bilan respiratoire (82).

Pour finir, en pratique, il n'existe actuellement pas de seuil limite officiel de VEMS contre-indiquant une grossesse bien que des études relatent que les risques materno-fœtaux sont plus conséquents chez les patientes dont la fonction pulmonaire s'est dégradée avant la grossesse. Toutefois, des cas de grossesses sans complications notables ont été recensées chez des femmes dont le VEMS était inférieur à 40% (84).

Concernant le risque infectieux, il est rapporté que l'état de santé des femmes enceintes colonisées par des bactéries issues du groupe *Burkholderia cepacia complex* pourrait se détériorer rapidement par une atteinte directe de la fonction pulmonaire. Ceci souligne donc la nécessité de réaliser un bilan infectieux en amont d'une grossesse afin d'avertir les femmes sur le scénario à haut risque encouru (85).

D'autre part, le *Journal of Cystic Fibrosis* rapporte, dans un article paru en 2022, que même s'il s'agit d'une complication rare de la mucoviscidose, l'hypertension pulmonaire constitue une contre-indication absolue à la grossesse en raison de rapports défavorables sur le pronostic maternel et néonatal (85).

En somme, pour que l'équipe de soins puisse conseiller la mise en route d'une grossesse, une vue d'ensemble sur d'autres éléments cliniques que la capacité respiratoire sera à prendre en considération. Cela rassemble la stabilité clinique, l'état nutritionnel, l'existence d'un diabète, l'antibio-dépendance voire l'adhésion aux soins (82).

III.B.3.b Bilans nutritionnels et métaboliques :

Au regard de l'aspect respiratoire, l'équilibre de l'IMC dans le temps ainsi que l'existence d'une insuffisance pancréatique exocrine et d'un diabète seront à déterminer en amont d'une grossesse.

Sachant que l'objectif de prise de poids au cours de la grossesse pour une femme souffrant de mucoviscidose est d'atteindre un gain d'au moins 11 kg, Geake et al considère que l'IMC cible pré-conceptionnel devrait être de 22 kg/m² et qu'au contraire, s'il est inférieur à 18 kg/m², une grossesse devrait être abordée avec prudence (88) puisqu'un faible IMC pré-conceptionnel serait à risque plus élevé d'induire la naissance de bébés de faibles poids (86).

Par ailleurs, une insuffisance pancréatique exocrine, diagnostiquée par la mesure de l'élastase fécale, pourrait occasionner une malabsorption des vitamines liposolubles A, D, E et K ce qui nécessiterait alors une supplémentation. Toutefois, une vigilance particulière sera requise concernant la vitamine A dont un apport journalier excessif supérieur à 10 000 UI (Unité Internationale) augmente l'incidence de malformations congénitales (86).

En outre, au même titre que dans la population générale, une supplémentation quotidienne en acide folique à hauteur de 400 µg au cours de la période pré-conceptionnelle et du premier trimestre de grossesse sera envisagée afin de prévenir les anomalies de fermeture du tube neural qui pourraient provoquer une *spina bifida* (86).

Pour finir, au cours de ce bilan pré-conceptionnel, l'évaluation de santé reposera aussi sur l'identification d'un potentiel diabète.

En effet, en cas de diabète préexistant lié à la mucoviscidose, l'objectif concernant l'hémoglobine glyquée sera fixé à un seuil inférieur à 7% et la recherche de complications micro et macroangiopathiques pourra alors être établie en amont de toute grossesse (82).

Pour clore cette étude relative à l'état pré-conceptionnel, bien que dans l'absolu, une grossesse ne soit pas contre-indiquée dans le contexte de la mucoviscidose, certaines situations mèneront les équipes soignantes à déconseiller sa survenue notamment lorsque le pronostic maternel présente un risque accru.

Par conséquent, ces facteurs pronostiques de mauvaise issue recensent une insuffisance respiratoire sévère avec un VEMS inférieur à 40%, un IMC inférieur à 18 kg/m² traduisant une mauvaise nutrition, un diabète mal contrôlé, une hypertension artérielle pulmonaire ainsi qu'une infection par *Burkholderia cepacia complex* (54).

Au contraire, un meilleur pronostic sera obtenu avec un VEMS supérieur à l'intervalle [50-60] % (82), un IMC supérieur à 22 kg/m² (85) ainsi que par l'absence des paramètres métaboliques, cardio-pulmonaires et infectieux précédemment énoncés.

III.C. Déroulement de la grossesse :

III.C.1 Prise en charge multidisciplinaire :

Le suivi d'une grossesse chez une femme souffrant de mucoviscidose est organisé au sein d'un parcours multidisciplinaire coordonné par l'équipe soignante du CRCM en charge de la patiente, travaillant en coopération avec l'équipe obstétricale. Cette approche interconnectée, représentée par la **figure 9** (87), tend à assurer une double surveillance entre la mère et son fœtus (66) (87).



Figure 9 : Approche multidisciplinaire et interconnectée pour les soins d'une femme enceinte atteinte de mucoviscidose (87)

III.C.2 Modalités de suivi obstétrical :

III.C.2.a Suivi obstétrical standard :

Chez les femmes présentant un état gravidique qualifié de « bas risque », les recommandations en vigueur sont établies afin de garantir un suivi obstétrical complet dont la surveillance est essentiellement dirigée sur le dépistage des complications obstétricales usuelles comme la survenue d'une hypertension artérielle, d'un diabète gestationnel ou d'un retard de croissance fœtal.

Ainsi, la HAS a mis à jour en 2016 les recommandations professionnelles quant au suivi des femmes enceintes (89) qui ont permis à l'Assurance Maladie d'établir un calendrier du suivi médical pendant la grossesse, à retrouver en annexe (**Annexe 4**) (90).

Par conséquent, la surveillance médicale standard s'appuie sur **7 consultations prénatales** dont la première, programmée avant la fin du 3^{ème} mois, a pour but d'établir le diagnostic et de dater la grossesse, dépister un éventuel risque de trisomie 21 et établir un programme de suivi pour les mois à venir. À l'issue de cet examen, un bilan

urinaire sera prescrit ainsi qu'une sérologie visant à déterminer le groupe sanguin et le rhésus maternel, l'immunisation contre certaines maladies infectieuses (rubéole, toxoplasmose, syphilis, hépatite B, VIH) et potentiellement l'existence d'une anémie. Ensuite, les autres consultations prénatales seront réalisées mensuellement jusqu'au 9^{ème} mois de grossesse. Les professionnels de santé profiteront de ces instants pour réaliser des examens cliniques maternels et fœtaux (poids, tension artérielle, hauteur utérine, bruits du cœur et mouvements fœtaux...) ainsi que des bilans urinaires et sérologiques complémentaires. De même, la recherche d'un diabète gestationnel sera établie par la mise en place d'une bandelette urinaire, couplée au dosage sanguin du glucose et à une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) en cas de glycosurie (91).

Parmi les **3 échographies recommandées**, la première sera réalisée au moment de la première consultation prénatale tandis que les deux autres le seront aux 5^{ème} et 8^{ème} mois de grossesse.

Parallèlement, **7 séances de préparation à la naissance et à la parentalité** seront introduites ainsi qu'un **entretien prénatal précoce** proposé au 4^{ème} mois.

Un **bilan prénatal de prévention** mené par une sage-femme pourra également voir le jour avant le 6^{ème} mois de grossesse dont le but est d'identifier les habitudes de vie, faire le point sur les vaccinations et proposer la réalisation de **l'examen bucco-dentaire** par un dentiste.

Pour finir, qu'une péridurale soit souhaitée ou non dans le projet de naissance parental, une **consultation avec l'anesthésiste** au 8^{ème} mois de grossesse permettra de faire le point sur l'état de santé, les allergies et les traitements médicaux pris par la future mère (89) (90).

III.C.2.b Particularités du suivi obstétrical dans le cadre de la mucoviscidose :

Chez les patientes atteintes de mucoviscidose, bien que les fondements de ce suivi standard soient conservés, ce dernier demeure multidisciplinaire et significativement intensifié.

En raison du caractère imprévisible de la grossesse sur une personne, Geake et al soulignent que dans le contexte de la mucoviscidose, chaque grossesse devrait être prise en charge comme un risque potentiellement élevé pour la mère et le fœtus (88).

Ainsi, ces femmes enceintes méritent une surveillance renforcée regroupant notamment, au cours de chaque visite, une prise en charge des arcs relatifs aux poumons et à la nutrition avec un examen physique, un examen de la fonction pulmonaire, une mesure de la saturation en oxygène, la mise en culture des expectorations, une surveillance du poids, un bilan vitaminique et des enzymes pancréatiques ainsi qu'une prise en charge de potentiels troubles gastro-intestinaux (reflux gastro-œsophagien, constipation) (86).

Concernant la fréquence de ces entretiens, plusieurs auteurs statuent sur une **prise en charge multidisciplinaire mensuelle** au cours des deux premiers trimestres de grossesse **puis toutes les deux semaines** ou plus fréquemment au cours du dernier trimestre, si l'état de santé le nécessite (84) (86) (88).

Finalement, vis-à-vis du risque majoré de développer un diabète gestationnel par rapport aux autres femmes enceintes, il est prévu, par le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose de 2017 une recherche mensuelle de celui-ci par la réalisation d'une mesure de glycémie postprandiale à laquelle l'HGPO habituellement réalisée entre la 24^{ème} et la 28^{ème} semaine d'aménorrhée reste maintenue selon le protocole en vigueur (66).

III.D. Complications maternelles et fœtales :

III.D.1 Impact de la grossesse sur les fonctions respiratoires et métaboliques maternelles :

III.D.1.a Versant respiratoire :

Au cours des explorations fonctionnelles respiratoires, la mesure du VEMS permet de caractériser le niveau d'insuffisance respiratoire. On la qualifie comme « absente » lorsque le VEMS est supérieur à 80%, « minime » s'il est compris entre 60 et 79%, « modérée » entre 40 et 59% puis sévère s'il est inférieur à 40%. En parallèle, la mesure de la saturation percutanée en oxygène et les gaz de sang artériel conduisent également à préciser ce statut respiratoire (82).

En somme, il paraît essentiel d'évaluer le VEMS d'une femme souffrant de mucoviscidose désirant concevoir un enfant puisqu'il constituerait un élément prédictif sur l'issue d'une grossesse, en particulier sur la morbi-mortalité maternelle et fœtale.

S'il est supérieur à 50-60%, un meilleur pronostic semble être alors attendu tandis qu'une atteinte pulmonaire sévère risquerait d'augmenter les complications materno-fœtales ; à savoir une prédominance de césariennes ainsi qu'un âge gestationnel et un poids à la naissance plus faibles (86).

Toutefois, plusieurs études témoignent de discordances vis-à-vis de la relation entre la fonction pulmonaire et la survenue de ces complications. L'une d'entre elles, émanant de Cheng et al atteste qu'une grossesse peut avoir un dénouement favorable malgré un VEMS inférieur à 50% (92) tandis qu'une étude française menée par Reynaud et al, centrée sur 149 grossesses montre qu'un VEMS inférieur ou égal à 50% influe d'une part sur le type d'accouchement en majorant le taux de césariennes et d'autre part sur une plus faible croissance fœtale avec la naissance de nouveau-nés de poids médian plus faible (93).

Par ailleurs, bien que durant la grossesse, le VEMS diminue de 3 à 13%, les femmes souffrant de mucoviscidose tendent à retrouver un VEMS de valeur similaire à leur état pré-gravidique au cours des mois suivant leur accouchement. Malgré l'existence de variations individuelles, par rapport aux femmes nulligestes, les femmes ayant déjà enfanté ne semblent pas souffrir de détérioration au long cours de leur statut respiratoire (82).

III.D.1.b Diabète pré-gestationnel et diabète gestationnel :

Le diabète, qu'il soit préexistant en lien avec la mucoviscidose ou gestationnel, est très répandu chez les femmes vivant avec la mucoviscidose. En effet, de récentes enquêtes rapportent qu'il affecterait 18 à 62 % des grossesses concernées (94).

Dans la population générale, il est démontré qu'un diabète gestationnel engage plus d'accouchements par césarienne, d'incidence de prééclampsie et d'hypertension gravidique. En cas de diabète survenu en amont d'une grossesse, des complications microvasculaires peuvent apparaître comme la rétinopathie diabétique et la néphropathie diabétique (94).

En revanche, dans la population composant avec la mucoviscidose, les études publiées paraissent discordantes. Par exemple, l'étude française publiée en 2017 par Reynaud et al a mis en évidence que le diabète pré-gestationnel était associé à un risque prépondérant de recours aux césariennes (95) tandis que celle réalisée par Giacobbe et al ne le constate pas (96). Cette étude française a également relaté que le VEMS mesuré avant l'état gravidique était significativement plus faible dans le

groupe de femmes diabétiques et conclue en affirmant que « le diabète avant la grossesse chez les femmes atteintes de mucoviscidose n'est pas associé à un risque accru de détérioration de l'état pulmonaire ou nutritionnel de la mère » (95).

III.D.2 Complications fœtales :

L'existence d'un diabète maternel chez des femmes souffrant de mucoviscidose peut mener, dans certains cas, à des complications fœtales. Une distinction est alors faite entre l'apparition d'un diabète gestationnel et l'existence d'un diabète pré gestationnel. Dans le premier cas, le fœtus paraît exposé à un risque conséquent de macrosomie, de dystocie de l'épaule à la naissance, d'hypoglycémie, de détresse respiratoire, d'hyperbilirubinémie et d'accouchement prématuré (94). L'ampleur de ces risques semblent être corrélée au degré d'hyperglycémie maternelle, comme le mentionne l'étude HAPO (*Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes*) (97).

Dans le second cas, les risques fœtaux paraissent majorés en raison de l'hyperglycémie présente tout au long de la grossesse, y compris lors de l'organogenèse. Plusieurs analyses ont démontré un risque plus important de malformations fœtales principalement caractérisées par des anomalies cardiaques et du tube neural (94).

Outre les séquelles relatives au diabète maternel, la prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) se profilerait comme la principale complication de ces grossesses notamment en raison d'un déclin respiratoire maternel (82).

En réalité, selon Jelin et al, ce risque serait même deux fois plus conséquent qu'en population générale. De même, cette étude souligne qu'il n'existe pas de différence notable en termes de taux de retard de croissance intra-utérin en comparaison avec la population générale (98).

Ainsi, la prématurité expliquerait le faible poids de naissance des nouveau-nés de femmes atteintes de mucoviscidose (82).

Pour finir, même si peu d'études évaluent actuellement la prépondérance de pathologies gravidiques comme la prééclampsie ou l'hémorragie du post-partum, les issues maternelles et fœtales au cours de ces grossesses se sont améliorées et les nouveau-nés demeurent globalement en bonne santé bien que le risque de prématurité voire de césarienne persiste encore (54).

III.E. Modalités obstétricales :

III.E.1 Voies d'accouchement :

Lorsque les femmes atteintes de mucoviscidose sont en fin de grossesse, des rendez-vous médicaux plus fréquents leur sont proposés afin d'évaluer leurs statuts respiratoires et d'explorer d'éventuelles comorbidités associées qui pourraient conditionner le recours aux techniques de déclenchement ou de naissances par césarienne.

Parmi les études à ce sujet, près des deux tiers des naissances se font par voie basse (35), qui reste une voie envisageable et privilégiée si la fonction respiratoire maternelle est préservée et si la patiente présente un état clinique favorable (54).

Comme l'indique une étude française de Girault et al, un déclenchement peut être envisagé en cas de diabète ou d'exacerbation pulmonaire (99).

Les césariennes quant à elles se manifestent principalement au cours des indications obstétricales habituelles (souffrance fœtale, anomalies de présentation...) (85) mais leur incidence semble être plus élevée chez les patientes dont la fonction pulmonaire rendrait un accouchement par voie basse plus compliqué en particulier si un épuisement maternel au cours de la phase de travail ou une détérioration de l'état respiratoire survenaient (99) (82).

Enfin, le recours à l'extraction instrumentale semble être prépondérant chez les femmes souffrant de mucoviscidose par rapport à la population générale (82). C'est d'ailleurs ce que souligne l'étude de Girault et al datant de 2017 relatant un emploi d'instruments à hauteur de 27,3% dans la population étudiée contre 6,1% en population générale. En réalité, la fatigue maternelle et la primiparité pourraient expliquer cette différence significative (99).

IV. La place des médicaments à travers la grossesse et l'allaitement :

Les stratégies thérapeutiques relatives à la mucoviscidose dont les progrès au fil des années permettent de meilleurs soins corrélés à une meilleure qualité de vie offrent des possibilités de grossesses et d'allaitement au sein de la population féminine concernée.

Depuis l'avènement dernier des modulateurs de CFTR, plusieurs grossesses ont été recensées et des interrogations relatives aux conséquences des expositions des enfants à ces traitements, à la fois *in-utero* mais aussi via l'allaitement ont été émises.

IV.A. Grossesse :

IV.A.1 Avant l'ère des modulateurs de CFTR :

Autrefois, avant l'apparition des modulateurs de CFTR dans le paysage thérapeutique des patients, les grossesses chez les femmes souffrant de mucoviscidose demeuraient relativement rares et étaient considérées à hauts risques. De plus, les thérapies, fréquemment complexes et qualifiées de conventionnelles reposaient sur plusieurs stratégies dans l'optique de gérer les symptômes respiratoires, prévenir les exacerbations pulmonaires et soutenir l'état nutritionnel (35).

Ainsi, sur le plan respiratoire, les traitements symptomatiques s'appuyaient sur des séances de kinésithérapie où la réalisation de techniques de désobstruction des sécrétions bronchiques soulageaient les patients. Un recours à des mucolytiques inhalés comme la RhDNase ou des solutions salines hypertoniques ; un emploi d'antibiotiques inhalés comme la tobramycine, la colistine ou encore l'aztréonam, voire d'antibiotiques oraux tels que les fluoroquinolones et les céphalosporines pour lutter contre les infections aiguës étaient fréquemment prescrits (36) (100).

Concernant le versant nutritionnel, des enzymes pancréatiques ainsi qu'une supplémentation en vitamines liposolubles (A, D, E, K) en cas d'insuffisance pancréatique exocrine pouvaient être instaurées en complément de recommandations nutritionnelles spécifiques de sorte à introduire un apport énergétique conséquent (36) (100).

Au cours d'une période aussi délicate que la grossesse, il est important de prendre en considération la balance bénéfice/risque entre les avantages d'un maintien des thérapies pour la mère et les risques liés à leurs arrêts ainsi que les probables complications fœtales (35).

Le **tableau 8** ci-dessous, émanant de la revue de Montemayor et al en 2022 détaille les traitements d'entretien les plus couramment prescrits au cours de la grossesse et de l'allaitement dans le contexte de la mucoviscidose (101).

Tableau 8 : Traitements d'entretien de la mucoviscidose utilisés pendant la grossesse et l'allaitement (101)

Médicament	Voie d'administration	Observations/considérations	Utilisation pendant la grossesse	Utilisation en lactation
Mucolytiques				
Dornase alfa	Inhalé	Peu ou pas d'absorption systémique	Oui	Oui
Solution saline hypertonique	Inhalé	Peu ou pas d'absorption systémique	Oui	Oui
Antibiotiques inhalés				
Tobramycine	Inhalé	Peu ou pas d'absorption systémique	Oui	Oui
Aztreonam	Inhalé	Peu ou pas d'absorption systémique	Oui	Oui
Lévofloxacine	Inhalé	Peu ou pas d'absorption systémique	Oui	Oui
Colistiméthate	Inhalé	Peu ou pas d'absorption systémique	Oui	Oui
Antibiotique macrolide				
Azithromycine	Oral	Les données ont montré qu'il n'y avait aucun risque ou qu'il y avait un risque faible pour le fœtus et/ou le nourrisson	Oui	Oui
Compléments nutritionnels et digestifs				
Vitamines liposolubles (A, D, E, K)	Oral	Des doses de > 25 000 UI par jour de vitamine A peuvent être potentiellement tératogènes	Oui	Oui
Enzymes pancréatiques	Oral	Compatible avec la grossesse et l'allaitement	Oui	Oui
Modulateurs CFTR				
Livacaftor	Oral	Bien toléré dans les séries de cas	Probablement sûr	Possiblement sûr [#]
Lumacaftor/ivacaftor	Oral	Bien toléré dans les séries de cas	Probablement sûr	Possiblement sûr [#]
Tezacaftor/ivacaftor	Oral	Bien toléré dans les séries de cas	Probablement sûr	Possiblement sûr [#]
Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor	Oral	Bien toléré dans les séries de cas	Probablement sûr	Possiblement sûr [#]

Il révèle que la majorité des thérapeutiques peuvent être utilisées pendant la grossesse.

D'une part, les deux mucolytiques les plus fréquemment utilisés ne semblent pas montrer de risques pour le fœtus en raison d'une absence ou d'une faible absorption systémique, ce qui autorise leur utilisation à n'importe quel stade de la grossesse (101) (102).

D'autre part, les antibiotiques par voie inhalée (tobramycine, aztréonam, lévofloxacine, colistine) dont l'absorption systémique paraît minimale peuvent être employés si la

situation le nécessite, dans le but de garantir la santé maternelle (101) (103) (104) (105). Soulignons toutefois que la lévofloxacine par voie inhalée n'est pas commercialisée en France bien qu'elle possède une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) (106).

Aussi, concernant les antibiotiques par voie orale, l'azithromycine semble être sans danger puisqu'à ce jour et compte tenu des nombreuses données publiées chez les femmes enceintes exposées au cours de leurs grossesses, aucun effet malformatif n'est dénoté. De surcroît, le passage placentaire de ce macrolide représenterait, selon les études, 10% sur sang de cordon et sur cotylédon humain (107).

En revanche, concernant les antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, la ciprofloxacine sera privilégiée car il s'agit de la molécule la mieux connue au sein de cette famille, au cours de la grossesse. Cependant, pour les autres molécules, il conviendrait de prendre en considération la balance bénéfique/risque individuelle (108). D'autres antibiotiques restent à éviter au cours de la grossesse comme le cotrimoxazole (association de triméthoprimé et de sulfaméthoxazole) en particulier au cours des dix premières semaines d'aménorrhée à cause des risques malformatifs de fermeture du tube neural et de cardiopathies congénitales encourues (109).

Pour finir, la supplémentation en enzymes pancréatiques et en vitamines liposolubles est autorisée durant la grossesse. Néanmoins, il convient d'apporter une précision quant aux doses journalières autorisées de vitamine A car si l'étude de Montemayor et al suggère de ne pas dépasser 25 000 UI par jour afin d'éviter tout risque de tératogénéité (101), l'OMS statue sur une limite de 10 000 UI par jour et de 25 000 UI par semaine au maximum (110).

IV.A.2 A l'ère des modulateurs de CFTR :

Les modèles animaux permettent l'acquisition de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques utiles concernant les modulateurs de CFTR qui regroupent notamment l'association ETI. Il convient de souligner que les études précliniques ne dénotent pas d'effets tératogènes dans les populations animales étudiées (rats et lapins) bien que des cas de cataractes chez des rats juvéniles aient été signalés lorsque des doses d'ivacaftor comprises entre 0,1 à 0,8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme étaient employées. Ces travaux précliniques démontrent aussi une accumulation de ces molécules dans le foie, les

poumons, les intestins, les muscles, le cortex cérébral et le tronc cérébral des foetus de rates gravides. (111).

Actuellement, une étude observationnelle nommée *MAYFLOWERS* se concrétise aux Etats-Unis et a pour principaux objectifs d'évaluer l'impact de la grossesse sur la fonction pulmonaire des femmes souffrant de mucoviscidose ainsi que les effets du maintien des modulateurs de CFTR tout en analysant les issues obstétricales et néonatales ainsi que le développement des enfants exposés à la fois *in utero* ou au cours de l'allaitement (112).

Récemment, une étude française qui s'avère la plus importante à ce jour, se montre rassurante quant à la prise en charge des grossesses chez les femmes bénéficiant des modulateurs de CFTR. Elle décrit des cas prospectifs de grossesses exposées aux modulateurs de CFTR en s'appuyant sur les données du Réseau Français des Centres de Pharmacovigilance et du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). Elle a ainsi permis la mise en avant d'absence de surrisque malformatif majeur et d'événements indésirables néonataux. En effet, la prévalence d'anomalies congénitales majeures dans les grossesses exposées paraît compatible aux taux perçus en population générale puisqu'elle s'élève à 3,4% avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,4 et 11,9 contre environ 3%. En raison des résultats obtenus, même si le maintien des modulateurs de CFTR au cours de la grossesse semble justifié afin de garantir une stabilité clinique maternelle, un suivi à plus long terme des nouveau-nés exposés *in utero* devrait être envisagé dans l'optique d'explorer de potentielles manifestations ophtalmologiques, pulmonaires ou neurodéveloppementales (113).

Dans ce sens, certaines recommandations ont été proposées par un groupe de travail de la Société Française de la Mucoviscidose quant au suivi à moyen et long terme de ces enfants. Un bilan de laboratoire précoce regroupant une évaluation de la fonction hépatique, un dosage de la vitamine A et une mesure du taux de prothrombine ainsi qu'un dépistage néonatal de la mucoviscidose et un examen ophtalmologique à trois mois de vie sont ainsi recommandés. À plus long terme, un suivi infantile de la 2^{ème} à la 10^{ème} année de vie semble nécessaire pour évaluer le développement neurologique des enfants exposés *in utero* aux modulateurs de CFTR au cours duquel des

évaluations neurodéveloppementales seront primordiales pour identifier d'éventuels troubles du développement (111).

IV.B. Allaitement :

IV.B.1 Les bienfaits de l'allaitement :

Dans un premier temps, l'allaitement possède de nombreux bienfaits pour le bébé en favorisant sa croissance de manière optimale grâce à la composition du lait maternel qui contient tous les éléments nécessaires à son bon développement (vitamines, sels minéraux, oligo-éléments, sucres, protéines, enzymes, hormones). Par ailleurs, il le protège des maladies infectieuses courantes comme l'otite moyenne ou les infections gastro-intestinales et respiratoires grâce à la transmission des anticorps maternels. Cet « or blanc » facile à digérer, a le potentiel de s'adapter aux besoins des bébés au fil du temps. À plus long terme, il les protégerait même des pathologies chroniques comme l'asthme, le diabète voire dans certains cas, de l'obésité.

De la même façon, il s'avère, qu'outre le fait de créer un lien de complicité favorisant l'attachement avec son enfant, des études scientifiques rapportées par l'OMS ont démontré un intérêt maternel dans le fait d'allaiter. En effet, allaiter pourrait protéger les mères de certaines maladies comme le développement d'un cancer du sein ou de l'ovaire, tout en réduisant le risque de présenter un diabète de type 2 à l'avenir.

Toutefois, pour bénéficier au mieux de ces avantages, l'OMS recommande un allaitement minimal allant jusqu'aux six mois du bébé, même si pour une durée plus courte, l'allaitement demeure bénéfique tant pour la mère que pour son enfant (114) (115).

Dans le contexte de la mucoviscidose, allaiter son bébé reste possible et est même encouragé par les équipes soignantes dans la mesure où les médicaments utilisés sont pris en compte et sont compatibles avec cet allaitement et où une adaptation nutritionnelle maternelle est mise en place.

En effet, l'allaitement engage une augmentation de la dépense énergétique et si dans la population de mères allaitantes ne souffrant pas de mucoviscidose une supplémentation quotidienne de 500 kilocalories est usuellement recommandée, les

besoins caloriques seront plus conséquents chez les mères atteintes de mucoviscidose (101) (116).

IV.B.2 Avant l'ère des modulateurs de CFTR :

De la même façon que pour l'état gravidique, les enzymes pancréatiques, la supplémentation en vitamines liposolubles, les mucolytiques ainsi que la majorité des antibiotiques inhalés (117) (118) (119) sont considérés comme compatibles au cours de l'allaitement.

Vis-à-vis des antibiotiques pris par voie orale (ou injectable), il conviendra de rester vigilant quant à leur emploi car si l'azithromycine (120) et le cotrimoxazole (121) peuvent être envisagés en raison de leurs faibles pourcentages de passage dans le lait maternel (estimés à 4% de la dose pédiatrique pour l'azithromycine et respectivement 2% et 6% de la dose maternelle en sulfaméthoxazole et triméthoprime), d'autres thérapeutiques comme la lévofloxacine méritent plus de précautions. Par conséquent, la ciprofloxacine (122) sera préférée à la lévofloxacine (123) en raison de son plus faible pourcentage d'excrétion dans le lait maternel (3% de la dose pédiatrique en ciprofloxacine contre 5% de la dose maternelle en lévofloxacine).

IV.B.3 À l'ère des modulateurs de CFTR :

Trois cas d'enfants exposés à l'ivacaftor *in utero* ainsi qu'au cours de l'allaitement et ayant développé des cataractes bilatérales de petites tailles, sans pour autant altérer leurs visions, ont été dénombrés (124). Par conséquent, concernant le suivi envisagé par le groupe de travail de la Société Française de la Mucoviscidose, l'examen ophtalmologique à la lampe à fente réalisé dès trois mois de vie permettrait d'identifier d'éventuelles opacités cristallines qui compromettraient un allaitement (111).

De plus, tout en sachant qu'une augmentation des transaminases ainsi qu'une hyperbilirubinémie traduisant des anomalies de la fonction hépatique sont des effets indésirables identifiés des modulateurs de CFTR (125), il est rapporté que certains nouveau-nés exposés à ces traitements au cours de l'allaitement peuvent présenter

des altérations de leurs fonctions hépatiques (126) menant alors à une prise de décisions quant à la poursuite de l'allaitement. Ainsi, ces suggestions de suivi hépatique, à effectuer le plus tôt possible après la naissance, sont répertoriées sous la forme d'un algorithme (**Figure 10**) conditionnant la poursuite ou non de l'allaitement selon les résultats obtenus. Plusieurs cas de figure sont ainsi envisageables et peuvent conditionner des contrôles ultérieurs avec une potentielle réduction voire un arrêt de l'allaitement (111).

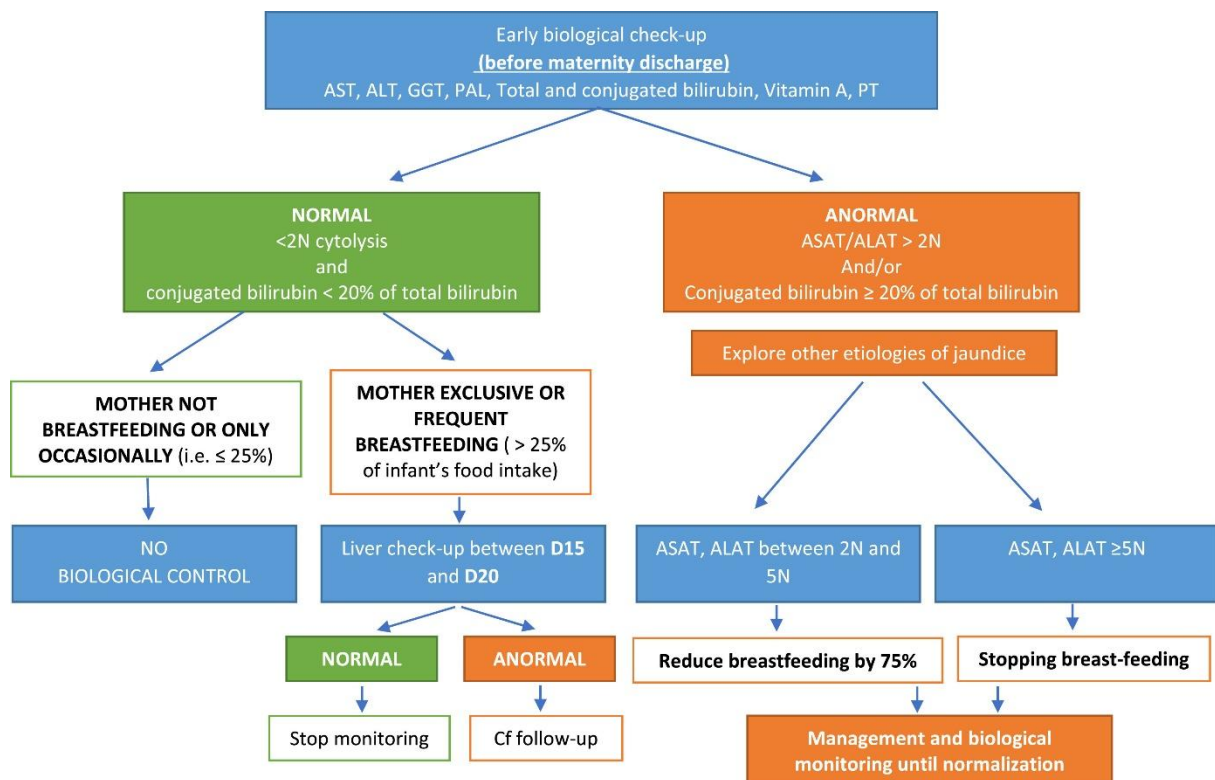


Figure 10 : Algorithme de décision d'allaitement basé sur les résultats initiaux des tests hépatiques chez l'enfant (111)

IV.C. Rôle du pharmacien officinal dans le parcours de soins :

Le pharmacien d'officine a tout intérêt à s'investir et à occuper une position essentielle dans le parcours de soins des patientes souffrant de mucoviscidose. Outre le lien de confiance qu'il établit avec sa patientèle, il s'avère être de bons conseils tant dans la sécurisation, la gestion et l'observance des thérapeutiques que dans la considération du lien social qui le relie à ses patients. En effet, il s'agit d'un professionnel de santé accessible, placé en première ligne pour prévenir les risques

iatrogènes. Son rôle ne se limite plus à la dispensation des médicaments ; il s'est considérablement développé au cours des dernières années, en partie grâce aux nouvelles missions qui lui sont confiées. Ainsi, il peut participer activement à l'éducation thérapeutique des patients en coordination avec les autres professionnels de santé. Il s'engage également dans la surveillance de l'observance et dans la détection des interactions médicamenteuses ; ce rôle étant majoré dans le contexte de la grossesse et de l'allaitement où la sécurité materno-fœtale doit être assurée. Il peut à tout instant évoquer des conseils relatifs à la préconception et à la grossesse, d'un côté, par le biais des entretiens pharmaceutiques pour les femmes enceintes et d'un autre côté, par la supervision du calendrier vaccinal dont il pourra appliquer certaines recommandations en vigueur. Grâce à une communication fondée sur la confiance et opérée avec chacune des patientes, il n'hésitera pas à les orienter vers d'autres professionnels de santé plus qualifiés s'il constate, par exemple, des signaux évocateurs de dépression post-partum.

Pour conclure, de manière générale, le pharmacien d'officine occupe un rôle capital dans le parcours de soins des patients et son implication contribue à sécuriser le parcours thérapeutique des patientes atteintes de mucoviscidose tout en assurant une continuité de soins entre l'hôpital et leurs vies quotidiennes respectives.

V. Témoignages de l'expérience de la grossesse :

Le caractère distinctif de cette thèse réside en l'opportunité que j'ai eue de réaliser des entretiens avec des patientes atteintes de mucoviscidose qui sont parvenues à devenir mères. Le recueil de témoignages retraçant leurs différents parcours a nécessité en amont de la conception, un questionnaire (**Annexe 1**) servant de fil conducteur, afin de garantir une certaine fluidité dans nos échanges ainsi qu'une bonne cohérence à travers les différents récits parvenus.

V.A. Contexte :

Afin de mieux identifier le rôle du pharmacien d'officine dans l'accompagnement des patientes souffrant de mucoviscidose au cours de leurs grossesses et dans l'optique de saisir la place qu'il occupe parmi les autres professionnels de santé dans le parcours de soins de ces femmes, j'ai choisi de réaliser le recueil de témoignages grâce à l'intervention des patientes expertes rencontrées à la faculté de pharmacie de Lille en mars 2024 dans le cadre des enseignements coordonnés de 4ème année.

A la suite d'une première prise de contact, l'une d'entre elles a proposé de relayer ce projet au sein de l'association « Vaincre la mucoviscidose » dans le but de recruter quelques profils pour mener à bien ces entretiens.

Ainsi, après avoir décidé du nombre de témoignages réalisables, nous nous sommes concentrées sur les trois profils suivants avant de trouver les patientes y répondant :

- Femme non greffée enceinte naturellement sous Kaftrio®
- Femme non greffée ayant eu recours à la PMA, sans Kaftrio®
- Femme greffée avec un parcours de PMA

Ces témoignages ont donc été recueillis durant l'hiver 2024-2025 avant d'être traités et retranscrits dans le cadre de cette étude conformément au respect de la réglementation quant à la protection des données.

V.B. Matériels et méthodes :

L'élaboration de ce projet a donc été menée en France métropolitaine auprès de trois femmes souffrant de mucoviscidose et provenant de régions différentes sous la forme d'entretiens individuels, semi-dirigés et enregistrés.

Ces entretiens ont été recueillis de manière individuelle afin de faciliter la fluidité des échanges et de respecter les confidences de chacune des participantes. A chaque début d'entretien, l'objectif de l'étude leur a été présenté et un point d'attention a été émis vis-à-vis de leur liberté de répondre ou non aux différentes questions.

L'accord verbal des participantes quant aux enregistrements des échanges a été récolté en amont des discussions et la destruction de ces derniers sera opérée à l'issue de la soutenance.

Afin de respecter un fil conducteur et de garantir une cohérence entre les différents témoignages, ces derniers se sont reposés sur une trame à retrouver en annexe composée des huit grandes parties suivantes :

- Origine de la maladie et vécu
- Du désir de grossesse à la concrétisation
- Le type de fécondation
- De la grossesse à l'accouchement
- L'allaitement
- La place du CRCM
- La place du pharmacien d'officine
- La communication autour de la maladie

De même, afin de garantir le respect de l'anonymat de chaque patiente, des noms d'emprunt leur ont été attribués. Par conséquent, le prénom **Solène** désigne la patiente non greffée et enceinte naturellement en étant sous le traitement Kaftrio®, **Caroline** est la patiente non greffée ayant eu recours à la PMA sans Kaftrio® et **Eve** représente la patiente greffée ayant eu recours à la PMA.

A l'issue de ces temps d'échange, l'analyse a été menée en deux temps : d'abord par une décomposition verticale, entretien par entretien, à travers un résumé de chaque thème, puis de manière transversale visant à établir une cohérence thématique entre les différentes entrevues.

Considérations éthiques :

Ce recueil de témoignages incluant des personnes humaines a nécessité une déclaration de traitement des données auprès de la Direction des Données Personnelles et archives de l'Université de Lille (**Annexe 2**). Un récépissé d'attestation de déclaration et l'inscription au registre permettant la mise en œuvre de cette étude ont été décidés dans un second temps par le Délégué à la protection des données (DPO) (**Annexe 3**). En somme, le respect des indications précisées dans cette déclaration accorde la conformité de l'étude en regard de la loi informatique et libertés.

V.C. Résultats :

V.C.1 Présentation des trois patientes :

Tableau 9 : Présentation des trois patientes

	Solène	Caroline	Eve
Âge	41 ans	40 ans	40 ans
Âge lors du diagnostic de la mucoviscidose	20 ans	24 ans	1 an
Nombre d'enfants (lors de la réalisation des entretiens durant l'hiver 2024-2025)	1 fils de 4 ans ½ 1 fille de 22 mois	1 fille de 7 ans	1 fille de 5 ans

Solène :

Patiente dont le fils de 4 ans et demi est né d'une FIV et dont la fille de 22 mois est née à la suite d'une grossesse spontanée sous Kaftrio® ; ce traitement ayant été débuté en juillet 2021.

Caroline :

Patiente dont la fille est née à la suite d'une insémination artificielle. Plus tard, la patiente a pu bénéficier du Kaftrio®, quelques années après sa grossesse dans le cadre d'un accès précoce.

Eve :

Patiente ayant bénéficié d'une greffe des poumons depuis maintenant onze ans, en 2013. Sa fille est née d'une grossesse obtenue naturellement après plusieurs tentatives de FIV dont la précédente s'était malheureusement conclue par une fausse-couche quelques mois après le début de sa grossesse.

V.C.2 Origine de la maladie et vécu :

Les histoires personnelles, les ressentis et les vécus sont par définition propres à chaque patiente. Bien que Solène, Caroline et Eve soient toutes les trois dans la quarantaine et ont pratiquement le même âge, Solène et Caroline ont été diagnostiquées dans leur vingtaine tandis qu'Eve avait 1 an. En ce sens, aucune n'a le même traitement. Ainsi, tandis qu'**Eve** dispose parmi son arsenal thérapeutique de médicaments anti-rejets et antibiotiques comme entre autres le mycophénolate mofétil, la prednisone, le tacrolimus, le cotrimoxazole et l'azithromycine, les deux patientes non greffées bénéficient du Kaftrio® associé au Kalydeco® traduisant une avancée majeure dans le domaine scientifique et permettant une prise en charge optimale ainsi qu'une amélioration notable de leur qualité de vie.

En raison des symptômes mêmes de la mucoviscidose, chacune présentait à l'origine, des signes digestifs et pulmonaires marqués qui ont conduit à la suspicion de cette maladie dont le diagnostic a nécessité la réalisation d'un test à la sueur ainsi qu'une analyse génétique.

Solène, qui enchaînait alors les pancréatites et les bronchites asthmatiformes a réalisé un test montrant une réaction d'hypersensibilité aux espèces d'*Aspergillus*. Une IRM (imagerie par résonance magnétique) faite quelques semaines plus tard a révélé une altération irréversible de ses bronchioles pulmonaires. L'étape du test à la sueur a dû être réalisée deux fois et les analyses génétiques ont conclu à une mutation de type $\Delta F508$ ainsi qu'à une mutation plus rare.

Au cours de son enfance et de son adolescence, **Caroline** quant à elle, ne grossissait pas comme les autres enfants. Bien qu'une hypersensibilité aux espèces d'*Aspergillus* ait également été mise en évidence, la bronchite chronique dont elle a souffert pendant six mois l'a conduite au CHR (centre hospitalier régional) où après le diagnostic de la mucoviscidose, les analyses génétiques ont indiqué qu'elle souffrait des mutations N1303K et G1061R.

Toutes les deux ont pu bénéficier d'un accès au Kafrio® et il convient de souligner qu'à la suite de la prise du premier comprimé, Solène et Caroline mentionnent l'apparition d'une "purge" durant plusieurs heures au cours de laquelle elles ont éliminé une grande quantité de mucus. Solène rapporte *"Ça a été comme une purge. J'ai demandé si c'était normal et on m'a dit que la molécule a réussi à évacuer tout ce qui était coincé et ensuite je n'ai plus jamais re-toussé"*.

Analyse à la suite de l'entretien :

Ne sachant pas que le Kafrio® permettait une élimination du mucus de façon aussi rapide que quantitative, soulageant ainsi les patients en quelques heures, il pourrait être intéressant dans le cadre d'une autre étude de s'intéresser à ce phénomène de vidange pulmonaire, tant de façon physiologique que dans le cadre du vécu des patients.

V.C.3 Du désir de grossesse à la concrétisation :

Différences :

Pour **Solène**, puisqu'aucun élément perturbant ses fonctions respiratoires ne venait altérer son tableau clinique, son envie de fonder une famille a ainsi été encouragé par le personnel médical.

Dans le cas d'**Eve**, les membres de l'équipe médicale de l'hôpital Foch n'étaient pas en faveur d'une grossesse et ont par conséquent refusé sa prise en charge dans le cadre de la PMA, en raison de sa greffe pulmonaire et de la crainte d'un éventuel rejet. Elle a donc choisi d'être suivie au plus proche de chez elle, à Clermont-Ferrand où le personnel était, selon ses propos : *"très investi dans ma grossesse"*.

Caroline, quant à elle, a été confrontée à l'appréhension de certains internes qu'elle a pu rencontrer dans son parcours et qui lui ont déconseillé une grossesse en regard de sa mucoviscidose. De plus, elle a dû affronter des avis inappropriés de la part de

certains proches. Elle nous raconte : *“certains se sont permis de dire que dans mon état et vu mon âge c’était égoïste et pas normal de vouloir un enfant”*.

Points communs :

Chacune des trois patientes connaissait déjà les problèmes possibles de fertilité liés à la maladie. Malgré ces freins, leur envie commune et viscérale de devenir mère les a conduites à débuter un parcours de PMA accompagnées de leurs conjoints respectifs. Ainsi, ces derniers ont réalisé en amont des analyses génétiques dans l’optique d’écartier tout risque de transmettre la mucoviscidose à leur progéniture. Puisqu’aucun d’entre eux n’est porteur d’une mutation de gène en faveur de la mucoviscidose, tous leurs enfants sont qualifiés de “porteurs sains”. C’est-à-dire qu’ils présentent un allèle muté du gène CFTR hérité de leurs mères et un allèle normal issu de leurs pères, qui fonctionne correctement et leur permet de produire suffisamment de protéine CFTR.

Analyse à la suite de l’entretien :

Ces trois femmes animées par un désir profond de pouvoir donner un jour la vie, témoignent de leur détermination et de leur courage pour faire face aux réticences de certains.

En ce sens, leurs récits soulignent à quel point dans le cadre d’un parcours de PMA, il est important d’être entouré, écouté, rassuré et soutenu tant par l’entourage proche que médical.

V.C.4 Le type de fécondation :

Chaque grossesse étant unique, le type de fécondation prend une trajectoire différente pour chacune de ces patientes.

En effet, **Solène** qui a eu deux grossesses, a eu son premier enfant grâce à une FIV avec le transfert d’un seul embryon, ce qui s’est avéré une réussite du premier coup. Sa deuxième grossesse s’est présentée par surprise tandis qu’elle bénéficiait du Kaftrio®. Même si elle avait conscience que certaines femmes pouvaient être enceintes spontanément grâce au Kaftrio®, l’annonce a toutefois été perturbante pour Solène qui a accouché de sa fille à 40 ans, en se disant que cette histoire ne pouvait arriver qu’aux autres et pas à elle.

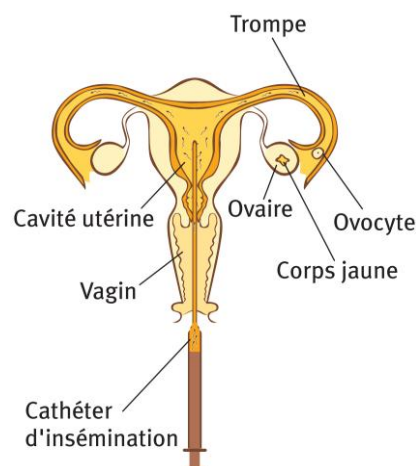
Caroline a bénéficié d'une insémination artificielle qui a été une réussite puisque sa fille est née neuf mois plus tard. Au cours des réunions d'informations suivies dans le cadre de la PMA, les docteurs lui avaient annoncé qu'elle pouvait prétendre à deux inséminations artificielles avant de passer à la FIV en cas d'échec.

Eve quant à elle, a eu un parcours plus sinueux avant de donner naissance à sa fille. Les docteurs lui ont préalablement évoqué les techniques d'insémination artificielle suivies de celles de FIV en cas d'échec. Ce n'est qu'après cinq FIV qu'Eve s'est retrouvée enceinte pour la première fois mais malheureusement cette grossesse s'est soldée par une fausse-couche. Elle s'était alors résignée à ne pas avoir d'enfant sans savoir que deux ans plus tard, en 2019, sa fille allait être conçue naturellement, sans recours à l'assistance médicale.

Analyse à la suite de l'entretien :

Afin de mieux saisir la subtilité de ces différentes techniques de PMA, il convient de les définir et d'y apporter quelques précisions :

- Insémination artificielle : Comme l'illustre la **figure 11**, il s'agit d'une technique consistant à mettre en relation un ou deux ovocytes obtenus par stimulation ovarienne avec des spermatozoïdes introduits directement dans l'utérus à l'aide d'un fin tube souple. Les spermatozoïdes mobiles remontent naturellement vers les trompes à la rencontre de l'ovocyte où la fécondation peut alors avoir lieu selon le processus naturel (127).



Insémination intra-utérine

Figure 11 : Schéma d'une insémination artificielle (127)

→ Fécondation in-vitro (FIV) : La fécondation *in vitro*, comme le montre la **figure 12**, permet de féconder un ovocyte avec un spermatozoïde « *in vitro* », c'est-à-dire en dehors du corps de la femme, puis à implanter cet œuf fécondé dans l'utérus. Pour ce faire, les ovocytes et spermatozoïdes sont mis dans une boîte de culture puis les spermatozoïdes mobiles parviennent jusqu'à l'ovocyte spontanément, sans aide extérieure. Deux à trois jours après, un ou deux embryons sont introduits dans l'utérus par voie vaginale, grâce à un cathéter fin. En cas de réussite de la PMA, l'embryon se développe et s'implante dans la muqueuse de l'utérus (128).

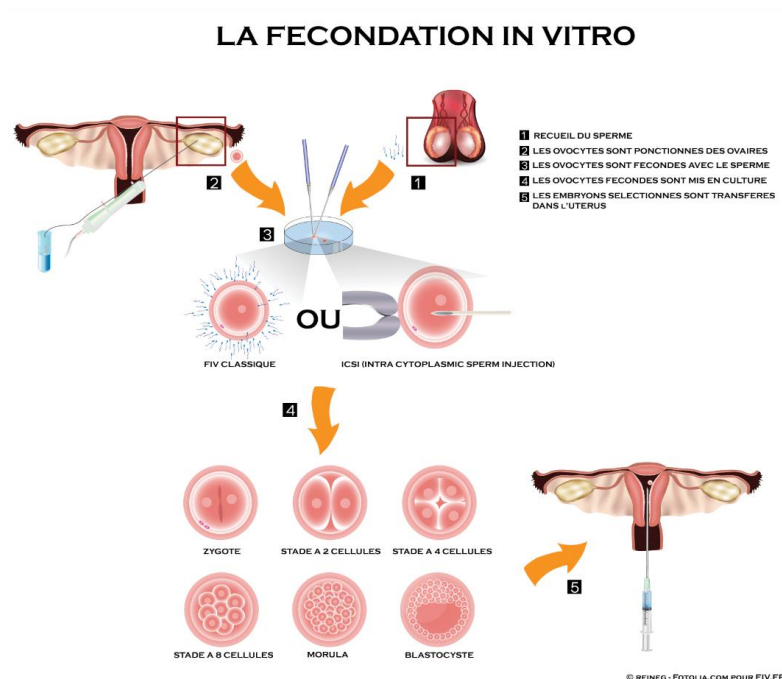


Figure 12 : Schéma d'une FIV (128)

V.C.5 De la grossesse à l'accouchement :

Différences :

Les neuf mois de grossesse vécus par chacune de ces femmes divergent à la fois par leurs ressentis ainsi que par les maladies gestationnelles induites.

En effet, Caroline a développé un diabète au cours de sa grossesse tandis qu'à ses sept mois de grossesse, Eve a eu une prééclampsie ce qui lui a valu une hospitalisation jusqu'à son accouchement.

Malgré le souhait d'avoir un accouchement physiologique, **Caroline** a été déclenchée à trente-neuf semaines d'aménorrhée en raison de son diabète gestationnel. Son accouchement a été instrumentalisé par l'utilisation de forceps puisque les poussées seules n'étaient pas assez efficaces pour permettre au bébé de naître. La fatigue, la crise d'angoisse et la fièvre développée par la patiente ont conduit l'équipe à agir plus vite que prévu.

La prééclampsie d'**Eve** étant préoccupante, une césarienne a été anticipée et son nouveau-né a dû être placé en néonatalogie. Cette jeune maman extrêmement fatiguée et fragilisée par son état de santé et par la naissance de sa fille a eu du mal à établir un lien affectif avec elle, craignant de lui avoir transmis la mucoviscidose bien que les analyses génétiques écartassent cette hypothèse. Ce début de maternité difficile et le sentiment de rejet de son enfant l'ont malheureusement conduite à une dépression post-partum.

Solène quant à elle, nous rapporte avoir vécu des grossesses idéales, sans modifications physiopathologiques notables. Son premier enfant, un garçon, est né par voie basse cinq jours après le terme prévu. Son accouchement a donc été déclenché mais n'a pas nécessité d'instruments. Au cours de son deuxième accouchement deux jours après le terme initial, la poussée a duré moins de dix minutes puisque l'équipe obstétricale a décidé de laisser sa fille s'engager dans le bassin au maximum avant de laisser la patiente initier les poussées. Au cours de sa grossesse, plusieurs hypothèses ont été envisagées en fonction de son état de santé au moment de la naissance. Solène nous informe : *“ Comme tout allait bien, la pneumologue m'a dit qu'on partait sur la voie basse mais elle m'a aussi dit de garder dans un coin de ma tête l'éventualité d'une césarienne en cas de complications”*, avant de poursuivre : *“le gynécologue m'a dit qu'on laissera faire descendre le bébé au maximum pour m'éviter un maximum d'efforts à faire lors des poussées”*.

Points communs :

Nous pouvons souligner qu'aucune de ces femmes n'a eu de modification de sa capacité respiratoire en raison de la grossesse même si l'état gestationnel a conduit à une modification des traitements.

Ainsi, le Singulier® a été arrêté au cours de la première grossesse de Solène tandis qu'il a été maintenu pour sa deuxième comme le Kaftrio®.

Caroline, qui ne bénéficiait pas encore du Kaftrio® a continué de prendre chacun de ses médicaments prescrits contrairement à Eve qui a dû changer de traitement antirejet.

Un suivi mensuel à l'initiative des gynécologues a été mis en route par la réalisation d'échographies de contrôle pour Solène et Eve en plus des CRCM qui ont continué de convoquer les patientes trimestriellement dans le cadre de leur mucoviscidose.

Analyse à la suite de l'entretien :

Ces récits suggèrent qu'indépendamment de la mucoviscidose, les femmes qui en sont atteintes ne sont pas que souffrantes. Ce sont avant tout des mères en devenir avec des attentes allant en ce sens.

Dans le cas de Solène, nous pouvons nous demander pourquoi le Singulair® a été arrêté lors de sa première grossesse tandis que deux ans plus tard, il a pu être poursuivi au cours de sa deuxième grossesse.

L'histoire d'Eve nous indique qu'il convient, en tant que pharmacien d'officine, de rester attentif sur les signaux pouvant révéler une détresse psychologique afin d'orienter les patients vers une prise en charge adaptée, notamment dans le cadre d'une dépression post-partum.

V.C.6 L'allaitement :

Seule **Solène** a pu allaiter ses bébés. Ses allaitements se sont globalement bien passés et ont duré quatre mois et demi pour son fils, au cours desquels elle a utilisé des bouts de seins pour se soulager ; et trois mois et demi pour sa fille où elle a pu composer sans. Elle a loué un tire-lait en pharmacie où son pharmacien lui a expliqué le fonctionnement. Cependant, elle admet avoir reçu plus de conseils de la part de sa sage-femme que de son pharmacien d'officine.

Concernant la prise du Kaftrio® au cours de l'allaitement, elle remarque un retour en arrière vis-à-vis de l'autorisation que les professionnels de santé lui ont accordé pour sa fille. Elle reconnaît : *"J'ai l'impression qu'ils reviennent sur la prise du Kaftrio® pour les grossesses en cours où ils font faire des analyses aux yeux des bébés dès la naissance et même pour l'allaitement vis-à-vis des enzymes du foie. Moi, on ne m'a rien dit pour ma fille en fait car ils ne savaient pas encore qu'il allait y avoir des examens à faire"*.

Caroline, à son grand regret, n'a pas pu faire de tétée de bienvenue avec sa fille en raison d'une mauvaise communication avec la sage-femme présente lors de son accouchement qui l'en a dissuadée et a pris la décision à sa place.

Pour **Eve**, sa fille pesant 1.700 kg et étant en néonatalogie, l'allaitement n'a pas eu lieu.

V.C.7 La place du CRCM :

Chaque patiente est suivie dans un CRCM différent.

Dans le cas d'**Eve**, nous pouvons même identifier des différences entre deux CRCM puisqu'elle a d'abord été prise en charge à Paris, son centre de greffe, avant de continuer à Clermont-Ferrand, au plus près de son lieu de vie.

Ainsi Eve nous admet que le CRCM de Paris n'était pas favorable pour une grossesse contrairement à celui de Clermont-Ferrand qui était investi au cours de celle-ci. Elle mentionne même : *“Le CRCM de Paris ne porte aucun intérêt à l'humain et à autre chose que mes poumons. C'est l'usine, ils n'ont pas le temps, je ne suis qu'un numéro”*

Outre ce constat, la prise en charge des patients souffrant de mucoviscidose au sein des CRCM semble harmonisée. En effet, les patientes rapportent un suivi trimestriel où, en l'espace d'une journée, différents rendez-vous s'enchaînent, composés de rencontres avec des médecins, des kinésithérapeutes, des nutritionnistes, des pneumologues et psychologues. Cette prise en charge globale est qualifiée comme « *adaptée* » pour les patientes. **Solène** nous indique y recevoir beaucoup de conseils, d'explications et de soutien. Dans cette même optique, **Caroline** insiste sur la disponibilité, l'écoute et la réactivité de l'équipe soignante qu'elle qualifie de personnes *“passionnées et humaines”*.

Analyse à la suite de l'entretien :

Ces témoignages indiquent que la place des CRCM est primordiale et leurs suivis trimestriels sont nécessaires afin d'assurer une bonne coordination des soins tant sur le plan respiratoire que sur les plans nutritifs et psychologiques des patients souffrant de mucoviscidose. La prise en charge globale qu'offrent les CRCM est valorisée par les patientes qui se retrouvent alors soutenues, écoutées et considérées.

Le cas que nous rapporte Eve met l'accent sur la possibilité de changer de CRCM, à tout moment, si l'on ne se sent pas considéré ou soutenu dans ses différents projets de vie.

V.C.8 La place du pharmacien d'officine :

Solène nous informe qu'elle n'a pas obtenu d'accompagnement de la part de son pharmacien d'officine au cours de son parcours de soins et en particulier lors de l'introduction du Kaftrio®. Ce dernier ne semble pas maîtriser les actualités concernant ce récent traitement. En effet, son pharmacien s'est toujours contenté de le commander, certes en anticipant pour des raisons organisationnelles avec les jours fériés, mais sans jamais s'intéresser à celui-ci, ni aux conseils ou aux règles hygiéno-diététiques qu'il pourrait lui fournir.

Quant à **Caroline**, elle partage également ce manque d'accompagnement. Bien qu'elle doive rechercher son traitement à la pharmacie à usage intérieur (PUI) de son hôpital dans le cadre d'un accès précoce, son pharmacien d'officine ne lui a jamais prodigué de conseils en lien avec sa mucoviscidose. Elle ne reçoit donc pas de suivi pharmaceutique régulier et déclare qu'elle aurait aimé, notamment lors de sa grossesse, être plus entourée et suivie par une même personne. De plus, elle aurait apprécié qu'un professionnel de santé accessible comme son pharmacien ait la capacité de l'orienter vers un spécialiste tel qu'un psychologue dans le cadre de son post-partum. Contrairement à Caroline qui identifie la place que devrait saisir un pharmacien d'officine quant à chaque parcours de soins, **Solène** considère que ce dernier n'a pas besoin d'apporter d'informations sur les traitements, le rythme de prise, les conseils associés ainsi que les règles hygiéno-diététiques puisque le CRCM apporte déjà toutes les informations nécessaires à une bonne gestion thérapeutique. En revanche, **Eve** mesure pleinement le rôle que tient sa pharmacienne concernant sa santé et nous indique, contrairement aux deux autres patientes, qu'elle se révèle toujours être de bons conseils en se renseignant sur sa maladie et les traitements possibles afin de répondre au mieux à ses besoins. La patiente valorise également l'expertise pharmaceutique dont sa pharmacienne fait preuve en identifiant les contre-indications sur certaines ordonnances hospitalières et s'est montrée reconnaissante quand celle-ci a su lui trouver un médecin généraliste grâce à son large réseau. A ce sujet, Eve nous indique "*Ma pharmacienne est mon ange gardien qui est tombée sur*

mon chemin au bon moment [...] Elle est serviable, solaire, impliquée et fait preuve d'une grande gentillesse et humanité". La patiente ajoute qu'elle "pourrait déplacer des montagnes pour mes traitements. C'est un soutien moral qui m'encourage à chaque étape de ma vie. C'est une professionnelle de santé qui est au fait sur toute question médicale et qui se renseigne tout le temps. Et puis c'est une personne solaire et bienveillante avec toute la patientèle qu'elle a. Elle est géniale [...] Elle est toujours dans l'intérêt du patient !".

Analyse à la suite de l'entretien :

Au regard de ces témoignages, nous pouvons saisir toute l'importance et la part complémentaire qu'un pharmacien d'officine peut occuper dans un parcours de soins vis-à-vis des autres professionnels de santé et notamment des membres du CRCM dans le cadre de la mucoviscidose.

Son expertise pharmaceutique et l'actualisation de ses connaissances sont tout aussi indispensables que sa capacité d'écoute et de communication envers ses patients. Dans ce sens et dans le but de les satisfaire en leur apportant des conseils personnalisés, une certaine faculté d'adaptation lui permettra d'apprécier la réceptivité de chaque profil et ainsi déterminer la quantité de conseils à délivrer en fonction du besoin individuel.

V.C.9 La communication autour de la maladie :

Tandis que **Solène** n'a pas encore parlé de la maladie à ses enfants qui sont encore trop jeunes pour saisir ce dont il est question, **Caroline** et **Eve** ont expliqué à leurs filles ce qu'était la mucoviscidose en employant des paroles appropriées à la compréhension par des enfants ; dans le but de ne pas leur cacher la vérité et de ne pas les inquiéter. Ainsi, la fille d'Eve sait que sa mère est fragile et fatiguée et depuis que la greffe lui a été expliquée, elle en parle à son tour à ses camarades d'école.

Ces trois patientes soutiennent l'association "Vaincre la mucoviscidose", créée en 1965 œuvrant au quotidien à quatre missions principales en termes de recherche, de soins, d'accompagnement des patients et des familles et d'informations de sensibilisation à la lutte contre la mucoviscidose (129).

Caroline témoigne de la place importante de cette association dans son rapport avec la maladie et proclame : *“Pouvoir partager son quotidien avec d'autres personnes qui comprennent ce que tu vis, ça t'allège un peu”* [...] *“Lorsque tu te retrouves autour d'actions communes c'est chouette car il y a une espèce de solidarité qui se crée très vite”* [...] *“Il y a un lien particulier qui se crée grâce à l'association et puis il y a une dose d'informations incroyable aussi. Si j'ai eu accès à toutes ces informations scientifiques, c'est grâce à l'association !”* Elle continue en ajoutant : *“L'association m'a apporté beaucoup de réconfort et de soutien lors des périodes compliquées moralement”* [...] *“J'ai pu partager mes craintes dans un endroit autre que le médical et je pense que c'est tout aussi important”*. Elle conclut sur l'acceptation de sa mucoviscidose : *“J'ai réussi à appréhender la phase d'acceptation et c'est en partie grâce à l'association et au soutien qu'ils ont pu m'apporter”*.

Analyse à la suite de l'entretien :

Ayant conscience de la force des associations de patients dans le cadre des maladies comme la mucoviscidose, il aurait été pertinent de questionner davantage Solène et Eve dans la place qu'occupe “Vaincre la mucoviscidose” au sein de leurs cheminements respectifs. Ceci m'aurait permis d'une part de mieux saisir la place de cette association et estimer dans quelles mesures elle répond aux besoins des patientes, et d'autre part constater si ces dernières partagent le même sentiment que Caroline.

V.D. Discussion :

V.D.1 Ressenti personnel face à ces entretiens :

En tant que personnes à part entière, ces entretiens ont été extrêmement enrichissants et parfois même émouvants. Chaque histoire, aussi différente soit-elle, m'a transportée et m'a montré à quel point ces patientes, unies par la mucoviscidose, l'étaient également par une force de caractère qu'elles partagent. Le courage, la détermination, la ténacité et l'espoir dont elles font preuve à chaque fois que la maladie se fait plus présente dans leurs vies est remarquable.

En tant que future professionnelle de santé, j'ai pu saisir la place majeure qu'occupent les CRCM dans la prise en charge pluridisciplinaire des patients souffrant de mucoviscidose.

En tant que future pharmacienne qui sera amenée à réaliser au cours de sa pratique officinale plusieurs formes d'entretiens et notamment des entretiens femmes enceintes, ces derniers m'ont permis de me placer à l'écoute des patients : de leur maladie, de leurs craintes, de leurs espoirs et de leurs attentes quant à leur prise en charge à l'officine. J'ai saisi l'importance de l'écoute active et des questions ouvertes à employer pour que les patients puissent se confier. J'ai compris à quel point un pharmacien, bien au-delà de ses compétences pharmacologiques, a un rôle à jouer dans le soutien moral, les conseils, les renseignements scientifiques mais également la réorientation vers d'autres professionnels de santé dans l'intérêt de ses patients. Nous ne pouvons pas nous contenter de simplement délivrer les boîtes de médicaments. Pour opérer la dispensation médicamenteuse, il est important d'engager la conversation avec les patients afin d'adapter nos conseils et de leur assurer ainsi une prise en charge optimale. Il est primordial de cultiver ce lien psycho-social qui fait la force de l'officine.

CONCLUSION

Pour clore cette étude, la mucoviscidose est une pathologie génétique rare et grave affectant non seulement le tractus broncho-pulmonaire mais aussi les voies extra-pulmonaires avec des atteintes d'ordre pancréatiques, gastro-intestinales et relatives aux fonctions reproductrices. La recherche progresse d'années en années et l'avènement des thérapeutiques modulatrices de CFTR permet d'améliorer considérablement les conditions de vie des personnes souffrant de la maladie, même s'il n'existe pas encore de guérison à ce stade. Ainsi, tandis que la perspective d'un avenir parental était autrefois perçue comme illusoire, elle devient aujourd'hui une réalité que chaque acteur de santé doit considérer afin d'assurer une prise en charge multidisciplinaire et adaptée aux femmes souffrant de mucoviscidose, désireuses de concevoir.

L'illustration de cette thématique fondée sur les témoignages recueillis, a permis de clarifier le rôle attendu du pharmacien d'officine dans ce parcours de soins. Celui-ci dépasse ses compétences pharmacologiques acquises et s'étend au soutien moral, à la formulation de conseils, aux renseignements scientifiques ainsi qu'à la réorientation vers d'autres professionnels de santé lorsque l'intérêt du patient le nécessite. Cette polyvalence est d'autant plus pertinente que le pharmacien d'officine occupe une position privilégiée : celle d'un professionnel de santé de proximité, disponible et accessible à sa patientèle. En définitive, la valorisation de ce lien social illustre pleinement la vocation qui m'a conduite à privilégier l'exercice officinal.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Trouvé P, Saint Pierre A, Férec C. Cystic Fibrosis: A Journey through Time and Hope. *Int J Mol Sci*. 4 sept 2024;25(17):9599.
2. Comprendre la mucoviscidose [Internet]. [cité 22 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/mucoviscidose/comprendre-mucoviscidose>
3. López-Valdez JA, Aguilar-Alonso LA, Gándara-Quezada V, Ruiz-Rico GE, Ávila-Soledad JM, Reyes AA, et al. Cystic fibrosis: current concepts. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2021;78(6):584-96.
4. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B sheva, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the Cystic Fibrosis Gene: Cloning and Characterization of Complementary DNA. *Science*. 1989;245(4922):1066-73.
5. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. CFTR Protein: Not Just a Chloride Channel? *Cells*. 22 oct 2021;10(11):2844.
6. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Primer*. 14 mai 2015;1:15010.
7. Zegarra-Moran O, Galietta LJV. CFTR pharmacology. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 4 oct 2016;74(1):117-28.
8. Historique de la liste des variantes de CFTR2 | CFTR2 [Internet]. [cité 24 sept 2025]. Disponible sur: https://cftr2.org/mutations_history
9. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 1 juill 2014;52:94-102.
10. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 19 nov 2016;388(10059):2519-31.
11. Association Grégory Lemarchal [Internet]. [cité 24 sept 2025]. Qu'est-ce que c'est la mucoviscidose ? Disponible sur: <https://www.association-gregorylemarchal.org/quest-ce-que-la-mucoviscidose>
12. Munck A, Cheillan D, Girodon E, Nguyen Khoa T, Wizla N, Audrezet MP, et al. Dépistage néonatal de la mucoviscidose en France : aspects pratiques et perspectives. *Perfect En Pédiatrie*. 1 juin 2019;2(2):163-71.
13. Cousineau J. Test à la sueur ou test de sudation [Internet]. 2011 [cité 24 sept 2025]. Disponible sur: https://www.chusj.org/getmedia/3298ed35-9a4c-48f3-a967-1ceb2af5ce97/centre-prelevements_test-sueur-sudation_fr.pdf.aspx

14. Regard L, Lafoeste H, Martin C, Chassagnon G, Burgel PR. Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique. *Rev Pneumol Clin*. 1 oct 2018;74(5):279-91.
15. registre_2023_-_bilan.pdf [Internet]. [cité 24 juin 2025]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_2023_-_bilan.pdf
16. Burgel PR. Évolutions épidémiologiques de la mucoviscidose en France: perspectives à 10 ans. *Arch Pédiatrie*. 1 déc 2016;23(12, Supplement):12S4-8.
17. Naehrlich L. The Changing Face of Cystic Fibrosis and Its Implications for Screening. *Int J Neonatal Screen*. sept 2020;6(3):54.
18. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes*. juin 2020;11(6):589.
19. Lam GY, Goodwin J, Wilcox PG, Quon BS. Sex disparities in cystic fibrosis: review on the effect of female sex hormones on lung pathophysiology and outcomes. *ERJ Open Res* [Internet]. 18 janv 2021 [cité 4 nov 2024];7(1). Disponible sur: <https://publications.ersnet.org/content/erjor/7/1/00475-2020>
20. Healey N. The gender gap in cystic fibrosis. *Nature*. 29 juill 2020;583(7818):S10-1.
21. Urbach V. The Conversation. 2023 [cité 29 oct 2024]. Mucoviscidose : Pourquoi les femmes sont-elles plus vulnérables que les hommes ? Disponible sur: <http://theconversation.com/mucoviscidose-pourquoi-les-femmes-sont-elles-plus-vulnerables-que-les-hommes-195467>
22. Mucoviscidose : pourquoi les femmes sont plus à risques que les hommes ? [Internet]. [cité 24 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.frequencemedicale.com/hematologie/patient/28253-Mucoviscidose-pourquoi-les-femmes-sont-plus-a-risques-que-les-hommes>
23. Hegyi P, Seidler U, Kunzelmann K. CFTR-beyond the airways: Recent findings on the role of the CFTR channel in the pancreas, the intestine and the kidneys. *J Cyst Fibros*. 1 mars 2023;22:S17-22.
24. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol*. 1 juill 2014;52:94-102.
25. Delacourt C. Inflammation et mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 sept 2003;10:S338-41.

26. Overview of CF lung pathophysiology. *Curr Opin Pharmacol*. 1 juin 2022;64:102214.
27. Mariani-Kurkdjian P, Bingen E. Bactéries pathogènes dans la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie*. 1 sept 2003;10:S342-6.
28. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2014 [cité 25 sept 2025]. Diabète. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/vivre-avec/la-mucoviscidose/autres-symptomes/diabete>
29. registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_donnees_2018_0.pdf [Internet]. [cité 25 sept 2025]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre_francais_de_la_mucoviscidose_bilan_donnees_2018_0.pdf
30. Le traitement de la mucoviscidose [Internet]. [cité 26 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/mucoviscidose/traitement>
31. Manos J. Current and Emerging Therapies to Combat Cystic Fibrosis Lung Infections. *Microorganisms*. sept 2021;9(9):1874.
32. Masson E. EM-Consulte. [cité 26 sept 2025]. P15 – Sport et mucoviscidose. La place de l'activité physique dans la prise en charge des patients. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1029405/p15-?-sport-et-mucoviscidose-la-place-de-l-activit>
33. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2024 [cité 27 sept 2025]. La thérapie génique en mucoviscidose: deux études cliniques à venir en France ! Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2024/10/31/la-therapie-genique-en-mucoviscidose-deux-etudes-cliniques-venir-en-france-3799>
34. Mercier JC, Foucaud P. Modulateurs pharmacologiques du canal CFTR : une révolution thérapeutique dans la mucoviscidose. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 juin 2022;206(6):775-86.
35. Gur M, Pollak M, Bar-Yoseph R, Bentur L. Pregnancy in Cystic Fibrosis—Past, Present, and Future. *J Clin Med*. 12 févr 2023;12(4):1468.
36. Les évolutions thérapeutiques dans la prise en charge de la mucoviscidose. *Sages-Femmes*. 1 mars 2025;24(2):8-10.
37. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. 2025 [cité 27 sept 2025]. Kaftrio : accès précoce dès 2 ans, pour les patients sans mutation F508del. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/2025/09/15/kaftrio-acces-precoce-des-2-ans-pour-les-patients-sans-mutation-f508del-3833>

38. =?UTF-8?Q?TableauR=C3=83=C2=A9capAcc=C3=83=C2=A8sModulateur_15.09=5F25=5FVF.xlsx?=[Internet]. [cité 26 sept 2025]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/tableaurecapacesmodulateur_15.9.25_vf.pdf
39. couverture dossier de presse HD.pdf ok [Internet]. [cité 27 sept 2025]. Disponible sur: https://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/dossier_de_presse_mai_2016_vaincre_la_mucoviscidose.pdf
40. West NE, Kazmerski TM, Taylor-Cousar JL, Tangpricha V, Pearson K, Aitken ML, et al. Optimizing sexual and reproductive health across the lifespan in people with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* févr 2022;57(Suppl 1):S89-100.
41. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive Failure in Males with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 11 juill 1968;279(2):65-9.
42. Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 oct 2019;18:S105-10.
43. ILDYS [Internet]. [cité 25 juin 2025]. Disponible sur: <https://mucoviscidoseildys.upility.com/player/scorm2004/3/32>
44. Kassogué A, El Ammari JE, Diarra A, Amiroune D, Ahsaini M, Ouldin K, et al. Agénésie bilatérale des vésicules séminales et des canaux déférents. *Can Urol Assoc J.* 2014;8(7-8):E490-2.
45. McBride JA, Kohn TP, Mazur DJ, Lipshultz LI, Coward RM. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcomes in men with cystic fibrosis disease versus congenital bilateral absence of the vas deferens. *Asian J Androl.* 11 sept 2020;23(2):140-5.
46. Fiv.fr. La FIV ICSI [Internet]. Fiv.fr. 2013 [cité 29 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/fiv-icsi/>
47. Mucoviscidose : dépistage et conseil génétique [Internet]. [cité 30 juin 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/mucoviscidose/depistage>
48. Moshang T, Holsclaw DS. Menarchal determinants in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1960. déc 1980;134(12):1139-42.

49. Umlawska W, Sands D, Zielińska A. Age of menarche in girls with cystic fibrosis. *Folia Histochem Cytobiol.* janv 2010;48(2):185-90.
50. Kazmerski TM, Sawicki GS, Miller E, Jones KA, Abebe KZ, Tuchman LK, et al. Sexual and reproductive health behaviors and experiences reported by young women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 janv 2018;17(1):57-63.
51. Goldsweig B, Kaminski B, Sidhaye A, Blackman SM, Kelly A. Puberty in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 oct 2019;18:S88-94.
52. Mason KA, Rogol AD. Trends in Growth and Maturation in Children with Cystic Fibrosis Throughout Nine Decades. *Front Endocrinol.* 12 juill 2022;13:935354.
53. Patil R, Magaret AS, Jain R, Taylor-Cousar J, Hughan KS, Kazmerski TM. Factors associated with pubertal growth outcomes in cystic fibrosis: Early Growth and Puberty in CF. *J Cyst Fibros.* 1 mai 2024;23(3):538-44.
54. Hughan KS, Daley T, Rayas MS, Kelly A, Roe A. Female reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 1 oct 2019;18:S95-104.
55. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril.* 1 janv 2013;99(1):63.
56. Infertilité [Internet]. [cité 14 août 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
57. rédaction la. Futura. 2010 [cité 15 août 2025]. Définition | Hypofertile | Futura Santé. Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-hypofertile-6135/>
58. Infertilité [Internet]. Maternité et gynécologie Hôpital Robert-Debré. 2014 [cité 15 août 2025]. Disponible sur: <https://maternite-gynecologie-robertdebre.aphp.fr/infertilite/>
59. Schram CA, Stephenson AL, Hannam TG, Tullis E. Cystic fibrosis (cf) and ovarian reserve: A cross-sectional study examining serum anti-mullerian hormone (amh) in young women. *J Cyst Fibros.* 1 mai 2015;14(3):398-402.
60. Laurène. AMH : tout comprendre sur cette hormone et ce qu'elle dit réellement de notre fertilité [Internet]. Emancipées. 2024 [cité 15 août 2025]. Disponible sur: <https://www.emancipees.com/amh/>
61. Cohen-Cyberknoh M, Garber KM, Reiter J, Shteinberg M, Stolovas A, Barghouti I, et al. Ovarian reserve in women with cystic fibrosis: is this a cause of sub-fertility? *J Ovarian Res.* 27 juill 2023;16:148.

62. Tizzano EF, Silver MM, Chitayat D, Benichou JC, Buchwald M. Differential cellular expression of cystic fibrosis transmembrane regulator in human reproductive tissues. Clues for the infertility in patients with cystic fibrosis. *Am J Pathol.* mai 1994;144(5):906-14.
63. Chan HC, Ruan YC, He Q, Chen MH, Chen H, Xu WM, et al. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in reproductive health and disease. *J Physiol.* 15 mai 2009;587(Pt 10):2187-95.
64. Han L, Roberts M, Luo A, Wei S, Slayden OD, Macdonald KD. Functional evaluation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the endocervix†. *Biol Reprod.* 1 sept 2022;107(3):732-40.
65. Rousset-Jablonski C, Reynaud Q, Nove-Josserand R, Durupt S, Durieu I. Suivi et prise en charge gynécologique chez les femmes atteintes de mucoviscidose. *Rev Mal Respir.* 1 juin 2018;35(6):592-603.
66. pnds_2017_vf1.pdf [Internet]. [cité 21 oct 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf
67. Roe AH, Merjaneh L, Oxman R, Hughan KS. Gynecologic health care for females with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* 1 déc 2021;26:100277.
68. L'efficacité des moyens contraceptifs [Internet]. [cité 25 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/contraception/efficacite-moyens-contraceptifs>
69. Rousset Jablonski C, Reynaud Q, Perceval M, Nove-Josserand R, Durupt S, Lega JC, et al. Contraceptive practices and cervical screening in women with cystic fibrosis. *Hum Reprod.* 1 nov 2015;30(11):2547-51.
70. Schneider EK. Cytochrome P450 3A4 Induction: Lumacaftor versus Ivacaftor Potentially Resulting in Significantly Reduced Plasma Concentration of Ivacaftor. *Drug Metab Lett.* 2018;12(1):71-4.
71. Godfrey EM, Mody S, Schwartz MR, Heltshe SL, Taylor-Cousar JL, Jain R, et al. Contraceptive use among women with cystic fibrosis: A pilot study linking reproductive health questions to the Cystic Fibrosis Foundation National Patient Registry. *Contraception.* 1 juin 2020;101(6):420-6.
72. Medical eligibility criteria for contraceptive use [Internet]. [cité 12 août 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158>
73. Reinsch S, König A. Anticipating the future: Reproductive decision-making among people with cystic fibrosis in Germany. *Soc Sci Med.* 1 oct 2025;382:118366.

74. Vanhollebeke J, Van Steijvoort E. Reproductive decision-making of people living with cystic fibrosis and their partners: A systematic review of psychosocial and ethical considerations. *Patient Educ Couns*. 1 janv 2025;130:108449.
75. Cammidge SL, Duff AJA, Latchford GJ, Etherington C. When Women with Cystic Fibrosis Become Mothers: Psychosocial Impact and Adjustments. *Pulm Med*. 2016;2016:9458980.
76. Williams D, Esan OB, Schlüter DK, Taylor-Robinson D, Paranjothy S, Duckers J, et al. Sharing decisions on reproductive goals: A mixed-methods study of the views of women who have cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 1 mars 2023;22(2):207-16.
77. Comment les patients atteints de mucoviscidose vivent-ils la parentalité ? Une revue systématique - Anne Jacob, Jonathan Journiac, Lotte Fischer, Lisa Astrologo, Cécile Flahault, 2021 [Internet]. [cité 18 août 2025]. Disponible sur: <https://journals-sagepub-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1177/1359105320916539>
78. Rajanikanth G, Pranglely A, Stransky OM, Langfelder-Schwind E, Vento J, Felter E, et al. Perspectives of people with cystic fibrosis considering parenthood surrounding preconception and prenatal genetic counseling and testing. *Ther Adv Respir Dis*. 28 mai 2025;19:17534666251340334.
79. Boitte P, Figarella C, Laurent B, Lagoutière-Lebourg K, Marot C, Moulinoux J, et al. Eclairage éthique sur le désir d'enfant. *Vaincre la mucoviscidose*; 2012.
80. Page A, Goldenberg A, Matthews AL. Lived experiences of individuals with cystic fibrosis on CFTR-modulators. *BMC Pulm Med*. 21 janv 2022;22(1):42.
81. Siegel B, Siegel S. Pregnancy and Delivery in a Patient with Cystic Fibrosis of the Pancreas: Report of a case. *Obstet Gynecol*. oct 1960;16(4):438.
82. Fijean AL, Chamagne M, Billon Y, Morel O, Dahlhoff S. Mucoviscidose et grossesse : impact, facteurs pronostiques et prise en charge obstétricale. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 1 mai 2020;48(5):428-35.
83. Goralski JL, Talati AN, Hardisty EE, Vora NL. Pregnancy in People With Cystic Fibrosis Treated With Highly Effective Modulator Therapy. *Obstet Gynecol*. janv 2025;145(1):47-54.
84. Haines AJ, Middleton PG. Pulmonary disorders in pregnancy: Bronchiectasis, cystic fibrosis, sarcoidosis and interstitial diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. déc 2022;85:114-26.

85. Jain R, Kazmerski TM, Zuckerwise LC, West NE, Montemayor K, Aitken ML, et al. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. *J Cyst Fibros*. 1 mai 2022;21(3):387-95.
86. 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*. 1 janv 2008;7:S2-32.
87. McGlynn J, DeCelie-Germana JK, Kier C, Langfelder-Schwind E. Reproductive Counseling and Care in Cystic Fibrosis: A Multidisciplinary Approach for a New Therapeutic Era. *Life*. 12 juill 2023;13(7):1545.
88. Geake J, Tay G, Callaway L, Bell SC. Pregnancy and cystic fibrosis: Approach to contemporary management. *Obstet Med*. déc 2014;7(4):147-55.
89. Suivi et orientation des femmes enceintes en fonction des situations à risque identifiées. *Rev Sage-Femme*. déc 2007;6(4):216-8.
90. Grossesse : le programme de suivi et la première consultation [Internet]. [cité 30 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/devenir-parent/grossesse/grossesse-en-bonne-sante/grossesse/grossesse-soins-dentaires-dentiste-consultation>
91. Comment dépiste-t-on un diabète gestationnel chez une femme enceinte ? [Internet]. [cité 30 août 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/devenir-parent/grossesse/difficultes-et-maladies-pendant-la-grossesse/diabete-gestationnel/depistage-diabete-gestationnel>
92. Aggressive prenatal care results in successful fetal outcomes in CF women. *J Cyst Fibros*. 1 mai 2006;5(2):85-91.
93. Reynaud Q, Jablonski CR, 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*. 1 janv 2020;19(1):80-3.
94. Oxman R, Roe AH, Ullal J, Putman MS. Gestational and pregestational diabetes in pregnant women with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol*. 1 mars 2022;27:100289.
95. 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;96(10):1223-7.

96. 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.* déc 2012;120(6):1394-9.
97. Hyperglycémie et issues défavorables de la grossesse | *Journal de médecine de la Nouvelle-Angleterre* [Internet]. [cité 31 août 2025]. Disponible sur: <https://www-nejm-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/doi/full/10.1056/NEJMoa0707943>
98. Jelin AC, Sharshiner R, Caughey AB. Maternal co-morbidities and neonatal outcomes associated with cystic fibrosis*. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2 janv 2017;30(1):4-7.
99. Maternal and perinatal outcomes of pregnancies in women with cystic fibrosis – A single centre case-control study. *Respir Med.* 1 avr 2016;113:22-7.
100. Link SL, Nayak RP. Review of Rapid Advances in Cystic Fibrosis. *Mo Med.* 2020;117(6):548-54.
101. Montemayor K, Tullis E, Jain R, Taylor-Cousar JL. Management of pregnancy in cystic fibrosis. *Breathe.* juin 2022;18(2):220005.
102. Dornase alfa – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 4 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11843/>
103. Tobramycine – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2024 [cité 4 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/7735/>
104. Aztréonam – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2024 [cité 4 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/13281/>
105. Colistine – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 4 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/13446/>
106. ANSM [Internet]. [cité 4 sept 2025]. Information de sécurité - Fluroquinolones par voie systémique o. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/fluroquinolones-par-voie-systemique-ou-inhalee-risque-de-survenue-danevrisme-et-de-dissection-aortique?utm_source=chatgpt.com
107. Azithromycine – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2024 [cité 4 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/6362/>
108. Ofloxacin – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2024 [cité 4 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/6625/>
109. Cotrimoxazole – Grossesse – Le CRAT [Internet]. 2022 [cité 4 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/6660/>

110. World Health Organization. Guideline : vitamin A supplementation in pregnant women. 2011 [cité 4 sept 2025]; Disponible sur: <https://iris.who.int/handle/10665/44625>
111. Reix P, Audousset C, Girodon E, Gaudelus IS, Gautier S. Preliminary proposals for the follow-up of infants born to mothers with cystic fibrosis treated with CFTR modulators during the first two years of life. *Arch Pédiatrie*. 1 juill 2025;32(5):344-50.
112. Jain R, Magaret A, Vu PT, VanDalfsen JM, Keller A, Wilson A, et al. Prospectively evaluating maternal and fetal outcomes in the era of CFTR modulators: the MAYFLOWERS observational clinical trial study design. *BMJ Open Respir Res* [Internet]. 16 juin 2022 [cité 17 sept 2025];9(1). Disponible sur: <https://bmjopenrespres.bmj.com/content/9/1/e001289>
113. Gautier S, Coulm B, Thompson-Bos MA, Chouchana L, Audousset C, Elefant E, et al. Pregnancy and neonatal outcome following in utero exposure to CFTR modulators: A multicentre prospective case series. *J Cyst Fibros* [Internet]. 21 juin 2025 [cité 17 sept 2025]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199325015152>
114. Continued breastfeeding for healthy growth and development of children [Internet]. [cité 4 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.who.int/tools/elena/bbc/continued-breastfeeding>
115. 1000 Premiers Jours [Internet]. [cité 4 sept 2025]. Les bienfaits de l'allaitement. Disponible sur: <https://www.1000-premiers-jours.fr/fr/les-bienfaits-de-lallaitement>
116. L'allaitement maternel chez les personnes atteintes de fibrose kystique | Fondation de la fibrose kystique [Internet]. [cité 16 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.cff.org/managing-cf/breastfeeding-cf>
117. Dornase alfa – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 5 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/11844/>
118. Aztréonam – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2024 [cité 6 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/13266/>
119. Colistine – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2023 [cité 6 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/13447/>
120. Azithromycine – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2024 [cité 6 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/6363/>
121. Cotrimoxazole – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2022 [cité 6 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/6661/>

122. Ciprofloxacin – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2022 [cité 6 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/6631/>
123. Lévoﬂoxacin – Allaitement – Le CRAT [Internet]. 2024 [cité 6 sept 2025]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/13190/>
124. Congenital bilateral cataracts in newborns exposed to elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in utero and while breast feeding. *J Cyst Fibros*. 1 nov 2022;21(6):1074-6.
125. Shi A, Nguyen H, Kuo CB, Beringer PM. Drug-induced liver injury associated with elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor: A pharmacovigilance analysis of the FDA adverse event reporting system (FAERS). *J Cyst Fibros*. 1 mai 2024;23(3):566-72.
126. Ellexacaftor/tezacaftor/ivacaftor induced liver enzymes abnormalities in breastfed infants: A series of 3 cases. *Therapies*. 1 mai 2025;80(3):341-3.
127. Insemination. *Insemination.fr*. 2016 [cité 4 avr 2025]. L'insémination utérine (dernière étape). Disponible sur: <https://www.insemination.fr/insemination-intra-uterine/>
128. Fiv.fr. Qu'est ce qu'une Fécondation In Vitro ? [Internet]. Fiv.fr. 2013 [cité 4 avr 2025]. Disponible sur: <https://www.fiv.fr/definition-fecondation-in-vitro/>
129. Vaincre la Mucoviscidose [Internet]. [cité 13 mars 2025]. Vaincre la Mucoviscidose. Disponible sur: <https://www.vaincrelamuco.org/>

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire pour les témoignages

Questionnaire pour les témoignages de femmes ayant la mucoviscidose et étant mères :

Buts :

- Identifier la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de leurs grossesses
- Mieux comprendre les besoins et les attentes d'une femme enceinte souffrant de mucoviscidose dans la réalisation d'un entretien pharmaceutique « femme enceinte »
 - Mieux comprendre les besoins des patientes en général (de façon universelle)
 - Identifier les adaptations vis-à-vis de la mucoviscidose
- Expliquer l'impact de la patiente experte dans la réalisation des témoignages dans ce contexte de thèse

1. Origine de la maladie et vécu :

Quand vous a-t-on diagnostiqué la maladie ?

Comment vos parents ont-ils appréhendé la situation ?

Y-avait-il déjà des cas de mucoviscidose dans votre entourage ?

Quelle est la place de la maladie dans votre vie ?

Quels médicaments prenez-vous ?

Avez-vous noté des améliorations concernant votre qualité de vie grâce aux médicaments ? → Comment cela se traduit-il ?

Quel est le rôle du pharmacien dans l'accompagnement de vos soins ?

→ Conseils lors de la dispensation ? (avance de traitement, détailler l'acte de dispensation : posologie, rythme de prise, en mangeant ou en dehors des repas...)

→ Conseils hygiéno-diététiques ?

→ Rôle d'informations sur les innovations thérapeutiques ?

→ Soutien moral ?

2. Du désir de grossesse à la concrétisation :

Aviez-vous un moyen de contraception installé ?

→ Si oui, lequel ?

Comment le désir de maternité s'est-il éveillé en vous ?

Saviez-vous à l'origine que la mucoviscidose pouvait avoir un impact sur votre fertilité ?

→ Si oui, quelle a été votre réaction ?

→ Comment l'avez-vous su ?

Comment les différents professionnels de santé ont-ils abordé l'idée d'une potentielle grossesse avec vous ?

→ Sujet abordé spontanément ?

→ Sujet faisant suite à une demande de votre part ?

Est-ce que certains médecins vous ont déconseillé une grossesse ?

→ Si oui, quelles étaient les raisons évoquées ?

Y avait-il la notion de balance bénéfique/risques vis-à-vis de votre pathologie et de vos traitements quant à l'évocation de la possibilité d'une grossesse ?

Votre conjoint a-t-il dû réaliser certaines analyses génétiques ?

→ Était-ce en rapport avec un protocole généralisé à l'échelle nationale ?

Quel était son ressenti vis-à-vis de ce projet de grossesse ?

3. Type de fécondation :

(A adapter selon les 3 différentes histoires)

Avez-vous eu recours à la PMA ?

→ Y a-t-il la possibilité de détailler ce parcours ?

4. De la grossesse à l'accouchement :

Quelle a été votre réaction dès la découverte de votre grossesse ?

Avez-vous eu le sentiment d'avoir été prise en charge comme une future mère classique ?

→ Comment se déroulaient les échographies ? Quelles étaient la fréquence de celles-ci ?

→ Avez-vous ressenti de l'inquiétude de la part des professionnels de santé ?

Y-a-t-il eut une adaptation dans votre traitement à la suite de la découverte de votre grossesse ?

Au cours de votre grossesse, avez-vous noté certaines modifications (physiopathologiques) impactant votre maladie ? Y-avait-il un risque vital pour vous ? Pour votre enfant ?

Finalement, quels souvenirs gardez-vous de cette grossesse ?

Aviez-vous réalisé un projet de naissance ? (Le projet de naissance est un document écrit qui précise tous les souhaits concernant l'accouchement dans son ensemble : déroulement du travail, la sortie du bébé, les premiers soins au nouveau-né, l'allaitement) ...

Celui-ci a-t-il été respecté ?

Comment s'est déroulé votre accouchement ?

- Spontané ou programmé ?
- Voie basse ou césarienne ?
- Qui décide d'une option ou d'une autre ?
- Y a-t-il eut des complications ?

5. L'allaitement :

Avez-vous allaité votre enfant ?

Comment la maladie et/ou les traitements ont-ils motivé votre décision ?

→ Dans le cas où un allaitement a eu lieu : Comment s'est-il déroulé ? Quelle a été la place du pharmacien d'officine durant celui-ci ? (Conseils, location d'un tire-lait...)

6. La place du CRCM :

Quelle place a occupé le CRCM tout au long de ce parcours ?

- Comment s'est caractérisée votre prise en charge ?
- Quelle était la fréquence des rendez-vous ?
- Que cela vous a-t-il apporté ?

7. La place du pharmacien d'officine :

Quelle est la place que votre pharmacien d'officine a pris tout au long de votre parcours concernant la maternité ?

- Concernant la grossesse → entretien pharmaceutique « femme enceinte » réalisé ? Quels points ont été abordés ? Quels points auriez-vous souhaité aborder ? Pensez-vous que cet entretien ait été suffisant ou aurait-il nécessité plusieurs rendez-vous ? Le temps accordé lors de cet entretien a-t-il été suffisant ?
- Concernant l'allaitement → conseils, location de tire-lait ?

Qu'auriez-vous apprécié de la part de votre pharmacien d'officine en tant que patiente ? En tant que future maman ?

Quelles différences faites-vous entre la place de votre pharmacien d'officine dans ce parcours par rapport à celle qu'occupent les membres du CRCM ?

8. La communication autour de la maladie :

Avez-vous évoqué la maladie avec votre enfant ?

Quels sont vos projets à plus ou moins long terme ?

Envisageriez-vous une nouvelle grossesse ?

Annexe 2 : Déclaration au DPO de l'Université de Lille



La mucoviscidose chez la jeune femme : fertilité et maternité

Entité : ULille Travaux étudiants
Domaine : Formation initiale et continue tout au long de la vie

Description générale			
Nom du traitement	Référence	Envisagé	Archivé
La mucoviscidose chez la jeune femme : fertilité et maternité	2025-005	Non	Non
Date de création	Date de modification	Date de revue	
17/12/2024	17/12/2024	17/12/2024	
Description			
Étude réalisée en Pharmacie. ~ Entretiens en distanciel auprès de patientes. Objectif: Identifier la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de leurs grossesses Mieux comprendre les besoins et les attentes d'une femme enceinte souffrant de mucoviscidose dans la réalisation d'un entretien pharmaceutique femme enceinte Mieux comprendre les besoins des patientes en général (de façon universelle) Identifier les adaptations vis-à-vis de la mucoviscidose			
Structure opérationnelle	Volumétrie		
Faculté Pharmacie	3		
Origine de la collecte des données	Description de la source		
Collecte directe	~ contact d'une patiente experte intervenant dans le cadre de la mucoviscidose qui a partagé le projet de l'étudiant avec d'autres patientes au sein de l'association Vaincre la mucoviscidose. ~ Entretiens en distanciel (BigBlueButton). ~ Enregistrement des entretiens avec un dictaphone numérique, puis retranscription avec l'utilisation de prénoms d'emprunt.		

Supports	
Référence	Support
BBB	Big Blue button
Dictaphone	Dictaphone numérique
DDEXT	Disque dur externe chiffré
ORDI PERSO	Ordinateur portable personnel
MESSAGERIE	ZIMBRA

Politiques	
Référence	Politique
ENR	Gestion des entretiens enregistrés

Acteurs						
Type d'acteur	Nom	Adresse	Code postal	Ville	Pays	Coordonnées contact
Délégué à la protection des données	Jean-Luc TESSIER	42 rue Paul Duez	59000	LILLE	France	dpo@univ-lille.fr
Responsable du traitement	Régis BORDET	42 rue Paul Duez	59000	LILLE	France	presidence@univ-lille.fr

Acteurs						
Investigateur principal	pauline Antkowiak	42 rue Paul Duez	59000	Lille	France	pauline.antkowiak@univ-lille.fr
Responsable scientifique	Camoy Christophe	42 rue Paul Duez	59000	Lille	France	camoy.christophe@univ-lille.fr

Finalités	
Finalité principale	
Description	Objectif : Identifier la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de leurs grossesses Mieux comprendre les besoins et les attentes d'une femme enceinte souffrant de mucoviscidose dans la réalisation d'un entretien pharmaceutique femme enceinte
Fondement juridique	Exécution d'une mission d'intérêt public
Commentaire	

Personnes concernées	
Catégorie de personnes concernées	Commentaires
Patientes	3 femmes souffrant de mucoviscidose avec 3 parcours concernant l'histoire de la maladie et la procréation de leurs enfants assez différentes (PMA, grossesse spontanée sous Kaftrio, PMA suite à une greffe)

Destinataires	
Service interne qui traite les données	
Destinataire	Etudiant
Commentaire	-
Service interne qui traite les données	
Destinataire	Responsable scientifique
Commentaire	-

Données à caractère personnel	
Etat-civil, identité, données d'identification	
DCP	Adresse e-mail / nom, prénom
Destinataire des DCP	Etudiant
Finalité	Objectif : Identifier la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de leurs grossesses Mieux comprendre les besoins et les attentes d'une femme enceinte souffrant de mucoviscidose dans la réalisation d'un entretien pharmaceutique femme enceinte
Durée de conservation	Jusqu'à la fin de l'étude
Etat-civil, identité, données d'identification	
DCP	Données des entretiens - enregistrement
Destinataire des DCP	Etudiant
Finalité	Objectif : Identifier la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de leurs grossesses Mieux comprendre les besoins et les attentes d'une femme enceinte souffrant de mucoviscidose dans la réalisation d'un entretien pharmaceutique femme enceinte
Durée de conservation	Jusqu'à la fin de l'étude
Autre	
DCP	Retranscription anonyme
Destinataire des DCP	Etudiant, Responsable scientifique
Finalité	Objectif : Identifier la place du pharmacien d'officine dans l'accompagnement de leurs grossesses Mieux comprendre les besoins et les attentes d'une femme enceinte souffrant de mucoviscidose dans la réalisation d'un entretien pharmaceutique femme enceinte

Données à caractère personnel

Durée de conservation	Jusqu'à la fin de l'étude
-----------------------	---------------------------

Mesures de nature juridique

Finalité : finalité déterminée, explicite et légitime	
Périmètre	Spécifique
Description et justification	Projet d'étude validé
Droit d'opposition : respect du droit d'opposition des personnes concernées	
Périmètre	Spécifique
Description et justification	S'exerce auprès du DPO ou de l'étudiant.
Droit d'accès : respect du droit des personnes concernées d'accéder à leurs données	
Périmètre	Spécifique
Description et justification	S'exerce auprès du DPO ou de l'étudiant.
Droit de rectification : respect du droit des personnes concernées de corriger leurs données et de les effacer	
Périmètre	Spécifique
Description et justification	S'exerce auprès du DPO ou de l'étudiant.
Droit à la limitation : respect du droit à la limitation des traitements des données à caractère personnel	
Périmètre	Spécifique
Description et justification	S'exerce auprès du DPO ou de l'étudiant.
Droit à ne pas faire l'objet d'une décision entièrement automatisée	
Périmètre	Spécifique
Description et justification	NC
Minimisation : réduction des données à celles strictement nécessaires	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	Les données non nécessaires à la réalisation des objectifs de l'étude ne sont pas collectées.
Durées de conservation : durée nécessaire à l'accomplissement des finalités, à défaut d'une autre obligation légale imposant une conservation plus longue	
Périmètre	ZIMBRA
Description et justification	Les personnes en charge du traitement sont informés de l'existence d'une notice d'aide pour le paramétrage de la suppression automatique des mails (version Thunderbird et Zimbra). Cette notice est disponible auprès du DPO de l'Université (dpo@univ-lille.fr).
Information : respect du droit à l'information des personnes concernées	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	Une notice est remise au participant. Elle décrit le projet et les droits des participants et les adresses mails des acteurs du projet.
Fondement : Modalités de recueil du consentement ou justification d'un autre fondement assurant la licéité de ce traitement	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	Le consentement des personnes concernées est recueilli en début d'enregistrement. Il s'agit du consentement à participer au projet et à être enregistré sur dictaphone.

Mesures organisationnelles

Gestion des risques	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	Utiliser exclusivement un dictaphone numérique
Gestion des risques	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	A l'issue de l'entretien, le fichier audio est copié sur un espace de stockage chiffré au plus vite puis supprimé du dictaphone
Gestion des risques	

Mesures organisationnelles	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	Le nommage du fichier ne doit pas correspondre à la date et l'heure de la passation ni à l'identité de la personne concernée
Gestion des risques	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	A l'issue de la soutenance de mémoire / thèse, les fichiers audios sont supprimés.
Gestion des risques	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	A l'issue des passations, les mails de contact, de prise de rendez-vous sont supprimés.

Mesures de sécurité logique	
Anonymisation	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	La retranscription des enregistrements doit être anonymisée (attention aux personnes, aux lieux, aux événements..)
Chiffrement	
Périmètre	Gestion des entretiens enregistrés
Description et justification	Les enregistrements audios doivent être stockés sur des espaces de stockage chiffrés.

Facteurs de risque	
Facteurs de risque	
Personnes vulnérables	Oui
Données sensibles	Oui
Sensibilité	
Traitement sensible :	Oui
Traitement exonéré :	Non
Justification :	

Pièces justificatives	
Description	
NOTICE SUP MAIL	
déclaration étudiante	
pré-projet, lettre d'information	

Annexe 3 : Récépissé d'attestation de déclaration au DPO



RÉCÉPISSÉ ATTESTATION DE DÉCLARATION

Délégué à la protection des données (DPO) Jean-Luc TESSIER

Responsable administrative Yasmine GUEMRA

La délivrance de ce récépissé atteste que vous avez transmis au délégué à la protection des données un dossier de déclaration formellement complet. Vous pouvez désormais mettre en œuvre votre traitement dans le strict respect des mesures qui ont été élaborées avec le DPO et qui figurent sur votre déclaration.

Toute modification doit être signalée dans les plus brefs délais: dpo@univ-lille.fr

Responsable du traitement

Nom : Université de Lille	SIREN : 130 029 754 00012
Adresse : 42 Rue Paul Duez 590000 - LILLE	Code NAF : 8542Z Tél. : +33 (0) 3 62 26 90 00

Traitement déclaré

Intitulé : La mucoviscidose chez la jeune femme : fertilité et maternité
Référence Registre DPO : 2025-005
Responsable scientifique : M. Christophe CARNOY Interlocuteur : Mme Pauline ANTKOWIAK

Fait à Lille,

Jean-Luc TESSIER

Le 9 janvier 2025

Délégué à la Protection des Données

Annexe 4 : Le calendrier du suivi médical pendant la grossesse (90)

L'essentiel

Le calendrier du suivi médical pendant la grossesse

Pendant la grossesse

Consultations obligatoires

Les 7 examens prénatals

- Le professionnel de santé contrôle le bon déroulement de la grossesse et peut prescrire des examens complémentaires (dépiantage de la rubéole, de la toxoplasmose, de l'hépatite B...).
- Quand ?**
Le 1^{er} avant la fin du 3^e mois de grossesse, puis chaque mois jusqu'à l'accouchement.

Prise en charge de l'Assurance Maladie **100 %**

Avec qui ?

- Médecin traitant
- Sage-femme
- Gynécologue

en maternité, en libéral ou en PMI

Une consultation avec l'anesthésiste, qu'une péridurale soit prévue ou non

- Pour faire le point sur votre santé, les allergies et les traitements médicaux en cours.
- Quand ?**
8^e mois de grossesse.

Prise en charge de l'Assurance Maladie **100 %**

Un entretien prénatal précoce

- Un moment d'échange individuel ou en couple pour parler de l'arrivée de l'enfant, exprimer les interrogations, les difficultés éventuelles (médicales, sociales, psychologiques) et les besoins en termes d'accompagnement avant et après l'accouchement.
- Quand ?**
À partir du 4^e mois de grossesse.

Prise en charge de l'Assurance Maladie **100 %**

Avec qui ?

- Médecin traitant
- Sage-femme
- Gynécologue

en maternité, en libéral ou en PMI

Rendez-vous recommandés

Un bilan prénatal de prévention

Pour faire le point sur les habitudes de vie (alimentation, tabac, alcool...), les vaccinations, et être informée sur les offres de prévention pour la femme enceinte (examen bucco-dentaire...).

Quand ?
Dès la déclaration de grossesse et si possible avant le 6^e mois de grossesse.

Avec qui ?



Sage-femme

Prise en charge de l'Assurance Maladie **70 %** avant le 5^e mois de grossesse.

puis **100 %** à partir du 6^e mois de grossesse.

3 échographies, 1 par trimestre

Pour surveiller le développement du fœtus à chaque stade de son évolution.

Avec qui ?



Médecin traitant



Sage-femme

Quand ?
Avant la fin du 3^e mois de grossesse puis au 5^e mois et au 8^e mois de grossesse.

Où ?
À l'hôpital ou en ville.



Gynécologue

Prise en charge de l'Assurance Maladie **70 %** jusqu'à la fin du 5^e mois de grossesse.

puis **100 %** à partir du 6^e mois de grossesse.

Un bilan bucco-dentaire

Pour contrôler la santé des dents et des gencives, avoir des conseils pour en prendre soin...

Avec qui ?



Dentiste

Quand ?
À partir du 4^e mois de grossesse.

Prise en charge de l'Assurance Maladie **100 %** avec le bon de prise en charge téléchargeable sur votre compte ameli

7 séances de préparation à la naissance et à la parentalité

Pour préparer l'accouchement et l'accueil de l'enfant.

Avec qui ?



Médecin traitant



Sage-femme

Quand ?
Entre le 7^e et le 9^e mois de grossesse.

Prise en charge de l'Assurance Maladie **100 %**



Gynécologue

Bon à savoir : vous pouvez consulter la sage-femme et le gynécologue sans passer par le médecin traitant.

La prise en charge indiquée correspond à la prise en charge par l'assurance maladie obligatoire (hors dépassement d'honoraires). La mutuelle peut rembourser le reste à charge, selon le contrat. Dès le début de la grossesse, les examens obligatoires de suivi de grossesse sont pris en charge à 100 % sans avance de frais. À partir du 1^{er} jour du 6^e mois de grossesse et jusqu'au 12^e jour après l'accouchement, tous les soins sont pris en charge à 100 % sans avance de frais (hors dépassement d'honoraires).

Université de Lille
UFR3S-Pharmacie
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2025/2026

Nom : ANTKOWIAK
Prénom : Pauline

Titre de la thèse : **Fertilité et maternité chez la femme atteinte de mucoviscidose : regards croisés entre clinique et témoignages**

Mots-clés : mucoviscidose, fertilité, hypofertilité, maternité, grossesse, allaitement, témoignage

Résumé :

La mucoviscidose est une pathologie pulmonaire héréditaire rare et grave, caractérisée par une augmentation de la viscosité et une élimination difficile du mucus. Au-delà de cette atteinte pulmonaire largement reconnue, elle affecte également d'autres organes, notamment l'appareil reproducteur. Certaines situations d'hypofertilité dans la population féminine nécessitent le recours à la procréation médicalement assistée, tandis que les thérapies modulatrices de la protéine CFTR ont récemment permis l'émergence de nouvelles grossesses. Dans ce contexte, la prise en charge obstétricale doit être multidisciplinaire et associer de nombreux professionnels de santé. Ce travail propose de mettre en lumière la place spécifique du pharmacien d'officine dans ce parcours de soins, à travers l'analyse et l'illustration de témoignages de patientes.

Membres du jury :

Président : Monsieur CARNOY Christophe, Professeur des Universités, département de pharmacie – UFR3S

Assesseurs :

Monsieur AUDOUSSET Camille, Praticien Hospitalier, CRCM Adulte, Service de Pneumologie et Immuno-Allergologie, CHU de Lille
Madame ROGNON Carole, Maître de Conférences Associée, département de pharmacie – UFR3S, Docteur en Pharmacie

Membres extérieurs :

Madame KACOU Delphine, Docteur en Pharmacie, adjointe à Roost-Warendin
Madame HOYEZ Elodie, Patiente Experte