

Chapitre 3

Grossesse et LAM

Dr Joseph Barney

Prof. Université d'Alabama à Birmingham



Acquérir une vue générale de la question

En raison de l'importance d'un projet de maternité, il est indispensable d'acquérir une vue d'ensemble des problèmes qui peuvent se poser.

La majorité des bébés naissent entre 39 et 41 semaines de grossesse. La durée maximale de 42 semaines est divisée en trois trimestres de 14 semaines chacun.

Il faut discuter avec votre médecin de divers points importants :

- Changements pulmonaires qui se produisent durant la grossesse.
- Complications générales de la grossesse.
- Rafraîchir ses connaissances sur les questions de grossesse pour les patientes LAM ou STB-LAM
- Peut-être discuter une stimulation ovarienne pour un prélèvement d'ovocytes chez les patientes LAM ?
- Même envisager la possibilité d'une mère de substitution pour aider une patiente LAM ?
- L'accouchement pour des patientes LAM ou STB-LAM.

Manifestations étonnantes dans le corps d'une femme enceinte

Une grossesse provoque des changements considérables sur une durée de 40 semaines et affecte presque tous les organes du corps.

La consommation d'énergie est largement accrue pour construire un nouvel être humain.

Les changements qui préparent l'accouchement par voie basse surviennent durant le dernier trimestre.

Changements hormonaux

La hCG, ou hormone Chorionique Gonadotrope, est une hormone sécrétée par la femme enceinte. Elle est produite par le placenta dès le 6^e jour après la conception. Son taux augmente régulièrement au cours du 1^{er} trimestre de grossesse. D'autres hormones augmentent régulièrement elles aussi durant la grossesse, notamment, par ordre d'importance, la prolactine, la progestérone et l'estriol.

Modifications du système cardiaque

Le volume sanguin de la mère augmente jusqu'à 40% pour :

- Apporter des éléments nutritifs au fœtus.
- Anticiper la perte de sang lors de l'accouchement par voie vaginale.
- Le débit cardiaque augmente jusqu'à la 32^e semaine, à la fois par augmentation du volume systolique et par accélération de rythme cardiaque.
- La résistance vasculaire diminue et l'on peut constater une rétention accrue de liquide (membres enflés), en raison de l'accumulation de sodium.

Modifications pulmonaires durant la grossesse

Pratiquement toutes les structures importantes du système respiratoire sont affectées durant la grossesse.

- Voies respiratoires supérieures.
- Paroi thoracique.
- Muscles respiratoires.
- Bronches et bronchioles.
- Ventilation et échanges gazeux.

Les voies respiratoires supérieures durant la grossesse

Au cours de la grossesse, un rétrécissement du calibre des voies aériennes supérieures par congestion de la muqueuse peut induire une symptomatologie de rhinite, une ronchopathie ou un trouble respiratoire du sommeil.

Rhinites

- Congestion nasale durant les dernières 6 semaines de la grossesse.
- Affecte la respiration durant le sommeil.
- Parfois associée à l'hypertension et à la prééclampsie.

Le tour de cou augmente.

Les voies respiratoires majeures tendent à s'affaïsser en position couchée, comparée à la position assise.

Modifications de la paroi thoracique

En raison du grossissement de l'utérus, le bas des côtes s'élargit, le diaphragme remonte de 4 cm, et l'élargissement de la paroi thoracique culmine à la 37^e semaine.

La force des muscles respiratoires ne change pas.

Complications de la grossesse

Problèmes communs :

- Nausées et vomissements
- Aggravation de l'asthme
- Infections urinaires ou dysurie (difficultés à uriner)
- Reflux gastriques
- Saignements vaginaux.

Urgences médicales mettant en jeu le pronostic vital :

- Prééclampsie/HELLP Syndrome
- Décollement placentaire
- Mort du fœtus
- Embolie de liquide amniotique
- Stéatose hépatique aiguë.

Prééclampsie /HELLP syndrome

La prééclampsie se caractérise par une élévation de la tension artérielle et par la présence de protéines dans les urines, signe d'une atteinte des reins. Dans les cas les plus graves, elle s'étend au foie et au cerveau, et perturbe les composants du sang (globules rouges, les plaquettes, la coagulation).

Le HELLP syndrome est considéré comme une complication grave ou une variante de prééclampsie.

Décollement placentaire

Le taux de survenue de cette complication est de 9,6 pour mille.

Un décollement sévère entraîne une plus forte mortalité de la mère et de l'enfant.

La sévérité dépend de la détresse fœtale et des complications chez la mère.

Embolie de liquide amniotique

L'embolie de liquide amniotique (ELA) est une complication imprévisible mais grave survenant durant l'accouchement ou dans le post partum immédiat. Elle correspond au passage de liquide amniotique dans la circulation sanguine maternelle.

L'incidence est très rare, en 1 pour 8000 à 80'000 grossesses.

On observe des problèmes aigus de coagulation sanguine sans cause clairement établie.

On risque un arrêt cardiorespiratoire avec hypoxie.

Stéatose hépatique aiguë

Cette rare complication survient durant le dernier trimestre de la grossesse. Le foie de la mère est infiltré de lipides.

Ce problème provoque un taux élevé de mortalité maternelle.

Le meilleur traitement consiste en un accouchement prématuré, dès le diagnostic.

Progrès de la médecine pour les grossesses compliquées

Avec les progrès en matière de soins aux nouveau-nés et la médecine fœto-maternelle, on peut mener à terme des grossesses bien plus compliquées, par exemple avec des patientes atteintes de :

- Maladie neuromusculaire avancée.
- Maladies auto-immunes.
- Patientes dialysées chroniques.
- Personnes transplantées.
- Patientes LAM.

Défis propres à la grossesse en cas de LAM

Accidents antérieurs, tout particulièrement lors de grossesses précédentes :

- Pneumothorax spontané.
- Effusions de chyle.
- Saignement d'angiomyolipomes.
- Perte accélérée de capacité pulmonaire.
- Arrêt du sirolimus ou everolimus durant la grossesse.

Expérience acquise pour les grossesses LAM

Une étude scientifique (Cohen et al.) a été menée en analysant le suivi de 328 patientes LAM qui souhaitaient un enfant, en tenant compte des points suivants :

- La fonction pulmonaire
- Les activités quotidiennes
- Les fonctions psychologiques
- La qualité de la vie
- L'essoufflement
- La fatigue.

En résumé, deux tiers des femmes étudiées se sont trouvées enceintes.

Il n'y avait pas de différence significative dans les taux de pneumothorax entre les femmes enceintes et celles qui ne l'étaient pas.

Pas de différence dans les aspects de qualité de la vie.

Pas de différence dans l'essoufflement.

Les femmes diagnostiquées durant ou après leur grossesse avaient une meilleure fonction pulmonaire que celle diagnostiquées avant d'être enceintes.

Une autre étude (Taveira-DaSilva et al.)¹ a étudié 16 femmes en mesurant leur fonction pulmonaire avant et après leur grossesse².

Inhibiteur mTOR supprimé chez 3 femmes lors de la conception, ou après. Tous les enfants ont survécu, l'un diagnostiqué avec STB.

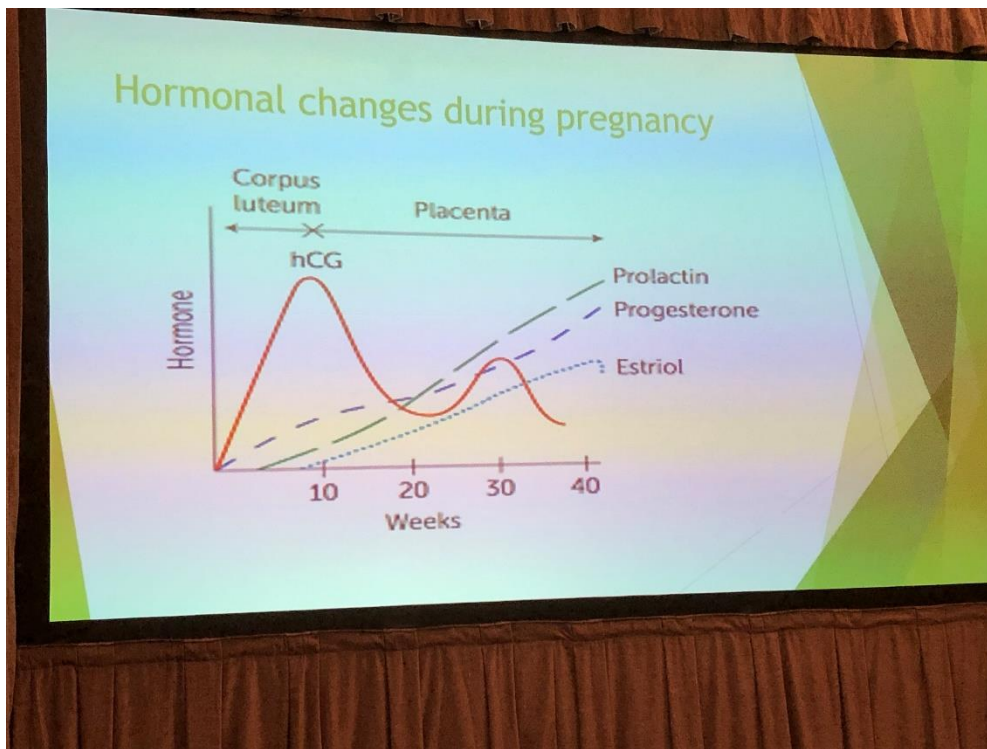
5 cas de pneumothorax (sur 16).

Dans l'ensemble, la fonction pulmonaire a décliné chez toutes les femmes.

10 femmes sur 16 ont commencé une thérapie d'inhibiteurs mTOR après l'accouchement.

¹ Angelo M. Taveira-DaSilva, Simon R. Johnson et al., « Pregnancy in lymphangioleiomyomatosis: clinical and lung function outcomes in two national cohorts », *Thorax*, oct. 2020, pp. 904-907.

² Marsha M. Cohen, Anette M. Freiyer, Simon r. Johnson, „Pregnancy experiences among women with lymphangioleiomyomatosis”, *Repir. Med.* May 2009 pp .766-772.



Changements hormonaux durant la grossesse.

Changes in the Cardiac system

- ▶ Maternal blood volume increases as much as 40 %
 - ▶ Increased carrying of nutrients to the growing fetus
 - ▶ Preparation for blood loss during vaginal delivery
- ▶ Cardiac output increases until the 32nd week
 - ▶ Increased stroke volume from higher preload
 - ▶ Increase in heart rate
- ▶ Decreased systemic vascular resistance
- ▶ Total body fluid retention due to increased sodium retention and fluid reabsorption

Changements dans le régime cardiaque pendant la grossesse

La fonction pulmonaire avant et pendant la grossesse

Une étude japonaise (Hayashida et al)³ a elle aussi étudié 588 patientes LAM au Japon du point de vue de l'influence de la grossesse sur la fonction pulmonaire de patientes LAM. En définitive, 89 femmes ont été incluses dans l'analyse finale.

On a observé :

- Un faible taux de pneumothorax
- Un déclin général de la fonction pulmonaire durant la grossesse
- Mais ! les femmes ayant un VEMS >70% avant la grossesse présentent des taux de déclin bien inférieur à celles qui ont déjà un VEMS anormal.

Angiomyolipomes rénaux (AML) et grossesse

La taille des AML varie selon les patientes LAM.

Les principaux risques pour la patiente LAM sont le saignement et le choc hémorragique durant la grossesse et l'accouchement.

Une embolisation guidée par radiologie est le meilleur traitement de l'AML.

On sait que la croissance des AML reprend lorsque l'on arrête la thérapie mTOR, et ceci peut arriver lorsqu'une grossesse nécessite l'interruption de prise de sirolimus.

Sirolimus et grossesse

Puis-je prendre du sirolimus, alors que je suis enceinte ? La réponse pourrait être « peut-être... avec de grandes précautions ».

En fait, la grossesse est une contraindication directe pour la prise de sirolimus et autres inhibiteurs mTOR.

Mais il existe des femmes qui ont pris du sirolimus à basse dose (3-5 mg/l) ayant accouché de bébés en bonne santé et qui ont relativement préservé leur fonction pulmonaire.

Quelques données :

L'essentiel de ce que nous savons sur le sirolimus dans les cas de grossesse provient de patientes transplantées.

Sirolimus est un médicament en *catégorie de risque C* en ce qui concerne la grossesse.

La catégorie C signifie que dans les études animales il y a eu des effets négatifs ou qu'il n'y a pas d'étude. Que pour les humains il n'existe pas d'études scientifiquement contrôlées. Enfin, catégorie C signifie également qu'il faut évaluer dans chaque cas le rapport bénéfice/risque pour une prescription éventuelle.

En effet, des études scientifiques sur des animaux manquent, ou alors ont montré un effet néfaste du sirolimus sur le développement du fœtus. Il n'y a pas d'études bien faites et bien contrôlées sur des humains. Mais les bénéfices potentiels peuvent malgré tout faire envisager l'usage de ce médicament pour des femmes enceintes en dépit de certains risques potentiels.

³ Mie Hayashida, Masanori Yasuo et al., « Reductions in pulmonary function detected in patients with lymphangiomyomatosis: An analysis of the Japanese National Research Project on Intractable Diseases database », *Respir. Investig.* Mai 2016, pp. 193-200.

Dans des études animales avec usage de cette molécule, on a rapporté une diminution de poids du fœtus, et un retard de l'ossification des structures squelettiques. Cependant, on n'a pas observé de tératogénicité, c'est à dire de capacité de provoquer des anomalies ou des déformations fœtales.

Il en va de même pour l'everolimus = catégorie de risque C

Exemple de cas : grossesse sous immunosuppression par everolimus

Résumé : La faculté de porter à terme une grossesse est l'un des grands succès de la transplantation rénale. Alors qu'il y a une augmentation constante des cas de transplantées rénales traitées à la cyclosporine ou au tacrolimus, il n'y a que peu de cas patientes transplantées soignées par sirolimus ou everolimus.

En 2011 a été publié le premier cas d'accouchement heureux chez une transplantée rénale exposée à l'everolimus durant toute sa grossesse. L'absence d'anomalies congénitales chez l'enfant, aussi bien que le succès de la transplantation rénale chez la patiente, sont des résultats prometteurs, même si une grossesse de patiente transplantée soumise à l'everolimus doit être considérée à risques augmentés⁴.

Depuis lors, d'autres naissances chez des transplantées cardiaques traitées à l'everolimus ont été rapportées et ont montré que les traces d'immunosuppresseur dans le sang du nouveau-né disparaissaient rapidement après la naissance⁵.

La question reste à étudier plus en profondeur.

Stimulation ovarienne et prélèvement d'ovocytes

Des statistiques réalisées entre 1992 et 2018 ont confirmé l'influence de l'âge de la mère pour le succès d'une FIV (Fécondation in vitro). Les meilleures chances se présentant au-dessous de 35 ans, les moins bonnes à plus de 44 ans.

Tous les systèmes de stimulation ovarienne ne se ressemblent pas.

Depuis le début des FIV, on s'est concentré sur une stimulation ovarienne contrôlée pour pouvoir prélever le plus grand nombre d'ovocytes.

L'augmentation du nombre d'ovules fécondés compense les pertes ultérieures d'embryons disponibles pour un transfert.

Les spécialistes de médecine reproductive ont commencé à utiliser des tests de « réserve ovarienne » destinés à évaluer le potentiel de fertilité.

⁴ Massimiliano Veroux, Daniela Corona, Pierfrancesco Veroux, « Pregnancy under everolimus-based immunosuppression », *Transplant International*, déc. 2011, vol. 24/12, pp. e115-e117.

⁵ R. Fiocchi, E. D'Elia, C. Vittori, R. Sebastiani, N. Strobel, G. Eleftheriou, M. Introna, C. Freddi, A. Crippa, "First Report of a Successful Pregnancy in an Everolimus-Treated Heart-Transplanted Patient: Neonatal Disappearance of Immunosuppressive Drugs", *American Journal of Transplantation*, avril 2016, vol. 16/4, pp. 1319-1322.

Test de réserve ovarienne

Une prise de sang est effectuée en début de cycle avec un dosage de plusieurs hormones :

- L'hormone antimüllérienne (AMH) : Cette hormone, comparativement aux autres, ne fluctue pas selon la phase du cycle menstruel mais bien selon l'âge des femmes. Elle est élevée à la puberté, et diminue jusqu'à la ménopause. Le taux de cette hormone est directement lié au stock d'ovocyte.
- L'hormone folliculostimulante (FSH) : cette hormone sert à la maturation et la croissance des follicules.
- L'œstradiol : sécrété par les ovaires, il joue un rôle important dans la régulation des cycles menstruels ainsi qu'à la qualité de la sécrétion ovarienne.

Des doses plus élevées de stimulation à la gonadotropine ont été associées à une diminution des grossesses menées à terme. Les meilleurs résultats se situent entre 25 et 300 UI (Unités Internationales /jour).

Mères de substitution pour des patientes LAM

Les mères de substitution pour raisons médicales se multiplient dans le monde. La GPA (Gestation pour autrui) est autorisée aux États-Unis, mais souvent interdite en Europe.

Les patientes à un stade avancé, exposées à un risque de progression de la maladie durant la grossesse, peuvent évaluer les avantages d'une FIV et d'avoir recours à une mère porteuse pour l'achèvement de la gestation.

Le coût de l'opération empêche souvent les femmes d'avoir recours à cette solution, ces frais n'étant en principe pas couverts par l'assurance.

Le recours la GPA (Gestation pour autrui) par des mères porteuses est illégal dans de nombreux pays, mais est autorisé entre autres par les États suivants:

- Danemark
- Pays-Bas
- Ukraine
- Russie
- Grèce
- Canada
- Inde, etc.

Coût de la GPA

- USA 200'000\$
- Ukraine 60'000\$
- Géorgie 50'000\$
- Thaïlande 45'000\$
- Inde 30'000\$

Lors de l'accouchement : le travail pour des patientes LAM

Les éléments les plus importants sont :

- Présence de pneumothorax ou de pneumothorax antérieurement traités.
- Fonction pulmonaire au moment de l'accouchement.
- Hypoxie (sous-oxygénation).
- Problème d'anesthésie générale en cas de besoin.

On ignore si les patientes LAM, en comparaison avec la population générale, ont plus de problèmes liés à la grossesse, comme : prééclampsie, avortement, stéatose hépatique aiguë.

Pneumothorax et naissance par voie basse

Les femmes souffrant de pneumothorax actifs doivent être traitées par thoracostomie, soit décompression à l'aiguille.

On recommande l'emploi de moyens d'assistance vaginale durant le travail pour réduire l'effort et les changements de pression intrathoracique chez des femmes avec pneumothorax et même chez celles ayant eu de précédents pneumothorax avec pleurodèse.

Dans les cohortes de patientes LAM enceintes qui ont été étudiées, il y a eu un haut taux de césariennes. Cela peut être lié à une préférence des obstétriciens pour éviter un long travail chez des mères ayant une fonction pulmonaire diminuée.

De façon similaire, des femmes ayant une fonction pulmonaire basse ou de grands besoins en oxygène sont plus susceptibles d'accoucher par césarienne plutôt que par voie basse.

En résumé

La grossesse est un processus biologique complexe avec plusieurs complications médicales bien décrites qui sont rares, mais nécessitent un diagnostic précoce.

Des femmes atteintes de LAM ont pu avoir des grossesses menées à terme et ont donné naissance à des bébés en bonne santé.

Une fonction pulmonaire diminuée avant la grossesse est associée à des résultats moins bons durant et après l'accouchement.

Sirolimus et everolimus sont contraindiqués durant la grossesse. Mais il y a eu des femmes qui ont pris avec succès ces médicaments durant leur grossesse. On ne comprend pas bien le risque encouru par le fœtus.

Sirolimus augmente le risque de fausse-couche en début de grossesse.

Les patientes LAM envisageant une grossesse devraient consulter leur équipe médicale, y compris des spécialistes de médecine fœto-maternelle avancée, si possible avant la conception, pour évaluer les risques de complications.

Les pneumothorax avant ou pendant l'accouchement sont souvent gérés par des moyens d'assistance vaginale ou une césarienne.

De faibles doses hormonales pour la stimulation folliculaire et le prélèvement d'ovocytes offrent peu de risques pour les patientes LAM.

On connaît mal les risques de prise à plus long terme d'œstrogène et de progestérone pour maintenir une grossesse FIV.