



HAL
open science

Suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose : Une étude transversale menée au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux

Emmanuelle Begon

► To cite this version:

Emmanuelle Begon. Suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose : Une étude transversale menée au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03204226

HAL Id: dumas-03204226

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03204226v1>

Submitted on 21 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

U.F.R. DES SCIENCES MÉDICALES

Année 2020/2021

Thèse n°3018

THÈSE POUR L'OBTENTION DU

DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Par BEGON, Emmanuelle, Valentine
Née le 18/11/1991 à Toulouse

Le 2 avril 2021

**SUIVI GYNÉCOLOGIQUE DES FEMMES ATTEINTES DE
MUCOVISCIDOSE :**
**Une étude transversale menée au Centre de Ressources et de
Compétences de la Mucoviscidose du Centre Hospitalo-Universitaire de
Bordeaux.**

Sous la direction du Docteur Marie LAMBERT

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Claude HOCKE	Président
Madame le Professeur Geneviève PLU-BUREAU	Rapporteur
Madame le Professeur Isabelle DURIEU	Juge
Madame le Docteur Christine ROUSSET-JABLONSKI	Juge
Madame le Docteur Julie MACEY	Juge
Madame le Docteur Marie LAMBERT	Directrice

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Claude Hocké,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour la richesse de votre enseignement au cours des deux semestres passés dans votre service. Je vous suis reconnaissante de m'avoir donné la possibilité de travailler à vos côtés pour les deux prochaines années. C'est un poste qui me tient cœur.

Veuillez trouver ici l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

A Madame le Professeur Geneviève Plu-Bureau,

Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse. Je vous suis très reconnaissante également d'en avoir rédigé le rapport préalable, malgré une sollicitation tardive. Je vous remercie pour ce semestre à vos côtés à Paris, où j'ai énormément appris. J'admire votre travail, votre rigueur scientifique et votre implication pour la gynécologie médicale. J'apprécie à chaque consultation le bagage intellectuel que j'ai acquis à Port Royal, et qui me sera précieux toute ma carrière.

A Madame le Professeur Isabelle Durieu,

Je suis honorée de vous compter dans les membres de ce jury. Soyez assurée de ma reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A Madame le Docteur Julie Macey,

Je vous remercie d'avoir accepté que mon travail de thèse se porte sur les patientes que vous suivez au CRCM et pour l'intérêt que vous avez porté à ce travail. Merci d'avoir accepté que j'assiste à des consultations à vos côtés, pour votre gentillesse et votre bienveillance. Merci enfin pour votre expertise et de me faire l'honneur de juger cette thèse.

A Madame le Docteur Christine Rousset-Jablonski,

Je vous suis extrêmement reconnaissante d'avoir accepté de me fournir votre questionnaire. Merci pour vos conseils préalables à ce travail, et pour vos présentations en congrès sur ce sujet qui m'ont conduite à mener ce projet à Bordeaux. Merci de me faire l'honneur de juger cette thèse.

A Madame le Docteur Marie Lambert,

Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance et d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Merci pour ton soutien sans faille, ton écoute, ta bienveillance et tes précieux conseils. Je te remercie également pour les deux semestres que j'ai passés à apprendre à tes côtés, et ta rigueur, couplée à la bienveillance dont tu fais preuve avec tes patientes, m'ont appris à aimer la gynécologie médicale.

Merci à tous les intervenants qui se sont impliqués dans ce projet sans qui il n'aurait pu aboutir. Merci à l'équipe paramédicale du CRCM de Bordeaux, en particulier à Nancy et Céline pour votre gentillesse pour votre aide avec les questionnaires mais aussi pour trouver mon chemin et ma place dans ce service inconnu. Merci aux patientes pour leur participation et leur intérêt pour ce travail.

A mes maîtres de stage et aux équipes rencontrées à Dax, Haut-Levêque, Libourne, Bayonne, Paris et au service d'AMP de Bordeaux, merci pour vos enseignements au cours de mon internat.

Merci à ma famille, à mes belles-familles, à ma marraine de toujours croire en moi. Merci pour votre confiance réconfortante et toujours renouvelée, qui m'a donné la force d'aller au bout de ce cursus.

En particulier, je suis infiniment reconnaissante à mes deux sœurs Maud et Mélodie pour l'amour inconditionnel qui nous unit.

Merci à mes amis les plus chers, qui m'ont accompagnée pendant ces nombreuses années d'étude.

Antoine, Nicolas, Marion et Samy merci pour votre amitié de longue date, fidèle sincère et sans faille.

Aloyse, Yanis, Maxime et Hadrien, merci pour notre complicité et tous nos souvenirs d'externat. Hadrien, je te serai toujours reconnaissante pour notre p1 en duo. Marlène, merci ta présence, pendant toutes ces années à graviter ensemble.

Manon et Cécile, Astrid, Laure et Annabelle, merci d'être devenues des amies si précieuses.

Merci à mes co-internes, Tiphaine, Manue, Nina et Julie, merci mille fois d'avoir été à mes côtés à chaque étape de l'internat. Je mesure à quel point avoir une promo composée d'amies telles que vous est une chance.

Je n'oublie pas Clotilde, Marie, Chloé, Myrtille, Elisabeth et côté biologie, Chloé et Julie !

Merci à l'équipe d'endocrinologues Fred, Aurélie, Céline et Arabelle d'être aussi chouettes.

Merci à Maud et Marion rencontrées récemment, au cours de ce beau semestre parisien, mais vous êtes vite devenues une évidence.

Merci à Diane, Sandrine et Brigitte. Vous m'avez donné une place privilégiée auprès de vous, rue du palais Gallien. Votre gentillesse et votre confiance m'honorent. Merci de m'avoir initiée à la gynécologie libérale et à toutes ses subtilités et de m'en avoir donné le goût.

Enfin, merci à Thomas pour tout. Je suis intensément fière et comblée de partager ma vie avec toi.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	6
INTRODUCTION	7
CONTEXTE DE L'ÉTUDE	8
LA MUCOVISCIDOSE	8
1.1. Épidémiologie	8
1.2. Physiopathologie de la mucoviscidose	10
1.3. Formes cliniques	13
1.4. Diagnostic	15
1.5. Transmission à la descendance	15
1.6. Prise en charge	16
RECOMMANDATIONS SUR LE SUIVI GYNÉCOLOGIQUE EN POPULATION GÉNÉRALE	18
2.1. Dépistage et prévention du cancer du col utérin	18
2.2. Dépistage et prévention du cancer du sein	19
SUIVI GYNÉCOLOGIQUE DES FEMMES ATTEINTES DE PATHOLOGIES CHRONIQUES (PC)	19
COUVERTURE CONTRACEPTIVE DES FEMMES ATTEINTES DE PC	21
SPÉCIFICITÉS DE LA MUCOVISCIDOSE DANS LE SUIVI GYNÉCOLOGIQUE	24
5.1. Impact des traitements de la mucoviscidose en gynécologie	24
5.2. Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus	28
5.3. Contraception	30
5.4. Fertilité chez les patientes atteintes de mucoviscidose	31
5.5. Grossesse	32
5.6. Impact du statut hormonal sur les atteintes de la mucoviscidose	34
MATÉRIELS ET MÉTHODES	35
TYPE D'ÉTUDE	35
OBJECTIFS PRIMAIRES ET SECONDAIRES	35
CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ	35
DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE	36
MODALITÉS DU RECUEIL ET NATURE DE SES DONNÉES	36
ASPECT STATISTIQUE	39
JUSTIFICATION DES CHOIX MÉTHODOLOGIQUES	39
DONNÉES RÉGLEMENTAIRES	41
RÉSULTATS	42
CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION	42
1.1. Données socio-démographiques	43
1.2. Antécédents généraux	45
1.3. Caractéristiques et sévérité des atteintes de la mucoviscidose	45
RÉSULTATS DES OBJECTIFS PRIMAIRES	48
2.1. Observance du suivi gynécologique annuel	48
2.2. Dépistage du cancer du col de l'utérus	49

2.3. Adhésion a la vaccination anti-HPV	51
2.4. Couverture contraceptive	51
DÉTAIL DE LA CONTRACEPTION	53
3.1. Type contraceptif	53
3.2. Contraception inadaptée	56
PARAMÈTRES DE LA VIE REPRODUCTIVE	57
4.1. Caractéristiques du suivi	57
4.2. Symptômes gynécologiques	59
4.3. Fertilité, reproduction	61
4.4. Obstétrique	63
DISCUSSION	65
OBJECTIFS PRIMAIRES	65
OBJECTIFS SECONDAIRES	69
FORCES ET LIMITES	76
PERSPECTIVES	79
CONCLUSION	80
BIBLIOGRAPHIE	81
FIGURES ET ILLUSTRATIONS	89
TABLE DES FIGURES	89
TABLE DES TABLEAUX	90
ANNEXES	91
ANNEXE 1 : Questionnaire de l'étude	91
ANNEXE 2 : Lettre d'information à destination des patientes	93
ANNEXE 3 : Questionnaire initial rédigé par l'équipe lyonnaise	94
ANNEXE 4 : Accord comité d'éthique	96
ANNEXE 5 : Tableau I bis	97
ANNEXE 6 : Avis du Rapporteur	98
SERMENT D'HIPPOCRATE	100

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AMP : Assistance médicale à la procréation
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ASCCP : Société Américaine de Colposcopie et de Pathologie Cervicale
CIN : Néoplasie intra-épithéliale cervicale
CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens de France
CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CVF : Capacité vitale forcée
CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4
DIU : Dispositif intra-utérin
ECBC : Examen cytobactériologique des crachats
FCU : Frottis cervico utérin
FCS : Fausse couche spontanée
FIV : Fécondation in vitro
GEU : Grossesse extra-utérine
GnRH : *Gonadotropin-releasing-hormone*
HGPO : Hyperglycémie provoquée par voie orale
HPV : *Human Papilloma Virus*
HTA : Hypertension artérielle
IST : Infection sexuellement transmissible
IV : Intraveineuse
IVG : Interruption volontaire de grossesse
LARC : *Long acting reversible contraception*
LPC : Liquide périciliaire
LSVA : Liquide surface des voies aériennes
LT : Ligature tubaire
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MFIU : Mort fœtale in utero
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PC : Pathologie chronique
PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
SA : Semaines d'aménorrhée
SC : Sous cutané
TIR : Trypsine immuno réactive
US MEC : *U.S. Medical Eligibility Criteria for contraceptive use*
VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

INTRODUCTION

Le suivi gynécologique est un accompagnement médical des femmes tout au long des étapes de leur vie génitale. Il comprend la prévention et le dépistage et des pathologies oncologiques, génito-urinaires, la prévention en matière de santé sexuelle, la prise en charge contraceptive et l'accompagnement dans les projets de maternité(s). Il concerne les femmes en bonne santé, comme celles qui souffrent de pathologies chroniques. Dans le cadre de pathologies chroniques évolutives qui réduisent l'espérance de vie, le suivi gynécologique peut s'inscrire au second plan et devenir alors rapidement insuffisant.

La mucoviscidose est la pathologie génétique la plus fréquente à l'âge pédiatrique chez les sujets caucasiens. C'est une pathologie chronique multi-organes. Son pronostic est historiquement sombre mais grâce aux progrès de la prise en charge médicale et de son organisation, l'espérance de vie dépasse actuellement 40 ans dans la plupart des pays développés. A l'heure actuelle, de nombreuses femmes atteignent leur période de vie reproductive, et nécessitent par conséquent un suivi gynécologique adapté.

La prise en charge gynécologique de ces patientes doit prendre en considération un certain nombre de spécificités inhérentes à cette pathologie. La variabilité et la multiplicité des atteintes d'organe(s), l'accumulation des traitements et leurs interactions ou encore la complexité des patientes transplantées, sont autant d'éléments qui justifient un suivi spécialisé car ils retentissent sur la fertilité, la prise en charge contraceptive, la planification et le déroulement des grossesses. A ceux-ci s'ajoute le retentissement psychologique d'une pathologie encore aujourd'hui incurable. Alors que certaines études suggèrent un impact du climat hormonal sur l'évolution naturelle de la pathologie, il a été identifié une faible adhésion au suivi gynécologique annuel, au dépistage cervical ainsi qu'une couverture contraceptive insuffisante chez les patientes atteintes de mucoviscidose.

L'objectif de ce travail est d'évaluer la qualité du suivi gynécologique dont bénéficient les femmes atteintes de mucoviscidose prises en charge au Centre de Ressource et Compétence en Mucoviscidose (CRCM) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Bordeaux, en se fondant sur quatre indicateurs : l'observance des consultations gynécologiques annuelles, la couverture contraceptive, la couverture vaccinale anti papillomavirus et l'adhésion au dépistage du cancer du col de l'utérus. Les objectifs secondaires s'attacheront à décrire les différents paramètres de la vie reproductive de ces patientes, leurs symptômes et ce qui les distinguent de la population générale.

CONTEXTE DE L'ÉTUDE

1. LA MUCOVISCIDOSE

La mucoviscidose est une maladie génétique chronique, multisystémique, monogénique de transmission autosomique récessive. Les mutations du gène *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* sont à l'origine de cette maladie. Il a été identifié en 1989 et code pour la protéine CFTR, un canal chlore présent sur la membrane cellulaire des muqueuses de nombreux organes, et qui intervient dans la régulation du transport ionique transmembranaire [1]–[3]. Ainsi, les patients atteints de mucoviscidose ont des atteintes principalement pulmonaires, rhino-sinusiennes, gastro-intestinales et endocriniennes. C'est l'atteinte respiratoire, évolutive, qui conditionne leur morbi-mortalité.

1.1. ÉPIDÉMIOLOGIE

La mucoviscidose est la plus fréquente des maladies génétiques de l'âge pédiatrique chez les sujets caucasiens. Son incidence diffère selon les populations, en raison de la variabilité des socles génétiques locaux. Elle est plus rare dans les populations asiatiques et africaines que dans celles d'Europe et d'Amérique du nord. Au sein de l'Europe, la prévalence de la maladie varie également selon les pays. Elle est de 1/4 700 individus en France, mais fluctue de 1/25 000 en Finlande jusqu'à 1/555 en Albanie [4], [5]. Cette disparité se retrouve également au sein du territoire français (**Figure 1**). En 2015, en Aquitaine, l'incidence était intermédiaire, estimée à 1/5 322 ; alors que l'incidence maximale était retrouvée en Franche-Comté, estimée à 1/3 214 [6]. En France, en 2018, 7180 patients atteints de mucoviscidose ont été recensés. Cette population comprenait 57,4% d'adultes, dont 21,3% de transplantés, et 12,9% de patients âgés de plus de 40 ans. On dénombrait un total de 1 920 (26,7%) femmes adultes [7].

Plus de la moitié des patients atteints de mucoviscidose aujourd'hui ont plus de 18 ans : la mucoviscidose ne peut donc plus être considérée comme une pathologie majoritairement pédiatrique. Alors que la population reste jeune avec un âge moyen de 22,9 ans, la part des adultes augmente progressivement et est passée de 17,8% en 1992 à 57,4% en 2018 [7]. L'âge médian de survie dépasse actuellement 45 ans, alors qu'il était de seulement 5 ans dans les années 1960 [8]. Si cette tendance démographique se poursuit, la population adulte pourrait augmenter de 75% d'ici 2025 [9].

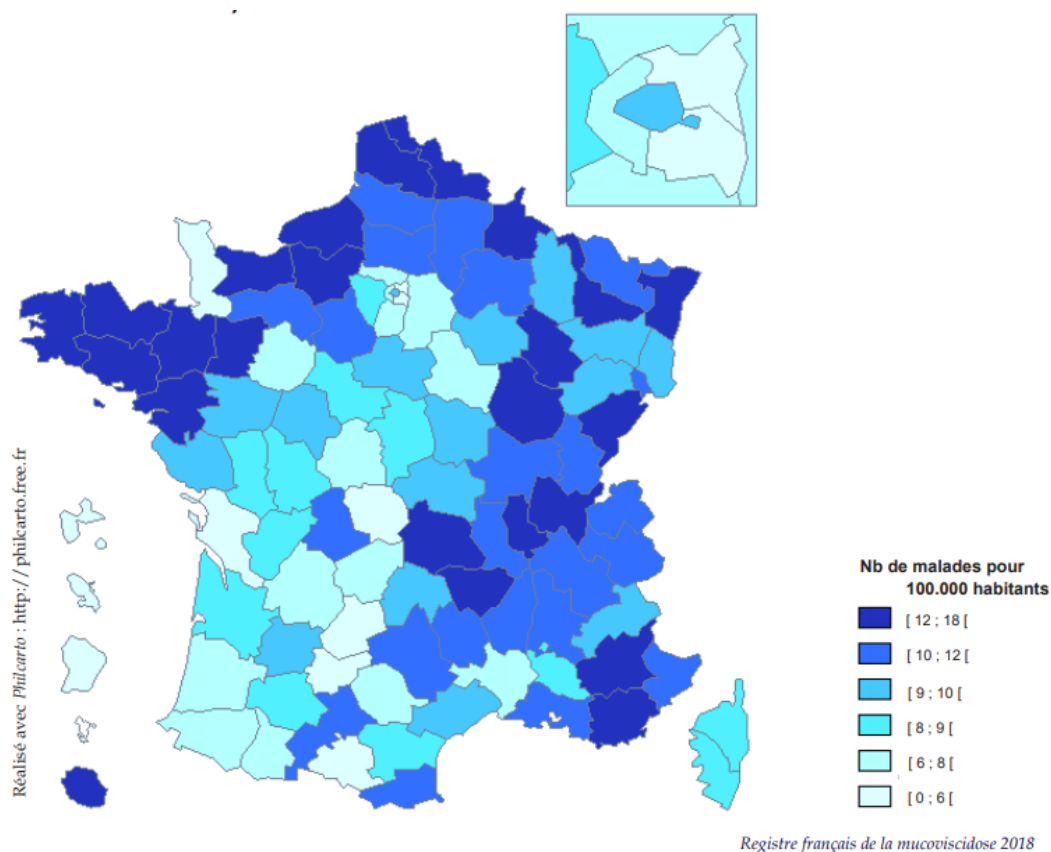


Figure 1 : Carte de la France métropolitaine représentant la prévalence de la mucoviscidose par département en 2018 (issue de [7]).

Ces évolutions s’expliquent par une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et génétiques de la maladie, l’instauration d’un dépistage néonatal généralisé, la structuration de la prise en charge (développement des CRCM, organisation multidisciplinaire, parcours de soin dédié) et les avancées thérapeutiques (thérapies ciblées, nutrition, transplantation) [10]. A l’avenir, alors que l’incidence pourrait diminuer du fait de l’élargissement du conseil génétique prénatal et du brassage génétique des populations, la prévalence devrait, elle, continuer d’augmenter en raison de l’amélioration de la survie globale [11].

Il existe dans la mucoviscidose (à l’instar d’autres pathologies pulmonaires telles que l’asthme ou la bronchopneumopathie chronique obstructive) une disparité de genre (“*gender gap*” ou “*sex gap*”). Celle-ci est illustrée par une espérance de vie moyenne écourtée de 3 ans chez les femmes par rapport aux hommes au Royaume-Uni, et un excès de

mortalité chez les femmes dans la cohorte française (OR = 2,9 [1,1-7,2]) prédominant avant 20 ans [10], [12], [13].

1.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MUCOVISCIDOSE

1.2.1. PRESENTATION DU GÈNE *CFTR* ET DU CANAL CFTR

Le gène *CFTR* a été découvert en 1989. Situé sur le bras long du chromosome 7, au niveau du locus 7q31, il est composé de 190 kilobases et comporte 27 exons. Il code pour un ARN messager traduit en une glycoprotéine : le canal CFTR [14]. Ce dernier est composé de 1480 acides aminés et possède 5 domaines fonctionnels. Parmi eux, 2 domaines membranaires, constitués de segments transmembranaires hydrophobes, forment la zone de passage des ions. Cette protéine se positionne sur la membrane du pôle apical des cellules épithéliales (**Figure 2**) [1], [2], [15]. Son rôle principal est celui d'un canal anionique, sa structure forme un pore permettant le passage rapide des ions chlorures (Cl^-) et bicarbonates (HCO_3^-) à travers la membrane plasmique. La protéine CFTR joue ainsi un rôle central dans la régulation de l'équilibre hydroélectrolytique extracellulaire, par sa fonction intrinsèque de canal ionique, mais aussi au travers de fonctions régulatrices des canaux hydriques transmembranaires (ENaC et aquaporines) [16].

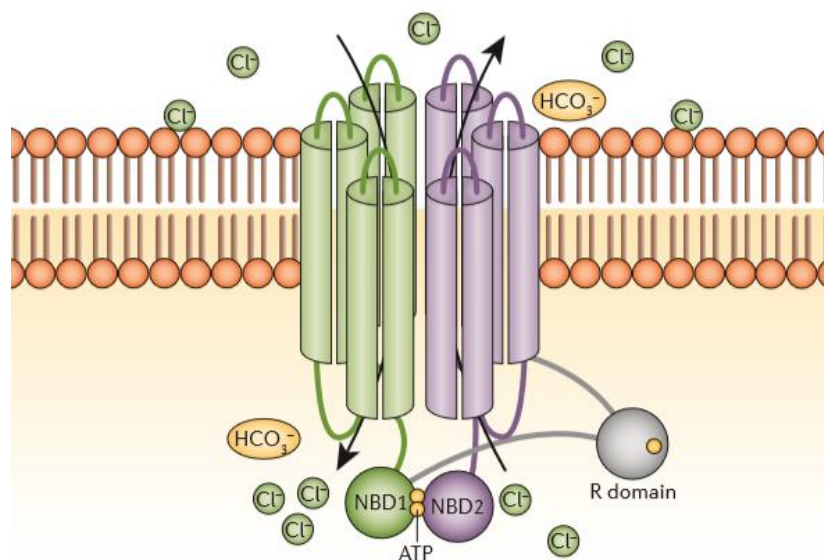


Figure 2 : Représentation schématique de la protéine CFTR (issue de [3]).

1.2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DES ATTEINTES DE LA MUCOVISCIDOSE

La physiopathologie de la mucoviscidose est complexe et reste en partie incomprise. Sur le plan génétique, c'est l'association de deux allèles mutés du gène *CFTR*, responsable d'une perte de fonction de la protéine qui est à l'origine des manifestations cliniques de la maladie. Une grande variabilité allélique du gène *CFTR* a été décrite et plus de 2000 variants alléliques pathogènes ont été identifiés. Les différents types de mutation sont classés en fonction de leurs répercussions sur le fonctionnement du canal *CFTR* (absence ou diminution de synthèse, protéine *CFTR* non ou dysfonctionnelle ou perturbation de sa régulation), et sont de sévérité variable. La mutation F508del est la plus fréquente, elle induit des anomalies de repliement et de trafic intracellulaire de la protéine (mutation dite de classe 2). Elle est présente chez 82,9% des patients français, 41% sous forme homozygote, et 42% sous forme hétérozygote composite [7], [11], [14].

La corrélation génotype-phénotype est variable selon les organes. Par exemple, elle est plus importante dans l'atteinte de la fonction pancréatique exocrine que sur la sévérité de l'atteinte pulmonaire où des facteurs environnementaux (thérapeutiques, socio-économiques, pollution, tabagisme...) et des gènes modificateurs entrent également en jeu [3], [5], [17].

Les manifestations cliniques de la pathologie reflètent ainsi les dysfonctionnements rencontrés au sein des tissus qui expriment fortement à l'état sain, la protéine *CFTR*, en particulier les épithélia glandulaires.

1.2.2.1. ATTEINTE PULMONAIRE

L'atteinte pulmonaire est au centre de la pathologie, la protéine *CFTR* étant fortement exprimée par le revêtement épithélial des voies respiratoires. Le poumon sain possède plusieurs mécanismes de défense contre les agents infectieux dans lesquels le *CFTR* est impliqué. D'une part le système de clairance mucociliaire qui repose sur la production du liquide de surface des voies aériennes (LSVA), maintenu à hauteur et dans un état d'hydratation adéquat par les mécanismes de régulation hydroélectrolytique, dont fait partie le *CFTR*. D'autre part, les défenses immunitaires innées et adaptatives locales qui sont présentes au sein des voies respiratoires. Le maintien du pH du LSVA grâce à la sécrétion d' HCO_3^- par le *CFTR* permet un fonctionnement optimal de ces défenses [3], [16], [18].

Dans la mucoviscidose, la perte de fonction du canal CFTR se traduit par une hyperviscosité des sécrétions muqueuses ainsi que par une diminution de la quantité de LSVA tapissant les voies respiratoires. Ces modifications altèrent le fonctionnement ciliaire et donc l'évacuation des sécrétions bronchiques qui obstruent les voies respiratoires de petit et moyen calibre. Associée à ces mécanismes, la modification de la composition ionique du LSVA perturbe le fonctionnement des mécanismes de défenses innées, engendrant *in fine* la persistance de bactéries dans les voies respiratoires. Cette pathologie crée un environnement propice à l'installation d'une bronchopathie chronique. Surviennent alors des infections bactériennes chroniques répétées (*Pseudomonas Aeruginosa* est un pathogène particulièrement adapté à cet environnement, sa colonisation représente un tournant évolutif de la maladie), et des épisodes d'obstruction bronchique. La réponse inflammatoire induite n'élimine pas l'infection mais provoque des lésions bronchiques progressives. C'est sur ce terrain de colonisation chronique que surviennent des exacerbations, marquées par une majoration de l'encombrement, une détérioration fonctionnelle respiratoire, et une perte de poids. La triade d'évènements : obstruction, infection, inflammation, aboutit à des lésions pulmonaires définitives, des bronchectasies et à une insuffisance respiratoire chronique [5], [19], [20].

1.2.2.2. ATTEINTES EXTRA RESPIRATOIRES

En dehors des voies respiratoires, les atteintes de la mucoviscidose sont également associées à une réduction de la sécrétion liquidienne nette à travers les épithélia exprimant le CFTR. L'hyperviscosité des sécrétions induit une stase, des obstructions canalaire mécaniques, la fibrose de l'organe et enfin une dysfonction viscérale consécutive. Ces lésions apparaissent en l'absence d'infection bactérienne associée [18].

- Au niveau pancréatique, les lésions du parenchyme conduisent à une atrophie et à une insuffisance pancréatique exocrine. Le pancréas endocrine (îlots de Langerhans α et β) est initialement préservé, mais avec l'âge s'installe souvent une insuffisance de sécrétion en insuline et glucagon : une première phase d'hyperglycémie post-prandiale est suivie par une phase d'intolérance au glucose, puis d'un diabète secondaire [21].
- Au niveau hépatique, le dysfonctionnement du CFTR exprimé par les cholangiocytes conduit à une accumulation des acides biliaires, et par l'inflammation locale à une

fibrose périportale. Le stade terminal de ces phénomènes sont les lésions de cirrhose biliaire focale [22].

- L'atteinte des organes génitaux masculins par atrésie bilatérale des canaux déférents et de l'épididyme touchent 97 à 98 % des hommes atteints de mucoviscidose et induit une azoospermie obstructive, à faible volume et à pH acide, sans altération de la spermatogenèse [23], [24].

1.3. FORMES CLINIQUES

La mucoviscidose est une pathologie avec un large spectre de manifestations cliniques. Cette forte variabilité phénotypique s'explique en partie par la diversité des mutations génétiques rencontrées. En fonction du type de mutation des deux allèles du gène *CFTR*, les atteintes d'organes à revêtement épithélial sont plus ou moins sévères, et plus ou moins précoces [18]. La présentation la plus classique de la maladie associe une atteinte pulmonaire, une atteinte pancréatique avec malabsorption et des troubles de la croissance staturo-pondérale débutant dans l'enfance [4]. Cette présentation est souvent retrouvée chez les patients homozygotes F508del.

L'âge d'apparition des manifestations et leur sévérité est très variable, comme en témoigne l'âge au diagnostic des patients. En 2018, l'âge médian au diagnostic était de 1,1 mois (75% des diagnostics *via* le dépistage néonatal), l'âge moyen de 6,5 ans alors que l'âge maximal était de 81 ans [7].

L'atteinte broncho-pulmonaire conditionne la morbi-mortalité. Les patients développent un trouble ventilatoire mixte à prédominance obstructive, évoluant progressivement vers une insuffisance respiratoire chronique. Une cause respiratoire est impliquée dans plus de 80 % des décès chez les patients non transplantés atteints de mucoviscidose [25].

Les atteintes extra-pulmonaires sont nombreuses et détaillées ci-dessous, la prévalence respective indiquée est issue du bilan des données du registre français 2018 [5], [7] :

- Voies respiratoires hautes : Sinusite chronique, polypose nasale (18,7%).
- Gastro-intestinales :
 - Pancréatiques : Pancréatite aiguë (1,3%), insuffisance pancréatique exocrine (79,9%) avec stéatorrhée et malabsorption des nutriments et des vitamines

lipophiles (A, D, E, K), et leurs signes de carences consécutives (neuropathie, perturbation de la vision nocturne, ostéoporose, anomalies de la coagulation, anémie hémolytique).

- Reflux gastro-oesophagien (RGO) (27,2%).
- Anomalies du transit : Constipation, syndrome d'obstruction intestinal distal (SOID) (3,5%).
- Hépatiques : Stéatose, lithiase des voies biliaires (3,2%), cirrhose focale biliaire pouvant induire une hypertension portale (3,3%). L'atteinte hépatique de la mucoviscidose concernerait environ 10% des patients à l'âge de 30 ans.
- Oncologiques : Risque augmenté de cancers digestifs (colo-rectal, intestinal, oesophage, voies biliaires) d'autant plus en cas de transplantation [26].
- Endocriniennes :
 - Diabète secondaire à l'atteinte du pancréas endocrine (26,4% des adultes).
 - Retard staturo-pubertaire en cas de malnutrition. En moyenne, le Z score de la taille par classe d'âge se situe entre -0,68 et -0.50 pour les femmes de 15 à 34 ans.
- Osseuse : Déminéralisation osseuse avec ostéopénie voire ostéoporose (15%).
- Rénales : Lithiases rénales, néphrotoxicité des traitements (antibiotiques, immunosuppresseurs), néphropathie diabétique, jusqu'à une insuffisance rénale chronique (0,4%).
- Hydro-électrolytique : Atteinte des glandes sudoripares qui sécrètent du chlorure de sodium en excès, responsable d'une sueur très salée, d'une perte de sel, et d'un risque de déshydratation aiguë.
- Urologique : Incontinence urinaire (1,5%) secondaire aux efforts de toux, à certaines techniques de drainage bronchique, et à la constipation. Elle concernerait 36 à 76 % des femmes adultes atteintes de mucoviscidose [27].

Chez les sujets porteurs de deux mutations peu sévères du *CFTR*, ou si au moins une des deux permet une fonction partielle du CFTR, des formes atypiques de mucoviscidose appelées "CFTR-pathies" existent. Les phénotypes associés peuvent être une agénésie bilatérale des canaux déférents isolée, des pancréatites chroniques idiopathiques, ou une atteinte respiratoire de développement tardif sans autre atteinte d'organe caractéristique de la mucoviscidose [28].

1.4. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la mucoviscidose repose sur la confrontation d'un ensemble d'arguments cliniques (symptômes ou histoire familiale évocateurs), paracliniques (principalement test de la sueur) et génétiques grâce au kit de dépistage ou au séquençage complet du gène *CFTR* permettant l'identification de mutations [29].

En raison des formes cliniques variées et du dépistage néonatal systématique, le diagnostic peut avoir lieu à des périodes de la vie et dans des situations très différentes:

- Anténatal sur des signes d'appels échographiques ou dans le cadre d'un dépistage prénatal,
- Néonatal sur signes d'appel ou dans le cadre du dépistage néonatal systématique,
- Dans l'enfance ou au cours de la vie d'adulte chez des sujets symptomatiques.

En France, le dépistage néonatal est obligatoire et mis en place depuis 2002 au sein du test de Guthrie. Il repose sur le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) sur une goutte de sang prélevée à 3 jours de vie. En cas de résultat anormal, une recherche des 29 mutations les plus fréquentes du gène *CFTR* est réalisée [6], [30].

En 2018, le diagnostic a été porté chez 177 nouveaux patients : 7 par diagnostic anténatal, 122 après dépistage néonatal, et 43 devant des symptômes évocateurs (respiratoires, digestifs ou retard de croissance essentiellement) [7].

1.5. TRANSMISSION A LA DESCENDANCE

La transmission de la mucoviscidose se fait sur un mode autosomique récessif. La survenue de la pathologie est donc conditionnée par le portage de deux allèles *CFTR* mutés, hérités des deux parents. On estime qu'en France, la probabilité d'être porteur sain d'une mutation du gène *CFTR* (hétérozygote asymptomatique) est d'1/30 [14].

En cas de projet de grossesse chez une patiente atteinte de mucoviscidose, un conseil génétique préconceptionnel est nécessaire. Le dépistage du partenaire par analyse exhaustive du *CFTR* est systématiquement proposé. Si le partenaire est porteur hétérozygote d'un allèle *CFTR* muté, le risque d'atteinte de la descendance est de 1/2. Il est alors proposé au couple de réaliser un diagnostic pré-implantatoire (DPI) ou un diagnostic prénatal (DPN). Si le dépistage du partenaire est négatif, le risque résiduel d'avoir un enfant porteur de mucoviscidose est faible, estimé à 1/400 [14], [31].

1.6. PRISE EN CHARGE [11], [12], [15]

La prise en charge de la mucoviscidose a progressé au fil des années permettant une amélioration majeure du pronostic. Elle repose sur une approche multidisciplinaire, coordonnée en France par des structures spécifiques, les CRCM qui font intervenir différents professionnels de santé (pneumologues, gastro-entérologues, endocrinologues, kinésithérapeutes, infirmiers, diététiciens, psychologues). Créés en 2001, ils sont au nombre de 47 répartis sur le territoire français. Au CHU de Bordeaux, le circuit de prise en charge des enfants et des adultes est distinct. Il est centré autour de la prise en charge respiratoire, mais la prise en charge nutritionnelle et des autres atteintes d'organe(s) sont également essentielles. Le dépistage néonatal a rendu possible la réalisation de diagnostics plus précoces autorisant une optimisation du suivi et des prises en charge dès le plus jeune âge.

La prise en charge respiratoire a pour but de préserver la fonction pulmonaire. La désobstruction des voies respiratoires en est la pierre angulaire. Pour cela, les patients ont recours à la kinésithérapie respiratoire de drainage bronchique, à des aérosolthérapies par nébulisation fluidifiante (mucolytiques ou sérum salé hypertonique) mais aussi à l'usage de bronchodilatateurs. L'objectif est de prévenir les exacerbations, qui altèrent *in fine* le parenchyme pulmonaire. Pour cela, l'utilisation d'azithromycine au long cours est également fréquente, à visée anti-inflammatoire, ainsi que les modulateurs du CFTR quand ils peuvent être prescrits. En cas d'infection bactérienne ou d'exacerbation, des cures d'antibiothérapie par voie orale ou intraveineuse (IV) sont proposées. La transplantation pulmonaire est nécessaire en cas d'insuffisance respiratoire chronique sévère réfractaire au traitement.

La fonction respiratoire doit être évaluée régulièrement *via* la réalisation d'exploration fonctionnelle respiratoire (EFR), qui permet la mesure du Volume expiratoire maximale par seconde (VEMS) et de la Capacité vitale forcée (CVF). Les symptômes à type d'hémoptysie et de pneumothorax sont dépistés et pris en charge.

L'amélioration de la prise en charge est bien illustrée par l'évolution favorable de la fonction respiratoire sur les 20 dernières années (**Figure 3**).

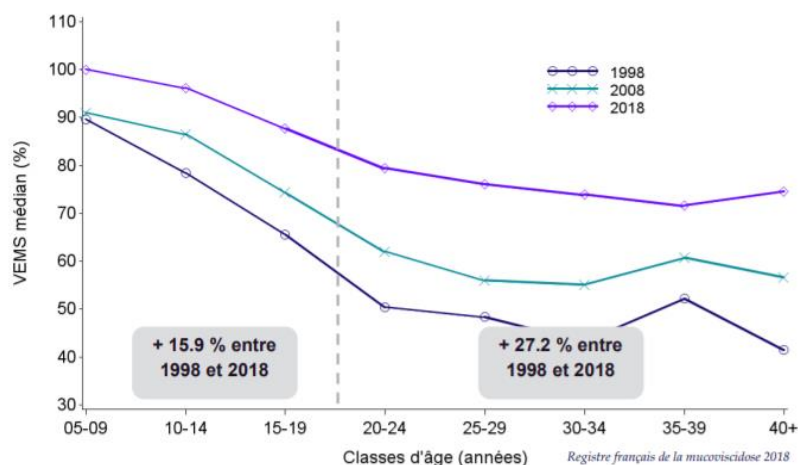


Figure 3 : VEMS médians par âge en 1998, 2008 et 2018 (issue de [7]).

En parallèle, l'approche nutritionnelle est essentielle, l'indice de masse corporelle (IMC) optimal dans cette pathologie est de 22 kg/m². Une prise en charge intensive de la malnutrition est recommandée, avec introduction de compléments nutritionnels oraux voire d'une nutrition entérale (par sonde nasogastrique ou gastrostomie si nécessaire), ou parentérale. Il faut également optimiser l'hydratation ainsi que l'absorption des apports en ajoutant des extraits pancréatiques de substitution et des apports vitaminiques A, D, E et K si nécessaires.

Concernant l'atteinte pancréatique, l'introduction de modulateur du CFTR chez l'enfant permet une prévention de la perte de la fonction exocrine, mais il est également possible que la fonction endocrine soit concernée. En cas d'altération, des traitements substitutifs spécifiques doivent être mis en place.

L'optimisation de la prise en charge infectiologique repose sur des mesures de prévention, des mesures barrières d'hygiène notamment au sein des CRCM, mais aussi de détection et de traitement précoce des exacerbations ou de la colonisation des voies respiratoires par certains pathogènes récurrents (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*). Les effets secondaires des antibiotiques utilisés (allergies, troubles digestifs, candidose, résistance bactérienne secondaire, interactions médicamenteuses) sont également à prendre en considération.

Le dépistage et la surveillance des atteintes d'organe(s) sont réalisés à l'aide de bilans annuels complémentaires comprenant notamment : un dosage de l'élastase fécale, un dosage des vitamines A, D, E, K, la réalisation d'une ostéodensitométrie, la recherche d'un

diabète secondaire par hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) et un dosage de l'hémoglobine glyquée, et par l'évaluation des fonctions hépatique et rénale.

2. RECOMMANDATIONS SUR LE SUIVI GYNÉCOLOGIQUE EN POPULATION GÉNÉRALE

Il est recommandé à toutes les femmes, par la Haute Autorité de Santé (HAS), de participer au dépistage du cancer mammaire et du cancer du col de l'utérus [32], [33]. Le suivi gynécologique en lui-même n'a pas fait l'objet de recommandation, ni sur sa fréquence ni sur le contenu de la consultation. Seul l'examen clinique mammaire annuel est recommandé par la HAS dès 25 ans chez toutes les femmes [34]. Envisager un suivi gynécologique régulier annuel, chez une femme asymptomatique a pourtant une finalité plurielle. Il permet la prescription d'une contraception si elle est souhaitée, le dépistage des cancers gynécologiques mais a également une fonction de prévention et une visée éducative sur les problématiques de santé sexuelle.

2.1. DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DU CANCER DU COL UTÉRIN

2.1.1. PRÉVENTION PRIMAIRE : LA VACCINATION

La vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV) est recommandée dans la population générale chez toutes les filles entre 11 et 14 ans révolus par 2 doses administrées avec un intervalle de 6 à 13 mois. Un rattrapage vaccinal est recommandé chez les jeunes femmes non vaccinées entre 15 et 19 ans révolus, par 3 doses administrés à 0, 2 et 6 mois. Le vaccin préconisé est le Gardasil 9[®], nonavalent, il immunise contre 9 types d'HPV (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) [35], [36].

Cette recommandation a évolué dans le temps : débutée en 2007 puis modifiée en 2013, la vaccination contre le papillomavirus ne concernait initialement que les jeunes filles de 14 à 23 ans qui n'avaient jamais eu de rapports sexuels ou ayant débuté leur vie sexuelle dans l'année précédant l'injection [37].

2.1.2. PRÉVENTION SECONDAIRE : LE DÉPISTAGE ORGANISÉ

En France, le dépistage du cancer du col de l'utérus reposait sur un dépistage individuel jusqu'en mai 2018. Progressivement à partir de cette date, a été mis en place un dépistage organisé qui est aujourd'hui effectif dans la région Nouvelle Aquitaine. Il concerne

toutes les femmes asymptomatiques étant ou ayant été sexuellement actives, y compris les patientes vaccinées contre le papillomavirus.

Il repose sur la réalisation d'examens cytologiques par frottis du col utérin (FCU) tous les 3 ans entre 25 et 30 ans, après 2 résultats de FCU normaux à un an d'intervalle. Le dépistage est ensuite poursuivi entre 30 et 65 ans par des tests ADN à la recherche d'HPV à haut risque tous les 5 ans dans le cadre d'une stratégie de triage. En cas de test HPV à haut risque positif une analyse cytologique réflexe est alors réalisée. [38]

Le changement dans les recommandations du dépistage du cancer du col de l'utérus a été publié en juillet 2019 par la HAS, avec un remboursement effectif par l'assurance maladie du test HPV en dépistage primaire en avril 2020. Avant ces recommandations, le dépistage entre 25 et 65 ans reposait sur les modalités actuellement en vigueur chez les 25-30 ans. [32]

2.2. DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DU CANCER DU SEIN

Le programme de dépistage et de prévention du cancer du sein en France repose sur la prévention secondaire. Un dépistage organisé a été mis en place depuis 2004, pour les femmes âgées de 50 à 74 ans asymptomatiques, à risque modéré de cancer du sein [33]. Ne sont pas concernées les femmes à risque élevé (antécédent personnel ou familial de cancer du sein, antécédent personnel de carcinome canalaire ou lobulaire in situ, d'hyperplasie épithéliale atypique, ou d'irradiation thoracique médicale à haute dose) ou très élevé (prédisposition génétique) de cancer du sein. Une mammographie est recommandée tous les 2 ans. Les clichés considérés comme normaux sont envoyés en deuxième lecture vers un second radiologue. Les clichés anormaux enclenchent une démarche diagnostique immédiate.

3. SUIVI GYNÉCOLOGIQUE DES FEMMES ATTEINTES DE PATHOLOGIES CHRONIQUES (PC)

Le suivi gynécologique, hors grossesse, des femmes atteintes de pathologie chronique ne fait pas l'objet de recommandation dédiée ni de critères consensuels pour son évaluation. La qualité du suivi gynécologique chez ces patientes est appréciée dans la littérature par l'évaluation du recours au dépistage du cancer du col de l'utérus, de celui du cancer du sein et de la couverture contraceptive. Les femmes n'ayant aucune comorbidité sont comparées à celles souffrant de PC. Les PC représentées sont variables dans les études

: on trouve fréquemment l'hypertension artérielle (HTA), le diabète, les antécédents cardiovasculaires, l'obésité, les dyslipidémies, les antécédents oncologiques, certaines pathologies respiratoires (notamment l'asthme), les pathologies inflammatoires, psychiatriques, thyroïdiennes ou encore ostéoarticulaires. Il est évident que l'impact sur l'espérance de vie, la qualité de vie et sur le recours au système de soin de chacune de ces comorbidités est différent.

A notre connaissance, il n'y a qu'une seule étude réalisée sur la population française qui a évalué l'adhésion au dépistage du cancer du col de l'utérus et du cancer du sein chez les femmes atteintes de PC. Les auteurs ont identifié une adhésion au dépistage du cancer du col qui n'était pas diminuée chez les patientes porteuses de comorbidités (pathologies inflammatoires, thyroïdiennes, oncologiques, cardiovasculaires, respiratoires, dépression et diabète), sauf chez les patientes obèses. Cependant, on peut souligner qu'en présence de pathologies respiratoires chroniques ou de diabète, l'adhésion au dépistage du cancer du col de l'utérus était significativement moins bonne avant ajustement sur les facteurs socio-économiques. L'adhésion au dépistage du cancer du sein était par ailleurs diminuée chez les patientes diabétiques et obèses [39].

Plusieurs études ont pris en compte l'impact de l'effet d'addition de comorbidités sur le suivi gynécologique. Pour l'adhésion au dépistage du cancer du sein, une diminution a été retrouvée chez les femmes porteuses de plus de 3 comorbidités, et plus spécifiquement en cas de pathologie cardiovasculaire et respiratoire. Pour celui du cancer du col de l'utérus, l'adhésion était diminuée au-delà de 2 à 3 comorbidités [40]–[42]. Une étude italienne révèle également une diminution du recours au dépistage du cancer du col de l'utérus et du sein en cas de diabète ou d'obésité et de manière générale pour les femmes qui perçoivent leur état de santé comme mauvais [43].

En parallèle de ce constat, plusieurs études avec un risque de biais plus élevé, ont montré une amélioration de l'adhésion au dépistage en cas de PC. Une méta-analyse de 2016 a inclus 21 études principalement américaines. Ses résultats montraient l'absence d'impact des comorbidités sur l'adhésion aux dépistages du cancer du sein et du col de l'utérus. Cependant, les auteurs ont souligné que pour les études avec le moins de risque de biais, l'analyse montrait une baisse de l'adhésion aux dépistages en cas de comorbidité [44]. Une méta-analyse de 2020 a confirmé une diminution du recours aux dépistages mammaire et cervical chez les patientes diabétiques [45]. En revanche, une étude japonaise de 2020 montre un meilleur dépistage chez les femmes porteuses de plus de deux PC [46]. Ces

données sont donc à interpréter en fonction de chaque population étudiée, du système de soin sur lequel porte l'étude et du type de pathologie chronique évalué. Il est ainsi attendu et cohérent que les résultats soient différents en fonction des pays.

Plusieurs hypothèses ont été évoquées dans la littérature expliquant une moins bonne qualité du suivi gynécologique en cas de PC chez certaines patientes. La négligence du suivi gynécologique et du dépistage oncologique peut se faire au profit d'une priorisation de la prise en charge de la maladie chronique. L'altération de la santé et de la mobilité secondaire à la PC pourrait également compliquer l'accès aux soins gynécologiques. Il est de même envisageable que la négligence du dépistage soit volontaire ou d'ordre psychologique, en cas de pathologie chronique sévère entraînant une diminution de l'espérance de vie. D'autres éléments peuvent en revanche favoriser l'adhésion aux dépistages, par exemple par effet d'opportunité lors des consultations avec le médecin référent de la PC qui, en informant des modalités des dépistages spécifiques, peut orienter les patientes dans le cadre d'un parcours de soins coordonné [40], [42], [43].

Il est difficile d'extrapoler ces données aux femmes atteintes de mucoviscidose, qui sont une population hétérogène regroupant des formes pauci symptomatiques et des formes graves engageant le pronostic vital à court terme.

4. COUVERTURE CONTRACEPTIVE DES FEMMES ATTEINTES DE PATHOLOGIES CHRONIQUES

Mettre à disposition des femmes sexuellement actives en âge de procréer, une contraception adaptée quand elles le souhaitent fait partie intégrante du rôle du corps médical. Chez les femmes atteintes de PC l'enjeu est majoré. En raison de leur terrain, elles peuvent être exposées à un risque supérieur de complications obstétricales maternelles et fœtales, mais aussi à une évolutivité péjorative de leur PC au cours de la grossesse. Il faut également prendre en compte les potentiels traitements tératogènes utilisés. Dans ce cadre, les enjeux de la planification d'une grossesse sont réels et la couverture contraceptive primordiale. [47]

Pourtant, une étude de 2011 portant sur 4 005 femmes en post partum a mis en évidence une part significativement plus importante de grossesses non prévue chez les femmes souffrant d'une PC parmi asthme, HTA, diabète, anémie et pathologies cardiovasculaires, comparées à celles sans comorbidités [48].

La plupart des études ayant évalué la couverture contraceptive des femmes atteintes de PC sont des études transversales rétrospectives avec des données rapportées, ou des études épidémiologiques à plus large échelle qui ne prennent pas en compte le besoin contraceptif réel.

Certaines études non comparatives se concentrent sur une pathologie précise. Par exemple, chez les femmes atteintes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), 23% des patientes reconnues dans une situation à risque de grossesse, n'utilisaient pas de contraception. De plus, l'utilisation de la contraception diminuait avec l'augmentation de la sévérité de l'atteinte et de la lourdeur des traitements [49]. Il en va de même dans une étude portant sur les femmes atteintes de lupus érythémateux systémique (LES) où 22% des femmes ayant un besoin contraceptif n'en utilisaient pas systématiquement et 53% utilisaient des méthodes barrières [50]. Une étude rétrospective a été réalisée sur des femmes atteintes de pathologies inflammatoires rhumatologiques [51]. Parmi celles qui étaient en âge de procréer (sans notion de besoin contraceptif), seules 32,1% utilisaient une contraception, et 7,9% une méthode contraceptive réversible de longue durée d'action (LARC) ou définitive. Pourtant, dans cette cohorte, 70% des femmes utilisaient des traitements foetotoxiques. L'utilisation d'une contraception était trois fois plus fréquente, et était plus souvent une LARC en cas de consultation avec un gynécologue ou un généraliste. La fréquence des consultations avec le rhumatologue n'était pas associée à l'utilisation d'une contraception

Une étude américaine sur les données d'un organisme de surveillance épidémiologique recueillies par questionnaire téléphonique, a évalué la contraception de 4473 femmes, ayant un besoin contraceptif [52]. Parmi elles, 11% avaient une PC (diabète, asthme actif, ou pathologie cardiovasculaire). Les femmes porteuses d'une pathologie cardiovasculaire avaient une utilisation contraceptive plus importante que la population générale, mais celles atteintes de diabète utilisaient des méthodes contraceptives moins efficaces. Chez les moins de 35 ans, le recours à la contraception définitive était plus fréquent pour les jeunes femmes atteintes d'une PC.

Trois études américaines, portant sur les données d'organismes privés d'assurance maladie de femmes en âge de procréer, ont cherché à évaluer la couverture contraceptive de celles atteintes de PC. Les modalités de ces études ne permettaient pas d'avoir des informations sur le besoin contraceptif réel des patientes incluses.

La première (2014) a porté sur 11 649 femmes, dont 16% souffrait d'une PC parmi HTA, asthme, hypothyroïdie, diabète, obésité, polyarthrite rhumatoïde, MICI ou LES. Les femmes atteintes d'une PC avaient reçu significativement moins de prescription médicale de contraception que celles sans comorbidité [53].

La seconde (2015) a inclus 368 448 femmes, 12,1% atteintes d'une PC parmi les 20 pathologies exposant à un risque augmenté en cas de grossesse non prévue listées par l'*U.S. Medical Eligibility Criteria for contraceptive use* en 2010 (US MEC) [54]. Chez les 15-34 ans, 54,8% des femmes atteintes d'une PC n'utilisaient aucune contraception, contre 60,6% des femmes sans PC. Dans ce groupe d'âge, l'utilisation de LARC ou d'une contraception définitive était plus fréquente en cas de PC (6,7% contre 3,2%). Au contraire, chez les 35-44 ans, elles étaient plus nombreuses à ne pas utiliser de contraception, et ce d'autant plus si elles étaient porteuses d'une PC : 69,6% contre 67,8%. Il n'y avait pas de différence nette d'utilisation de LARC dans cette tranche d'âge. [55]

La troisième et plus récente (2020) a étudié le recours aux LARC ou à la contraception définitive de 741 612 femmes dont 32,4% étaient atteintes d'une PC parmi une liste de 25 pathologies, et 7,3% étaient porteuses de plusieurs PC [56]. Les femmes souffrant d'au moins une PC utilisaient significativement plus souvent des LARC (5,4%) ou une contraception définitive (2,2%) que les femmes saines (respectivement 4% et 1,1%), mais cette utilisation n'augmentait pas avec le nombre de comorbidités.

Enfin, une étude américaine de 2019 a comparé la situation avant et après la publication de recommandations spécifiques sur la contraception en 2010 (US MEC) [54]. Cette étude, portant sur des données d'une compagnie d'assurance maladie publique de 14 états, a inclus 12 millions de femmes dont moins de 5% étaient porteuses de PC parmi la liste définie par les US MEC 2010. Ainsi, 437 018 femmes sur la période 2008 et 2009 ont été comparées à 527 660 femmes sur la période 2011-2012. Concernant l'utilisation de LARC ou d'une contraception définitive, dans la population de femmes atteintes de PC, le taux d'utilisation est passé de 4,1 à 5,7%, une augmentation qui a été retrouvée également chez les femmes sans PC. Cependant, selon les auteurs, le taux d'utilisation de LARC est resté en dessous de la moyenne nationale (6% en 2008 et 12% en 2012).

Dans la littérature, la présence d'une PC chez une femme n'est pas associée à une meilleure couverture contraceptive, au contraire cette dernière ne semble pas suffisante au regard du risque que représente une grossesse non prévue. Cependant, il paraît y avoir un

effort réel des praticiens et des patientes pour les éviter, illustré par l'utilisation de LARC souvent plus fréquente chez les patientes atteintes de PC.

Les recommandations émises par les sociétés savantes à propos de la contraception utilisent une classification par catégorie élaborée par l'OMS. La catégorie 1 correspond à une situation pour laquelle il n'y a aucune restriction d'utilisation de la contraception, la catégorie 2 s'applique lorsque les avantages de la méthode l'emportent en général sur les risques théoriques ou avérés, la catégorie 3 est utilisée lorsque les risques théoriques ou avérés de la contraception l'emportent en général sur les avantages, et enfin la catégorie 4 décrit un état pour lequel la contraception représente un risque inacceptable pour la santé.

5. SPÉCIFICITÉS DE LA MUCOVISCIDOSE DANS LE SUIVI GYNÉCOLOGIQUE

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) rédigé en 2017 par le CRCM de Lyon selon une méthodologie proposée par la HAS recommande un suivi gynécologique annuel, au même titre que la population générale. Les principaux objectifs de ce suivi sont : le dépistage du cancer du col de l'utérus, la prescription d'une contraception et la prise en charge de symptômes génito-urinaires [15].

5.1. IMPACT DES TRAITEMENTS DE LA MUCOVISCIDOSE EN GYNÉCOLOGIE

5.1.1. ANTIBIOTHÉRAPIE

L'utilisation de traitements antibiotiques est fréquente chez les patientes atteintes de mucoviscidose, par voie orale, inhalée ou IV, à visée curative ou prophylactique (anti-staphylocoques, anti-pseudomonas). Ils sont majoritairement utilisés en cure courte à l'occasion d'exacerbations. Ils peuvent néanmoins être prescrits dans le cadre d'une utilisation prolongée à l'image de l'azithromycine *per os* utilisée au long cours, hors autorisation de mise sur le marché (AMM), pour ses effets anti-inflammatoires [15].

Il est admis que les antibiothérapies à large spectre ne modifient pas l'efficacité de la contraception orale, l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) ne recommande donc aucune modification de la pratique contraceptive [57]. Cependant, il faut rappeler que la rifampicine, principalement utilisée en association, à visée anti-staphylococciques [15] ou la rifabutine, parfois employée en cas d'infection à mycobactérie atypique, sont des puissants

inducteurs enzymatiques agissant sur les cytochromes P450. Ils diminuent ainsi la concentration sérique de la contraception hormonale combinée, quelle que soit sa voie d'administration, mais également des contraceptions progestatives par voie orale et sous cutanée (SC). Les dispositifs intra utérins ne sont pas impactés par ce type d'interactions médicamenteuses. [57]

Le recours fréquent aux antibiotiques peut exposer les patientes à des vulvo-vaginites candidosiques récidivantes, principalement chez celles qui ont une colonisation vulvaire préalable par *candida albicans*. A ce facteur de risque exogène s'ajoutent d'autres facteurs de risques secondaires à la mucoviscidose et à sa prise en charge, tels que le diabète ou encore l'immunosuppression induite par les traitements anti-rejets chez les patientes transplantées. [58]

5.1.2. THÉRAPIE CIBLÉE : LES MODULATEURS DU CFTR

L'avènement récent de nouvelles thérapeutiques qui ciblent spécifiquement les anomalies moléculaires du CFTR a permis une amélioration de la fonction pulmonaire, du statut nutritionnel et de la qualité de vie des patients qui les utilisent. Les modulateurs du CFTR augmentent le nombre et la fonctionnalité des protéines CFTR. L'ivacaftor seul est commercialisé depuis 2012. L'association lumacaftor-ivacaftor (ORKAMBI®) a obtenu en 2015 une AMM européenne pour le traitement des patients âgés de plus de 12 ans atteints de mucoviscidose et homozygotes pour la mutation F508del. Le lumacaftor est un puissant inducteur enzymatique agissant sur le cytochrome P450 3A4 (CYP 3A4). Les autres associations comme le tezacaftor-ivacaftor (SYMKEVI®) qui a obtenu l'AMM en 2018 avec une indication plus large, et l'association elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor (KAFTRIO®) en 2020 ne sont pas encore disponibles sauf dans le cadre de protocoles. Ils n'ont pas d'effet inducteur enzymatique. [11], [59], [60]

Il convient d'adapter la contraception hormonale en cas de prise d'ORKAMBI®. L'association à des traitements estroprogestatifs ou progestatifs contraceptifs est déconseillée en raison d'une diminution de l'efficacité contraceptive, par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal. Ceci concerne la voie d'administration orale, injectable, transdermique et les dispositifs implantables. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) recommande d'utiliser une méthode contraceptive additionnelle mécanique pendant la durée de traitement par inducteur et jusqu'au cycle suivant l'arrêt de l'inducteur.

L'ORKAMBI® est également à l'origine d'effets indésirables d'ordre gynécologique rapportés dans le Vidal, où il est décrit comme fréquent de constater une irrégularité des cycles, des dysménorrhées, des métrorragies, et plus rarement des ménorragies, une aménorrhée, des polyménorrhées et une oligoménorrhée. Ces effets indésirables survenant plus souvent chez les patientes utilisant une contraception hormonale (25%) que chez celles qui n'en utilisent pas (3,5%). [59]

En ce qui concerne la contraception d'urgence en cas de traitement par ORKAMBI® (et ce, même en cas de prise le mois précédent), l'utilisation du lévonorgestrel est déconseillée en raison d'une diminution importante de sa concentration plasmatique avec un risque accru d'inefficacité. Il faut privilégier l'utilisation d'une contraception d'urgence non hormonale par dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre. En cas d'impossibilité, on peut envisager un doublement de la dose de lévonorgestrel [62]. L'acétate d'ulipristal n'est pas décrit par l'ANSM comme ayant une interaction avec les inducteurs enzymatiques autres que les anticonvulsivants, la rifampicine et le millepertuis, mais il n'est pas non plus indiqué comme alternative au lévonorgestrel. Par extension, son utilisation en association avec l'ORKAMBI® semble donc déconseillée [62]. Toutefois, l'OMS considère que l'utilisation des contraceptions d'urgence hormonales est possible lors de l'utilisation d'un traitement inducteur du CYP3A4 malgré une possible diminution d'efficacité [61].

L'utilisation du DIU au lévonorgestrel (52, 19 ou 13,5 mg) paraît possible sans baisse de son efficacité, y compris en cas de prise d'inducteurs enzymatiques. Une étude préliminaire observationnelle de 2002 indiquait qu'une baisse d'efficacité induite par les inducteurs enzymatiques, si elle existait, semblait minime et dans les limites de l'acceptable [62], [63].

Le PNDS rappelle que les modulateurs du CFTR sont contre-indiqués en cas de grossesse même si aucun effet tératogène n'a été rapporté chez l'animal [15]. Une dizaine de cas de grossesses a été décrite sans aucune anomalie rapportée, la conception ayant eu lieu au cours d'un traitement par modulateur du CFTR interrompu ensuite [64], [65]. Une étude internationale par questionnaire a permis de recenser 64 grossesses survenues en cours de traitement par modulateur (ivacaftor seul, associé au lumacaftor ou au tezacaftor) dont 44 patientes qui ont poursuivi le traitement pendant la grossesse. Il n'y a pas eu de complications fœtales rapportées en rapport avec une éventuelle tératogénicité des traitements. Les complications maternelles pulmonaires en revanche, ont été plus fréquentes chez les femmes ayant interrompu le traitement [66].

En ce qui concerne l'association à des traitements locaux antifongiques, utilisés lors d'épisodes de des mycoses vulvo-vaginales, il n'y a pas d'interaction décrite à notre connaissance.

5.1.3. TRANSPLANTATION D'ORGANE SOLIDE

La prise en charge des patients atteints de mucoviscidose peut parfois nécessiter le recours à une transplantation d'organe solide. En 2018, 886 patients étaient transplantés. La transplantation bipulmonaire est la plus fréquente, et concerne 93,7% des patients greffés. Par ordre décroissant de fréquence, il peut également s'agir d'une transplantation rénale (6,5%), hépatique (3,2%) ou pancréatique (1,6%). Les greffes multi-organes représentent 8,6% des patients transplantés atteints de mucoviscidose [7]. Il a été montré que les patients transplantés pulmonaires ont davantage de risques de présenter des comorbidités extra-respiratoires (notamment diabète secondaire, ostéoporose et insuffisance rénale terminale), et ce malgré une amélioration de leur fonction respiratoire [67].

Selon l'US MEC 2016, chez les patientes ayant reçu une transplantation d'organe solide sans complication secondaire, l'ensemble des types contraceptifs sont classés en catégorie 2 [68]. La recommandation de bonne pratique de la HAS de mars 2019 va également dans ce sens [69]. En cas de greffe rénale ou pulmonaire non compliquée, les contre-indications aux différentes contraceptions sont les mêmes que pour la population générale. En ce qui concerne la greffe hépatique, les contraceptions hormonales combinées sont contre-indiquées dans certaines circonstances ayant mené à la transplantation (syndrome de Budd-Chiari, adénome hépatique).

En cas de complication à type de rejet aigu ou chronique, les contraceptions hormonales combinées sont classées en catégorie 4 par l'US MEC 2016, et par la HAS en cas de greffe cardiaque ou pulmonaire, ce qui les contre-indique en raison d'un risque jugé inacceptable. Les DIU au cuivre ou au lévonorgestrel sont classés en catégorie 3 par les deux instances, pour ce qui est de leur initiation, il n'est donc pas recommandé de poser un DIU dans ce cadre sauf s'il s'agit de la seule méthode possible ou acceptable.

Dans le cadre d'une contraception d'urgence, la HAS recommande de privilégier les méthodes hormonales, classées en catégorie 1, le DIU au cuivre est classé en catégorie 2 en cas de greffe non compliquée, et 3 en cas de greffe compliquée.

Il est rappelé par le PNDS qu'en cas d'utilisation d'un DIU au cuivre, le risque d'infection génitale haute secondaire à la pose doit être pris en compte [15]. En prévention, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommande par accord professionnel de proposer un dépistage de *chlamydiae trachomatis* et de *neisseria gonorrhoeae* par prélèvement vaginal chez les patientes immunodéprimées [70]. L'efficacité du DIU au cuivre étant remise en question en cas de traitement immunosuppresseur et anti-inflammatoire concomitant, le PNDS propose de lui préférer le DIU au lévonorgestrel [15], [71]. Selon les recommandations du CNGOF de 2018, il n'y a pas de données dans la littérature suggérant une diminution de l'efficacité du DIU au cuivre en cas de traitement immunosuppresseur associé. La HAS n'a pas non plus émis de réserve à ce propos en cas de greffe d'organe non compliquée [69]. Trois cas d'échec contraceptif ont été décrits (en 1981 et 2004) chez des patientes transplantées rénales porteuses d'un DIU au cuivre, mais aucune étude robuste n'a été menée au décours [72]. Une étude rétrospective chinoise de 2011 s'est intéressée aux grossesses non prévues chez des femmes après transplantation rénale, aucune des 178 femmes qui étaient porteuses d'un DIU (type non précisé) n'a présenté de grossesse, et sur les 98 grossesses non prévues, aucune n'est survenue au cours de l'utilisation d'un DIU [73]. D'un point de vue physiopathologique, le mécanisme d'action du DIU au cuivre repose en partie sur l'effet destructeur de la réaction inflammatoire macrophagique sur les gamètes. Les traitements immunosuppresseurs n'auraient qu'un effet minime sur l'activité des macrophages, et leur effet inhibiteur sur les ions cuivres semble inexistant [72].

La prise de traitements immunosuppresseurs est systématique en cas de transplantation, ce qui a un impact sur les prises en charge gynécologique et contraceptive. Son impact sur les modalités de dépistage du cancer du col est détaillé dans le chapitre suivant. Une contraception efficace doit être associée, en raison du risque de tératogénicité en cas de prise de sirolimus, d'évérolimus ou de mycophénolate mofétil [69].

5.2. DÉPISTAGE ET PRÉVENTION DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Une étude observationnelle américaine de 2013 incluant 41 188 patients atteints de mucoviscidose (dont 47,8% de femmes et 46,9% d'adultes) n'a pas révélé d'augmentation du nombre de cancer du col de l'utérus [26]. Récemment, une étude rétrospective lyonnaise de 2018 retrouve un risque augmenté de dysplasie cervicale chez les patientes atteintes de mucoviscidose, transplantées ou non [74]. La modification de la composition de la glaire cervicale et la présence du canal CFTR dans l'endocol chez ces patientes sont évoquées

comme pouvant influencer sur la susceptibilité d'infection par l'HPV [75], [76]. A l'heure actuelle, il n'y a pas encore d'autre étude disponible corroborant cette hypothèse.

Chez les patientes transplantées, on observe une augmentation du risque de cancer du col de l'utérus, et notamment chez les transplantées pulmonaires chez qui le risque est multiplié par 3 selon une méta analyse de 2020 portant sur 21 cohortes prospectives [77].

Les traitements immunosuppresseurs anti-rejet, par leur action inhibitrice sur l'activation et la prolifération des lymphocytes, induisent une augmentation de la prévalence de l'HPV chez les sujets transplantés, et donc de la prévalence des lésions bénignes et/ou malignes HPV-induites [78].

5.2.1. PRÉVENTION PRIMAIRE : LA VACCINATION

Chez les patientes atteintes de mucoviscidose, la recommandation vaccinale ne diffère pas de celle à destination de la population générale. Seules les femmes transplantées ou candidates à une transplantation doivent bénéficier d'une vaccination anti-HPV plus précoce, dès l'âge de 9 ans et jusqu'à 19 ans révolus, *a priori* selon un schéma 3 doses (0, 2, 6 mois). Dans ce cadre, le Gardasil 9 ® est le vaccin recommandé [35], [79], [80].

5.2.2. PRÉVENTION SECONDAIRE : LE DÉPISTAGE

Les patientes atteintes de mucoviscidose, non transplantées, doivent être dépistées selon les mêmes modalités que la population générale, dans le cadre du dépistage organisé. Les patientes transplantées qui ont un traitement immunosuppresseur doivent bénéficier d'une surveillance plus rapprochée. Des recommandations ont été proposées pour le dépistage des patientes immunodéprimées non porteuses du VIH, reprises par la Société Américaine de Colposcopie et de Pathologie Cervicale (ASCCP) en 2019 : [81], [82]

- En cas de transplantation avant 21 ans, il est conseillé de débiter le dépistage dans l'année suivant les premiers rapports sexuels.
- Chez les transplantées avant 30 ans, le dépistage repose sur une cytologie cervicale annuelle. Après 3 résultats consécutifs normaux, la cytologie peut être réalisée tous les 3 ans.
- Après 30 ans, il est proposé un double test virologique et cytologique. En cas de résultat cytologique normal et de test HPV négatif, il peut être répété à 3 ans.
- Le dépistage doit être poursuivi après 65 ans.

Si les recommandations de la HAS de 2019, qui précisent la place du test HPV dans la stratégie de dépistage organisé du cancer du col, notifient bien qu'elles concernent les femmes immunocompétentes, elles n'indiquent pas de stratégie spécifique chez les femmes immunodéprimées. Une sous-partie fait référence à la population infectée par le VIH, et préconise une révision du rapport Morlat de 2017 pour inclure le test HPV dans leur stratégie de dépistage [38]. Le PNDS propose une cytologie cervicale annuelle, mais il s'agit d'une recommandation antérieure à celle sur l'utilisation du test HPV en dépistage primaire [15]. En pratique, une communication récente de la Société Française de Colposcopie et de Pathologie (E-CONGRÈS 2021 du 09/01/2021) rappelle que la prévalence du HPV étant très élevée chez les sujets immunodéprimés, la réalisation du test HPV en stratégie de triage peut ne pas être pertinente, alors que la cytologie reste l'examen de choix.

5.3. CONTRACEPTION

L'US MEC 2016 a publié des recommandations spécifiques pour la contraception des patientes atteintes de mucoviscidose [68]. Les conséquences sur la prise en charge contraceptive en cas de transplantation, d'antibiothérapie et de traitement modulateur du CFTR ont déjà été énoncées plus haut. Les autres éléments qui peuvent influencer sur la prescription d'une contraception dans la mucoviscidose sont la présence de certaines atteintes d'organe(s) ou d'une voie centrale à risque thrombogène. Il faut évidemment rechercher les contre-indications habituelles aux méthodes contraceptives dans les antécédents personnels et familiaux de toutes les patientes. [61]

L'utilisation d'une contraception hormonale combinée quelle que soit sa voie d'administration, est formellement contre-indiquée (catégorie 4) en cas d'hypertension portale, de cirrhose décompensée, de diabète évoluant depuis plus de 20 ans ou pourvoyeur de complications vasculaires (rénales, neuropathie ou rétinopathie), ou encore d'antécédent thrombo-embolique sur chambre implantable [61], [71], [83]. Une contre-indication relative est émise (catégorie 3) pour cette classe contraceptive en cas de pathologie de la vésicule biliaire symptomatique en cours ou traitée médicalement [84]. Un antécédent de traitement par cholécystectomie ou une pathologie biliaire asymptomatique ne contre-indiquent pas une contraception hormonale combinée, (catégorie 2). C'est également le cas pour les patientes atteintes de diabète sans complications vasculaires.

Les progestatifs injectables (acétate de médroxyprogestérone, DMPA) sont classées en catégorie 2 pour les patientes atteintes de mucoviscidose, en raison de la baisse de la

minéralisation osseuse rapportée avec ce traitement, et d'un risque d'ostéoporose plus élevé [68], [85], [86]. Ils sont définis en catégorie 3 chez les patientes diabétiques de plus de 20 ans d'évolution ou présentant des complications vasculaires, car ce traitement n'est pas recommandé chez les femmes à haut risque vasculaire [87].

Les contraceptions progestatives quelles que soient leur voie d'administration sont classées en catégorie 3 en cas de cirrhose décompensée.

En l'absence de ces éléments, toutes les contraceptions sont possibles. Cependant, la mucoviscidose ayant été ajoutée par l'US MEC 2016 dans la liste des pathologies pouvant entraîner des complications en cas de grossesse non planifiée, il est conseillé de privilégier les LARC et d'informer celles qui utilisent des méthodes barrières ou des méthodes naturelles, du risque élevé d'échec en encourageant l'utilisation d'un moyen contraceptif plus efficace [68].

5.4. FERTILITÉ CHEZ LES PATIENTES ATTEINTES DE MUCOVISCIDOSE

La fertilité dans la population féminine atteinte de mucoviscidose est globalement décrite comme diminuée, même si cette baisse est mal documentée dans la littérature. Peu d'études ont fait état de la fertilité spontanée des femmes dans cette pathologie. Outre deux études sur données collectées par auto-questionnaires (une de 1995 ayant porté sur 55 femmes aux Etats-Unis, et une étude française plus récente sur 98 femmes), une étude multicentrique internationale rétrospective a été menée en 2018 sur 241 femmes ayant eu un désir de grossesse [88], [89], [90]. Ces travaux identifient entre 63% et 67% de conception spontanée en cas de désir de grossesse, témoignant de l'hypofertilité de cette population.

L'hypofertilité féminine dans la mucoviscidose est souvent décrite comme multifactorielle :

- L'appareil génital, exceptés les ovaires, (épithélium cervical et endométrial, trompes) exprime le CFTR de manière variable avec l'âge et le cycle hormonal [75], [76]. La modification du mucus cervical est régulièrement évoquée comme cause d'infertilité. Il est décrit comme dense, épais, de volume diminué, sans modification de composition au cours du cycle, impactant l'ascension spermatique. Le principal mécanisme en œuvre pourrait être l'altération de la sécrétion d'HCO₃⁻ au sein du mucus, nécessaire à la sécrétion normale des mucines et au maintien d'un pH

adéquat [75], [91], [92]. Des études sur modèles animaux tendent à soutenir cette hypothèse et avancent également d'autres mécanismes, notamment de régulation de liquides intra utérins *via* une expression de CFTR dépendante du cycle, nécessaire à la migration spermatique, à la capacitation, au développement embryonnaire et à l'implantation du blastocyste [93]. L'hypothèse d'une cause cervicale est également étayée par une étude française détaillant la prise en charge en AMP de 12 patientes atteintes de mucoviscidose avec une infertilité d'origine cervicale isolée [94].

- Le statut nutritionnel est souvent altéré dans cette population, et a une incidence reconnue dans la fertilité [95]–[97].
- Les irrégularités menstruelles décrites chez les femmes atteintes de mucoviscidose, parfois mises en rapport avec le statut nutritionnel, peuvent également être impliquées dans l'hypofertilité [95]. On peut citer une étude ayant mis en évidence la présence du CFTR au niveau de l'hypothalamus antérieur, pouvant donc théoriquement être impliqué dans la neuro-sécrétion de GnRH [98].
- Enfin, une étude menée sur 20 patientes suggère une possible diminution de la réserve ovarienne chez les patientes atteintes de mucoviscidose, matérialisée par une AMH retrouvée plus basse que dans la population générale [99].

5.5. GROSSESSE

Le nombre de grossesses chez les patientes atteintes de mucoviscidose augmente avec l'amélioration de la survie. En France entre 2006 et 2010, il y avait entre 29 et 40 débuts de grossesse par an, puis, depuis 2011 on en dénombre entre 49 et 61 par an. En 2018, sur les 55 débuts de grossesse, 9 concernaient des femmes transplantées, et 37 ont abouti à une naissance. L'âge moyen de début de grossesse est proche de celui de la population générale, établi à 30,1 ans en 2018 chez les patientes atteintes de mucoviscidose, contre 30,6 ans chez les françaises en 2018 [7], [100].

La grossesse doit être planifiée, afin de permettre une optimisation des traitements préalables, d'éviter toute tératogénicité, et de favoriser un bon état respiratoire et nutritionnel. L'obtention d'un statut nutritionnel satisfaisant doit être encouragé par des entretiens avec un(e) diététicien(ne) avant et pendant la grossesse. Une consultation mensuelle au CRCM est recommandée, avec une surveillance respiratoire et nutritionnelle renforcée au 3^{ème} trimestre [15], [101].

5.5.1. RISQUES OBSTÉTRICAUX EN LIEN AVEC LA MUCOVISCIDOSE

Le risque de diabète gestationnel (à l'exclusion d'un diabète préexistant à la grossesse) est 2,5 fois supérieur en cas de mucoviscidose, comparé à la population générale [101]. Il concerne environ 20% des patientes enceintes atteintes de mucoviscidose. La recherche d'un diabète gestationnel doit être réalisée par HGPO entre la 24 et la 28^{ème} semaine de grossesse mais également par un dosage mensuel de la glycémie post prandiale [15]. Le risque de prématurité est, lui, 2 fois supérieur à celui de la population générale. La prématurité est le plus souvent induite en raison de la dégradation de l'état respiratoire maternel. Son incidence varie entre 15 à 46% [101], [102]. Il n'y aurait pas d'augmentation du risque de retard de croissance intra utérin ni de surmortalité périnatale. Concernant la voie d'accouchement, le taux de césarienne en cas de mucoviscidose est variable dans la littérature [101], [102]. Dans les séries françaises récentes, il est similaire à celui retrouvé dans la population générale mais augmenté en cas de diabète et de mauvaise fonction respiratoire [103]-[105].

5.5.2. IMPACT DE LA GROSSESSE SUR LES ATTEINTES DE LA MUCOVISCIDOSE

Selon une revue de la littérature française de 2019, la fonction respiratoire est altérée à court terme en cas de grossesse, avec une perte de 3 à 13% du VEMS préconceptionnel, et de grandes variations individuelles. Les patientes enceintes ont un taux d'exacerbation et d'hospitalisation plus élevé au cours de la grossesse. Cependant il n'y aurait pas de dégradation à long terme [101], [106].

Il n'y a pas de recommandation officielle spécifiant un seuil de VEMS qui contre-indiquerait formellement une grossesse, cependant certains paramètres (hypoxémie de repos, hypercapnie, VEMS<30% voire 40%, hypertension artérielle pulmonaire, hypertension portale, IMC<18 kg/m² et diabète déséquilibré) rendent la grossesse fortement déconseillée [15], [101].

La grossesse n'aurait pas d'impact négatif sur la survie globale des patientes atteintes de mucoviscidose, cependant il faut prendre en considération que les patientes qui ont été enceintes étaient initialement en meilleure santé que les autres [107].

5.6. IMPACT DU STATUT HORMONAL SUR LES ATTEINTES DE LA MUCOVISCIDOSE

Les femmes atteintes de mucoviscidose ont une probabilité de survie inférieure aux hommes. Les mécanismes sous-jacents de ce *gender gap* sont mal identifiés. Les modifications hormonales, notamment lors de la puberté, une colonisation précoce à *pseudomonas aeruginosa*, par une forme plus pathogène, et des modifications de la quantité de LSVA en lien avec les estrogènes sont des pistes souvent évoquées [13], [108], [109].

L'impact des hormones contraceptives exogènes sur l'évolutivité de la pathologie, n'est pas considérée comme péjoratif par l'US MEC 2016 [68]. Au contraire, plusieurs études semblent même retrouver un impact positif de la contraception hormonale. Par exemple, un cas d'exacerbations cataméniales stabilisées par l'utilisation d'un progestatif sous cutanée (NEXPLANON®) a été rapporté [110]. Une étude irlandaise de 2012, montrait une diminution des exacerbations pulmonaires et une moindre utilisation d'antibiotiques chez les femmes utilisant une contraception orale (sans précision sur le type) [111]. Enfin, une étude rétrospective de 2012 menée sur des adolescentes (de 13 à 18 ans) a mesuré un CVF plus élevé chez les patientes utilisant une contraception hormonale depuis au moins trois ans, sans qu'il n'ait été mis en évidence de différence sur le nombre d'exacerbation ou l'utilisation d'antibiotiques [112].

Deux études n'ont pas mis en évidence d'argument en faveur d'une modification de l'atteinte pulmonaire en cas d'utilisation d'une contraception hormonale. La première étude, publiée en 2013, rétrospective, a comparé les patientes utilisant une contraception orale aux non utilisatrices ainsi qu'à elles-mêmes lors de leurs éventuelles périodes d'arrêt de la contraception [113]. La seconde étude, transversale de 2020, n'a pas mis en évidence de différence entre les patientes utilisant une contraception progestative, hormonale combinée ou n'en utilisant pas [86].

MATÉRIELS ET MÉTHODES

TYPE D'ÉTUDE

Nous avons mené une étude épidémiologique descriptive observationnelle, transversale, monocentrique. Elle a été conduite chez les patientes atteintes de mucoviscidose, entre avril 2019 et février 2020 au sein du CRCM adulte du CHU de Bordeaux.

OBJECTIFS PRIMAIRES ET SECONDAIRES

L'objectif principal de notre étude était de décrire le suivi gynécologique global des femmes atteintes de mucoviscidose et prises en charge au CRCM du CHU de Bordeaux. Pour cela, nous avons établi plusieurs critères objectifs d'évaluation : l'observance annuelle des consultations gynécologiques, l'adhésion au programme de dépistage du cancer du col de l'utérus, la couverture vaccinale anti-HPV ainsi que la couverture contraceptive.

Les objectifs secondaires étaient les suivants :

- Préciser les particularités de la vie reproductive et gynécologique des patientes atteintes de mucoviscidose afin de les comparer à la population générale. Une évaluation spécifique de plusieurs paramètres a été réalisée pour répondre à cette question : âge de ménarche, troubles du cycle, gestité, parité, infertilité, prévalence de l'incontinence urinaire et des mycoses vulvo-vaginales,
- Apprécier le type de contraception utilisé chez ces patientes et le confronter à leur situation personnelle et aux recommandations actuellement en vigueur,
- Percevoir l'existence d'éventuels facteurs inhérents à la mucoviscidose et pouvant influencer sur le suivi gynécologique,
- Décrire les caractéristiques obstétricales et le recours à l'AMP au sein de cette population.

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Les critères d'inclusion étaient définis comme listés ci-dessous :

- Patientes de sexe féminin,
- Âgées de plus de 18 ans,
- Avec un diagnostic retenu de mucoviscidose (indépendamment de sa sévérité),
- Transplantées ou non,

- Et ayant été reçues en consultation de pneumologie au CRCM du CHU de Bordeaux entre avril 2019 et février 2020.

Étaient exclues les patientes présentant un (ou plusieurs) critère(s) parmi les suivants :

- Patientes n'ayant pas rendu le questionnaire,
- Patientes dont le diagnostic de mucoviscidose était en cours,
- Patientes atteintes de dyskinésies ciliaires suivies au CRCM.

DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE

Lors de leur venue au CRCM pour une consultation en pneumologie, les patientes ont été informées de l'existence de l'étude par l'équipe paramédicale et un questionnaire leur a été remis, avec leur accord, associé à une lettre d'information (**Annexe 1 et 2**). Elles ont été invitées à le remplir sur place et à le rendre à leur sortie. Les circuits de consultation spécialisée étaient distincts selon le statut transplantée/ non transplantée pulmonaire.

Le questionnaire distribué était anonyme et numéroté. Un tableau d'association a été réalisé pour faire correspondre l'identification de la patiente au numéro du questionnaire. Ce tableau était renseigné par l'équipe paramédicale qui réceptionnait de façon prospective les questionnaires remplis.

MODALITÉS DU RECUEIL ET NATURE DE SES DONNÉES

Il s'agit d'une étude transversale où les données étaient recueillies à l'inclusion, c'est-à-dire le jour de distribution du questionnaire. Le questionnaire était auto-administré, rempli de façon individuelle par les patientes. Les questions posées portaient sur la situation actuelle de ces femmes ainsi que leurs antécédents gynécologiques et obstétricaux.

Le questionnaire (**Annexe 1**) était construit en 5 parties :

- Partie 1 : Les données du suivi gynécologique :
 - L'âge à la ménarche et le statut ménopausique,
 - L'existence d'un suivi gynécologique "régulier", la date de la dernière consultation de gynécologie et l'intervenant l'ayant réalisée, l'existence d'un frein au suivi gynécologique, l'intervenant vers qui les patientes se tournent pour des questions sur la santé sexuelle,

- L'âge des premiers rapports, un antécédent de FCU, la date du dernier FCU et son résultat, le statut vaccinal HPV,
- La régularité et la durée des cycles,
- L'existence et la durée des dysménorrhées,
- L'existence et le contexte de survenue de métrorragies,
- L'existence et le contexte de survenue d'une incontinence urinaire,
- L'existence d'une sécheresse vaginale et la gêne occasionnée,
- L'existence et le nombre de mycoses à répétition, leur lien avec les cures d'antibiothérapie.
- Partie 2 : La fertilité et le recours à l'AMP :
 - Les antécédents de grossesse, le nombre d'accouchement, de fausse couche spontanée (FCS), et d'interruption volontaire de grossesse (IVG),
 - Un antécédent de tentative de conception, sa durée, la prise en charge en infertilité.
- Partie 3 : La contraception :
 - La prise d'une contraception, son type (orale et son nom, implant, DIU et son nom, préservatifs, spermicide, contraception définitive, anneau vaginal, patch contraceptif),
 - Le contexte en cas d'absence de contraception : l'absence de rapport, le souhait d'une grossesse, ou des rapports non protégés,
 - L'existence de migraines avec ou sans aura.
- Partie 4 : La mucoviscidose :
 - L'âge de découverte, la présence d'une transplantation pulmonaire, l'information sur le risque de transmission à sa descendance.
- Partie 5 : Les données obstétricales :
 - La gémellité, le délai de conception, l'âge à l'accouchement, la voie et le terme d'accouchement, le recours à l'AMP.

En parallèle, des données médicales provenant des dossiers informatisés ont été recueillies pour chaque patiente. Il s'agissait d'informations relatives aux caractéristiques de la mucoviscidose, ainsi que des éléments supplémentaires concernant le suivi gynécologique et/ou obstétrical de ces patientes s'ils étaient disponibles.

Les données recueillies dans le dossier médical informatisé étaient les suivantes :

- Données générales : âge, IMC, statut tabagique, statut génétique *CFTR*, antécédents médico-chirurgicaux,
- Données gynécologiques et obstétricales : antécédents gynécologiques et obstétricaux, résultats anatomo-pathologiques des frottis réalisés sur le CHU de Bordeaux, et antécédent de conisation. En cas de grossesse en cours lors de l'inclusion, les paramètres de l'accouchement ont été recueillis a posteriori pour être intégrés dans les résultats de l'étude,
- Données relatives à la sévérité de la mucoviscidose : atteinte d'organes cibles : diabète, atteinte digestive, sinusienne, hépatique (définie par une perturbation du bilan hépatique, la présence d'une anomalie à l'échographie du bilan annuel ou en cas de transplantation hépatique), insuffisance pancréatique exocrine, ostéoporose (résultat de la dernière ostéodensitométrie), présence d'une transplantation et type d'organe, résultats des EFR en terme de CVF et de VEMS, nombre de cure d'antibiothérapie dans les 12 mois précédant l'inclusion, et présence d'une colonisation à *pseudomonas aeruginosa* (définie par plus de la moitié des examens cytobactériologiques des crachats (ECBC) positifs dans les 12 derniers mois, malgré la possible négativation en cas d'utilisation d'aérosols d'antibiothérapie anti-pseudomonas),
- Données relatives aux traitements : nombre de traitements, présence de classe thérapeutique spécifique sur l'ordonnance du pneumologue (extraits pancréatiques, immunosuppresseurs, modulateur du CFTR, supplémentation vitaminique, antibiothérapie, traitement contraceptif), gastrostomies,
- Données relatives à la consultation : motif de consultation, notion de difficultés d'observance, mention d'une discussion sur la contraception.

En cas de données manquantes, les consultations antérieures quand elles étaient disponibles étaient prises en compte pour compléter le recueil. En cas de discordance entre les données recueillies par auto-questionnaires et celles provenant du dossier informatisé de la patiente, il a été décidé que les éléments du dossier primaient sur les réponses des patientes pour les données concernant le suivi gynécologique et obstétrical, sauf en ce qui concernait l'utilisation d'une contraception.

Pour permettre une bonne concordance des données médicales concernant chaque femme, le recueil de l'ensemble des informations a été réalisé patiente par patiente. La grille de saisie du questionnaire avait été pré-établie avant le début de l'étude.

ASPECT STATISTIQUE

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel R (version 3.6.3) et R Studio (Version 1.2.5033). Il s'agissait d'une analyse descriptive univariée, s'appuyant donc sur calculs de moyennes, comparaisons de moyennes et comparaisons de pourcentages. Les analyses statistiques comprenaient l'utilisation d'un test du χ^2 ou exact de Fisher (selon les effectifs) pour les comparaisons de pourcentages provenant de variables catégorielles et un test de Student pour les comparaisons des variables quantitatives. Pour chacune des variables étudiées, les résultats étaient présentés selon les données disponibles (les données manquantes n'étaient donc pas incluses dans les descriptions des variables qualitatives et quantitatives), sauf pour certains paramètres pour lesquels leur inclusion est précisée. Le seuil de significativité statistique retenu était de 5% ($p=0,05$) pour l'ensemble des comparaisons réalisées. Ces comparaisons statistiques étant réalisées à visée exploratoire, aucune correction du risque alpha n'a été réalisée.

Les tests statistiques ont été réalisés afin de comparer des variables d'intérêt clinique entre les sous-groupes (âge lors de l'étude, IMC, statut diabétique, existence d'une transplantation, CVF moyenne...). Il n'était pas toujours pertinent d'appliquer des tests statistiques à nos résultats en regard des faibles effectifs dans les différentes classes de patientes ; ceux-ci n'étaient donc pas tous étayés par une « p-value ».

JUSTIFICATION DES CHOIX MÉTHODOLOGIQUES

Le questionnaire de la présente étude a été rédigé à partir du questionnaire de l'équipe de Lyon, utilisé pour la publication de deux études évaluant le suivi gynécologiques des femmes atteintes de mucoviscidose [114], [115]. Ce questionnaire nous a été gracieusement remis par le Dr ROUSSET-JABLONSKI afin de réaliser ce travail (**Annexe 3**). Dans l'étude lyonnaise, la collecte de données *via* le questionnaire était associée à une consultation médicale de gynécologie. Dans notre étude, la consultation de gynécologie n'a pas pu être mise en place pour les patientes du CRCM. Le questionnaire a donc été modifié pour intégrer davantage de questions.

Pour une participation optimale, un temps de remplissage relativement court a été favorisé, d'environ 5 minutes. Le questionnaire a été présenté au préalable à 5 femmes sans formation médicale, dont 2 atteintes de mucoviscidose, afin d'en valider la compréhension.

Le dépistage du cancer du sein n'a pas fait l'objet de question dans ce questionnaire, la moyenne d'âge attendue chez les patientes atteintes de mucoviscidose étant bien inférieure à la population concernée. De plus, la nécessité d'obtenir des informations sur les antécédents familiaux pour pouvoir analyser le recours au dépistage aurait eu pour effet de complexifier le questionnaire sans réel résultat attendu.

Les données issues du recueil (auto-questionnaire et évaluation des dossiers informatisés) ont permis la création de 4 variables permettant l'analyse de l'objectif principal.

Un suivi gynécologique adéquat était retenu en présence :

- d'une auto-déclaration d'un suivi régulier par la patiente associée à une dernière consultation récente (dans l'année écoulée),
- d'une auto-déclaration d'un suivi régulier malgré une date de dernière consultation non renseignée,

Le suivi gynécologique n'était pas considéré comme adéquat si la patiente présentait une auto-déclaration de suivi irrégulier ou une auto-déclaration de suivi régulier mais en présence d'une date de dernière consultation antérieure à un an. N'étaient pas incluses pour cette variable les patientes de moins de 25 ans ayant rapporté n'avoir jamais eu de rapports sexuels.

Le dépistage du cancer du col de l'utérus était considéré **conforme aux recommandations** en présence :

- Chez les patientes non transplantées :
 - Après 29 ans, d'un frottis de moins de 3 ans,
 - Avant 29 ans, du respect du schéma de frottis à 25, 26 et 29 ans.
- Chez les patientes transplantées un frottis de moins d'un an.

N'étaient pas incluses pour cette variable les patientes de moins de 25 ans, non transplantées, ainsi que les patientes n'ayant jamais eu de rapports sexuels.

La conformité du statut vaccinal anti-HPV était évaluée de façon relative aux dates de recommandations vaccinales. Si les patientes avaient un âge compris entre 11 et 19 ans à partir de 2013, elles étaient concernées par les recommandations vaccinales. Si elles avaient un âge compris entre 14 et 23 ans sur la période 2007-2013, l'âge de leur premier

rapport sexuel ne devait pas dater de plus d'un an pour qu'elles soient concernées par la recommandation vaccinale.

La couverture contraceptive était évaluée par l'**absence de couverture contraceptive malgré un besoin de la patiente**, définie par l'absence de contraception malgré des rapports sexuels non protégés chez une patiente sans désir de grossesse. La qualité de la couverture contraceptive était également appréciée au travers d'une variable relevant les situations de **contraception inadaptée** : variable associant les situations de contraception absente malgré un besoin contraceptif, de contraception de faible efficacité (préservatifs, méthodes naturelles, spermicides), et les situations de contre-indication à la contraception déclarée.

Deux sous-groupes principaux ont été étudiés, celui des patientes transplantées (tout organe) et des patientes diabétiques. Pour certaines variables en lien avec la fonction pulmonaire ou les cures d'antibiothérapie, il a été jugé plus intéressant de s'intéresser spécifiquement au sous-groupe des patientes avec transplantation pulmonaire.

Dans la variable évaluant le recours à l'AMP, ont été incluses, pour plus de simplicité, les patientes qui ont bénéficié d'une stimulation simple de l'ovulation, ce qui ne rentre pas dans la définition stricte des techniques d'AMP impliquant une manipulation de gamètes.

DONNÉES RÉGLEMENTAIRES

Ce travail a bénéficié d'un accord du comité d'éthique (groupe publication) (**Annexe 4**) au titre d'une étude relevant du champ des "Recherche Impliquant la Personne Humaine" (catégorie 3). Cet accord a été obtenu a posteriori, car la catégorisation initiale proposée par la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI) ne qualifiait pas cette étude comme relevant de la loi Jardé.

La base de données a été réalisée avec une pseudonymisation forte et déclarée à l'adresse suivante : dpo@chu-bordeaux.fr, auprès du délégué à la protection des données du CHU de bordeaux, et ce en amont du début de cette étude. Ce travail est donc conforme en matière de protection des données de santé à caractère personnel et de protection de la vie privée au cadre d'application prévu par l'article 65-2 de la loi Informatique et Libertés modifiée et du règlement général de protection des données à caractère personnel.

RÉSULTATS

1. CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Parmi les 90 patientes éligibles, reçues en consultation au CRCM entre avril 2019 et février 2020, 82 ont été recrutées (63 non transplantées pulmonaires, 19 transplantées pulmonaires) et ont reçu le questionnaire. Les motifs d'exclusion étaient les suivants :

- 2 patientes consultaient pour une dyskinésie ciliaire,
- 2 patientes n'ont pas reçu le questionnaire, l'équipe paramédicale ayant jugé inadapté de leur distribuer en raison d'une problématique psycho-sociale,
- 4 patientes n'ont pas reçu le questionnaire en raison du début de l'épidémie de Covid-19.

Soixante-trois patientes ont rempli et rendu le questionnaire (47 non transplantées pulmonaires et 16 transplantées pulmonaires) et ont pu être incluses dans l'étude. Le taux de participation globale était de 76,8% : 74,6% chez les non transplantées pulmonaires et 84,2% chez les transplantées pulmonaires.

Le diagramme de flux de l'étude est représenté par la **Figure 4**.

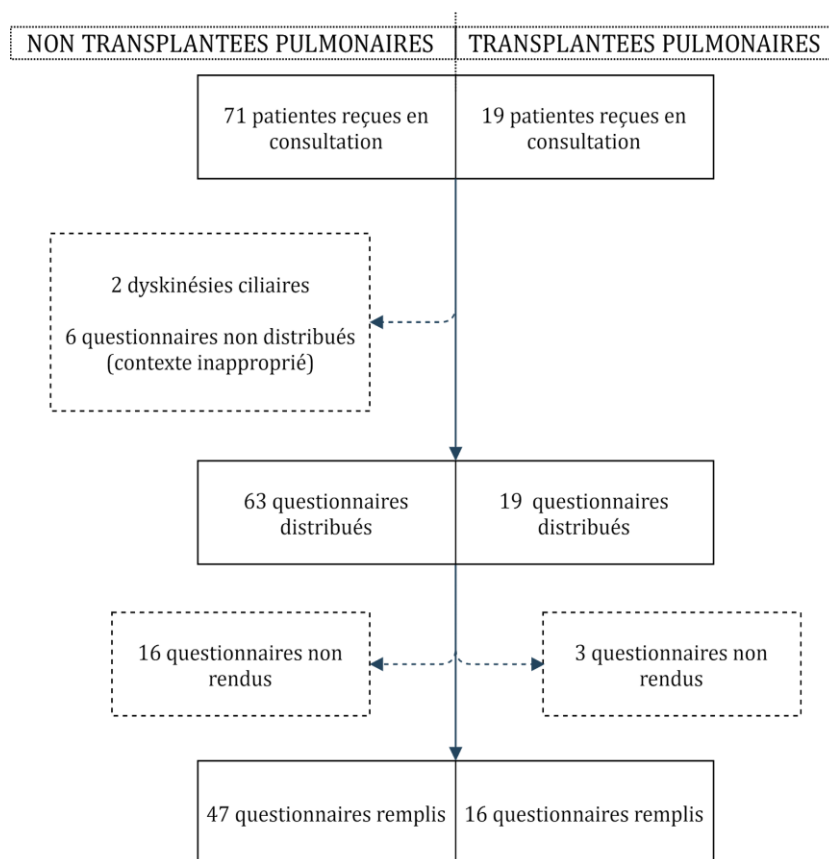


Figure 4 : Diagramme de flux de l'étude.

1.1. DONNÉES SOCIO-DÉMOGRAPHIQUES

Les caractéristiques socio démographiques de la population et des principaux sous-groupes sont détaillées dans le **Tableau I** ci-dessous, ainsi que le **Tableau I bis** présenté en **Annexe 5** (caractéristiques des femmes non transplantées et non diabétiques).

Parmi les 17 patientes transplantées incluses, 16 avaient reçu une transplantation bipulmonaire (dont une était également greffée rénale), et une avait reçu une transplantation hépato-pancréatique seule. Il y avait 21 patientes diabétiques (soit 33,3%), dont 10 transplantées, qui représentaient 58,8% (10/21) de ce sous-groupe.

Tableau I	Cohorte n=63		Transplantées n=17		p	Diabétiques n=21		p
Âge (années)								
Moyenne	30,8		39,2		0,001	31,7		0,61
Etendue	19-66		24-66			20-51		
IMC (kg/m²)								
Moyenne	21,2		19,8		0,06	19,9		0,04
Etendue	16,2 - 37,5		17-23			16,2-26,7		
Âge au diagnostic (années)								
Moyenne	5,4		6,6		0,5	2,7		0,07
Etendue	0-42		0,1-42			0-15		
	n	%	n	%		n	%	
Tabagisme	4/48	8,3	1/14	7,1		2/17	11,8	
Activité								
Travail	26/54	48,1	6/8	75		9/18	50	
Etudiante	12/54	22,2	1/8	12,5		5/18	27,8	
Sans	16/54	29,6	1/8	12,5		4/18	22,2	
Motif de consultation								
Suivi	39/63	61,9	15/17	88,2		11/21	52,4	
Exacerbation	16/63	25,4	2/17	11,8		7/21	33,3	
Bilan annuel	7/63	11,1	0	-		3/21	14,3	
Protocole	1/63	1,6	0	-		0	-	
Transplantation								
Hépatique et pancréatique	1/63	1,6	1/17	5,9		0/21	-	
Bi-pulmonaire seul	15/63	23,8	15/17	88,2		10/21	47,6	
Bi-pulmonaire et rénale	1/63	1,6	1/17	5,9		0/21	-	
Diabète	21/63	33,3	10/17	58,8	0,009	-	-	
Statut génétique								
Homozygote F508del	22/58	37,9	4/12	33,3		9/18	50	
Hétérozygote F508del	28/58	48,3	8/12	66,6		7/18	38,9	
Autres	8/58	13,8	0	-		2/18	11,1	

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques de la population de l'étude, et dans les sous-groupes des patientes transplantées et des patientes diabétiques.

Le motif de la consultation le plus fréquemment retrouvé était le suivi de la pathologie pour 61,9% de la cohorte, la prise en charge d'une exacerbation représentait 25,4% des cas, un bilan annuel pour 11,1% des patientes et enfin une patiente (1,6%) consultait dans le cadre d'un protocole de recherche. Il n'y avait pas de différence notable dans les sous-groupes à ce sujet.

L'âge moyen des patientes était de 30,8 ans. La répartition des effectifs par groupe d'âge est présentée dans la **Figure 5**. Les patientes transplantées (toute transplantation) étaient en moyenne significativement plus âgées (39,2 ans) que les non transplantées (27,7 ans) ($p= 0,001$). L'âge moyen des patientes diabétiques était de 31,7 ans. La mucoviscidose avait été diagnostiquée majoritairement dans l'enfance, l'âge moyen au diagnostic était de 5,4 ans (de la période anténatale jusqu'à l'âge de 42 ans).

Les patientes de la cohorte étaient actives dans 70,4% des cas, 22,2% étaient étudiantes et 48,1% exerçaient une activité professionnelle.

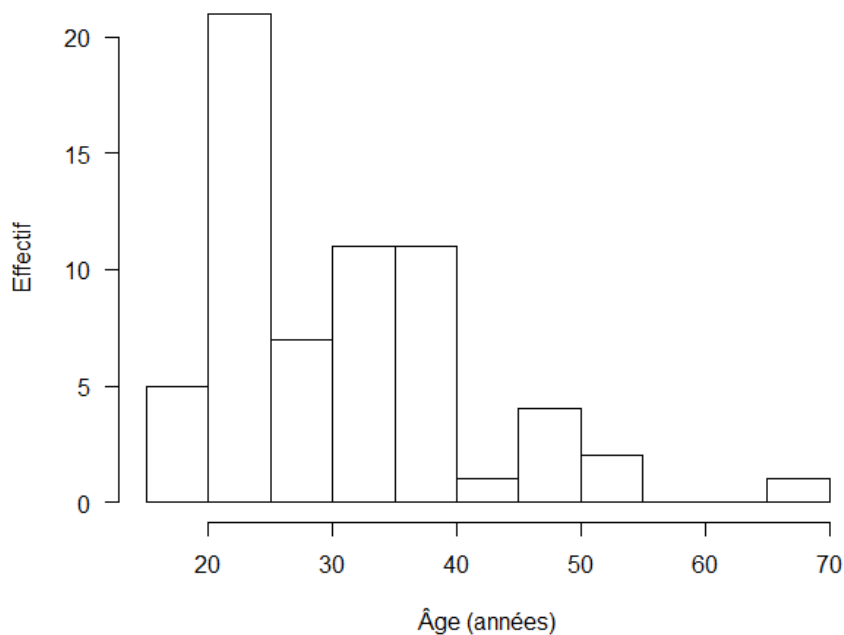


Figure 5 : Représentation histogramme de la répartition des effectifs par groupe d'âge dans notre cohorte.

1.2. ANTÉCÉDENTS GÉNÉRAUX

L'IMC moyen des patientes était de 21,2 kg/m². Chez les patientes transplantées, il était de 19,8 kg/m², différence sans significativité statistique ($p=0,06$) en comparaison aux non transplantées (IMC à 21,6 kg/m²). Chez les patientes diabétiques, l'IMC moyen était de 19,9 kg/m², significativement plus bas que chez les non diabétiques ($p=0,04$). Quatre femmes étaient en insuffisance pondérale, 6 en surpoids, et une était obèse.

Dans la cohorte, on retrouvait 8,3% de tabagisme actif, dont une patiente qui consommait du cannabis.

Sur le plan génétique, 86,2% (50/58) des patientes étaient porteuses d'au moins une mutation F508del, dont 37,9% à l'état homozygote et 48,3% à l'état hétérozygote. Toutes les patientes transplantées possédaient au moins un allèle porteur de cette mutation du *CFTR*. Chez les diabétiques, ce taux s'élevait à 88,9% (16/18).

Une patiente était enceinte lors de la remise du questionnaire, il s'agissait d'une seconde grossesse, suite à une FCS en 2017 et était à 26 semaines d'aménorrhée (SA) le jour de son inclusion. Elle n'était ni transplantée ni diabétique.

Les autres antécédents médicaux relevés dans les dossiers étaient les suivants : une polyarthrite rhumatoïde traitée par immunosuppresseur, 2 hypothyroïdies, une épilepsie sans traitement de fond, 3 antécédents d'évènements thromboemboliques dont 2 sur matériel intraveineux, une mutation du facteur II, 3 syndromes des ovaires polykystiques, 2 endométrioses, 2 épisodes dépressifs majeurs, un trouble du comportement alimentaire de type anorexique, 4 hypertensions artérielles (toutes dans le sous-groupe transplantées), une dyslipidémie, un asthme et un syndrome d'apnée obstructif du sommeil.

1.3. CARACTÉRISTIQUES ET SÉVÉRITÉ DES ATTEINTES DE LA MUCOVISCIDOSE

Le **Tableau II** présente les résultats concernant les différentes atteintes d'organe(s) cible(s) de la pathologie au sein de la cohorte, selon l'antécédent de transplantation (tout organe) ainsi que les traitements prescrits chez ces patientes.

Tableau II	Cohorte n=63		Non transplantées n=46		Transplantées n=17	
	n	%	n	%	n	%
Insuffisance pancréatique exocrine	50/63	79,3	34/46	73,9	16/17	94,1
Métabolisme glucidique						
Diabète	21/63	33,3	11/46	23,9	10/17	58,8
Intolérance au glucose	9/63	14,2	8/46	17,4	1/17	5,9
Diabète gestationnel	3/63	4,7	3/46	6,5	0	-
Atteinte digestive						
RGO	26/60	43,3	16/46	34,8	10/14	71,4
SOID	16/60	26,7	16/46	34,8	0	-
Pancréatite	5/60	8,3	4/46	8,7	1/14	7,1
Lithiase vésiculaire ou cholécystite	3/60	5	2/46	4,3	1/14	7,1
Hépatique	20/60	33,3	12/46	26	8/14	57,1
Hypertension portale	1/63	1,6	1/46	2,2	0	-
Atteinte sinusienne	23/60	38,3	17/46	37	6/14	42,8
Atteinte rénale						
Lithiase rénale	5/60	6,7	4/46	8,7	1/14	7,1
Insuffisance rénale	1/60	1,7	-	-	1/14	7,1
Atteinte de la densité osseuse						
Ostéopénie	16/58	27,5	12/41	29,2	4/12	33,3
Ostéoporose	8/58	13,8	3/41	7	5/12	41,6
Traitements						
Orkambi®	15/63	23,8	15/46	32,6	0	-
Immunosuppresseurs	18/63	28,6	1/46	2,2	17/17	100
Gastrostomie	2/63	3,2	2/46	4,3	0	-
Nombre moyen de médicaments sur l'ordonnance du pneumologue	12,6		12,5		12,9	

Tableau II : Caractéristiques des atteintes d'organe(s) cible(s) de la cohorte.

L'atteinte la plus fréquente était l'insuffisance pancréatique exocrine qui concernait 79,3% des patientes, et notamment 94,1% des transplantées. Un diabète secondaire touchait 33,3% des patientes de la cohorte et 58,8% des patientes transplantées. Les troubles du métabolisme glucidique dans leur ensemble (diabète secondaire, intolérance au glucose et antécédent de diabète gestationnel) concernaient plus de la moitié de la cohorte (33/63 soit 52,3%). Une baisse de la minéralisation osseuse était observée chez 41,4% (24/58) des patientes, 31% au stade d'ostéopénie et 13,8% au stade d'ostéoporose. L'ostéoporose touchait 41,6% des patientes transplantées et 7% des non transplantées ($p=0,03$). Toutes les patientes non transplantées concernées par cette atteinte étaient supplémentées en vitamine D, sauf pour 2 patientes du groupe transplantées soit 22,2% (2/9) pour qui cette supplémentation n'apparaissait pas sur l'ordonnance de sortie. Une atteinte hépatique était présente chez 33,3% des patientes. Dans la cohorte, 43,3% souffrait

d'un RGO, 26,7% avaient un antécédent de SOID, et 8,3% avaient un antécédent de pancréatite aiguë. Ces atteintes étaient globalement plus fréquentes chez les patientes transplantées. Une patiente présentait une hypertension portale. Des antécédents de lithiase vésiculaire ou de cholécystite concernaient 5% des patientes. Une pathologie sinusienne chronique (polypes ou sinusite chronique) était retrouvée chez 38,3% des patientes. Un antécédent de lithiase rénale était identifié pour 6,7% de la cohorte. Une patiente avec transplantation pulmonaire présentait une insuffisance rénale chronique.

Concernant la prise en charge thérapeutique, le nombre moyen de médicaments sur l'ordonnance était élevé, avec une moyenne de 12,6 médicaments par ordonnance sans différence majeure au regard de l'antécédent de transplantation. En revanche, il était plus élevé à 14,6 en moyenne chez les patientes diabétiques (contre 11,5 en l'absence de diabète secondaire). Un traitement par ORKAMBI® était prescrit à 23,8% des patientes, aucune transplantée n'était concernée par ce traitement et ce pourcentage s'élevait donc à 32,6% des non transplantées. Un (ou plusieurs) traitement(s) immunosuppresseur(s) étaient prescrit chez l'ensemble des patientes transplantées mais également chez une patiente non transplantée, qui était traitée par sulfasalazine dans le cadre d'une polyarthrite rhumatoïde. Une corticothérapie (de 5 à 40 mg par jour) était prescrite à 88,2% (15/17) des transplantées. Deux patientes étaient porteuses d'une gastrostomie pour nutrition entérale dans le groupe non transplantées.

La sévérité de l'atteinte pulmonaire s'illustre par plusieurs paramètres détaillés dans le **Tableau III**.

Les patientes chez qui la fonction pulmonaire était la plus altérée avaient effectué un bilan pré-greffe en prévision d'une aggravation, elles représentaient 10,6% des patientes non transplantées pulmonaires. Une colonisation par *pseudomonas aeruginosa* était diagnostiquée chez 38,7% des patientes et prédominait chez celles qui n'étaient pas transplantées pulmonaires à hauteur de 44,7%.

La fonction pulmonaire était meilleure chez les transplantées pulmonaires, illustrée par une CVF moyenne à 96,2% de la théorique, et un VEMS moyen à 82,4% de la théorique. En comparaison, la CVF et le VEMS moyens chez les patientes non transplantées pulmonaires s'élevaient respectivement à 77% et 62,6%.

Dans le cadre du traitement des exacerbations, 50,8% des patientes avaient reçu au moins une cure d'antibiothérapie IV dans l'année écoulée, en moyenne 1,96 cures dans l'année ont été répertoriées.

Tableau III	Cohorte n=63	Non transplantées pulmonaires n=47	Transplantées pulmonaires n=16
CVF (%), n=61			
Moyenne	81,5	77	96,2
Etendue	29-136	29-135	45 - 136
VEMS (%), n=62			
Moyenne	67,4	62,6	82,4
Etendue	17-122	17-98	31-122
Cure d'ATB IV dans l'année, n=55			
≥ 1 cure, n (%)	32/63 (50,8)	30/47 (63,8)	2/8 (25)
Nombre moyen	1,96	2,04	1
Etendue	1-6	0-6	-
Bilan pré greffe pulmonaire, n (%)	5/63 (7,9)	5/47 (10,6)	-
Colonisation <i>pseudomonas</i>, n (%)	24/62 (38,7)	22/47 (46,8)	2/15 (13,3)

Tableau III : Paramètres de la fonction respiratoire.

2. RÉSULTATS DES OBJECTIFS PRIMAIRES

Les résultats des variables relatives aux objectifs primaires selon l'antécédent de transplantation sont représentés dans le **Tableau IV** et selon le statut diabétique dans le **Tableau V**.

2.1. OBSERVANCE DU SUIVI GYNÉCOLOGIQUE ANNUEL

Pour l'évaluation de l'observance du suivi gynécologique, 4 patientes ont été exclues de l'analyse car elles avaient moins de 25 ans et ont déclaré ne jamais avoir eu de rapports sexuels.

Sur la cohorte de femmes concernées par un suivi gynécologique annuel, 76,2% ont déclaré avoir un suivi régulier. Parmi elles, 36 patientes rapportaient avoir bénéficié d'une consultation gynécologique dans l'année précédant le recrutement (61%), 3 ont rapporté une consultation plus ancienne et 6 n'ont pas renseigné cette information.

Le suivi gynécologique n'était pas considéré comme adéquat en présence d'une auto-déclaration de suivi irrégulier ou en cas de dernière consultation gynécologique datant de plus d'un an. Au total, **71,2%** des patientes avaient un suivi gynécologique adéquat. Cela concernait 76,4% des transplantées (**Tableau IV**) et 80% des diabétiques (**Tableau V**).

Tableau IV	Cohorte n=63		Non transplantées n=46		Transplantées n=17		p
	n	%	n	%	n	%	
Observance du suivi gynécologique							
Suivi gynécologique adéquat	42/59	71,2	29/42	69	13/17	76,4	0,57
Suivi régulier déclaré	45/59	76,2	32/42	76,1	13/17	76,4	
Consultation > 1 an	9/47	19,2	6/33	18,2	3/14	21,4	
Dépistage cancer du col de l'utérus							
Conforme aux recommandations	26/36	72,2	17/20	85	9/16	56,2	0,055
Antécédent de frottis	51/62	82,2	34/45	75,6	17/17	100	
Antécédent de conisation	3/63	4,8	1/46	2,2	2/17	11,7	
Vaccination HPV							
Conformité du statut vaccinal	13/33	39,4	12/29	41,4	1/4	25	1
Vaccinées	13/61	21,7	12/44	27,3	1/17	5,9	
Concernées par les recommandations	33/60	55	29/43	67,4	4/17	23,5	
Couverture contraceptive							
Pas de contraception malgré besoin	11/50	22	5/36	13,9	6/14	42,9	0,026
Contraception inadaptée	23/50	46	17/36	47,2	6/14	42,9	
Concernées par la contraception	50/60	83,3	36/45	80	14/15	93,3	0,06
Utilisation d'une contraception	39/50	78	31/36	86,1	8/14	57,1	

Tableau IV et V : Résultats des variables en lien avec les objectifs primaires pour les patientes de la cohorte, les patientes transplantées et les patientes non transplantées (Tableau IV ci-dessus) et pour les patientes diabétiques et non diabétiques (Tableau V ci-dessous).

Tableau IV	Cohorte n=63		Non diabétiques n=42		Diabétiques n=21		p
	n	%	n	%	n	%	
Observance du suivi gynécologique							
Suivi gynécologique adéquat	42/59	71,2	26/39	66,7	16/20	80	0,28
Suivi régulier déclaré	45/59	76,2	29/39	74,4	16/20	80	
Consultation > 1 an	9/47	19,2	7/31	22,6	2/16	12,5	
Dépistage cancer du col de l'utérus							
Conforme aux recommandations	26/36	72,2	16/20	80	10/16	62,5	0,24
Antécédent de frottis	51/62	82,2	33/41	80,5	18/21	85,7	
Antécédent de conisation	3/63	4,8	0/42	-	3/21	14,3	
Vaccination HPV							
Conformité du statut vaccinal	13/33	39,4	8/24	33,3	5/9	55,5	0,44
Vaccinées	13/61	21,7	8/40	20	5/21	23,8	
Concernées par les recommandations	33/60	55	24/39	61,5	9/21	42,9	
Couverture contraceptive							
Pas de contraception malgré besoin	11/50	22	6/34	17,6	5/16	31,2	0,47
Contraception inadaptée	23/50	46	17/34	50	6/16	37,5	
Concernées par la contraception	50/60	83,3	34/40	85	16/20	80	0,6
Utilisation d'une contraception	39/50	78	28/34	82,3	11/16	68,7	

Les femmes qui avaient un suivi inadéquat étaient statistiquement plus jeunes (27 ans en moyenne) que celles qui avaient une bonne observance du suivi gynécologique (33,4 ans en moyenne) ($p=0,02$). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative en fonction de la CVF moyenne ($p=0,3$), du nombre de cures par an d'ATB IV ($p=0,8$), du statut transplantée ou non ($p=0,28$), ou du statut diabétique ($p=0,29$).

2.2. DÉPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Parmi les femmes recrutées, 40 patientes avaient plus de 25 ans lors de l'étude. Une de ces patientes n'avait jamais eu de rapports sexuels et a donc été exclue pour l'évaluation de ce critère. Une patiente du groupe transplantée avait moins de 25 ans, et nécessitait donc une intégration au dépistage du cancer du col de l'utérus plus précoce. Elle a indiqué avoir déjà réalisé un FCU mais n'en a pas renseigné la date, elle a donc également été exclue d'une partie des analyses.

Parmi ces 39 patientes, 36 avait renseigné la date de leur dernier FCU et parmi elles **72,2%** étaient en conformité avec les recommandations. Les patientes transplantées avaient une diminution du taux de FCU conforme aux recommandations en comparaison aux non transplantées, à la limite de la significativité statistique ($p=0,055$) (**Tableau IV**). Sur cette variable il n'y avait pas de différence d'âge entre les deux groupes ($p=0,61$), ni sur la CVF moyenne ($p=0,59$). Ce dépistage était plus fréquemment à jour chez les patientes dont le suivi gynécologique était considéré comme adéquat ($p=0,02$).

Les patientes pour qui le frottis n'était pas à jour représentaient 27,8% (10/36) de la cohorte, cela s'élevait à 43,7% (7/16) des transplantées et 37,5% (6/16) des diabétiques.

En prenant en compte les données manquantes, le taux de conformité du FCU était de 65% (26/40) dans la cohorte, de 56,2% (9/16) pour les transplantées et de 62,5% (10/16) des diabétiques.

Trois patientes au sein de la cohorte (4,8%) avaient un antécédent de conisation, avec un âge moyen de 40,7 ans, elles étaient par ailleurs diabétiques et 2 étaient transplantées pulmonaires. Deux de ces conisations avaient eu lieu au CHU de Bordeaux, les résultats d'anatomopathologie montraient des lésions de néoplasie intra-épithéliale cervicale de haut grade (CIN 2-3).

On peut également rapporter un résultat de FCU anormal déclaré par 3 patientes, soit 6% de la cohorte (deux dans le sous-groupe diabétique, un dans le sous-groupe transplanté). Une patiente, en cours de prise en charge en AMP dans l'année d'inclusion, avait eu des biopsies cervicales pour un col d'aspect inflammatoire, malgré une cytologie normale ne retrouvant aucune anomalie. Quatorze patientes avaient déjà réalisé un frottis au CHU de Bordeaux, tous les résultats accessibles étaient normaux.

2.3. ADHÉSION A LA VACCINATION ANTI-HPV

Dans la cohorte, 61 patientes ont renseigné leur statut vaccinal. Parmi elles, 19 patientes n'ont jamais été concernées par les recommandations du fait de leur année de naissance et 9 patientes ne l'étaient pas en raison de l'âge de début de leur activité sexuelle. Une patiente qui était éligible à la vaccination sur la période 2007-2013 n'avait pas renseigné l'âge de ses premiers rapports et a donc été exclue pour cette analyse

Il y avait donc 55% des patientes de la cohorte éligibles à une vaccination, parmi lesquelles un total de **39,4%** avait bénéficié d'une vaccination anti-HPV. Parmi les 4 patientes transplantées éligibles à la vaccination, 1 patiente était vaccinée (25%) (**Tableau IV**). Chez les diabétiques, elles étaient 55,5% à avoir été vaccinées (**Tableau V**).

2.4. COUVERTURE CONTRACEPTIVE

En prenant en compte seulement les 50 patientes réellement concernées par la contraception (en âge de procréer, actives sexuellement et n'ayant pas déclaré un désir de grossesse), 78% des patientes utilisaient une contraception, soit 57,1% des transplantées, qui étaient moins nombreuses que les non transplantées (86,1%) (**Tableau IV**). La couverture contraceptive s'élevait à 68,7% et 82,3% respectivement des patientes diabétiques et non diabétiques (**Tableau V**).

En ne prenant en considération que la période de la vie reproductive, donc en excluant seulement les deux patientes ménopausées et l'unique patiente enceinte de la cohorte, 83,3% (50/60) des patientes pouvaient être concernées par l'utilisation d'une contraception et 65% d'entre elles en utilisaient une (soit 39/60). Dans les sous-groupes l'utilisation d'une contraception concernait, 53,3% (8/15) des transplantées et 55% (11/20) des diabétiques.

Il a été identifié un total de **22%** des patientes chez qui il existait un besoin contraceptif sans contraception associée. Cette situation concernait 42,9% des patientes transplantées, et était statistiquement plus fréquente que les patientes non transplantées (13,9%) ($p=0,026$) (**Tableau IV**). Il n'existait pas de différence statistiquement significative selon le statut diabétique (31,2% des diabétiques et 17,6% des non diabétiques n'avaient pas de couverture contraceptive malgré un besoin) ($p=0,47$) (**Tableau V**). Il n'y avait pas non plus de différence selon l'âge ($p=0,2$), la CVF moyenne ($p=0,26$), ou le nombre moyen de médicaments sur l'ordonnance ($p=0,6$).

Une contraception inadaptée (*i.e.* de faible efficacité, une absence d'utilisation malgré un besoin ou une contre-indication retrouvée, détaillée en suivant dans le **paragraphe 3.2**) intéressait 46% de la cohorte, 42,9% des transplantées et 37,5% des diabétiques. Cette situation était statistiquement plus fréquente chez les patientes dont le suivi était jugé inadéquat, (75% de ces patientes étaient dans une situation contraceptive inadaptée, $p=0,03$). Il n'existait pas de différence statistiquement significative selon le statut diabétique ($p=0,6$), le statut transplantée / non transplantée ($p=1$) ou l'âge ($p=0,84$).

Une représentation par histogramme des proportions relatives des différents critères primaires selon l'antécédent de transplantation et le statut diabétique est présentée par la **Figure 6**.

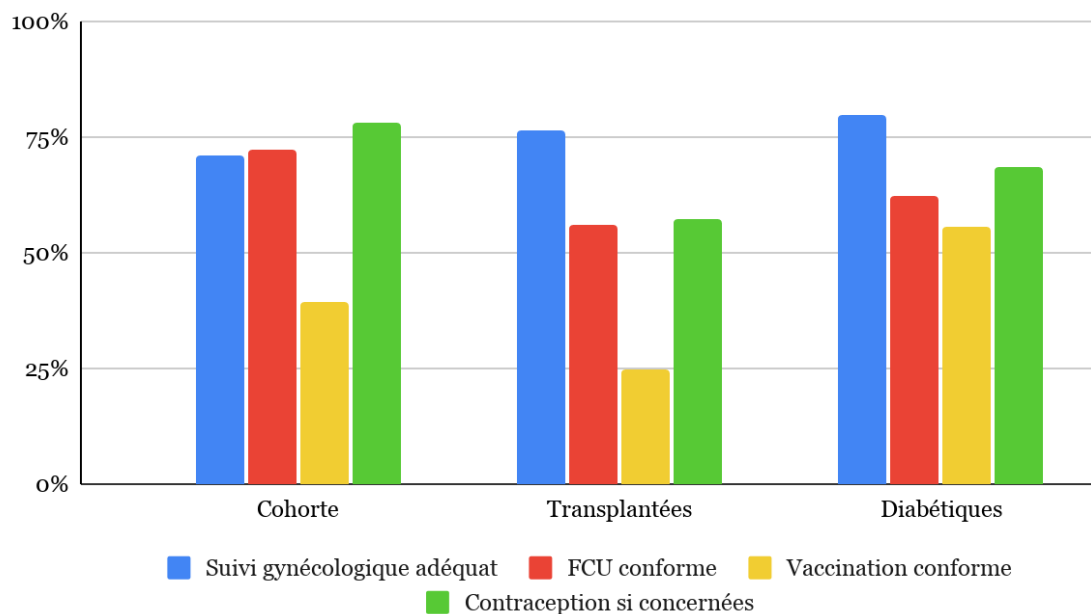


Figure 6 : Histogramme représentant les proportions relatives des variables des objectifs primaires dans la cohorte, le sous-groupe des transplantées et celui des diabétiques.

3. DÉTAIL DE LA CONTRACEPTION

3.1. TYPE CONTRACEPTIF

Le détail des pratiques contraceptives déclarées par les patientes de la cohorte est présenté dans le **Tableau VI**.

Tableau VI	Cohorte n=63		Non transplantées n=46		Transplantées n=17		Diabétiques n=21	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Type contraceptif								
Estro-progestatif par voie orale	12/39	30,8	11/31	35,4	1/8	12,5	2/11	18,2
Microprogestatif par voie orale	8/39	20,5	5/31	16,1	3/8	37,5	4/11	36,3
Macroprogestatif	1/39	2,6	-		1/8	12,5	-	-
"Pilule" sans identification	2/39	5,1	2/31	6,4	-		2/11	18,2
Microprogestatif voie sous-cutanée	3/39	7,7	3/31	9,7	-		-	-
DIU hormonal	3/39	7,7	-		3/8	37,5	2/11	18,2
DIU cuivre	3/39	7,7	3/31	9,7	-		1/11	9,1
Préservatifs seuls	6/39	15,4	6/31	19,3	-		-	-
Dont Ligature tubaire programmée	1/39	2,6	1/31	3,2	-		-	-
Méthode naturelle (retrait)	1/39	2,6	1/31	3,2	-		-	-
Pas de contraception	21/60	35	14/45	31,1	7/15	46,7	9/20	45
Rapports non protégés	8/21	38,1	3/14	21,4	5/7	71,4	3/9	33,3
Sans justification	2/21	9,5	1/14	6,7	1/7	14,3	2/9	22,2
Pas concernées par la contraception	11/60	18,3	10/45	22,2	1/15	6,7	4/20	20
Pas d'activité sexuelle	8/21	38,1	8/14	57,1	-	-	2/9	22,2
Exposition à la grossesse	3/21	14,3	2/14	14,3	1/7	14,3	2/9	22,2
Ménopausée	2/63	3,2	-	-	2/17	11,7	1/21	4,8
Enceinte	1/63	1,6	1/46	2,2	-	-	-	-

Tableau VI : Détail des pratiques contraceptives de la cohorte, et des sous-groupes de patientes non transplantées, transplantées et diabétiques.

Aucune patiente n'a rapporté utiliser de progestatif injectable, de contraception hormonale combinée par anneau ou patch, ni de spermicide. Les contraceptions hormonales combinées prescrites étaient majoritairement de 2^{ème} génération (8/12), 2/12 de 3^{ème} génération et 2/12 de 4^{ème} génération (QLAIRA® et JASMINE®). Le macroprogestatif utilisé par une patiente était l'acétate de nomégestrol.

La répartition des différents types contraceptifs dans chaque sous-groupe est représentée par la **Figure 7**.

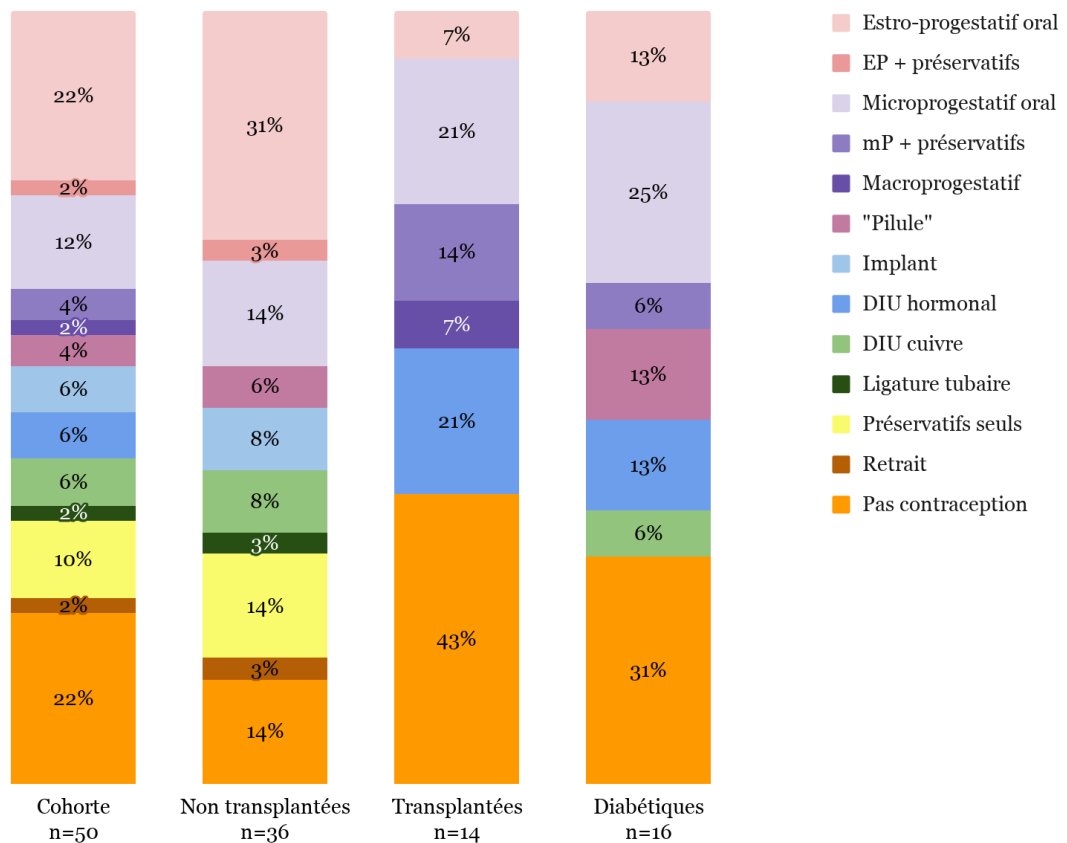


Figure 7 : Répartition des types contraceptifs utilisés par les patientes de la cohorte, par le sous-groupe des non transplantées, celui des transplantées et par les diabétiques.

Sur les 50 patientes concernées par la contraception, 78% ont déclaré en utiliser une. Parmi elles, 59,1% (23/39) utilisaient une contraception hormonale par voie orale (ce qui concernait 5/8 soit 62,5% des transplantées et 8/11 soit 72,7% des diabétiques). En cas de contraception orale, 52,2% (12/23) des contraceptifs faisaient l'objet d'une prescription médicale rédigée par le pneumologue référent. C'était le cas pour 44,4% (8/18) des non transplantées, 80% (4/5) des transplantées, et 37,5% (3/8) des diabétiques. Deux utilisatrices d'estro-progestatifs et une de microprogestatif associaient à celles-ci des préservatifs.

Parmi les contraceptions de haute efficacité, une LARC était utilisée par 25,6% (9/39) des patientes de la cohorte, ce qui représentait 37,5% (3/8) des transplantées et 27,3% (2/11) des diabétiques. Dans le détail, 3 patientes utilisaient un DIU au lévonorgestrel, toutes du sous-groupe transplantées et une était également diabétique (un DIU de chaque dosage 52 mg, 19,5 mg et 13 mg), 3 patientes utilisaient un DIU au cuivre, toutes les 3 non transplantées dont une diabétique, et 3 patientes ni transplantées, ni diabétiques utilisaient un implant contraceptif. Enfin, on a comptabilisé dans ce groupe une

patiente (ni transplantée, ni diabétique) qui avait programmé une ligature tubaire (LT) à court terme, mais utilisait le jour de son inclusion des préservatifs seuls.

Les contraceptions de moindre efficacité telles que les préservatifs ou le retrait concernaient 15,4% (6/39) de la cohorte. Aucune transplantée ou diabétique n'utilisait ce type de contraception. La patiente qui utilisait des préservatifs seuls, avec une ligature tubaire programmée n'a pas été intégrée dans ce groupe.

La **Figure 8** propose une représentation schématique de la répartition de ces différentes catégories de contraception dans la cohorte et les sous-groupes.

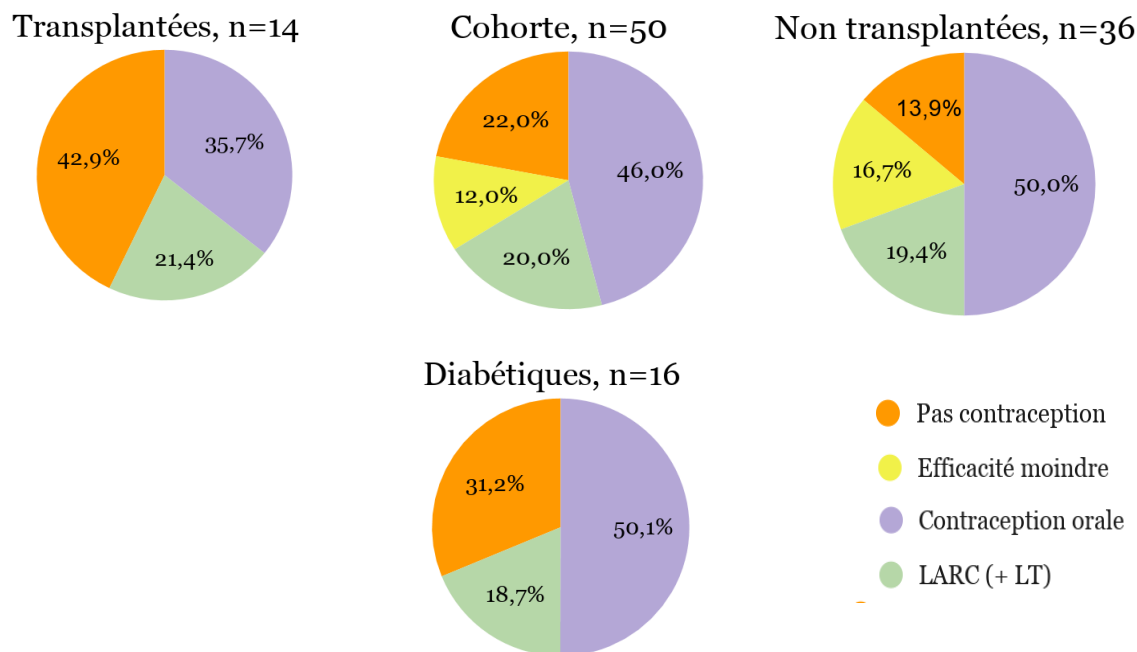


Figure 8 : Représentation en diagramme circulaire de la répartition de l'utilisation de la contraception orale, de LARC ou LT, de contraception d'efficacité moindre et de l'absence de contraception parmi les patientes concernées par la contraception de la cohorte et des sous-groupes transplantées, non transplantées et diabétiques.

Au total, dans la cohorte, 29 patientes avaient recours à une contraception hormonale (76,3%), ce qui représentait la totalité (100%, 8/8) des transplantées et 90,9% (10/11) des diabétiques.

Une discussion sur la contraception était notifiée dans le compte rendu de la consultation de pneumologie dans 5 cas (10%, 5/50), toutes chez des patientes non transplantées (13,9%, 5/36), dont une diabétique (6,2%, 1/16).

Deux patientes présentaient une endométriose, l'une d'entre elles utilisait un implant contraceptif et la seconde n'avait pas de contraception.

Parmi les 7 patientes avec un antécédent d'IVG : 4 utilisaient une contraception, une avait un désir de grossesse, une était ménopausée et une n'avait pas de contraception malgré un besoin.

3.2. CONTRACEPTION INADAPTÉE

La variable "contraception inadaptée" regroupait les patientes avec une absence de contraception malgré un besoin (précédemment détaillée dans le paragraphe **2.4** et les **Tableaux IV et V**), les patientes utilisant une contraception de faible efficacité (précédemment détaillée dans le paragraphe **3.1** et le **Tableau VI**), et celles présentant une contre-indication à la méthode contraceptive employée. Cette dernière catégorie est détaillée en suivant.

Une analyse des dossiers informatisés et des données recueillies par questionnaire a été réalisée à la recherche de contre-indication à la contraception, comprenant notamment les contre-indications absolues ou un cumul de contre-indications relatives pour la contraception hormonale combinée (âge>35 ans, IMC>25, tabagisme et migraine sans aura) mais aussi la présence d'une interaction médicamenteuse entre la contraception et l'ORKAMBI®. Près d'un quart de la cohorte (14/58 soit 24,1%) souffrait de migraine, dont la moitié rapportait des auras.

Cette recherche a permis la mise en évidence d'une situation inadaptée chez six patientes, soit 15,4% des contraceptions utilisées (6/39) et 18,7% des contraceptions nécessitant une prescription médicale (6/32), toutes chez des patientes non transplantées et une diabétique.

La contraception hormonale combinée étaient utilisées de manière inadaptée chez trois patientes, la première rapportant des migraines avec aura, la deuxième, en surpoids, était âgée de 48 ans, et la dernière patiente était traitée parallèlement par ORKAMBI® (la problématique ayant été évoquée par la pneumologue dans sa consultation.).

Quatre patientes non transplantées utilisaient un traitement par ORKAMBI® ainsi qu'une contraception hormonale (orale ou SC). Il s'agissait d'une contraception hormonale combinée orale (citée plus haut), d'un microprogestatif oral, d'un implant contraceptif et d'une pilule non identifiée.

Dans une seule des situations de contre-indication présentées ci-dessus, la contraception était présente sur l'ordonnance du pneumologue.

Sur les 15 femmes traitées par ORKAMBI®, 66,7% (10/15) avaient une contraception, qui était non hormonale dans 60% (6/10) des cas.

Les deux patientes diabétiques qui utilisaient une contraception hormonale combinée présentaient toutes les deux un diabète sans complication évoluant depuis moins de 3 ans, sans insulinothérapie, et sans cumul de facteur de risque. La patiente greffée hépato pancréatique utilisant une contraception hormonale combinée avait un bilan hépatique normal sans autre contre-indication retrouvée.

Parmi les patientes transplantées, 88,2% (15/17) étaient traitées par mycophénolate mofétil et/ou everolimus, et 46,7% (7/15) d'entre elles utilisaient une contraception. Parmi les patientes utilisant ce traitement sans contraception, 75% (6/8) étaient dans une situation à risque de grossesse (5 ayant déclaré avoir des rapports non protégés).

4. PARAMÈTRES DE LA VIE REPRODUCTIVE

L'âge moyen à la ménarche dans la cohorte était de 13,5 ans. Pour celles ayant déjà eu un rapport sexuel, l'âge moyen aux premiers rapports était de 16,8 ans et l'âge médian de 17 ans. Un total de 9,5% (6/63) des patientes incluses n'avaient jamais eu de rapports sexuels. L'âge moyen de ces femmes était de 21,3 ans. Une initiation dite "tardive" aux rapports sexuels, soit après 19 ans, était rapportée pour 22,2% de la cohorte.

4.1. CARACTÉRISTIQUES DU SUIVI

Les résultats détaillés dans ce chapitre sont présentés dans le **Tableau VII**.

L'intervenant ayant effectué la dernière consultation de suivi gynécologique était spécifié par 58 patientes. Dans la cohorte 19% se faisaient suivre par un gynécologue hospitalier, cela concernait 24% des transplantées, et 10% des diabétiques. Un gynécologue libéral avait été consulté par 72% de la cohorte, 64,7% des transplantées et jusqu'à 80% des diabétiques.

Tableau VII	Cohorte n=63		Non transplantées n=46		Transplantées n=17		Diabétiques n=21	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Consultant en gynécologie								
Gynécologue hospitalier	11/58	19	7/41	17	4/17	24	2/20	10
Gynécologue libéral	42/58	72	31/41	76	11/17	64,7	16/20	80
Médecin généraliste	2/58	3,4	0	-	2/17	11,7	1/20	5
Sage-Femme	3/58	5	3/41	7	0	-	1/20	5
Frein								
Inconfort	4/12	33	4/8	50	0	-	1/4	25
Accès	3/12	25	3/8	37,5	0	-	0	-
Pas de besoin ressenti	2/12	16	0	-	2/4	50	2/4	50
Trop de rendez-vous médicaux	3/12	25	1/8	12,5	2/4	50	1/4	25
Référent question santé sexuelle								
Pneumologue	17/61	27,8	10/44	22,7	7/17	41,2	7/21	33,3
Gynécologue	40/61	65,5	27/44	61,4	13/17	76,4	14/21	66,7
Sage-Femme	6/61	9,8	6/44	13,6	0	-	1/21	4,8
Proches	30/61	49,1	26/44	59	4/17	23,6	9/21	42,9
Généraliste	2/61	3,2	1/44	2,2	1/17	5,9	1/21	4,8

Tableau VII : Acteurs du suivi gynécologique et ses limites d'accès pour les patientes.

Le suivi n'était pas réalisé par un gynécologue (hospitalier ou libéral) pour 5 patientes de la cohorte (représentant 8,7% soit 5/58 des patientes). Trois d'entre elles étaient suivies par une sage-femme soit 5% de la cohorte. Aucune d'entre elles n'était transplantée. Ces dernières avaient plutôt consulté un généraliste ce qui représentait 11,7% de ce sous-groupe.

En réponse à la question sur l'existence de frein(s) à un suivi gynécologique, 33% des 12 répondantes ont évoqué l'inconfort de l'examen, 25% des difficultés d'accès, 16% l'absence de besoin ressenti (2 patientes, toutes deux diabétiques et transplantées, n'utilisant pas de contraception), et 25% évoquaient la contrainte représentée par l'accumulation des consultations médicales.

Dans la cohorte, les patientes se tournaient majoritairement vers leurs gynécologues (65,5%), leurs proches (49,1%) et leur pneumologue (27,8%) pour obtenir des réponses à des questions sur leur santé sexuelle (comprenant la fertilité, les questions sur leur sexualité et les "soucis gynécologiques").

4.2. SYMPTÔMES GYNÉCOLOGIQUES

4.2.1. CYCLES MENSTRUELS

Les cycles étaient rapportés comme réguliers par 69,4% (34/49) des patientes de la cohorte, d'une durée moyenne de 29,4 jours (25 répondantes). Les cycles étaient catégorisés irréguliers par 30,6% (15/49) des patientes. Les patientes traitées par ORKAMBI® n'étaient pas plus fréquemment concernées par ce symptôme et étaient 28,5% (4/14) à déclarer des cycles irréguliers.

Des dysménorrhées étaient rapportées par 50% (29/58) des patientes, d'une durée moyenne de 3 jours (25 répondantes), et nécessitant la prise d'antalgiques dans 62% des cas (18/29). Parmi les patientes qui ressentait des dysménorrhées, 56,2% (9/16) n'utilisaient pas de traitement hormonal. Parmi les patientes qui en utilisaient, elles étaient 28% (7/25) à en déclarer. Les patientes traitées par ORKAMBI® rapportaient des dysménorrhées dans 66,7% (10/15) des cas. En l'absence de ce traitement elles étaient 41,4%.

4.2.2. MÉTRORRAGIES

La présence de métrorragie était rapportée par 28,9% des patientes de la cohorte, dont 53,8% de survenue post coïtale. Parmi les transplantées, 30,8% en ont déclaré, aucune de survenue post coïtale. Les diabétiques étaient les plus nombreuses à rapporter des métrorragies, qui concernaient 42,1% d'entre elles, dont 37,5% de survenue post coïtale (**Tableau VIII**).

Tableau VIII	Cohorte n=63		Non transplantées n=46		Transplantées n=17		Diabétiques n=21	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Présence de métrorragie	13/57	28,9	9/45	20	4/13	30,8	8/19	42,1
Survenue post coïtale	7/13	53,8	7/9	77,8	0	-	3/8	37,5
Présence d'une sécheresse vaginale	24/60	40	16/43	37,2	8/17	47	6/20	30
Gêne lors des rapports	22/24	91,7	15/16	93,7	7/8	87,5	6/6	100

Tableau VIII : Prévalence des métrorragies et de sécheresse vaginale chez les patientes de la cohorte, les patientes non transplantées, transplantées et diabétiques.

Lors de la consultation de pneumologie, une patiente mentionnait des métrorragies quotidiennes depuis la prise d'ORKAMBI® et indiquait qu'une hystérectomie était une alternative thérapeutique évoquée après réalisation d'une IRM pelvienne. Cette patiente

utilisait une contraception orale sans détail disponible. Elle était la seule patiente traitée par ORKAMBI® à déclarer des métrorragies.

4.2.3. SÉCHERESSE VULVO-VAGINALE

Une sécheresse vaginale concernait 40% de la cohorte, et gênait les rapports sexuels dans 91,7% des cas. La moyenne d'âge des femmes qui présentaient ce symptôme était de 35,7 ans (incluant les 2 patientes ménopausées), alors que celle des femmes non concernées était plus basse à 27,7 ans. Les transplantées étaient les plus touchées par ce symptôme, 47% en rapportaient, avec une gêne lors des rapports dans 87,5% des cas (**Tableau VIII**).

4.2.4. INCONTINENCE URINAIRE

Dans la cohorte, 41,2% des femmes ont déclaré présenter une incontinence urinaire (IU), qui survenait à l'effort pour 92,3% d'entre elles. Elles étaient 31,2% parmi les moins de 30 ans à présenter ce symptôme. Les patientes non transplantées pulmonaires étaient concernées dans 46,8% des cas, contre seulement 25% des patientes transplantées pulmonaires.

Dans la majorité des cas, les patientes avaient informé leur kinésithérapeute (57,7%) de cette problématique mais seulement 24% bénéficiaient de séances de rééducation au moment de l'étude (**Tableau IX**).

4.2.5. MYCOSES VULVO-VAGINALES

Sur la cohorte, 46% des patientes ont rapporté des épisodes de mycoses vulvo-vaginales lors des cures d'antibiothérapie, et 34,9% souffraient de mycoses à répétition (en moyenne 4,3 par an sur les 20 répondantes). Parmi ces dernières, la moitié déclarait plus de 4 épisodes par an. Trois patientes rapportaient approximativement 1 épisode par mois (4,7%). Pour 86% de celles déclarant des mycoses à répétition, les cures d'antibiothérapie étaient rapportées comme facteur déclenchant. Ces événements, mycoses lors des cures et mycoses à répétition, étaient retrouvés moins fréquemment chez les transplantées pulmonaires (respectivement 43,7% et 31,2% des cas) que chez les non transplantées (46,8% et 36,2%) et les diabétiques (47,6% et 33,3%) (**Tableau IX**).

Tableau IX	Cohorte n=63		Non transplantées pulmonaires n=47		Transplantées pulmonaires n=16		Diabétiques n=21	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Incontinence urinaire	26/63	41,2	22/47	46,8	4/16	25	7/21	33,3
Survenue à l'effort	24/26	92,3	20/22	90,9	4/4	100	7/7	100
Kiné informé	15/24	57,7	13/20	59	2/4	50	4/7	57,1
Rééducation en cours	6/25	24	5/21	23,8	1/4	25	3/7	42,9
Mycoses								
Lors des cures d'antibiotiques	29/63	46	22/47	46,8	7/16	43,7	10/21	47,6
Mycoses à répétitions	22/63	34,9	17/47	36,2	5/16	31,2	7/21	33,3
Nombre moyen par an, n=20	4,3		4,75		2,75		3,75	
Etendue	1-12		1-12		1-4		2,5-5	

Tableau IX : Prévalence de l'incontinence urinaire et des mycoses vulvo-vaginales chez les patientes de la cohorte, dans le sous-groupe des non transplantées pulmonaires, des transplantées pulmonaires et des diabétiques.

4.3. FERTILITÉ, REPRODUCTION

La patiente enceinte à l'inclusion a été comptabilisée parmi les patientes ayant eu un enfant.

Un antécédent de grossesse était décrit par 46% de la cohorte, 31,7% avaient des enfants : 19% n'en avaient qu'un, et 12,7% en avaient deux. La maternité était une situation moins fréquente chez les transplantées, elles étaient 23,5% à avoir accouché.

Au total, 49 grossesses ont eu lieu chez 29 patientes de notre cohorte. Ces données sont détaillées dans le **Tableau X**.

Concernant la fertilité, 8 patientes nullipares (soit 12,7%) ont déclaré avoir déjà essayé d'être enceinte, parmi elles 2 avaient un antécédent de FCS et une d'IVG. Chez les 5 nulligestes la durée d'infertilité rapportée était de 12 mois en moyenne. Deux patientes avaient été prises en charge pour infertilité, une avait subi un échec de tentatives de FIV, et une autre avait refusé la procédure d'AMP. Une patiente transplantée était en cours de prise en charge en AMP, ayant une FIV programmée.

Tableau X	Cohorte n=63		Non transplantées pulmonaires n=47		Transplantées pulmonaires n=16	
	n	%	n	%	n	%
Antécédent de grossesse	29/63	46	20/46	43,4	9/17	52,9
Naissance(s) vivante(s)	20/63	31,7	16/46	34,8	4/17	23,5
1 enfant	12/63	19	9/46	19,6	3/17	17,6
2 enfants	8/63	12,7	7/46	15,2	1/17	5,9
IVG	7/63	11,1	3/46	6,5	4/17	23,5
Fausse couche spontanée	9/63	14,3	6/46	13	3/17	17,6
2 FCS	1	-	1	-	-	-
3 FCS	1	-	-	-	1	-
GEU	1/63	1,6	1	-	-	-

Tableau X : Détails des antécédents de grossesse et de leurs issues chez les patientes de la cohorte, dans le sous-groupe des transplantées pulmonaires et des non transplantées pulmonaires.

Parmi les patientes primi ou multipares, 8 patientes ont eu recours à de l'AMP pour obtenir leurs grossesses (4 pour les deux grossesses, 4 pour la première grossesse).

Au total, 11 patientes ont eu une indication de prise en charge en infertilité ou l'ont effectivement été. Elles représentaient 39,2% des patientes ayant ou ayant eu un projet de parentalité (11/28). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les patientes fertiles (accouchement suite à une grossesse spontanée ou antécédent d'IVG) et les patientes infertiles ou hypofertiles (antécédent de prise en charge en infertilité) sur le plan de l'insuffisance pancréatique exocrine ($p=0,45$).

Le taux de femmes ayant rapporté une FCS dans notre cohorte se situait à 14,3%, et le taux de grossesses ayant abouti à une FCS à 24,5% (12/49). Le taux de femmes ayant eu recours à une IVG s'élevait à 11,1% et le taux de grossesses ayant abouti à une IVG à 14,2% (7/49). Une patiente avait deux antécédents de grossesse extra-utérine (GEU).

Les patientes s'estimaient bien informées du risque de transmission de leur pathologie, en effet, avaient répondu favorablement 100% (18/18) de celles qui avaient au moins un enfant et 88,2% (30/34) des nulligestes.

4.4. OBSTÉTRIQUE

Les 28 grossesses détaillées dans le **Tableau XI** ont eu lieu avant transplantation. Les informations relatives aux données obstétricales de la grossesse de la patiente enceinte lors de l'inclusion y sont également rapportées.

L'âge moyen à la première grossesse était de 27,1 ans et de 30,6 ans pour la seconde grossesse. Le délai moyen de conception rapporté (avec ou sans AMP), par 12 patientes, était de 33 mois pour la 1^{ère} grossesse (26 mois pour les grossesses spontanées) et de 12 mois pour la seconde (15 mois pour les grossesses spontanées). Le délai médian de conception était de 12 mois (toutes grossesses confondues), et allait de 3 à 72 mois. Le recours à l'AMP avait concerné 42,9% des grossesses.

La fonction respiratoire pré gestationnelle (illustrée par la CVF) était connue pour 10 patientes, elle était normale (CVF au-delà de 80%) dans 50% des cas. La CVF pré gestationnelle était entre 61 et 80% dans 30% des cas et inférieure à 60% pour 20% des grossesses. En moyenne, la CVF pré gestationnelle se situait à 77,1%.

Les grossesses ayant abouti à des naissances vivantes étaient majoritairement des grossesses simples (96,4%), une seule grossesse gémellaire a été rapportée, obtenue suite à de l'AMP.

Les accouchements ont eu lieu majoritairement par voie basse (71,4%), à un terme au-delà de 37 SA dans 64,2% des grossesses. L'indication de la césarienne était connue pour 6 grossesses, et était pour cause obstétricale dans 83,3% des cas. Le poids moyen à la naissance était de 3 kg (connu pour 15 grossesses de la cohorte) mais n'a pas été évalué en fonction de l'âge gestationnel.

Une prématurité concernait 35,7% des naissances.

Un déclenchement avait été décidé pour 58,3% des grossesses, mais cette information n'était à notre disposition que pour 12 grossesses. L'indication du déclenchement était une cause obstétricale dans 28,6% (2/7) des cas, la détérioration de la fonction pulmonaire dans 57,1% (4/7) des cas et avaient une double étiologie dans 14,2% (1/7) des cas. Le déclenchement avait induit une prématurité pour 4 grossesses, soit 40% (4/10) des prématurités décrites dans la cohorte, et avait conduit à la réalisation d'une césarienne pour cause pulmonaire pour une grossesse soit 12,5 % des césariennes (1/8).

Une cure d'antibiothérapie IV au cours de la grossesse était documentée pour une patiente.

Les complications obstétricales relevées dans les dossiers médicaux recensaient 14,3% (4/28) de diabètes, dont un préexistant à la grossesse et 3 diabètes gestationnels

(10,7%). On recensait également une cholestase gravidique, une prééclampsie à 33SA et un retard de croissance intra-utérin.

Tableau XI		Cohorte	
Âge moyen lors de la grossesse (années)			
	1ère grossesse, n=20		27,1
	2ème grossesse, n=8		30,62
Délai conception moyen (mois), n=17			
	1ère grossesse		33
	2ème grossesse		12
		n	%
Gémellarité	Simple	27/28	96,4
	Gémellaire	1/28	3,6
Recours à l'AMP		12/28	42,9
	1ère grossesse	8/20	40
	2ème grossesse	4/8	50
Accouchement	Voie basse	20/28	71,4
	Césarienne	8/28	28,6
Terme	<36+6 SA	10/28	35,7
	≥37 SA	18/28	64,2
Déclenchement, n=12		7/12	58,3
	Cause obstétricale	2/7	28,6
	Cause pulmonaire	4/7	57,1
	Les deux	1/7	14,2
CVF pré gestationnelle	≤60	2/10	20
	61-80	3/10	30
	81-110	5/10	50
Diabète		4/28	14,3
	Dont diabète gestationnel	3/28	10,7
	Insulinothérapie	3/4	75

Tableau XI: Caractéristiques obstétricales des grossesses ayant abouti à une naissance vivante chez les patientes de la cohorte.

DISCUSSION

Dans cette étude, les objectifs primaires ont été choisis dans le but d'offrir une représentation globale de la qualité du suivi gynécologique des patientes atteintes de mucoviscidose et suivies au CRCM de Bordeaux. Dans l'ensemble, ils nous ont permis de constater une observance satisfaisante des consultations gynécologiques annuelles, avec une couverture vaccinale anti-HPV meilleure qu'en population générale mais néanmoins insuffisante, un recours correct au dépistage du cancer du col de l'utérus et une couverture contraceptive insuffisante et parfois inadaptée. Le sous-groupe des patientes transplantées était celui où nous avons observé les situations les plus préoccupantes. Ces patientes, malgré une observance satisfaisante des consultations annuelles, présentaient un suivi qui n'était pas satisfaisant sur le plan du dépistage du cancer du col de l'utérus, de la couverture vaccinale anti-HPV mais surtout sur le plan de la contraception qui était trop souvent absente. Les patientes diabétiques présentaient également une insuffisance de recours au FCU tel que recommandé et une carence d'utilisation de la contraception.

Les travaux antérieurs du Dr ROUSSET-JABLONSKI, menés auprès de patientes atteintes de mucoviscidose, nous donnent une opportunité de comparaison, une partie de son travail ayant été réalisé en 2015, avant la mise en place d'une consultation de gynécologie dédiée au sein du CRCM des Hospices Civils de Lyon [115].

OBJECTIFS PRIMAIRES

Dans notre cohorte, 76,2% des patientes déclaraient un suivi régulier, ce qui est comparable aux résultats de la cohorte Lyonnaise, où les patientes rapportaient 74% de suivi régulier. Nous avons essayé de confirmer ce paramètre reposant sur l'auto-déclaration d'un suivi régulier en prenant en compte la date de la dernière consultation de gynécologie, et ainsi nous avons obtenu 71,2% de suivi adéquat dans la cohorte. Dans la cohorte de Rousset-Jablonski *et al.* seulement 53% des patientes présentaient un suivi gynécologique annuel [115]. Cette différence peut en partie être expliquée par notre choix d'inclure les patientes auto-déclarant un suivi régulier même si elles n'avaient pas renseigné la date de leur dernière consultation de gynécologie, à la différence de la méthodologie employée par l'équipe Lyonnaise. En ne considérant pas ces patientes comme ayant un suivi adéquat, on retrouve un taux de 61% de suivi *a priori* annuel. Malgré cette précaution, notre estimation d'un suivi gynécologique régulier peut souffrir d'un biais de déclaration, en lien avec l'utilisation du terme « régulier » sur le questionnaire. Par exemple, une patiente estimant

satisfaisant de ne consulter que tous les 3 ans, peut avoir déclaré un suivi régulier et remplir les deux conditions définies par notre schéma d'étude en ayant simplement consulté dans l'année écoulée.

Dans les deux études, il a été identifié un suivi plus assidu chez les patientes transplantées que chez les non transplantées (89% dans l'étude lyonnaise, et 76,4% dans notre étude), bien que la différence ne soit pas statistiquement significative dans notre travail. Les patientes diabétiques qui ont déclaré un suivi adéquat pour 80% d'entre elles étaient plus nombreuses que les patientes suivies à Lyon, qui présentaient un suivi régulier dans 65% des cas.

L'observance pour la réalisation du FCU de dépistage en conformité avec les recommandations, était de 72,2% sur la cohorte (65% en incluant les données manquantes), et était moins bonne chez les transplantées et les diabétiques. Ces chiffres peuvent de plus être majorés en raison de la modalité de recueil de cette donnée par auto questionnaire, le biais de mémorisation étant important quand il s'agit de restituer la date du dernier FCU. Il est difficile pour les patientes de se souvenir si le dernier examen pelvien passé a été associé ou non à la réalisation d'un frottis. C'est de surcroît un examen répété fréquemment et qui peut être confondu avec un prélèvement bactériologique. Une étude réalisée en 2002 retrouvait seulement 70% d'adéquation entre les déclarations de patientes et la réalisation réel d'un FCU de dépistage [116].

Les données récentes sur la couverture du dépistage triennal par FCU en France pour l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans sont de 59,5% de femmes couvertes sur 2016-2018, et de 58,7% en 2015- 2017, avec une couverture retrouvée à 60,9% en Nouvelle Aquitaine [117], [118]. Les patientes de notre cohorte ont donc un meilleur suivi que la population générale, sous réserve des biais précédemment cités.

Au total dans notre cohorte, 82,2% des patientes avaient déjà réalisé un frottis dans leur vie, toutes celles n'en ayant jamais réalisé avaient moins de 25 ans ou n'avaient jamais eu de relation sexuelle. Ces données sont donc différentes de la cohorte lyonnaise, qui rapportait seulement 55% d'antécédent de frottis, avec parmi celles n'en ayant jamais eu 13/25 patientes de moins de 25 ans, et dans la cohorte des transplantées, 58% seulement d'antécédent de frottis, avec 6/8 n'en ayant jamais eu qui étaient âgées de plus de 25 ans. L'information quant au début de leur activité sexuelle n'est pas disponible. Sur ce plan, malgré un recours au dépistage insatisfaisant et particulièrement chez les patientes transplantées, notre cohorte paraît donc mieux suivie que la cohorte Lyonnaise.

Concernant la prévention primaire du cancer du col de l'utérus, en 2018, la couverture vaccinale anti-HPV chez les jeunes filles de 16 ans en population générale était de 23,7 % et de 22,8% à 20 ans, pour un schéma vaccinal complet. Si dans notre étude la couverture absolue de notre cohorte est à 21,7%, la couverture des femmes qui ont été effectivement concernées par les recommandations est de 39,4%, ce qui est également bien supérieur à la population générale [37]. Le biais de mémorisation pour cette question qui porte sur une vaccination ayant eu lieu plusieurs années avant est à prendre en compte. Cette différence peut également s'expliquer par une surestimation de la couverture des patientes dans notre étude, n'ayant pas précisé la complétude du schéma vaccinal. Il n'est pas réellement judicieux de comparer les groupes en fonction d'une transplantation ou du statut diabétique car la vaccination peut être plus ancienne que ces comorbidités. Nous pouvons tout de même proposer une explication à cette couverture vaccinale qui semble meilleure en apparence. Le suivi régulier, précoce et hospitalier des patientes atteintes de mucoviscidose rend plus propice une discussion sur la vaccination avec des professionnels de santé. En ce sens, une étude de Rousset-Jablonski *et al.* menée au sein de 7 CRCM pédiatriques, avait identifié que l'équipe médicale du CRCM était à l'origine de la prescription vaccinale pour 67,6% des patientes, pour une meilleure couverture vaccinale que dans la population générale (30,9%), qui restait cependant toujours insuffisante [119].

Sur le plan de la contraception, presque la moitié de la cohorte (46%) était dans une situation contraceptive inadaptée, que ce soit par absence de contraception, par utilisation d'une contraception peu efficace, ou par l'utilisation d'une contraception contre-indiquée. Cet élément n'a pas été évalué dans d'autre cohorte à notre connaissance, et souligne l'importance d'une prise en charge par des gynécologues habitués à cette pathologie et à ses spécificités. Il était intéressant de constater que les patientes présentant une contraception inadaptée avaient plus souvent et de façon statistiquement significative, un suivi gynécologique inadéquat. Cette association souligne l'importance d'un suivi gynécologique régulier afin d'optimiser le choix d'une contraception. On peut toutefois soulever qu'elle est majoritairement influencée par le fait que les patientes sans contraception ressentent probablement moins la nécessité d'un suivi gynécologique, bien que dans notre étude il n'y ait pas d'association statistiquement significative entre ces deux éléments.

Une absence de contraception était plus fréquente chez les patientes transplantées (42,9%) malgré une situation qui incite à la prudence devant les risques d'une grossesse non prévue. Dans notre travail nous avons pris le parti d'évaluer les situations d'absence

contraceptive en ne prenant en compte que les patientes concernées par la contraception, c'est-à-dire sans souhait de grossesse, et ayant une activité sexuelle. Afin de comparer nos données avec celles de la cohorte Lyonnaise, nous avons aussi évalué la couverture contraceptive chez les femmes en période de vie reproductive (soit en excluant uniquement les 2 patientes ménopausées et la patiente enceinte). Les patientes de la cohorte utilisaient donc une contraception dans 65% des cas, ce qui représentait 53,3% des transplantées et 55% des diabétiques. Dans l'étude de Rousset-Jablonski *et al*, les patientes étaient 64% à utiliser une contraception, 63% des transplantées et 61% des diabétiques [115]. La couverture contraceptive est donc proche entre les deux études, mais il était frappant de constater que dans notre cohorte les patientes qui cumulaient les comorbidités sont celles qui utilisaient le moins de contraception. En comparant nos données à celles provenant du baromètre santé 2016 établi en population générale chez les femmes entre 15 et 49 ans et concernées par la contraception, on peut souligner que l'inadéquation entre le besoin contraceptif et l'utilisation d'une contraception était plus forte chez les patientes atteintes de mucoviscidose, (22% contre 8% en population générale), et *a fortiori* pour les transplantées (42,9%) et les diabétiques (31,2%) [120].

D'autres études réalisées chez des patientes atteintes de mucoviscidose ont montré de faibles taux de couverture contraceptive : la moitié des patientes n'en utilisant pas selon Roe *et al.* qui ont étudié une cohorte de patientes Américaines en Pennsylvanie [121], Gatiss *et al.* retrouvaient également un faible taux d'utilisation contraceptive [122]. A l'inverse, des travaux suggèrent une utilisation plus assidue de la contraception chez les patientes atteintes de mucoviscidose. Godfrey *et al.* de Washington ont ainsi mené une étude récente, par questionnaire en ligne, retrouvant seulement 24% de non utilisatrices sur une période de 4 ans (sans détails sur la situation à risque ou non de grossesse) [86] et une étude de 2008 menée par Plant *et al.*, a mis en évidence une meilleure utilisation contraceptive chez ces patientes (70%) en comparaison à la population générale (62%) dans le groupe des patientes concernées par la contraception [123].

Si une faible couverture contraceptive est une situation préoccupante, car elle expose les patientes à une grossesse non désirée et aux complications secondaires, il est néanmoins documenté que mettre en place une consultation de gynécologie spécialisée au sein d'un CRCM, permet d'améliorer le taux d'utilisation de la contraception. Ainsi Rousset-Jablonski *et al.* ont obtenu une couverture contraceptive s'élevant à 86% de la cohorte et 92,3% chez les transplantées [114].

OBJECTIFS SECONDAIRES

Une augmentation des lésions de néoplasie intra-épithéliales cervicales chez les patientes atteintes de mucoviscidose a été observée par l'équipe lyonnaise [74]. Nous n'avons pas pu, avec les données de notre étude, corroborer cette hypothèse. Bien qu'un FCU anormal ait été déclaré par 6% des patientes, cette information n'a pas pu être confirmée. En effet, l'absence de consultation gynécologique associée à la remise du questionnaire a rendu difficile l'interprétation de la déclaration de ces patientes. Un résultat de FCU peut, en effet, être jugé anormal par une patiente lorsqu'il rapporte une mycose ou une vaginose. Nous avons rapporté 3 antécédents de conisation, qui représentaient 7,5% (3/40) des patientes âgées de plus de 25 ans dans la cohorte. Un élément de comparaison existe toutefois, par l'estimation de la prévalence de métrorragies post coïtales, qui est un symptôme fréquemment associé à une pathologie cervicale [124]. Ce dernier était rapporté par 12,2% (7/57) de notre cohorte sexuellement active, ce qui était inférieur aux 29,8% (14/47) rapportés dans la cohorte Lyonnaise.

Le détail des choix contraceptifs des patientes incluses dans notre étude met en évidence un élément positif qu'il convient de souligner. Les patientes utilisaient plus fréquemment une LARC (20% de la cohorte et 37,5% des transplantées) que dans l'étude Lyonnaise de 2015 (10%) où, après instauration de la consultation de gynécologie spécialisée, la part d'utilisation de LARC a augmenté de 10 à 21,6%, valeur malgré tout en deçà de ce qui est observé en population générale où l'utilisation de LARC s'élève à 29,9% des cas [125]. L'écart temporel entre ces deux évaluations (2015 et 2019) peut être en partie responsable de cette différence, de par la modification des habitudes contraceptives en lien avec des changements de société, bien que cette hypothèse soit difficilement mesurable.

Néanmoins, il y avait dans notre cohorte, en comparaison à la population générale, moins d'utilisatrices de DIU et moins de femmes ayant eu recours à une ligature tubaire. Il faut rappeler que la répartition des âges dans notre cohorte n'était pas homogène selon les différentes classes d'âges (**Figure 5**). Les plus de 40 ans y étaient peu représentées, or il s'agit du groupe d'âge le plus souvent concerné par une contraception définitive [120]. L'implant contraceptif était utilisé plus fréquemment. La contraception par voie orale était plébiscitée et de manière plus importante qu'en population générale, ce qui était similaire aux résultats de Rousset-Jablonski *et al.* et de Godfrey *et al.*. Finalement la répartition des différents types contraceptifs choisis par les patientes de notre cohorte se rapprochait de

celle qui est observée chez les 20-29 ans en population générale. La contraception hormonale combinée était principalement utilisée par les patientes avec le moins de comorbidités (notamment non transplantées et non diabétiques).

Les attentes des patientes atteintes de mucoviscidose concernant leur contraception (efficacité, faibles effets indésirables, facilité d'utilisation, absence d'interférence sur le rapport sexuel) ne sont pas différentes de celles observées en population générale [121]. Malgré ces *desiderata*, un fort taux d'utilisation de préservatifs a été retrouvé par Godfrey *et al.* (34%), ce qui n'est pas le cas dans notre cohorte et encore moins en cas de transplantation ou de diabète (0%).

Nous n'avions pas interrogé les patientes sur leur statut conjugal, ni sur le nombre de partenaires sexuels dans l'année donc nous n'avons pas pu évaluer la part d'entre elles s'exposant à un risque d'infection sexuellement transmissible (IST), les préservatifs étaient toutefois utilisés en association avec une contraception hormonale par 3 patientes.

Le suivi était majoritairement réalisé par des gynécologues libéraux pour tous les sous-groupes de patientes. On retrouvait néanmoins 5% de la cohorte qui s'orientait vers des sages-femmes. Pourtant, si depuis la loi HPST du 21 juillet 2009, la sage-femme peut assurer le suivi gynécologique de prévention de toute femme en bonne santé, la mucoviscidose ne rentre pas dans ce cadre. Évidemment les difficultés d'accès aux gynécologues en raison d'une démographie médicale en baisse peuvent expliquer cela, 3 patientes justifiaient à ce titre un suivi irrégulier. Le faible nombre de patientes suivies par un gynécologue hospitalier dans la cohorte (19%) souligne l'absence de réseau mis en place entre la gynécologie hospitalière et le CRCM de Bordeaux.

Les patientes de notre cohorte ont rapporté se tourner vers leur gynécologue en majorité pour les questions de santé sexuelle. Le pneumologue était le deuxième interlocuteur du corps médical sollicité, positionné après les proches. Kazmerski *et al* ont interrogé des jeunes femmes atteintes de mucoviscidose sur leur besoin d'information sur leur santé sexuelle et reproductive [126]. Elles sont nombreuses à vouloir parler de fertilité et de grossesse (31 à 45%) avec l'équipe du centre de soins spécialisé dans la mucoviscidose, mais ne souhaitent en majorité pas aborder les autres problématiques gynécologiques. Dans notre travail, leur facilité à aborder les questions avec certains intervenants semblaient varier avec l'âge et la période de vie reproductive. Ainsi les plus jeunes indiquaient se tourner majoritairement vers leurs proches ainsi que leurs

pneumologues et gynécologues, puis en avançant dans les groupes d'âge, les gynécologues ont été désignés comme les interlocuteurs privilégiés par une majorité de femmes, alors que les proches l'étaient moins souvent. (Figure 9)

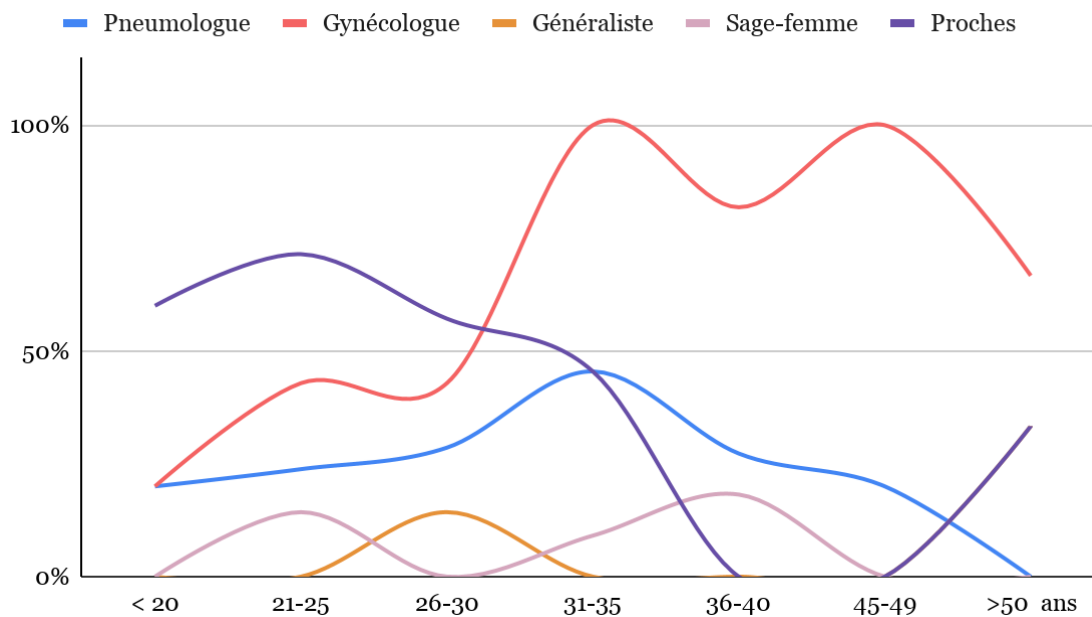


Figure 9. Interlocuteurs désignés pour les questions de santé sexuelle et reproductive en fonction de l'âge.

Chez les patientes atteintes de mucoviscidose, la prévalence de l'incontinence urinaire est estimée entre 36 et 76% [27]. Ces chiffres sont en cohérence avec ce que nous avons retrouvé dans notre cohorte où 41,2% des patientes et jusqu'à 46,8% des non transplantées rapportaient une incontinence urinaire. En comparaison, cette prévalence serait de 31% des femmes en population générale tous âges confondus [127], [128]. Mais c'est aussi l'âge d'apparition de cette incontinence qui semble plus précoce chez les patientes atteintes de mucoviscidose. Elles étaient 31,2% à rapporter une incontinence urinaire parmi les moins de 30 ans dans notre étude, contre seulement 8% de la même tranche d'âge en population générale [127]. L'incontinence urinaire d'effort était la plus fréquente, dans la littérature tout comme dans notre étude où elle concernait 92,3% des IU. L'existence de pathologies respiratoires est un facteur de risque reconnu d'IU, par l'hyperpression abdominale générée lors des efforts de toux et de mouchage [127]. Cette incontinence est souvent tue par les patientes même auprès des professionnels de santé (30% à 50% des patientes ne l'ont jamais mentionné) bien que ce paramètre soit en amélioration [27]. Dans notre cohorte, près de 60% en avait informé le kinésithérapeute, mais seulement 24% avait mis en place une pratique rééducative adaptée. Pourtant, l'IU est

un symptôme à ne pas négliger dans la mucoviscidose. Il a été identifié qu'il pouvait agir comme un facteur d'inobservance des exercices de kinésithérapie respiratoire, des manœuvres d'expiration forcée et de la réalisation de spirométrie dans le but d'éviter la survenue d'épisodes d'incontinence [27].

La sécheresse vaginale en cas de mucoviscidose, n'a pas été précédemment décrite à notre connaissance, pourtant 40% des patientes ont signalé en être atteintes, avec un impact sur l'activité sexuelle dans 91,7% des cas. C'est un symptôme qui est classiquement retrouvé en cas de carence estrogénique, il concernerait 17% des femmes en âge de procréer en population générale, mais est mal documenté en dehors de la période péri et post-ménopausique [129]. Malgré la prévalence élevée dans notre cohorte, nous n'avons retrouvé que peu de données dans la littérature, une étude de Kazmerski *et al*, par auto-questionnaire, menée en 2018, intégrait une question sur la présence de dyspareunie d'intromission, et en rapportait dans 50% du temps chez 16% de leur cohorte de 15 à 24 ans, sans notion de sécheresse vaginale associée [130]. On peut s'interroger sur la nature exacte de ce symptôme rapporté (défaut de lubrification, sécheresse globale?), notre questionnaire ne permettait pas de répondre à cette question.

L'âge pubertaire des patientes atteintes de mucoviscidose a évolué avec les avancées de la prise en charge thérapeutique. Les premières études publiées avant les années 2000 retrouvaient entre 20 et 60% de retard pubertaire dans cette population. Plus récemment, on observe que cette différence s'amenuise, avec un âge à la puberté proche de celui trouvé en population générale. Les patientes les plus à risque de retard pubertaire seraient celles présentant une forme sévère de mucoviscidose, les prédisposant à un état de malnutrition. En cas de retard pubertaire chez une patiente atteinte de mucoviscidose, il convient donc d'explorer ce retard afin de ne pas méconnaître de pathologie sous-jacente, à l'inverse la mucoviscidose est un diagnostic à rechercher en cas de retard pubertaire inexplicé [131], [132]. Dans notre cohorte, l'âge à la ménarche était en moyenne de 13,5 ans contre 12,8 ans +/- 1,2 ans en population générale, avec 16,3% de ménarche après 15 ans contre 5% en population générale, et une seule ménarche avant 10 ans [133].

L'âge médian lors des premiers rapports sexuels était estimé à 17 ans dans notre étude. C'est un âge identique qui était rapporté par Kazmerski *et al*. en 2018 aux USA, pour un âge moyen en population générale de 16,2 ans dans ce pays [130]. Le Baromètre Santé 2016 a évalué ce paramètre en France à 17,6 ans, et a également publié qu'une initiation "tardive", soit après 19 ans, avait lieu pour 33,2% des femmes [125]. Ce dernier paramètre

était similaire aux déclarations des patientes de notre cohorte, avec 22,2% d'initiation tardive et 9% n'ayant pas encore initié leur vie sexuelle (toutes plus âgées que 19 ans lors de l'inclusion). Il n'y avait pas de retard à l'initiation sexuelle dans notre cohorte en comparaison à la population générale.

Dans la population générale, on estime la prévalence des mycoses vulvo-vaginales récidivantes à 9% des femmes de 25 à 34 ans (définies par plus de 4 épisodes par an) [134]. Kazmerski *et al.* ont rapporté, dans leur cohorte de patientes âgées de 19,7 ans en moyenne, 5% de mycoses mensuelles et 19% de mycoses plusieurs fois par an [130]. Dans notre cohorte, elles étaient 34,9% à décrire des mycoses à répétition dont la moitié déclarait plus de 4 épisodes par an. Trois patientes rapportaient approximativement 1 épisode par mois (4,7%). Les patientes transplantées et diabétiques, malgré leur immunodépression, ne semblaient pas plus exposées à ce risque que les autres.

Concernant les dysménorrhées, 50% des patientes de notre cohorte en décrivaient, ce qui était plutôt similaire aux données issues de la cohorte CONSTANCE, qui donnent une estimation de la prévalence dans la population générale à 62,3 % chez les plus jeunes et 36,4 % chez les plus âgées [135]. Elles étaient plus fréquemment décrites en cas de prise d'ORKAMBI® et en sont un des effets secondaires rapportés par le VIDAL. Nous n'avons pas pu évaluer à l'aide de notre questionnaire si les patientes ressentaient une modification ou même une apparition de ce symptôme suite à l'initiation de ce traitement. Il faut également prendre en compte la contre-indication à un traitement hormonal contraceptif lors de l'utilisation du modulateur du CFTR, qui a souvent pour bénéfice secondaire l'amélioration des dysménorrhées.

L'atteinte osseuse est une des complications fréquentes de la mucoviscidose mais aussi des transplantations d'organes. Dans notre cohorte, était identifiées 31% d'ostéopénie et 13,8% d'ostéoporose. Une méta-analyse rapporte une prévalence de 38% d'ostéopénie et de 23,5% d'ostéoporose chez des adultes atteints de mucoviscidose ayant un âge médian de 28,2 ans, en lien avec la sévérité de l'atteinte pulmonaire et la dénutrition [136]. Une supplémentation en vitamine D avait été mise en place de façon quasi systématique et seulement 2 patientes transplantées n'en bénéficiaient pas. Toutes les patientes transplantées présentant une atteinte osseuse (75%) avaient une corticothérapie en cours.

Dans notre étude, 12,7% des patientes n'ayant pas d'enfant étaient ou avaient été dans une situation d'infertilité. Parmi les patientes ayant accompli un projet de parentalité,

35% ont eu recours à de l'AMP, ce qui concernait 42,9% des grossesses de notre cohorte. Au total, 39,2% des patientes ayant ou ayant eu un projet de parentalité, abouti ou non, ont eu une indication de prise en charge en infertilité ou l'ont effectivement été. Ce taux est comparable avec ceux retrouvés dans la littérature, par exemple, en France 34% de 222 grossesses de patientes atteintes de mucoviscidose ont été obtenues suite à une prise en charge en AMP entre 1997 et 2011 [31]. Dans une étude rétrospective des femmes non transplantées ayant eu un accouchement entre 2000 et 2012, on retrouvait également 35 à 39,4% de grossesses obtenues par AMP sur 149 grossesses (sans différence significative selon la fonction pulmonaire) [103]. Enfin Tournier *et al.* ont conduit une étude multicentrique par auto-questionnaire et ont recensé sur 46 grossesses, le recours à une AMP dans 24% des cas [90]. Avant de comparer à la population générale, il convient de rappeler que nous avons inclus dans la catégorie des grossesses obtenues par AMP, les patientes ayant indiqué la réalisation de stimulations simples de l'ovulation, ce qui peut majorer ce taux. Nous n'avons pas d'information sur le choix méthodologique des autres études citées ci-dessus. Toutefois celles reposant comme la nôtre sur un auto-questionnaire ont probablement surévalué également cette donnée, cette définition n'étant pas maîtrisée par le grand public. Le recours à l'AMP (au sens strict) concerne actuellement plus de 3% des grossesses en population générale (2,6% en 2009, 3,33% en 2018), ce qui est radicalement inférieur.

Dans notre cohorte, le délai médian de conception pour les grossesses avec naissance vivante était de 12 mois, chiffre identique à celui retrouvé par Tournier *et al* [90]. En 2010 selon l'Institut Nationale d'Etudes Démographiques, le délai moyen était de 7 mois pour la population générale [137].

Shteinberg *et al.* ont mené une étude multicentrique internationale avec la participation du CRCM de Lyon pour déterminer les facteurs associés à l'infertilité chez les patientes atteintes de mucoviscidose, et ont montré que l'insuffisance pancréatique exocrine ainsi qu'un âge plus avancé étaient associées à une hypofertilité ou à une infertilité [89]. Ils ont également mis en évidence une diminution de la fertilité pour 35% des patientes de leur étude. Dans notre travail, mené sur un petit effectif, l'insuffisance pancréatique exocrine n'était pas associée à la fertilité.

Les données issues de notre cohorte ainsi que de la littérature indiquent une diminution de la fertilité des patientes atteintes de mucoviscidose. Toutefois, il ne faut pas négliger le risque de grossesse non prévue en l'absence d'une contraception efficace,

comme l'illustrent les 11,1% des femmes de la cohorte qui ont eu recours à une IVG. Ce taux s'élevait à 23,5% des patientes transplantées. Bien qu'ils soient inférieurs à ceux en population générale (on estime que 33% des femmes ont recours à l'IVG au moins une fois dans leur vie [138]) ces taux semblent plus élevés que ce qui a été décrit dans d'autres cohortes de patientes atteintes de mucoviscidose. Rousset *et al.* ont rapporté 8% d'IVG dans leur cohorte, et jusqu'à 16,1% chez les patientes transplantées (plus âgées en moyenne) [114]. Les études portant sur auto-questionnaire retrouvaient des chiffres fréquemment plus bas. Godfrey *et al.* ont rapporté que sur 150 femmes, malgré le fait que 50% de celles ayant déjà été enceinte (n=50) ont eu au moins une grossesse non planifiée, il n'y aurait eu que 2,4% d'IVG [86]. De même, Tournier *et al.* rapportaient seulement 4% de patientes ayant déclaré avoir pratiqué une ou plusieurs IVG [90]. Les biais de déclaration et de mémorisation peuvent tous deux être évoqués pour expliquer cette différence. Dans notre cohorte, une patiente n'a pas mentionné dans son questionnaire avoir réalisé une IVG, alors que cette information a été relevée *a posteriori* dans son dossier médical. Cependant, dans notre étude, le taux élevé d'IVG chez les patientes transplantées peut interpeller et doit être interprété conjointement avec les 42,9% de patientes de ce groupe qui n'ont pas de contraception malgré une situation à risque de grossesse non prévue.

Parmi les grossesses non prévues, un certain nombre sont menées à terme. Une étude portant sur une cohorte de 55 femmes a rapporté que 26% des grossesses menées à terme étaient non planifiées [122]. Nous ne disposons pas de cette information dans notre cohorte.

Les FCS ont concerné 24,5% des grossesses décrites dans notre cohorte, ce qui était supérieur aux données retrouvées dans la littérature, Tournier *et al.* et Godfrey *et al.* rapportant respectivement 19% et 4,3% de grossesses qui ont donné lieu à une FCS. Cette différence peut en partie être expliquée par l'absence d'alternative prévue à cocher dans notre questionnaire, en cas d'antécédent de mort fœtale in utero (MFIU) ou d'interruptions médicales de grossesse, qui ont peut-être été déclarées par les patientes comme des fausses couches.

Le nombre plus élevé de FCS et d'IVG de notre cohorte peut être dû à un biais de sélection, ou une fluctuation d'échantillonnage, mais également au mode de recueil de données *via* l'association auto-questionnaire et dossier informatisé. Ainsi certaines patientes n'ayant pas jugé utile d'informer l'équipe du CRCM d'une FCS précoce ou d'une IVG a pu le renseigner sur le questionnaire, et inversement, une patiente n'ayant pas pensé ou souhaité le renseigner sur le questionnaire avait pu en parler au préalable à son équipe

du CRCM. Sur de petits effectifs, une à deux grossesses peuvent faire varier notablement les pourcentages. Les données du registre sur le nombre de grossesses par an associées au nombre de naissances semblent corroborer cette hypothèse. Entre 2006 et 2018, 16,7 à 36,3% des grossesses dont le registre a eu connaissance n'ont pas abouti à une naissance [7]. Dans ce delta, figurent notamment les IVG et les FCS.

L'âge moyen à la première grossesse en population générale était de 28,5 ans en France en 2015 [139], il était plus précoce dans notre cohorte, établi à 27,1 ans. L'âge moyen lors de la grossesse (28,1 ans) était également plus précoce que celui retrouvé en population générale (30,6 ans) mais aussi que celui des patientes atteintes de mucoviscidose recensées dans les données du registre, qui se situait à 30,1 ans en 2018 [7], [140]. On peut constater grâce aux données du registre que l'âge moyen lors de la grossesse augmente progressivement avec le temps et l'amélioration de la prise en charge. Or, dans notre cohorte nous avons répertorié les caractéristiques de grossesses parfois anciennes, et donc la comparaison avec les données les plus récentes n'est pas réellement adaptée.

Les données obstétricales des patientes de notre cohorte retrouvaient un taux de diabète gestationnel inférieur à ceux décrits dans la littérature et un taux de prématurité augmenté par rapport à la population générale mais similaire à ce qui a déjà été décrit dans cette population. Le taux de césarienne était légèrement supérieur à celui retrouvé dans les séries françaises récentes (20 à 25%), l'indication à cette voie d'accouchement était majoritairement une cause obstétricale chez nos patientes.

FORCES ET LIMITES

La première partie de ce travail a exposé une revue complète des problématiques et des enjeux du suivi gynécologique des patientes atteintes de mucoviscidose, afin de justifier l'intérêt de la réalisation de notre étude.

Nous avons ainsi mené une étude transversale visant à apporter des éléments de réponse. Les données recueillies sont issues de situation de vie réelle, de patientes porteuses d'une pathologie rare avec une mortalité prématurée importante. Notre effectif, en comparaison au faible nombre de patientes suivies au CRCM de Bordeaux au total (estimé à 88 patientes), est intéressant et révèle un bon taux de participation. Le schéma de l'étude permettait de confirmer avec certitude que chaque participante était une patiente atteinte de mucoviscidose, suivie au CRCM, et d'associer les données médicales des dossiers

informatisés aux données recueillies grâce aux auto-questionnaires. Ainsi une partie des données recueillies ont pu être confirmées ou précisées.

Ce format d'étude, grâce à un questionnaire anonymisé collecté par un investigateur extérieur au CRCM, peut permettre de minimiser le biais de désirabilité sociale qui peut impacter les réponses notamment sur les questions portant sur la contraception, l'activité sexuelle et les antécédents d'IVG.

Sur un plan méthodologique, nous avons élaboré un protocole de recherche rigoureux et défini avec soin nos critères d'évaluation. Nous avons également fait preuve de rigueur pour prendre en compte les particularités des situations de chaque patiente, que ce soit sur le plan contraceptif, sur les contre-indications individuelles de chacune, sur l'estimation de conformité du dépistage du cancer du col de l'utérus, mais aussi sur l'application des recommandations vaccinales en fonction des années de naissance. En ce qui concerne notre objectif principal, nous nous sommes efforcés de questionner, pas à pas, les différents paramètres qui font la globalité du suivi gynécologique.

Nous avons présenté un grand nombre de résultats, donnant lieu à de nombreuses perspectives de discussion et fait un état des lieux global et assez exhaustif de ces patientes sur le plan gynécologique.

La cohorte de patientes sur laquelle a porté notre travail a montré un intérêt certain pour le sujet de l'étude, comme l'illustre le taux de participation, mais aussi les quelques entretiens que nous avons pu avoir avec certaines patientes dans le cadre de la validation préalable des questionnaires. Dans l'ensemble, ces patientes se montraient intéressées et avaient de nombreux questionnements concernant leur santé sexuelle, gynécologique et reproductive.

Certaines limites de notre travail ont été exposées précédemment dans notre discussion et pour chacun de nos objectifs.

Nous pouvons en premier lieu regretter le petit effectif de patientes sur lequel s'est porté notre étude, qui était la conséquence directe d'un schéma d'étude monocentrique concernant une pathologie rare. Le taux de participation n'étant pas de 100% nous ne pouvons exclure l'existence d'un biais d'échantillonnage surajouté.

Sur le plan statistique, on peut signaler des effectifs insuffisants dans nos différents groupes de patientes, rendant la réalisation des tests statistiques peu judicieuse pour la plupart des résultats. Cela nous a donc plusieurs fois contraints à présenter des données

seulement descriptives et à comparer des pourcentages sans pouvoir nous appuyer sur la notion de significativité statistique.

Il y avait plus fréquemment des données manquantes pour les patientes transplantées pulmonaires, ce qui a conduit à un recueil de données plus complet pour les patientes non transplantées. Cela est dû au fait que les patientes non transplantées pulmonaires sont toujours suivies par le Dr MACEY, coordinatrice du CRCM de Bordeaux, qui travaille avec une trame prédéfinie pour la rédaction du compte rendu de sa consultation.

Mettre en place une consultation de gynécologie, au sein du CRCM, pour les patientes incluses faisait partie du projet de travail initial mais ce pan du projet n'a pu voir le jour avant la rédaction de cette thèse en raison de contraintes organisationnelles et administratives. Notre étude repose donc majoritairement sur un auto-questionnaire, et malgré un effort de clarté, l'interprétation des notions évoquées est propre à chaque patiente incluse. De fait, les objectifs primaires choisis ne sont pas intégralement objectifs. L'auto-déclaration de l'utilisation de contraception, de la régularité du suivi, des dates de FCU et de la réalisation du vaccin anti-HPV sont entièrement soumises à des biais de déclaration et de mémorisation. La notion même de suivi régulier est certainement variable entre les patientes. De plus, concernant les dates de réalisation des FCU, nous les avons comparés à un schéma calendaire rigide ne s'adaptant pas à chaque situation. Nos données sur le plan contraceptif se limitent à un état des lieux à l'instant d'inclusion, et ne renseignent pas sur la longueur d'utilisation des méthodes contraceptives.

Une des limites de notre travail a été de ne pas interroger correctement les patientes sur les antécédents de frottis anormaux. La question posée portait directement sur le résultat du dernier frottis et ne précisait pas que l'anomalie devait être en lien avec le papillomavirus. Les mycoses et vaginoses mentionnées dans les comptes rendus sont parfois assimilés à des résultats anormaux par les patientes. Nous aurions dû anticiper les biais de déclaration fréquent pour cet item dont la compréhension n'est pas toujours évidente, en mettant en place un recueil systématique des résultats d'anatomopathologie des frottis, qu'ils soient récents ou plus anciens.

De même, nous pouvons déplorer le manque d'information concernant les antécédents familiaux de maladies thrombo-embolique veineuses et/ou artérielles chez nos patientes, qui ne figuraient pas dans les dossiers informatisés. Cette notion de terrain familial est pourtant essentielle à la critique de certaines prescriptions contraceptives.

Enfin, notre étude n'a pas porté sur l'adhésion au dépistage du cancer du sein notamment car un très faible effectif était attendu au sein de cette population, seulement 3 patientes avaient plus de 50 ans. Le pic d'incidence de ces cancers est plus tardif que celui du cancer du col de l'utérus et il était donc moins pertinent d'en attester le recours au dépistage.

PERSPECTIVES

A l'issu de ce travail, il semble intéressant de pouvoir proposer aux patientes atteintes de mucoviscidose une prise en charge multidisciplinaire intégrant la gynécologie comme spécialité d'intérêt dans cette pathologie. Il faut également privilégier le recours à des gynécologues ayant une connaissance précise des spécificités de cette pathologie, pour une prise en charge individualisée, adapté à la situation personnelle de la patiente mais également à son terrain et aux thérapeutiques mises en place.

CONCLUSION

L'objectif de notre travail était de décrire, dans sa globalité, le suivi gynécologique des patientes atteintes de mucoviscidose. L'évaluation de cette notion est complexe car elle est composée de multiples aspects qui ne peuvent être interprétés qu'à la lumière de chaque parcours individuel. Cette complexité renvoie à celle de la population hétérogène que constituent les patientes atteintes de cette maladie. Nous avons ainsi pu mettre en relief les éléments positifs et les carences du suivi gynécologique de ces patientes. Malgré une observance des consultations gynécologiques annuelles en majorité satisfaisante, la couverture contraceptive était trop souvent insuffisante et inadaptée. La couverture vaccinale anti-HPV était faible mais était malheureusement le reflet de ce qu'elle est en population générale, même si des perspectives d'amélioration existent depuis l'extension des recommandations au genre masculin. Le recours au dépistage du cancer du col de l'utérus paraissait également insuffisant mais son analyse manquait de précision. Les patientes transplantées qui cumulaient des comorbidités parfois sévères et des thérapeutiques lourdes ne bénéficiaient malheureusement pas d'un accompagnement assez rigoureux dans la sphère gynécologique et reproductive.

Au-delà de l'évaluation de ce suivi, notre travail s'est également attaché à mettre en lumière les particularités gynécologiques dont souffrent les patientes atteintes de mucoviscidose. Améliorer la connaissance de cette pathologie et de ces spécificités permettra ensuite d'orienter pour chaque patiente la consultation de gynécologie en vue d'une prise en charge individualisée et éclairée. Nos résultats justifient selon nous une adaptation de nos pratiques. Nous voyons un réel intérêt pour les patientes à développer un parcours de soins gynécologiques dédié, encadré par des gynécologues sensibilisés à cette pathologie et travaillant en collaboration avec le CRCM. L'objectif étant d'anticiper et de dépister les problématiques génito-urinaires, d'adapter la couverture contraceptive, mais aussi d'optimiser la prise en charge de l'hypofertilité. Par ailleurs, l'amélioration de l'espérance de vie à venir de ces patientes va peut-être révéler dans le futur de nouvelles problématiques gynécologiques, et notamment sur le plan de la ménopause.

Devant cette pathologie d'une grande complexité, pour laquelle les progrès thérapeutiques sont majeurs et rapides, la prise en charge des patientes ne peut que s'enrichir, se préciser et progresser par la multi-disciplinarité.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] J. R. Riordan *et al.*, « Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA », *Science*, vol. 245, n° 4922, p. 1066-1073, sept. 1989, doi: 10.1126/science.2475911.
- [2] J. M. Rommens *et al.*, « Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping », *Science*, vol. 245, n° 4922, p. 1059-1065, sept. 1989, doi: 10.1126/science.2772657.
- [3] F. Ratjen, S. C. Bell, S. M. Rowe, C. H. Goss, A. L. Quittner, et A. Bush, « Cystic fibrosis », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 1, p. 15010, 14 2015, doi: 10.1038/nrdp.2015.10.
- [4] INSERM, « Orphanet: Mucoviscidose ».
- [5] B. P. O'Sullivan et S. D. Freedman, « Cystic fibrosis », *The Lancet*, vol. 373, n° 9678, p. 1891-1904, mai 2009, doi: 10.1016/S0140-6736(09)60327-5.
- [6] M. P. Audrézet *et al.*, « Comprehensive CFTR gene analysis of the French cystic fibrosis screened newborn cohort: implications for diagnosis, genetic counseling, and mutation-specific therapy », *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.*, vol. 17, n° 2, p. 108-116, févr. 2015, doi: 10.1038/gim.2014.113.
- [7] C. Dehillotte et L. Lemonnier, « Registre français de la mucoviscidose - Bilan des données 2018 », Bilan des données 2018, déc. 2020.
- [8] L. Regard, H. Lafoeste, C. Martin, G. Chassagnon, et P.-R. Burgel, « Vieillir avec la mucoviscidose : comorbidités classiques et émergentes chez l'adulte mucoviscidosique », *Rev. Pneumol. Clin.*, vol. 74, n° 5, p. 279-291, oct. 2018, doi: 10.1016/j.pneumo.2018.09.012.
- [9] P.-R. Burgel *et al.*, « Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries », *Eur. Respir. J.*, vol. 46, n° 1, p. 133-141, juill. 2015, doi: 10.1183/09031936.00196314.
- [10] A. L. Stephenson, S. Stanojevic, J. Sykes, et P.-R. Burgel, « The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis », *Presse Médicale*, vol. 46, n° 6, p. e87-e95, juin 2017, doi: 10.1016/j.lpm.2017.04.012.
- [11] S. C. Bell *et al.*, « The future of cystic fibrosis care: a global perspective », *Lancet Respir. Med.*, vol. 8, n° 1, p. 65-124, janv. 2020, doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
- [12] S. Corriveau, J. Sykes, et A. L. Stephenson, « Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology », *Curr. Opin. Pulm. Med.*, vol. 24, n° 6, p. 574-578, 2018, doi: 10.1097/MCP.0000000000000520.
- [13] S. Bouet, G. Bellis, et L. Lemonnier, « Mortalité par mucoviscidose : analyse des données du Registre français, 1992-2012 », N° 38-39 *BEH*, nov. 2015.
- [14] C. Férec, « La mucoviscidose : du gène CFTR au conseil génétique », p. 18.
- [15] C. Marguet et I. Durieu, « Protocole National de Diagnostic et de Soins - Mucoviscidose - Centre de référence Mucoviscidose de Lyon », juill. 2017.
- [16] M.-L. Calvez, « Etude de la régulation du canal CFTR impliqué dans la mucoviscidose par un analogue de la GnRHet le Mg²⁺ », p. 246.
- [17] G. R. Cutting, « Modifier genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis: Modifiers of cystic fibrosis », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1214, n° 1, p. 57-69, déc. 2010, doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05879.x.
- [18] S. H. Donaldson et R. C. Boucher, « Physiopathologie de la mucoviscidose », *Ann. Nestlé Ed Fr.*, vol. 64, n° 3, p. 101-109, 2006, doi: 10.1159/000099043.
- [19] J. S. Elborn, « Cystic fibrosis », *Lancet Lond. Engl.*, vol. 388, n° 10059, p. 2519-2531, 19 2016, doi: 10.1016/S0140-6736(16)00576-6.
- [20] E. A. Roesch, D. P. Nichols, et J. F. Chmiel, « Inflammation in cystic fibrosis: An update », *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 53, n° S3, p. S30-S50, nov. 2018, doi: 10.1002/ppul.24129.
- [21] D. O'Shea et J. O'Connell, « Cystic fibrosis related diabetes », *Curr. Diab. Rep.*, vol. 14, n° 8, p. 511, août 2014, doi: 10.1007/s11892-014-0511-3.

- [22] S. Sakiani, D. E. Kleiner, T. Heller, et C. Koh, « Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis », *Clin. Liver Dis.*, vol. 23, n° 2, p. 263-277, mai 2019, doi: 10.1016/j.cld.2018.12.008.
- [23] D. Beauvillard *et al.*, « Absence bilatérale des canaux déférents : du diagnostic à l'assistance médicale à la procréation. Expérience de 3 centres », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 43, n° 5, p. 367-374, mai 2015, doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.03.009.
- [24] P. Marcorelles *et al.*, « Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein expression in the male excretory duct system during development », *Hum. Pathol.*, vol. 43, n° 3, p. 390-397, mars 2012, doi: 10.1016/j.humpath.2011.04.031.
- [25] C. Martin *et al.*, « Causes of death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! », *J. Cyst. Fibros.*, vol. 15, n° 2, p. 204-212, mars 2016, doi: 10.1016/j.jcf.2015.09.002.
- [26] P. Maisonneuve, B. C. Marshall, E. A. Knapp, et A. B. Lowenfels, « Cancer Risk in Cystic Fibrosis: A 20-Year Nationwide Study From the United States », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 105, n° 2, p. 122-129, janv. 2013, doi: 10.1093/jnci/djs481.
- [27] K. B. Frayman, T. M. Kazmerski, et S. M. Sawyer, « A systematic review of the prevalence and impact of urinary incontinence in cystic fibrosis », *Respirology*, vol. 23, n° 1, p. 46-54, janv. 2018, doi: 10.1111/resp.13125.
- [28] P. G. Noone et M. R. Knowles, « "CFTR-opathies": disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations », *Respir. Res.*, vol. 2, n° 6, p. 328-332, 2001, doi: 10.1186/rr82.
- [29] P. M. Farrell *et al.*, « Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation », *J. Pediatr.*, vol. 181, p. S4-S15.e1, févr. 2017, doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064.
- [30] H.-V. Aurore, « Haute Autorité de Santé - Place de la stratégie couplant les dosages de la trypsine immunoréactive (TIR) et de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le dépistage systématique de la mucoviscidose en France », p. 96, 2015.
- [31] I. Durieu, « Patients becoming parents: reproduction and pregnancy », *Living Longer CF*, p. 119-26, 2015.
- [32] « Haute Autorité de Santé - État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France ».
- [33] Haute Autorité de Santé, « Dépistage et prévention du cancer du sein - Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé », févr. 2015.
- [34] « Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1741170/fr/depistage-du-cancer-du-sein-en-france-identification-des-femmes-a-haut-risque-et-modalites-de-depistage.
- [35] HCSP, « Prévention des infections à HPV : place du vaccin Gardasil 9® », Haut Conseil de la Santé Publique, Paris, févr. 2017. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=602>.
- [36] « Haute Autorité de Santé - Cancer du col de l'utérus : une meilleure couverture vaccinale et un dépistage renforcé restent la priorité ». https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2797450/fr/cancer-du-col-de-l-uterus-une-meilleure-couverture-vaccinale-et-un-depistage-renforce-restent-la-priorite.
- [37] L. Fonteneau, A. Barret, et D. Lévy-Bruhl, « Évolution de la couverture vaccinale du vaccin contre le papillomavirus en France – 2008-2018. », *Bull Epidémiol Hebd*, p. (22-23):424-30., 2019.
- [38] « Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immuno-marquage p16/Ki67 », *Haute Autorité de Santé*, juill. 2019. .

- [39] P. Constantinou, R. Dray-Spira, et G. Menvielle, « Cervical and breast cancer screening participation for women with chronic conditions in France: results from a national health survey », *BMC Cancer*, vol. 16, n° 1, déc. 2016, doi: 10.1186/s12885-016-2295-0.
- [40] B. Y. Liu *et al.*, « The Association of Type and Number of Chronic Diseases with Breast, Cervical, and Colorectal Cancer Screening », *J. Am. Board Fam. Med.*, vol. 27, n° 5, p. 669-681, sept. 2014, doi: 10.3122/jabfm.2014.05.140005.
- [41] A. Crawford, V. Benard, J. King, et C. C. Thomas, « Understanding Barriers to Cervical Cancer Screening in Women With Access to Care, Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2014 », *Prev. Chronic. Dis.*, vol. 13, nov. 2016, doi: 10.5888/pcd13.160225.
- [42] L. E. Cofie, J. M. Hirth, et R. Wong, « Chronic comorbidities and cervical cancer screening and adherence among US-born and foreign-born women », *Cancer Causes Control*, vol. 29, n° 11, p. 1105-1113, nov. 2018, doi: 10.1007/s10552-018-1084-2.
- [43] F. Venturelli, L. Sampaolo, G. Carrozzi, M. Zappa, et P. Giorgi Rossi, « Associations between cervical, breast and colorectal cancer screening uptake, chronic diseases and health-related behaviours: Data from the Italian PASSI nationwide surveillance », *Prev. Med.*, vol. 120, p. 60-70, mars 2019, doi: 10.1016/j.ypmed.2019.01.007.
- [44] A. Diaz *et al.*, « Association between comorbidity and participation in breast and cervical cancer screening: A systematic review and meta-analysis », *Cancer Epidemiol.*, vol. 47, p. 7-19, avr. 2017, doi: 10.1016/j.canep.2016.12.010.
- [45] D. Bhatia, I. C. Lega, W. Wu, et L. L. Lipscombe, « Breast, cervical and colorectal cancer screening in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis », *Diabetologia*, vol. 63, n° 1, p. 34-48, janv. 2020, doi: 10.1007/s00125-019-04995-7.
- [46] H. Yamashita, Y. Takahashi, T. Ishizaki, H. Imura, et T. Nakayama, « Associations of multimorbidity with breast, cervical, and colorectal cancer screening delivery: a cross-sectional study of a nationally representative Japanese sample », *Cancer Epidemiol.*, vol. 69, p. 101798, déc. 2020, doi: 10.1016/j.canep.2020.101798.
- [47] A. L. Dunlop *et al.*, « The clinical content of preconception care: women with chronic medical conditions », *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 199, n° 6, p. S310-S327, déc. 2008, doi: 10.1016/j.ajog.2008.08.031.
- [48] J. Chor, K. Rankin, B. Harwood, et A. Handler, « Unintended pregnancy and postpartum contraceptive use in women with and without chronic medical disease who experienced a live birth », *Contraception*, vol. 84, n° 1, p. 57-63, juill. 2011, doi: 10.1016/j.contraception.2010.11.018.
- [49] L. M. Gawron, A. J. Gawron, A. Kasper, C. Hammond, et L. Keefer, « Contraceptive method selection by women with inflammatory bowel diseases: a cross-sectional survey », *Contraception*, vol. 89, n° 5, p. 419-425, mai 2014, doi: 10.1016/j.contraception.2013.12.016.
- [50] J. Yazdany *et al.*, « Contraceptive counseling and use among women with systemic lupus erythematosus: A gap in health care quality? », *Arthritis Care Res.*, p. n/a-n/a, 2010, doi: 10.1002/acr.20402.
- [51] M. Birru Talabi, M. E. B. Clowse, S. J. Blalock, L. Moreland, N. Siripong, et S. Borrero, « Contraception Use Among Reproductive-Age Women With Rheumatic Diseases », *Arthritis Care Res.*, vol. 71, n° 8, p. 1132-1140, août 2019, doi: 10.1002/acr.23724.
- [52] G. S. Phillips-Bell, W. Sappenfield, C. L. Robbins, et L. Hernandez, « Chronic Diseases and Use of Contraception Among Women at Risk of Unintended Pregnancy », *J. Womens Health*, vol. 25, n° 12, p. 1262-1269, déc. 2016, doi: 10.1089/jwh.2015.5576.
- [53] A. E. DeNoble, K. S. Hall, X. Xu, M. K. Zochowski, K. Piehl, et V. K. Dalton, « Receipt of Prescription Contraception by Commercially Insured Women With Chronic Medical Conditions », *Obstet. Gynecol.*, vol. 123, n° 6, p. 1213-1220, juin 2014, doi: 10.1097/AOG.0000000000000279.
- [54] Centers for Disease Control and Prevention (CDC), « U S. Medical Eligibility Criteria for

- Contraceptive Use, 2010 », *MMWR Recomm. Rep. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Recomm. Rep.*, vol. 59, n° RR-4, p. 1-86, juin 2010.
- [55] S. W. Champaloux *et al.*, « Contraceptive Use Among Women With Medical Conditions in a Nationwide Privately Insured Population », *Obstet. Gynecol.*, vol. 126, n° 6, p. 1151-1159, déc. 2015, doi: 10.1097/AOG.0000000000001134.
- [56] L. M. Gawron, J. N. Sanders, K. Sward, A. E. Poursaid, R. Simmons, et D. K. Turok, « Multi-morbidity and Highly Effective Contraception in Reproductive-Age Women in the US Intermountain West: a Retrospective Cohort Study », *J. Gen. Intern. Med.*, vol. 35, n° 3, p. 637-642, mars 2020, doi: 10.1007/s11606-019-05425-5.
- [57] World Health Organization, Reproductive Health and Research, et World Health Organization, *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 2015.
- [58] V. Sustr, P. Foessleitner, H. Kiss, et A. Farr, « Vulvovaginal Candidosis: Current Concepts, Challenges and Perspectives », *J. Fungi*, vol. 6, n° 4, p. 267, nov. 2020, doi: 10.3390/jof6040267.
- [59] « ORKAMBI 200 mg/125 mg cp pellic », *VIDAL*. .
- [60] Haute Autorité de santé, « COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 18 NOVEMBRE 2020 - Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique - Avis définitif ». .
- [61] « WHO | Medical eligibility criteria for contraceptive use », *WHO*, 5th edition 2015. .
- [62] « MIRENA 52 mg (20 µg/24 heures) disp IU », *VIDAL*. .
- [63] W. Bounds et J. Guillebaud, « Observational series on women using the contraceptive Mirena® concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs », *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*, vol. 28, n° 2, p. 78-80, avr. 2002, doi: 10.1783/147118902101195992.
- [64] S. Ladores, T. M. Kazmerski, et S. M. Rowe, « A Case Report of Pregnancy During Use of Targeted Therapeutics for Cystic Fibrosis », *J. Obstet. Gynecol. Neonatal Nurs. JOGNN*, vol. 46, n° 1, p. 72-77, févr. 2017, doi: 10.1016/j.jogn.2016.08.011.
- [65] J. L. Taylor-Cousar, « CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis », *J. Clin. Med.*, vol. 9, n° 9, août 2020, doi: 10.3390/jcm9092706.
- [66] E. F. Nash, P. G. Middleton, et J. L. Taylor-Cousar, « Outcomes of pregnancy in women with cystic fibrosis (CF) taking CFTR modulators – an international survey », *J. Cyst. Fibros.*, vol. 19, n° 4, p. 521-526, juill. 2020, doi: 10.1016/j.jcf.2020.02.018.
- [67] S. Mainbourg, I. Durieu, C. Dehillotte, et Q. Reynaud, « Extra-respiratory comorbidities and transplantation in the French cystic fibrosis registry », *Expert Rev. Respir. Med.*, vol. 13, n° 8, p. 799-802, août 2019, doi: 10.1080/17476348.2019.1638768.
- [68] K. M. Curtis, « U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2016 », *MMWR Recomm. Rep.*, vol. 65, 2016, doi: 10.15585/mmwr.rr6503a1.
- [69] « Contraception chez les patientes transplantées (rein, foie, coeur, poumon) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2870343/fr/contraception-chez-les-patientes-transplantees-rein-foie-coeur-poumon.
- [70] F. Vidal, L. Paret, T. Linet, Y. Tanguy le Gac, et P. Guerby, « Contraception intra-utérine. RPC Contraception CNGOF », *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie*, vol. 46, n° 12, p. 806-822, déc. 2018, doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.004.
- [71] C. Rousset-Jablonski, Q. Reynaud, R. Nove-Josserand, S. Durupt, et I. Durieu, « [Gynecological management and follow-up in women with cystic fibrosis] », *Rev. Mal. Respir.*, vol. 35, n° 6, p. 592-603, juin 2018, doi: 10.1016/j.rmr.2017.08.004.
- [72] M. E. Paulen, S. G. Folger, K. M. Curtis, et D. J. Jamieson, « Contraceptive use among solid organ transplant patients: a systematic review », *Contraception*, vol. 82, n° 1, p. 102-112, juill. 2010, doi: 10.1016/j.contraception.2010.02.007.
- [73] L. Xu *et al.*, « Unwanted pregnancy among Chinese renal transplant recipients », *Eur. J.*

- Contracept. Reprod. Health Care*, vol. 16, n° 4, p. 270-276, août 2011, doi: 10.3109/13625187.2011.589920.
- [74] C. Rousset-Jablonski *et al.*, « High proportion of abnormal pap smear tests and cervical dysplasia in women with cystic fibrosis », *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 221, p. 40-45, févr. 2018, doi: 10.1016/j.ejogrb.2017.12.005.
- [75] E. F. Tizzano, M. M. Silver, D. Chitayat, J. C. Benichou, et M. Buchwald, « Differential cellular expression of cystic fibrosis transmembrane regulator in human reproductive tissues. Clues for the infertility in patients with cystic fibrosis », *Am. J. Pathol.*, vol. 144, n° 5, p. 906-914, mai 1994.
- [76] C. C. Hayslip, E. Hao, et S. J. Usala, « The cystic fibrosis transmembrane regulator gene is expressed in the human endocervix throughout the menstrual cycle », *Fertil. Steril.*, vol. 67, n° 4, p. 636-640, avr. 1997, doi: 10.1016/s0015-0282(97)81358-1.
- [77] F. Ge *et al.*, « Cancer risk in heart or lung transplant recipients: A comprehensive analysis of 21 prospective cohorts », *Cancer Med.*, vol. 9, n° 24, p. 9595-9610, déc. 2020, doi: 10.1002/cam4.3525.
- [78] P. V. Chin-Hong, G. E. Reid, et the AST Infectious Diseases Community of Practice, « Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice », *Clin. Transplant.*, vol. 33, n° 9, sept. 2019, doi: 10.1111/ctr.13590.
- [79] « Ministère des Solidarités et de la Santé - Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2020 », janv. 2018.
- [80] « Haute Autorité de Santé - GARDASIL 9, vaccin papillomavirus humain 9-valent ». .
- [81] A.-B. Moscicki *et al.*, « Guidelines for Cervical Cancer Screening in Immunosuppressed Women Without HIV Infection », *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 23, n° 2, p. 87-101, avr. 2019, doi: 10.1097/LGT.0000000000000468.
- [82] R. B. Perkins *et al.*, « 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors », *J. Low. Genit. Tract Dis.*, vol. 24, n° 2, p. 102-131, avr. 2020, doi: 10.1097/LGT.0000000000000525.
- [83] K. B. Frayman et S. M. Sawyer, « Sexual and reproductive health in cystic fibrosis: a life-course perspective », *Lancet Respir. Med.*, vol. 3, n° 1, p. 70-86, janv. 2015, doi: 10.1016/S2213-2600(14)70231-0.
- [84] M. Etminan, J. A. C. Delaney, B. Bressler, et J. M. Brophy, « Oral contraceptives and the risk of gallbladder disease: a comparative safety study », *CMAJ Can. Med. Assoc. J. J. Assoc. Médicale Can.*, vol. 183, n° 8, p. 899-904, mai 2011, doi: 10.1503/cmaj.110161.
- [85] M. Clark, M. Sowers, B. Levy, et S. Nichols, « Bone mineral density loss and recovery during 48 months in first-time users of depot medroxyprogesterone acetate », *Fertil. Steril.*, vol. 86, n° 5, p. 1466-1474, nov. 2006, doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.05.024.
- [86] E. M. Godfrey *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*, vol. 101, n° 6, p. 420-426, juin 2020, doi: 10.1016/j.contraception.2020.02.006.
- [87] G. Plu-Bureau, E. Sabbagh, et J. Hugon-Rodin, « Contraception hormonale et risque vasculaire. RPC Contraception CNGOF », *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie*, vol. 46, n° 12, p. 823-833, déc. 2018, doi: 10.1016/j.gofs.2018.10.007.
- [88] S. Sawyer, P. Phelan, et G. Bowes, « Reproductive health in young women with cystic fibrosis: Knowledge, behavior and attitudes », *J. Adolesc. Health*, vol. 17, n° 1, p. 46-50, juill. 1995, doi: 10.1016/1054-139X(94)00096-W.
- [89] M. Shteinberg *et al.*, « Failure to conceive in women with CF is associated with pancreatic insufficiency and advancing age », *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.*, oct. 2018, doi: 10.1016/j.jcf.2018.10.009.
- [90] A. Tournier, M. Murriss, A. Prevotat, A. Fanton, C. Bettiol, et J. Parinaud, « Fertility of

- women with cystic fibrosis: a French survey », *Reprod. Biomed. Online*, vol. 39, n° 3, p. 492-495, sept. 2019, doi: 10.1016/j.rbmo.2019.04.128.
- [91] G. C. Hansson, « Sparkling water--bicarbonate for cervix and cystic fibrosis », *J. Physiol.*, vol. 588, n° Pt 15, p. 2685, août 2010, doi: 10.1113/jphysiol.2010.194019.
- [92] R. W. Muchekehu et P. M. Quinton, « A new role for bicarbonate secretion in cervico-uterine mucus release », *J. Physiol.*, vol. 588, n° Pt 13, p. 2329-2342, juill. 2010, doi: 10.1113/jphysiol.2010.187237.
- [93] H. C. Chan *et al.*, « The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in reproductive health and disease: Role of CFTR in reproduction », *J. Physiol.*, vol. 587, n° 10, p. 2187-2195, mai 2009, doi: 10.1113/jphysiol.2008.164970.
- [94] S. Epelboin, D. Hubert, C. Patrat, T. Bienvenu, H. Mosnier-Pudar, et J. Lepercq, « Mucoviscidose féminine et projet d'enfant : spécificités des indications et résultats de l'aide médicale à la procréation », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 31, n° 9, p. 718-723, sept. 2003, doi: 10.1016/S1297-9589(03)00202-9.
- [95] F. P. Edenborough, « Women with cystic fibrosis and their potential for reproduction », *Thorax*, vol. 56, n° 8, p. 649-655, août 2001, doi: 10.1136/thorax.56.8.649.
- [96] P. Calella, G. Valerio, M. Brodlie, L. M. Donini, et M. Siervo, « Cystic fibrosis, body composition, and health outcomes: a systematic review », *Nutrition*, vol. 55-56, p. 131-139, nov. 2018, doi: 10.1016/j.nut.2018.03.052.
- [97] C. Boutari *et al.*, « The effect of underweight on female and male reproduction », *Metabolism*, vol. 107, p. 154229, juin 2020, doi: 10.1016/j.metabol.2020.154229.
- [98] A. E. Mulberg, R. T. Weyler, S. M. Altschuler, et T. M. Hyde, « Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in human hypothalamus », *NeuroReport*, vol. 9, n° 1, p. 141-144, janv. 1998, doi: 10.1097/00001756-199801050-00028.
- [99] C. A. Schram, A. L. Stephenson, T. G. Hannam, et E. Tullis, « Cystic fibrosis (cf) and ovarian reserve: A cross-sectional study examining serum anti-mullerian hormone (amh) in young women », *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.*, vol. 14, n° 3, p. 398-402, mai 2015, doi: 10.1016/j.jcf.2014.09.008.
- [100] « Âge moyen de la mère à l'accouchement | Insee ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2381390>.
- [101] A.-L. Fijeau, M. Chamagne, Y. Billon, O. Morel, et S. Dahlhoff, « Mucoviscidose et grossesse : impact, facteurs pronostiques et prise en charge obstétricale », *Gynécologie Obstétrique Fertil. Sénologie*, vol. 48, n° 5, p. 428-435, mai 2020, doi: 10.1016/j.gofs.2020.02.014.
- [102] A. C. Jelin, R. Sharshiner, et A. B. Caughey, « Maternal co-morbidities and neonatal outcomes associated with cystic fibrosis », *J. Matern. Fetal Neonatal Med.*, vol. 30, n° 1, p. 4-7, janv. 2017, doi: 10.3109/14767058.2016.1161747.
- [103] Q. Reynaud *et al.*, « Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis and poor pulmonary function », *J. Cyst. Fibros.*, vol. 19, n° 1, p. 80-83, janv. 2020, doi: 10.1016/j.jcf.2019.06.003.
- [104] Q. Reynaud *et al.*, « Pregnancy outcome in women with cystic fibrosis-related diabetes », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 96, n° 10, p. 1223-1227, oct. 2017, doi: 10.1111/aogs.13185.
- [105] A. Girault, J. Blanc, V. Gayet, F. Goffinet, et D. Hubert, « Maternal and perinatal outcomes of pregnancies in women with cystic fibrosis--A single centre case-control study », *Respir. Med.*, vol. 113, p. 22-27, avr. 2016, doi: 10.1016/j.rmed.2016.02.010.
- [106] A. H. McMullen *et al.*, « Impact of Pregnancy on Women With Cystic Fibrosis », *Chest*, vol. 129, n° 3, p. 706-711, mars 2006, doi: 10.1378/chest.129.3.706.
- [107] C. H. Goss, G. D. Rubinfeld, K. Otto, et M. L. Aitken, « The Effect of Pregnancy on Survival in Women With Cystic Fibrosis », *Chest*, vol. 124, n° 4, p. 1460-1468, oct. 2003,

doi: 10.1378/chest.124.4.1460.

- [108] C. L. Harness-Brumley, A. C. Elliott, D. B. Rosenbluth, D. Raghavan, et R. Jain, « Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis », *J. Womens Health* 2002, vol. 23, n° 12, p. 1012-1020, déc. 2014, doi: 10.1089/jwh.2014.4985.
- [109] S. Sutton, D. Rosenbluth, D. Raghavan, J. Zheng, et R. Jain, « Effects of puberty on cystic fibrosis related pulmonary exacerbations in women versus men », *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 49, n° 1, p. 28-35, janv. 2014, doi: 10.1002/ppul.22767.
- [110] A. Lamas, L. Máiz, M. R. de Valbuena, J. M. González-Casbas, et L. Suárez, « Subcutaneous implant with etonogestrel (Implanon®) for catamenial exacerbations in a patient with cystic fibrosis: a case report », *BMC Pulm. Med.*, vol. 14, n° 1, déc. 2014, doi: 10.1186/1471-2466-14-165.
- [111] S. H. Chotirmall *et al.*, « Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis », *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, n° 21, p. 1978-1986, mai 2012, doi: 10.1056/NEJMoa1106126.
- [112] M. Perrissin-Fabert *et al.*, « Hormonal Contraception Effects on Pulmonary Function in Adolescents with Cystic Fibrosis », *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, vol. 33, n° 6, p. 681-685, déc. 2020, doi: 10.1016/j.jpag.2020.07.014.
- [113] N. G. Kernan, E. W. F. W. Alton, P. Cullinan, U. Griesenbach, et D. Bilton, « Oral contraceptives do not appear to affect cystic fibrosis disease severity », *Eur. Respir. J.*, vol. 41, n° 1, p. 67-73, janv. 2013, doi: 10.1183/09031936.00018712.
- [114] C. Rousset-Jablonski *et al.*, « Improvement in contraceptive coverage and gynecological care of adult women with cystic fibrosis following the implementation of an on-site gynecological consultation », *Contraception*, vol. 101, n° 3, p. 183-188, mars 2020, doi: 10.1016/j.contraception.2019.10.014.
- [115] C. Rousset Jablonski *et al.*, « Contraceptive practices and cervical screening in women with cystic fibrosis », *Hum. Reprod. Oxf. Engl.*, vol. 30, n° 11, p. 2547-2551, nov. 2015, doi: 10.1093/humrep/dev217.
- [116] S. J. McPhee *et al.*, « Validation of recall of breast and cervical cancer screening by women in an ethnically diverse population », *Prev. Med.*, vol. 35, n° 5, p. 463-473, nov. 2002, doi: 10.1006/pmed.2002.1096.
- [117] F. Hamers et D. Jezewski-Serra, « Couverture du dépistage du cancer du col de l'utérus en France, 2012-2017. », *Bull Epidémiol Hebd.*, sept. 17, 2019.
- [118] « Dépistage du cancer du col de l'utérus : données 2016-2018 », oct. 05, 2020. <https://www.santepubliquefrance.fr//les-actualites/2020/depistage-du-cancer-du-col-de-l-uterus-donnees-2016-2018>.
- [119] C. Rousset-Jablonski *et al.*, « Human Papilloma Virus Vaccination Among Female Patients Attending French Pediatric Cystic Fibrosis Centers », *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*, p. S1083318820304009, déc. 2020, doi: 10.1016/j.jpag.2020.12.004.
- [120] D. Rahib, M. Le Guen, et N. Lydié, « Baromètre santé 2016. Contraception. Quatre ans après la crise de la pilule, les évolutions se poursuivent. », *Saint-Maurice : Santé publique France*, p. 8 p, 2017.
- [121] A. H. Roe, S. A. Traxler, D. Hadjiliadis, M. D. Sammel, et C. A. Schreiber, « Contraceptive choices and preferences in a cohort of women with cystic fibrosis », *Respir. Med.*, vol. 121, p. 1-3, 2016, doi: 10.1016/j.rmed.2016.10.012.
- [122] S. Gatiss, D. Mansour, S. Doe, et S. Bourke, « Provision of contraception services and advice for women with cystic fibrosis », *J. Fam. Plann. Reprod. Health Care*, vol. 35, n° 3, p. 157-160, juill. 2009, doi: 10.1783/147118909788708075.
- [123] B. J. Plant, C. H. Goss, M. R. Tonelli, G. McDonald, R. A. Black, et M. L. Aitken, « Contraceptive practices in women with cystic fibrosis », *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.*, vol. 7, n° 5, p. 412-414, sept. 2008, doi: 10.1016/j.jcf.2008.03.001.
- [124] O. Cohen *et al.*, « Postcoital bleeding is a predictor for cervical dysplasia », *PloS One*,

- vol. 14, n° 5, p. e0217396, 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0217396.
- [125] N. Bajos, D. Rahib, et N. Lydié, « Baromètre santé 2016 : Genre et sexualité. D'une décennie à l'autre. », *Saint-Maurice : Santé publique France*, p. 6 p, 2018.
- [126] T. M. Kazmerski et al., « Sexual and reproductive health care utilization and preferences reported by young women with cystic fibrosis », *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.*, vol. 17, no 1, p. 64-70, janv. 2018, doi: 10.1016/j.jcf.2017.08.009.
- [127] L. Zhu, J. Lang, C. Liu, S. Han, J. Huang, et X. Li, « The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China », *Menopause*, vol. 16, no 4, p. 831-836, juill. 2009, doi: 10.1097/gme.0b013e3181967b5d.
- [128] Y. Aoki, H. W. Brown, L. Brubaker, J. N. Cornu, J. O. Daly, et R. Cartwright, « Urinary incontinence in women », *Nat. Rev. Dis. Primer*, vol. 3, p. 17042, juill. 2017, doi: 10.1038/nrdp.2017.42.
- [129] « Vaginal dryness | Women's Health Concern ». <https://www.womens-health-concern.org/help-and-advice/factsheets/vaginal-dryness/>.
- [130] T. M. Kazmerski et al., « Sexual and reproductive health behaviors and experiences reported by young women with cystic fibrosis », *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.*, vol. 17, no 1, p. 57-63, janv. 2018, doi: 10.1016/j.jcf.2017.07.017.
- [131] M. Bournez et F. Huet, « [Puberty and cystic fibrosis] », *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.*, vol. 22, no 5 Suppl 1, p. 167-168, mai 2015, doi: 10.1016/S0929-693X(15)30083-X.
- [132] B. Goldsweig, B. Kaminski, A. Sidhayé, S. M. Blackman, et A. Kelly, « Puberty in cystic fibrosis », *J. Cyst. Fibros. Off. J. Eur. Cyst. Fibros. Soc.*, vol. 18 Suppl 2, p. S88-S94, 2019, doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.013.
- [133] A. Gaudineau, V. Ehlinger, C. Vayssière, B. Jouret, C. Arnaud, et E. Godeau, « Age à la ménarche : résultats français de l'étude Health Behaviour in School-aged Children », *Gynécologie Obstétrique Fertil.*, vol. 38, no 6, p. 385-387, juin 2010, doi: 10.1016/j.gyobfe.2010.01.014.
- [134] D. W. Denning, M. Kneale, J. D. Sobel, et R. Rautemaa-Richardson, « Global burden of recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review », *Lancet Infect. Dis.*, vol. 18, no 11, p. e339-e347, nov. 2018, doi: 10.1016/S1473-3099(18)30103-8.
- [135] F. Margueritte, « Algies pelviennes chroniques : prévalence et caractéristiques associées dans la cohorte Constances », *Rev. D'Épidémiologie Santé Publique*, vol. 64, no 2, p. 134, avr. 2016, doi: 10.1016/j.respe.2016.01.094.
- [136] J. Paccou, N. Zeboulon, C. Combescure, L. Gossec, et B. Cortet, « The Prevalence of Osteoporosis, Osteopenia, and Fractures Among Adults with Cystic Fibrosis: A Systematic Literature Review with Meta-Analysis », *Calcif. Tissue Int.*, vol. 86, no 1, p. 1-7, janv. 2010, doi: 10.1007/s00223-009-9316-9.
- [137] INED, « Délai conception 2010 - Fiche pédagogique ». déc. 2010.
- [138] « Fécondité et interruptions de grossesse volontaires- Bilan démographique 2018 | Insee ».
- [139] « Un premier enfant à 28,5 ans en 2015 : 4,5 ans plus tard qu'en 1974 - Insee Première - 1642 ». <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280> (consulté le févr. 16, 2021).
- [140] « Age moyen à la maternité », Institut national d'études démographiques. <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/age-moyen-maternite/>.

FIGURES ET ILLUSTRATIONS

1. TABLE DES FIGURES

Figure 1. Carte de France métropolitaine représentant la prévalence de la mucoviscidose par département en 2018.....	9
Figure 2. Représentation schématique de la protéine CFTR.....	10
Figure 3. VEMS médians par âge en 1998, 2008 et 2018.....	17
Figure 4. Diagramme de flux de l'étude.....	42
Figure 5. Répartition des effectifs par groupe d'âge dans notre cohorte.....	44
Figure 6. Histogramme représentant les proportions relatives de chaque variable des objectifs primaires dans la cohorte, le sous-groupe des transplantées et celui des diabétique.....	52
Figure 7. Répartition des types contraceptifs utilisés par les patientes de la cohorte, par le sous-groupe des non transplantées, celui des transplantées et par les diabétiques.....	54
Figure 8. Représentation en diagramme circulaire de la répartition de l'utilisation de la contraception orale, de LARC ou LT, de contraception d'efficacité moindre et de l'absence de contraception parmi les patientes de la cohorte ainsi que des sous-groupes transplantées, non transplantées et diabétiques.....	55
Figure 9. Interlocuteurs désignés pour les questions de santé sexuelle et reproductive en fonction de l'âge.....	71

2. TABLE DES TABLEAUX

Tableau I : Caractéristiques sociodémographiques de la population de l'étude.....	43
Tableau II : Caractéristiques des atteintes d'organe(s) cible(s) de la cohorte.....	46
Tableau III : Paramètres de la fonction respiratoire.....	48
Tableau IV et V : Résultats des variables en lien avec les objectifs primaires pour les patientes de la cohorte, les patientes transplantées et les patientes non transplantées et pour les patientes diabétiques et non diabétiques.....	50
Tableau VI : Détail des pratiques contraceptives de la cohorte, et des sous-groupes des non transplantées, transplantées et diabétiques.....	53
Tableau VII : Acteurs du suivi gynécologique et ses limites d'accès pour les patientes.....	58
Tableau VIII :Prévalence des métrorragies et de sécheresse vaginale chez les patientes de la cohorte, les patientes non transplantées, transplantées et diabétiques.....	59
Tableau IX : Prévalence de l'incontinence urinaire et des mycoses vulvo-vaginales chez les patientes de la cohorte, dans le sous-groupe des non transplantées pulmonaires, des transplantées pulmonaires et des diabétiques.....	61
Tableau X : Détails des antécédents de grossesse et de leurs issues chez les patientes de la cohorte, dans le sous-groupe des transplantées pulmonaires et des non transplantées pulmonaires.....	62
Tableau XI : Caractéristiques obstétricales des grossesses ayant abouti à une naissance vivante chez les patientes de la cohorte.....	64

ANNEXES

ANNEXE 1 : Questionnaire de l'étude

Date de remplissage : |_|_|/|_|_|/|_|_|

NUMERO QUESTIONNAIRE

QUESTIONNAIRE SUIVI GYNÉCOLOGIQUE - MUCOVISCIDOSE (< 5 minutes)

✓ SUIVI GYNÉCOLOGIQUE

Âge des premières règles :

Êtes vous ménopausée? oui non

Suivi gynécologique actuel régulier:
 oui non

Date de la dernière consultation de gynécologie :

Réalisée par un/une:

- Gynécologue
- Médecin généraliste
- Sage Femme

Nom du médecin :

Lieu :

En cas de suivi gynécologique irrégulier, quel est votre frein principal ?

A qui pouvez vous facilement poser des questions sur votre fertilité, sexualité, ou vos soucis gynécologiques?

- Votre médecin référent pneumologue
- Votre gynécologue
- Votre sage femme
- Vos parents , ami(e)s

Âge des premiers rapports sexuels:

Frottis déjà réalisé : oui non

Si oui :

- date du dernier frottis :
- résultat du dernier frottis :
 normal anormal

Si non, pourquoi :

- moins de 25 ans
- jamais eu de rapport sexuel
- autre :

Vaccin HPV (prévention cancer utérus) :
 non oui (Gardasil Cervarix ?)

Cycles (si pas de contraception hormonale)

- réguliers irréguliers

> Un Cycle = Durée entre le 1^{er} jour des règles jusqu'au 1^{er} jour des règles suivantes :

- Si régulier : jours
- Si irrégulier :
durée minimum d'un cycle : jours
durée maximum d'un cycle : jours

Douleurs intenses pendant les règles:

- oui non

Si oui, combien de jours ?

Prenez vous des médicaments contre la douleur ? oui non

Saignement en dehors des règles :

- oui non

Si oui, saignements après les rapports sexuels ? oui non

Fuites urinaires : oui non

Si oui,

provoquées par l'effort ou la toux

autre :

En avez vous parlé à votre médecin ou

à votre kiné? oui non

Rééducation en cours? oui non

Sécheresse vaginale: oui non

Si oui, vous gêne t'elle lors des rapports ?

- oui non

Mycoses à répétition : oui non

Si oui, nombre dans l'année:

Provoquées par les cures d'antibio?

- oui non

✓ FERTILITÉ

Avez-vous déjà été enceinte ?

- oui non

Si oui, nb d'accouchement :

(Merci de compléter au verso)

nb de fausses couches :

nb d'IVG :

Si non, avez-vous déjà essayé d'être enceinte ?

- non oui , combien de temps?

Avez vous déjà été prise en charge pour infertilité ? oui non

✓ CONTRACEPTION

Contraception actuelle : oui non

Si non : pas de rapport actuellement
 souhait de grossesse
 rapports non protégés

Si oui, type de contraception actuelle :

- Pilule, Nom :
- Implant
- Stérilet, type : Cuivre
 Hormonal
 (Jaydess?
 Mirena?
 Kyleena?)
- Préservatif (**peut être coché en plus d'une autre contraception**)
- Spermicide, diaphragme
- Stérilisation tubaire
- Anneau vaginal
- Patch contraceptif
- Autre :

Souffrez vous de migraines?

> Les migraines sont des maux de tête qui surviennent de manière **répétitive** accompagnés de **nausées** ou **vomissement**, avec aggravation de la douleur par la lumière ou les sons)

oui non

Si oui, avez vous parfois, avant vos migraines, des troubles visuels, auditifs ou sensitifs (ex: tâches lumineuses ou fourmillement d'un bras) ?

oui non

✓ LA MUCOVISCIDOSE

Age de découverte mucoviscidose:

Selon vous, quel est votre risque de transmission de la mucoviscidose à votre descendance?

Etes vous transplantée pulmonaire ?

oui non

100% de transmission

50% de transmission

25% de transmission

Cela dépend du statut de mon conjoint

Pensez vous être assez informée concernant le risque de transmission de votre pathologie ?

oui non

✓ GROSSESSE(S)

Grossesse 1 : simple gémellaire

Grossesse 2 : simple gémellaire

Délai de conception :

Délai de conception :

Age à l'accouchement :

Age à l'accouchement :

Voie accouchement :

Voie accouchement :

Terme à l'accouchement :

Terme à l'accouchement :

Grossesse obtenue suite à une aide médicale de procréation : oui non

Grossesse obtenue suite à une aide médicale de procréation : oui non

Autre(s) grossesse (s) ?

Merci pour vos réponses, vous pouvez déposer ce questionnaire aux infirmières ...

ANNEXE 2 : Lettre d'information à destination des patientes

NOTICE D'INFORMATION AUX PATIENTES

Madame,

Vous consultez au Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux dans le cadre du suivi de votre mucoviscidose au sein du CRCM.

Nous vous proposons de nous aider à réaliser une étude qui a pour but d'évaluer le suivi gynécologique ainsi que les particularités des femmes atteintes de mucoviscidose.

En fonction des résultats obtenus, nous pourrions alors adapter notre prise en charge de gynécologue et mieux vous conseiller ainsi que vos médecins référents pneumologues. Ce travail permettra également la rédaction d'une thèse de médecine.

Pour cela, il s'agit de remplir ce court questionnaire anonyme, et parallèlement des informations seront relevées dans votre dossier médical. L'ensemble de ce recueil de données sera également rendu anonyme.

En vous remerciant pour votre participation,

Emmanuelle BEGON (interne de gynécologie)

Projet encadré par le Dr MACEY Julie (Pneumologue CRCM Haut-Lévêque) et le Dr LAMBERT Marie (Gynécologue CHU Pellegrin)

ANNEXE 3 : Questionnaire initial rédigé par l'équipe lyonnaise

Code ID : / /

NOM PR année naissance

date de remplissage : / /

FICHE DE SUIVI GYNÉCOLOGIQUE

1. SUIVI GYNÉCO

Âge des premières règles :

Vaccin HPV (prévention cancer utérus) :

oui, Nom : non

Suivi gynécologique actuel :

oui non

Si oui, date de la dernière consultation de gynécologie :

Si oui, nom du médecin :
lieu :

Frottis déjà réalisé :

oui non

Si oui, date du dernier frottis :

Si oui, résultat du dernier frottis :

normal anormal

Si non, pourquoi :

moins de 25 ans

jamais eu de rapport

autre :

Cycles (si pas de contraception hormonale actuel^l) : régulier irrégulier

- Si régulier : durée moyenne d'un cycle (entre le 1^{er} jour des règles et le 1^{er} jour des règles d'après) : ... jrs

- Si irrégulier :

durée minimum d'un cycle :

durée maximum d'un cycle :

Saignement en dehors des règles :

oui non

Si oui : saignements après les rapports :

oui non

Mycoses à répétition :

oui non

Si oui, nb de mycoses ds l'année :

Troubles urinaires :

oui non

Si oui, fuites urinaires à l'effort ou à la toux autre :

2. CONTRACEPTION

Contraception actuellement :

oui non

Si non : pas de rapport actuellement

souhait de grossesse

Si oui, type de contraception actuelle :

Pilule, Nom :

Implant

Stérilet, type : Cuivre

Hormonal, Nom :

Préservatif (**peut être coché en**

complément d'une autre contraception)

Spermicide, diaphragme

Stérilisation tubaire

Anneau vaginal

Patch contraceptif

Autre :

Avez-vous déjà été enceinte ?

oui non

Si oui, nb d'accouchement :

(Merci de compléter la partie 3.)

nb de fausses couches :

nb d'IVG :

Si non, avez-vs déjà essayé d'être enceinte ?

oui non

Avez-vs été prise en charge pour infertilité ?

oui non

Sécheresse vaginale :

oui non

Code ID : / /

NOM PR année naissance

date de remplissage : / /

3. SUIVI GROSSESSE(S)

Pour chaque grossesse, merci de préciser :

Grossesse 1 :

- simple gémellaire
Délai de conception :
Age à l'accouchement :
Voie accouchement :
Terme à l'accouchement :

Grossesse obtenue suite à une aide médicale de procréation :

- oui non

Grossesse 2 :

- simple gémellaire
Délai de conception :
Age à l'accouchement :
Voie accouchement :
Terme à l'accouchement :

Grossesse obtenue suite à une aide médicale de procréation :

- oui non

Grossesse 3 :

- simple gémellaire
Délai de conception :
Age à l'accouchement :
Voie accouchement :
Terme à l'accouchement :

Grossesse obtenue suite à une aide médicale de procréation :

- oui non

Grossesse 4 :

- simple gémellaire
Délai de conception :
Age à l'accouchement :
Voie accouchement :
Terme à l'accouchement :

Grossesse obtenue suite à une aide médicale de procréation :

- oui non

Merci de déposer ce questionnaire complété vers les infirmières ou de l'envoyer par email à :
ls.med-int-crcm@chu-lyon.fr

ANNEXE 4 : Accord du comité d'éthique



Comité d'Éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux
GROUPE PUBLICATION

Bordeaux, le 18/09/2020,

M^{me} Marie - Claude Saux
Coordinatrice

M^r Thibaud Haaser
Coordinateur Adjoint

M^{me} Véronique Avérus
Présidente du Comité d'Éthique du
CHU de Bordeaux

Courriel :
publication.comite.ethique@chu-bordeaux.fr

Madame, Monsieur

Après analyse des documents envoyés par Mme Begon (synopsis et questionnaires), le Groupe Publication du Comité d'Éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux considère à l'unanimité que ce protocole relève du champ des « Recherches Impliquant la Personne Humaine », de catégorie 3 (recherche non interventionnelle hors produit de santé).

Selon cette appréciation du Groupe Publication, cette étude aurait dû en amont de sa réalisation, obtenir un avis favorable d'un Comité de Protection des Personnes.

Le Groupe Publication recommande aux auteurs (pour la rédaction de la thèse d'exercice médical ainsi que pour l'article possiblement à venir) de bien spécifier dans le corps du texte, que les patientes ont bien été informées de la démarche de recherche, de son caractère optionnel et soumis à leur non-opposition, que les données ont été anonymisées et leur accès protégé. De plus, le Groupe Publication conseille à Mme Begon de spécifier dans sa thèse les démarches entreprises auprès de la DRCI et du Groupe Publication pour bien mettre en valeur son attention à la protection des personnes et sa volonté de respecter les procédures et principes de l'éthique de la recherche.

De plus, le Groupe Publication recommande de procéder à une déclaration auprès du Délégué à la Protection des Données du CHU de Bordeaux (Dr Moufid Hajjar – moufid.hajjar@chu-bordeaux.fr) démarche indispensable devant être réalisée en amont de la recherche.

Enfin, si les auteurs devaient avoir besoin d'un avis éthique pour publication, le Groupe Publication se tient à leur disposition (analyse faite sur article en version finale).

ANNEXE 5 : Tableau I bis

Tableau I bis	Non diabétiques n=42		Non transplantées n=46	
Âge (années)				
Moyenne		30,4		27,7
Etendue		19-66		19-53
IMC (kg/m²)				
Moyenne		21,8		21,6
Etendue		17,3-37,5		16,2 - 37,5
Âge au diagnostic (années)				
Moyenne		6,8		5
Etendue		0-42		0-20
	n	%	n	%
Tabagisme	2/21	9,5	3/34	8,8
Activité				
Travail	17/36	47,2	20/46	43,4
Etudiante	7/36	19,4	11/46	23,9
Sans	12/36	33,3	15/46	32,6
Motif de consultation				
Suivi	28/42	66,7	24/46	52,2
Exacerbation	9/42	21,4	14/46	30,4
Bilan annuel	4/42	9,5	7/46	15,2
Protocole	1/42	2,4	1/46	2,2
Transplantation				
Hépatique et pancréatique	1/42	2,4	-	-
Bi-pulmonaire	5/42	11,9	-	-
Bi-pulmonaire et rénale	1/42	2,4	-	-
Diabète	-	-	11/46	23,9
Statut génétique				
Homozygote F508del	13/40	32,5	18/46	39,1
Hétérozygote F508del	21/40	52,5	20/46	43,4
Autres	6/40	15	8/46	17,4

Tableau Ibis : Caractéristiques sociodémographiques dans les sous-groupes des patientes non transplantées et des patientes non diabétiques

ANNEXE 6 : Avis du Rapporteur

université
de **BORDEAUX**

Collège Sciences de la santé

Université de Bordeaux
Cellule de gestion des validations de DES / DESC /
THESES
146 rue Léo Saignat
33076 Bordeaux Cedex
Tél. : 05 57 57 11 14

Fiche 2
Annexe 2

RAPPORT EN VUE DE LA SOUTENANCE DE THESE


Nom du candidat	BEGON	Prénom	Emmanuelle
-----------------	-------	--------	------------

Titre de la thèse	Suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose: Une étude transversale menée au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose du Centre Hospitalo Universitaire de Bordeaux
-------------------	---

Date de la soutenance envisagée	06/03/2020
---------------------------------	------------

Rapporteur(s) *	<input checked="" type="checkbox"/> PU-PH	<input type="checkbox"/> MCU-PH	<input type="checkbox"/> PH	<input type="checkbox"/> Dr
Nom	PLU-BUREAU	Prénom	Geneviève	
Service	Gynécologie médicale et endocrinienne	Hôpital	Port Royal - Cochin	
Adresse	123 Boulevard Port-Royal			
CP	75014	Ville	Paris	

Evaluation générale				
Par comparaison avec les thèses de Doctorat récentes soutenues dans votre Université, ou dont vous avez eu connaissance personnellement, cette thèse est-elle à votre avis :				
Digne d'être soutenue, en l'état, en vue du Doctorat ?			<input checked="" type="checkbox"/> Oui	<input type="checkbox"/> Non
Sinon, y a-t-il des modifications à apporter avant la soutenance ?			<input type="checkbox"/> Oui	<input checked="" type="checkbox"/> Non
Cette thèse est-elle :				
D'un niveau scientifique :	<input type="checkbox"/> Exceptionnel	<input checked="" type="checkbox"/> Très bon	<input type="checkbox"/> Bon	<input type="checkbox"/> Satisfaisant
D'une présentation matérielle :	<input type="checkbox"/> Exceptionnelle	<input checked="" type="checkbox"/> Très bonne	<input type="checkbox"/> Bonne	<input type="checkbox"/> Satisfaisante

Date	27 Février 2021
Nom et signature du Rapporteur	
	Plu-Bureau Geneviève
	
<p>Veillez remettre le présent rapport à l'étudiant ou à la Cellule Gestion des Validations des DES du 3^{ème} Cycle de Médecine Spécialisée 4 semaines avant la soutenance :</p> <p>Université de Bordeaux Cellule de gestion des validations de DES / DESC / THESES 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex Tél. : 05 57 57 11 14 Fax : 05 57 57 46 53 nadia.chaib@u-bordeaux.fr</p>	


Rapport : raisons pour lesquelles vous êtes favorable à la soutenance de cette thèse, ou au contraire vous êtes défavorable en l'état actuel du manuscrit.

La thèse de Madame Emmanuelle BEGON porte sur l'évaluation du suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose. A ce titre, l'étude considère le rythme de suivi gynécologique, le dépistage du cancer du col, la couverture contraceptive mais aussi différents paramètres de leur vie reproductive. Elle porte sur l'analyse d'une série de 63 femmes recrutées au CRCM de Bordeaux entre avril 2019 et février 2020 ayant subi ou non une transplantation d'organes. Le suivi gynécologique des femmes atteintes de pathologies chroniques est souvent peu étudié mais est d'importance notamment chez les femmes en âge de procréer. Dans le contexte de la mucoviscidose, il existe très peu de données publiées. Ce sujet d'étude est donc tout à fait d'actualité et toute amélioration de nos connaissances dans ce domaine est importante.

Après un rappel clair, détaillé et se lisant agréablement, du contexte de la mucoviscidose et du suivi gynécologique des femmes atteintes de pathologies chroniques, les spécificités de la mucoviscidose pour le suivi gynécologique sont clairement exposées. L'étude proposée est clairement décrite ainsi que ses objectifs principal et secondaires. Les données ont été recueillies à l'aide d'un auto-questionnaire et des données des dossiers médicaux concernant les spécificités propres de la pathologie. L'auto-questionnaire a été testé avant la réalisation complète de l'étude. L'analyse descriptive des données est très complète, évaluant les différentes caractéristiques cliniques recueillies. Les résultats sont nombreux et détaillés. Ils font l'objet pour les principaux, de tableaux ou schémas de synthèse les résumant clairement. La bibliographie est par ailleurs très complète comportant des références très récentes. La discussion est bien menée et la comparaison avec les travaux français de l'équipe de Lyon est extrêmement intéressante. Les limites de l'étude sont clairement exposées et notamment le faible effectif des femmes recrutées mais représentant plus de 76% des femmes potentiellement recrutables.

Cette thèse, à partir de cette petite série, apporte des données intéressantes s'ajoutant aux données de l'équipe Lyonnaise. Elle dresse un panorama du suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose soulignant notamment la forte proportion de prescription de contraception inadaptée notamment chez les patientes transplantées où la situation doit au contraire inciter à la plus grande prudence vis-à-vis du risque de grossesse. Par ailleurs, elle apporte des données originales de prise en charge de la fertilité peu décrits dans la littérature. Elle souligne l'importance d'un parcours de soin gynécologique dédié.

Au total, le rapporteur est tout à fait favorable à la soutenance de cette thèse.

Date	27 Février 2021
Nom et signature du Rapporteur	
Genevive Plu-Bureau	
	
Veillez remettre le présent rapport à l'étudiant ou à la Cellule Gestion des Validations de DES du 3^{ème} Cycle de Médecine Spécialisée 4 semaines avant la soutenance :	
Université de Bordeaux Cellule de gestion des validations de DES / DESC / THESEES 146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux Cedex	
Tél. : 05 57 57 11 14 nadia.chaib@u-bordeaux.fr	

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses : que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

Titre : Suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose : Une étude transversale menée au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose du Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux.

Résumé :

Introduction : Les femmes atteintes de mucoviscidose sont de plus en plus nombreuses à atteindre la période de vie reproductive. Peu de publications existent mais des données suggèrent un suivi gynécologique insuffisant dans cette population.

Méthode : L'objectif était de décrire la qualité du suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose à l'aide de critères principaux : l'observance d'un suivi gynécologique régulier, l'utilisation d'une contraception et l'adhésion à la prévention du cancer du col de l'utérus. Nous avons mené une étude transversale à partir d'un auto-questionnaire soumis aux patientes adultes transplantées ou non, ayant consulté au Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose de Bordeaux entre avril 2019 et février 2020.

Résultats : 63 femmes ont été incluses (dont 27% étaient transplantées) pour un taux de participation de 73%. Le suivi gynécologique était adéquat pour 71,2% des patientes de la cohorte. Le dépistage du cancer du col de l'utérus était conforme aux recommandations pour 72,2% des patientes et 56,2% des transplantées. La couverture vaccinale anti-HPV était conforme pour 39,4% de la cohorte. Enfin concernant la couverture contraceptive 78% des patientes utilisait une contraception lorsqu'elle était nécessaire, et 57,1% des transplantées.

Conclusion : Notre étude a révélé des lacunes dans la qualité du suivi gynécologique de notre cohorte notamment sur le plan contraceptif. Les patientes les plus exposées à un risque en cas de grossesse non planifiée avaient une contraception trop souvent inadaptée. Notre étude plaide en faveur de la mise en place d'un parcours de soin gynécologique dédié.

Mots clés : mucoviscidose, suivi gynécologique, contraception, vaccination anti-HPV, dépistage du cancer du col de l'utérus, vie reproductive

Title : Gynecological follow up of women with cystic fibrosis : A cross-sectional study conducted at the Cystic Fibrosis center of the Bordeaux University Hospital.

Abstract :

Introduction: More and more women with cystic fibrosis reach their reproductive years. Only few studies exist, but data suggest an insufficient gynecological follow-up in this population.

Method: The objective was to describe the quality of the gynecological follow-up of women with cystic fibrosis using several criteria: adherence to gynecological follow-up, contraceptive coverage and compliance with the prevention plan of cervical cancer. We conducted a cross-sectional study based on a self-report questionnaire submitted to adult patients, transplanted or not, followed by the Cystic Fibrosis Center in Bordeaux between April 2019 and February 2020.

Results: 63 women were included (27% of whom were transplanted) with a participation rate of 73%. An adequate gynecological follow-up was found for 71.2% of our patients. Cervical screening was suitable for 72.2% of the patients and 56.2% if transplanted. HPV vaccine coverage was consistent for 39.4% of the cohort. Finally, regarding contraceptive coverage, 78% of our patients was using a contraceptive method, and 57.1% of the transplanted patients.

Conclusion: Our study revealed shortcomings in our cohort's gynecological follow-up quality, particularly in terms of contraception. Contraception in patients at higher risk in case of an unplanned pregnancy was too often inadequate. Our study suggests the utility of a dedicated gynecological healthcare pathway.

Keywords : cystic fibrosis, gynecological follow up, contraception, HPV vaccine, cervical screening, reproductive years
