



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Suivi et prise en charge gynécologique chez les femmes atteintes de mucoviscidose



Gynecological management and follow-up in women with cystic fibrosis

C. Rousset-Jablonski^{a,b,c,*}, Q. Reynaud^{a,b},
R. Nove-Josserand^a, S. Durupt^a, I. Durieu^{a,b}

^a Centre de ressource et de compétence mucoviscidose, centre hospitalier Lyon-Sud, hospices civils de Lyon, France

^b HESPER EA 7425, university Lyon, université Claude-Bernard-Lyon 1, 69003 Lyon, France

^c Centre Léon-Bérard, 28, rue Laënnec, 69008 Lyon, France

Reçu le 9 avril 2017 ; accepté le 3 août 2017

Disponible sur Internet le 27 juin 2018

MOTS CLÉS

Mucoviscidose ;
Gynécologie ;
Dépistage ;
Contraception

Résumé

Introduction. — La majorité des femmes atteintes de mucoviscidose atteignent l'âge adulte et doivent bénéficier d'un suivi gynécologique et d'une contraception adaptés.

État des connaissances. — Il n'existe pas de contre-indication particulière aux différentes contraceptions liée à la mucoviscidose. L'utilisation des estroprogestatifs est le plus souvent possible, y compris chez les femmes transplantées. En cas de traitement correcteur (visant à corriger le défaut de maturation du canal chlorure), inducteur enzymatique, l'efficacité des contraceptions hormonales n'est pas assurée. En cas de transplantation, le dispositif intra-utérin hormonal doit être préféré au cuivre du fait du risque potentiel d'échec contraceptif et le risque infectieux suivant l'insertion doit être pris en compte. Le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur le frottis cervico-utérin tous les 3 ans entre 25 et 65 ans. Chez les femmes transplantées, à surrisque de dysplasie, le dépistage est annuel et peut débuter plus tôt. La vaccination contre le *Papillomavirus* humain doit être proposée à toutes les jeunes filles.

Perspectives. — Une meilleure information des soignants et patientes sur les questions de santé sexuelle semble utile pour éviter des grossesses non souhaitées, prendre en compte les interactions médicamenteuses, prévenir les pathologies cervicales.

Conclusion. — Une prise en charge gynécologique précoce, régulière et spécifique est nécessaire en cas de mucoviscidose.

© 2018 Publié par Elsevier Masson SAS au nom de SPLF.

* Auteur correspondant. Service de médecine interne, centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose adultes, hospices civils de Lyon, groupe hospitalier Sud, 165, chemin du Grand-Revoynet, 69310 Pierre-Bénite, France.

Adresse e-mail : Christine.rousset-jablonski@chu-lyon.fr (C. Rousset-Jablonski).

KEYWORDS

Cystic fibrosis;
Gynecology;
Screening;
Contraception

Summary

Introduction. — Most women with cystic fibrosis reach adulthood and should have appropriate gynecological follow-up and contraception.

Background. — There is no specific contra-indication to any contraception due to cystic fibrosis itself. Combined estrogen-progesterone contraception can be used in most cases (including transplanted women). In case of transplantation, intra-uterine devices should be used carefully (risk of pelvic inflammatory disease, potential risk of contraceptive failure with copper intra-uterine devices). Hormonal contraceptives may not be effective in women taking corrective treatments aiming to correct the maturation defect of the chloride channel. Screening for cervical cancer is recommended with a pap smear every three years for women aged 25–65, but yearly and starting at a younger age among transplanted women who are at higher risk for cervical dysplasia. Human *Papillomavirus* vaccination should be offered to all young women.

Outlook. — Women with cystic fibrosis and health care providers should be better informed on screening and on sexual and reproductive health to avoid unplanned pregnancies, to take into account drug interactions and to prevent cervical disease.

Conclusion. — Regular and specific gynecological management is mandatory in cases of cystic fibrosis.

© 2018 Published by Elsevier Masson SAS on behalf of SPLF.

Introduction

Du fait de l'amélioration de la survie chez les patients traités pour une mucoviscidose, la majorité des femmes atteignent l'âge adulte [1].

Dans la population générale, un suivi gynécologique régulier, annuel, est recommandé. Ce suivi permet le dépistage des cancers féminins (cancer du col de l'utérus, cancer du sein), la prévention des infections sexuellement transmissibles, la mise en place et la surveillance de la contraception. Dans le contexte de la mucoviscidose, ce suivi peut présenter certaines particularités, soit du fait d'éventuels effets secondaires des traitements (notamment en cas de transplantation), de conséquences gynécologiques de la maladie, d'interactions possibles avec les contraceptions hormonales. Une faible adhésion aux recommandations de suivi gynécologique et de dépistage cervical a été constatée au sein des femmes adultes suivies pour une mucoviscidose, avec seulement 74 % des femmes déclarant être suivies sur le plan gynécologique, 53 % de façon annuelle ; et seulement 55 % d'entre elles déclarant avoir déjà eu un frottis cervico-vaginal [2].

Des enquêtes réalisées auprès de jeunes femmes atteintes de mucoviscidose ont révélé qu'elles souhaiteraient que les équipes soignantes puissent aborder les questions de santé sexuelle et reproductive et être informées des spécificités les concernant dans le cadre de la prise en charge de leur mucoviscidose [3]. Cependant, les professionnels de santé prenant en charge les jeunes femmes atteintes de mucoviscidose, bien qu'unaniment d'accord sur le rôle fondamental dans ce domaine, reconnaissent différentes barrières pour aborder ces questions : manque de temps, de formation spécifique en reproduction, contraception, santé sexuelle, faible priorité dans le contexte des comorbidités, présence de la famille au moment des soins et des consultations [3,4].

L'objectif de cette revue est de rappeler les recommandations de suivi et prise en charge gynécologique, en

soulignant les particularités liées au contexte de mucoviscidose.

Mise en place et surveillance de la contraception

Importance de la mise en place d'une contraception

Une contraception efficace doit être mise en place chez toutes les jeunes femmes ayant une activité sexuelle afin d'éviter les risques de grossesse non désirée. Dans le contexte de la mucoviscidose, la proportion d'utilisatrices de contraception de façon régulière semble inférieure à celle décrite en population générale. Selon les études, une proportion d'utilisatrices d'environ 60 à 75 % est retrouvée [5–7], tandis qu'en population générale, en France, les femmes de 15 à 49 ans en couple et ne souhaitant pas devenir enceinte utilisent une contraception dans 97 % des cas [8]. Une étude de cohorte anglaise avait même retrouvé une proportion de seulement 50 % de femmes ayant une mucoviscidose utilisant une contraception, mais un certain nombre d'entre elles n'étaient pas sexuellement actives ou souhaitaient obtenir une grossesse [9].

De façon générale, l'ensemble des études publiées montrent que la proportion de femmes sexuellement actives ayant une mucoviscidose est similaire à celle observée en population générale [10,11]. Cette faible proportion d'utilisation de contraception peut être expliquée par deux facteurs.

D'une part, les femmes porteuses d'une mucoviscidose ont souvent connaissance des conséquences potentielles de leur maladie sur la fertilité. Un épaissement de la glaire cervicale, devenant inadéquate, est la cause la plus fréquente d'infertilité dans le contexte de mucoviscidose [12]. Des troubles ovulatoires pouvant entraîner une infertilité par anovulation [13,14] ont également été rapportés, ainsi qu'une possible baisse de réserve ovarienne [15]. Ainsi, les

femmes porteuses de mucoviscidose, connaissant ce potentiel risque d'infertilité, sont susceptibles de « négliger » la contraception et d'adopter des comportements sexuels à risque [11], pensant leur probabilité de devenir enceinte faible. Une forte proportion de grossesses non planifiées a été décrite dans une cohorte de femmes porteuses de mucoviscidose [9].

D'autre part, le choix d'une contraception peut être rendu difficile lorsque plusieurs comorbidités sont associées (notamment dans le contexte de diabète ou de transplantation). Un manque d'information spécifique aux patientes a été rapporté chez les jeunes filles [3,4]. Un tel manque d'information sur la contraception [16] et une proportion insuffisante de patientes utilisant une contraception avec prise de risque [17] sont décrits dans d'autres pathologies chroniques comme le lupus.

Une attention particulière devrait être portée à la question de la contraception chez les femmes porteuses de mucoviscidose, d'autant plus que les grossesses doivent idéalement être planifiées, afin qu'elles surviennent en situation clinique stable, lorsque la fonction respiratoire le permet, et après qu'une consultation de conseil génétique ait eu lieu pour le couple. En cas de transplantation, une planification des grossesses est également souhaitable, compte tenu des risques potentiels d'une grossesse [18,19].

Choix de la contraception dans le contexte de mucoviscidose

Les différentes contraceptions existantes en France sont présentées dans le [Tableau 1](#). De façon générale, il n'existe aucune contre-indication spécifique aux différents types de contraceptions du fait de la mucoviscidose en elle-même. En revanche, certains éléments spécifiques sont à prendre en compte pour le choix de la contraception ([Tableau 2](#)).

Préservatifs et autres méthodes barrières

L'utilisation de préservatifs est recommandée pour la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST) en population générale. Le préservatif masculin correctement utilisé constitue actuellement la meilleure méthode de prévention individuelle des IST ainsi que de leurs conséquences (salpingites, infertilité tubaire, grossesses extra-utérines, etc.) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [20]. Le préservatif est recommandé pour la prévention des infections suivantes : VIH, gonococcie, hépatite B, syphilis, trichomonas, chlamydie.

L'inconvénient principal de la contraception par préservatif est son efficacité modérée. L'indice de Pearl (correspondant au risque survenue d'une grossesse pour 100 femmes utilisant cette contraception en 1 an) est de 15 % en utilisation courante et de 2 % en utilisation parfaite [21]. Il est souvent conseillé d'associer le préservatif (pour la prévention des IST) à une autre contraception (de meilleure efficacité contraceptive). L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande d'ailleurs ce concept de double protection [22].

Le préservatif féminin permet également, s'il est correctement utilisé, une protection contre les IST équivalente à celle conférée par le préservatif masculin [23]. Son efficacité contraceptive est également du même ordre que celle du préservatif masculin : l'indice de Pearl en utilisation

parfaite est estimé à 5 %, tandis qu'il est estimé à 11 % en utilisation habituelle [21]. Les inconvénients principaux de cette contraception sont sa faible acceptabilité (liée aux difficultés d'insertion, aversion pour la méthode), son prix et son accessibilité.

Les autres méthodes barrières (cape cervicale, diaphragme, spermicides) présentent l'inconvénient d'un indice de Pearl relativement élevé (10 à 25 % en utilisation parfaite, 20 à 40 % en utilisation habituelle) [21] et de l'absence d'effet préventif sur la transmission des IST. Elles sont donc rarement utilisées en première intention chez les femmes jeunes.

Spécificités dans le contexte de mucoviscidose : l'utilisation des préservatifs est possible chez toutes les femmes atteintes de mucoviscidose, sans restriction. Leur utilisation est même nécessaire et recommandée pour la prévention des IST chez les jeunes femmes ayant des partenaires multiples, une IST pouvant retarder un projet de transplantation.

Contraceptions hormonales

La contraception hormonale par voie orale est le type de contraception le plus fréquemment utilisé par les femmes françaises en âge de procréer, notamment chez les plus jeunes (41 % des femmes de 15 à 49 ans, 53 % chez les 19–24 ans, et 45 % chez les 24–29 ans) [8]. Elle semble également fréquemment utilisée chez les femmes atteintes de mucoviscidose avec une fréquence d'utilisation évaluée à 65 % dans une cohorte de femmes françaises adultes [2].

Contraceptions estroprogestatives (CEP)

En population générale, en France, la majorité des utilisatrices de contraception hormonale utilisent des estroprogestatifs (85 % des contraceptions orales) [8]. L'effet contraceptif est obtenu, d'une part, par un effet antigonadotrope (blocage de l'ovulation), et d'autre part, par un effet local (endomètre et glaire cervicale). Les avantages de ces contraceptions sont une bonne efficacité contraceptive (indice de Pearl évalué à 0,3 % en utilisation parfaite – 8 % en utilisation courante) [21] et la présence de bénéfices non contraceptifs, notamment en cas de troubles du cycle (dysménorrhée, syndrome prémenstruel, ménorragies...). Les inconvénients principaux sont les augmentations des risques thromboemboliques (facteur 2 à 4 selon le type) [24], des risques artériels [25] et du risque de cancer du sein (facteur 1,5) pendant la prise [26].

Spécificités dans le contexte de mucoviscidose : les CEP sont utilisables chez la plupart des femmes atteintes de mucoviscidose, en dehors de contre-indications particulières.

Chez les femmes diabétiques, les CEP ne sont pas systématiquement contre-indiquées. En revanche, en cas de complication du diabète (rétinopathie, néphropathie ou neuropathie) ou de diabète ayant une longue durée d'évolution (20 ans), les CEP sont considérées par l'OMS en « catégorie 3 » (situation où les risques théoriques ou avérés l'emportent sur les avantages procurés par l'emploi de la méthode ; l'emploi de la méthode n'est en règle générale pas recommandé, à moins que des méthodes plus indiquées ne soient pas disponibles ou acceptables), ou en « catégorie 4 » (situation où l'emploi de la méthode expose à un risque pour la santé inacceptable : méthode proscrite)

Tableau 1 Différentes contraceptions existantes en France.

Type	Voie d'administration/type	Molécules	Particularités/durée d'action
Contraceptions estroprogestatives	Orale	Éthinylœstradiol + Progestatif Ou 17-bêta-œstradiol + Progestatif Ou valérate d'œstradiol + Progestatif	Prise quotidienne
	Anneau Patch	Éthinylœstradiol + Progestatif Éthinylœstradiol + Progestatif	Changement d'anneau/3 semaines Changement de patch/1 semaine
Contraceptions progestatives	Orale microprogestative	Progestatif	Prise quotidienne
	Implant sous-cutané	Progestatif (étonogestrel)	LARC – durée 3 ans
	Orale macroprogestative Progestatifs injectables	Progestatif à dose antigonadotrope Progestatif	Prise quotidienne LARC – injections trimestrielles
Dispositifs intra-utérins		Cuivre Progestatif (lévonorgestrel)	LARC – durée 5 à 10 ans LARC – durée 3 à 5 ans
	Contraception définitive	Méthode ESSURE® par voie hystéroscopique Ligature ou salpingectomie par voie coelioscopique Vasectomie (homme)	Contraception définitive Contraception définitive
Contraceptions mécaniques	Préservatif masculin Préservatif féminin Spermicides Autres méthodes barrières (diaphragme, cape cervicale...)	Latex ou polyuréthane Polyuréthane	
Méthodes naturelles	Méthodes basées sur le cycle menstruel (abstinence périodique, température, Billings) Retrait		

LARC : *long acting reversible contraception* (contraception à longue durée d'action).

selon la sévérité du diabète et de ses complications [22]. De plus, les estroprogestatifs seront également classés en catégorie 3 ou 4 chez une patiente diabétique présentant un autre facteur de risque vasculaire (tel que tabagisme, hypertensinon artérielle, obésité...), bien que cette situation soit peu fréquente chez les femmes atteintes de mucoviscidose [22]. En cas de contre-indication aux CEP, les microprogestatifs, certains macroprogestatifs et les dispositifs intra-utérins (DIU) peuvent être utilisés sans restriction [22]. La même prudence est retenue par la Société française d'endocrinologie en cas de diabète compliqué, de longue durée d'évolution ou associé à un autre facteur de risque vasculaire [27].

Chez les femmes ayant un Port-a-Cath (PAC), la prise d'une CEP peut augmenter le risque de thrombose sur PAC [28,29]. En cas de thrombose sur PAC, une CEP sera

par la suite contre-indiquée. En revanche, en l'absence d'antécédent thromboembolique, le fait d'être porteur d'un PAC ne constitue pas en soi une contre-indication formelle aux CEP.

Les antibiotiques non inducteurs enzymatiques ne sont plus considérés comme pouvant interagir avec les contraceptifs hormonaux. L'utilisation d'antibiotiques inducteurs enzymatiques est peu fréquente dans le contexte de mucoviscidose. Néanmoins, dans certains cas d'infections staphylococciques ou de mycobactéries atypiques, des antibiotiques inducteurs peuvent être utilisés (rifampicine, rifabutine). Dans ce cas, un recours transitoire (le temps du traitement inducteur, prolongé de 4 semaines) à une contraception mécanique supplémentaire devra être envisagé en cas d'utilisation de contraception hormonale par voie orale, patch ou anneau.

Tableau 2 Éléments spécifiques à la mucoviscidose pouvant influencer dans le choix la contraception.

Condition	Limites dans les choix contraceptifs
Diabète	Estroprogestatifs : contre-indiqués en cas de complication du diabète (rétinopathie, néphropathie ou neuropathie), de diabète ayant une longue durée d'évolution (20 ans), ou si autre facteur de risque vasculaire (tel que tabagisme, hypertension artérielle, obésité...)
Port d'un Port-a-Cath	Estroprogestatifs : non contre-indiqués, mais vigilance sur les risques de thrombose sur Porth-a-Cat
Prise d'antibiotiques non inducteurs enzymatiques	Pas de limitation particulière y compris pour les contraceptions hormonales
Traitement correcteur par l'association ivacaftor/lumacaftor	Estroprogestatifs (voie orale, patch, anneau), microprogestatifs, implant contraceptif, macroprogestatifs : leur efficacité n'est pas assurée et leur utilisation est donc déconseillée DIU au LNG : son utilisation est déconseillée bien qu'il n'existe aucune preuve d'inefficacité Contraception d'urgence : risque d'échec augmenté Il est recommandé d'utiliser des méthodes non hormonales (DIU au cuivre, méthodes barrière, stérilisation tubaire)
Transplantation	DIU au cuivre et au LNG : vigilance sur les risques d'infection génitale haute DIU au cuivre : risque d'échec théoriquement supérieur Stérilisation tubaire par la méthode ESSURE : risque théorique d'échec ou d'efficacité retardée

DIU : dispositif intra-utérin ; LNG : lévonorgestrel.

En cas de transplantation, et en l'absence de complication, il n'existe pas de contre-indication spécifique aux CEP [19,30].

En cas de traitement correcteur par l'association ivacaftor/lumacaftor, le lumacaftor possède un effet inducteur enzymatique (en particulier du cytochrome CYP3A4 [31]), impliqué dans le métabolisme de l'éthinylœstradiol (EE) et des progestatifs contenus dans les contraceptions hormonales. L'induction du CYP3A4 entraîne une augmentation de la clairance et une baisse des taux plasmatiques de l'EE et des progestatifs, entraînant un risque potentiel d'échec contraceptif [32]. Les CEP commercialisés actuellement contiennent en majorité moins de 35 µg d'EE/cp (ou des estrogènes dits « naturels ») et moins de 1 mg de progestatif et sont donc particulièrement sensibles à l'effet des inducteurs enzymatiques. L'induction enzymatique maximale n'apparaît, en général, pas avant 2 à 3 semaines, mais peut se prolonger 4 semaines après arrêt du traitement. Cet effet inducteur entraîne une baisse d'efficacité des CEP, quelle que soit leur voie d'administration. Ainsi, patch et anneau estroprogestatifs sont également concernés par cette baisse d'efficacité. Les CEP au valérate d'œstradiol ou au 17β-œstradiol sont également concernés par ce risque. Dans ce contexte, en cas de prise de traitement correcteur par l'association ivacaftor/lumacaftor, il est déconseillé d'utiliser les CEP minidosée (avec une posologie d'EE ≤ 40 µg/j), qu'elles soient par voie orale, patch ou anneau, compte tenu de leur possible inefficacité (catégorie 3 de l'OMS) [22,31].

En cas d'utilisation d'ivacaftor seul, il n'existe pas d'effet inducteur enzymatique et l'efficacité des différentes

contraceptions hormonales (CEP ou autre) n'est pas modifiée.

Impact potentiel des estrogènes sur la mucoviscidose : certaines études ont suggéré que l'œstradiol et l'œstriol pourraient avoir un effet délétère sur la maladie en favorisant la conversion mucoïde de *Pseudomonas aeruginosa*, en induisant la production d'alginate par *P. aeruginosa*, en augmentant les risques d'exacerbations [33], en modulant de façon délétère la réponse immunitaire locale [34].

Certains auteurs ont suggéré un potentiel effet bénéfique des contraceptions hormonales [33]. En effet, des données du registre irlandais de la mucoviscidose ont montré une tendance à une moindre utilisation de cures d'antibiotiques chez les femmes utilisant des contraceptions hormonales par voie orale, par rapport aux femmes n'en utilisant pas. De plus, une réduction significative du nombre de cures d'antibiotiques a été constatée pendant les périodes où les femmes utilisaient ces contraceptions, en comparaison aux périodes où elles ne les utilisaient pas [33]. Le type précis de contraceptif oral n'était pas recueilli dans cette étude et les profils hormonaux des différents types de contraceptions hormonales sont d'une variété telle que ces résultats doivent être interprétés avec précaution et ne pourraient influencer le choix contraceptif. Une autre étude de cohorte rétrospective n'a pas retrouvé de différence en termes de sévérité de la maladie entre 57 femmes exposées à une contraception orale et 57 femmes non exposées. Une analyse intrapatient (comparant la période d'exposition à la contraception orale à la période de non-utilisation) n'a pas retrouvé de différence sur les paramètres de gravité clinique étudiés [35]. Ainsi, ces données sont insuffisantes pour

recommander l'utilisation de contraception hormonale pour leur effet bénéfique sur la maladie ou pour influencer le choix contraceptif chez les femmes atteintes de mucoviscidose.

Contraception orale microprogestative et implant contraceptif à l'étonogestrel

L'effet contraceptif est obtenu par l'impact du progestatif (pris par voie orale ou diffusé via l'implant sous-cutané, inséré au niveau de la face interne du bras) sur la glaire cervicale et l'endomètre. Le blocage de l'ovulation n'est pas systématique et est plus aléatoire sous cette contraception. L'efficacité contraceptive pour les microprogestatifs par voie orale est similaire à celles des CEP : indice de Pearl évalué à 0,3 % en utilisation parfaite – 8 % en utilisation courante. Pour l'implant contraceptif, l'indice de Pearl est nettement plus faible, de l'ordre de 0,05 % en utilisation parfaite et courante [21].

Les avantages de ces contraceptions sont l'absence d'impact sur les risques thromboemboliques et artériels [25,36–38]. Les inconvénients sont principalement liés à leur tolérance gynécologique parfois mauvaise (troubles du cycle, *spottings*, kystes fonctionnels...).

Spécificités dans le contexte de la mucoviscidose : en cas de traitement correcteur par l'association ivacaftor/lumacaftor, le métabolisme des microprogestatifs et du progestatif délivré par l'implant sous-cutané est également accéléré par la prise d'inducteurs enzymatiques. Plusieurs cas de grossesses non désirées ont été rapportés en cas d'utilisation de ce type de contraception sous inducteurs enzymatiques. Ainsi, l'utilisation de l'association ivacaftor/lumacaftor est une contre-indication aux microprogestatifs et à l'implant contraceptif compte tenu du risque de grossesse non désirée [22,31]. Sous ivacaftor seul, l'efficacité contraceptive des microprogestatifs ou de l'implant n'est pas modifiée.

Macroprogestatifs par voie orale

Les progestatifs à dose antigonadotrope, bien que n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en contraception, sont utilisés couramment en France à visée contraceptive, notamment dans les situations de contre-indication aux EP et de mauvaise tolérance aux microprogestatifs et/ou aux DIU.

Spécificités dans le contexte de mucoviscidose : en cas de traitement correcteur par l'association ivacaftor/lumacaftor, de la même façon que pour les autres contraceptions hormonales, une réduction de leur efficacité contraceptive est à craindre et on ne peut se reposer sur leur utilisation en contraception.

Dispositifs intra-utérins

Il existe deux types de DIU : les DIU au cuivre (non hormonaux) et les DIU au lévonorgestrel (LNG) (progestatif). Ces DIU possèdent tous l'avantage d'une bonne efficacité contraceptive, avec un indice de Pearl à 0,2 pour les DIU au LNG et entre 0,6 et 0,8 pour les DIU au cuivre [21].

Il s'agit d'un mode de contraception utilisable aussi bien chez les femmes multipares que chez les nullipares, des modèles spécifiques limitant les risques d'expulsion permettant leur utilisation chez ces dernières (modèles « short » pour les DIU au cuivre, DIU Jaydess® pour le DIU au LNG). Malgré un risque plus important de douleurs au moment de la

pose, l'acceptabilité et la continuation de ce type de contraception reste très bon, y compris chez les femmes nullipares [39].

L'inconvénient majeur des DIU est le risque d'infection génitale haute, augmenté en particulier dans les semaines suivant l'insertion du DIU [40], en particulier chez les jeunes femmes n'ayant pas de partenaire sexuel fixe. Chez celles-ci, un dépistage d'IST par prélèvement vaginal avec PCR *Chlamydiae* est recommandé avant insertion du DIU [41].

Spécificités dans le contexte de mucoviscidose : en cas de transplantation, l'utilisation d'un DIU est possible, mais le risque d'infection génitale haute dans les semaines suivant l'insertion du DIU doit être pris en compte. Afin de minimiser ces risques, un prélèvement vaginal avec PCR avec recherche de *Chlamydiae* et gonocoque peut être proposé avant insertion d'un DIU chez les femmes transplantées, conformément aux recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) qui préconisent, en présence de facteurs de risque infectieux, des tests diagnostiques portant sur *Chlamydiae trachomatis* et *Neisseria gonorrhoea* [42]. Il existe des cas rapportés d'échec contraceptif chez des femmes transplantées rénales porteuses de DIU au cuivre [43], possiblement lié à la modification de la réponse leucocytaire sous immunosuppresseur. Ainsi, chez les femmes transplantées, un DIU au LNG pourrait être préféré afin d'assurer une meilleure efficacité contraceptive.

En cas de traitement correcteur par l'association ivacaftor/lumacaftor, l'efficacité du DIU au cuivre n'est pas impactée par ce traitement.

De façon générale, l'efficacité du DIU au LNG ne semble pas être modifiée par les inducteurs enzymatiques puisque son action est principalement locale et non soumise au passage hépatique. Le taux d'échec a été calculé à environ 1,1 pour 100 femmes-années (IC95 % : 0,03–6,25) pour le DIU contenant 52 mg de LNG (Mirena®) [44]. Ainsi, s'il existe une augmentation du risque de grossesse, elle est considérée comme minimale et acceptable [22,44]. L'influence des inducteurs sur l'efficacité du DIU contenant 13,5 mg de LNG (Jaydess®) n'est pas connue, mais il est considéré, dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce dispositif, que cette influence ne devrait pas avoir d'impact majeur étant donné, ici aussi, le mécanisme d'action essentiellement local du système [45]. Néanmoins, par analogie avec les autres contraceptions hormonales, le laboratoire VERTEX déconseille l'utilisation du DIU au LNG en cas de traitement correcteur par l'association ivacaftor/lumacaftor [31].

Contraception tubaire définitive

Deux méthodes de contraception tubaires définitives existent à ce jour : dispositif intratubaire ESSURE® et ligature tubaire ou salpingectomie par coelioscopie. Il s'agit dans les deux cas de méthodes de contraception irréversibles, relativement peu utilisées en France en comparaison avec d'autres pays développés (utilisées par 4 % des femmes françaises) [8]. Cette option contraceptive doit être discutée lorsqu'il n'y a plus de projet de grossesse ou lorsque le contexte médical rend un projet de grossesse inenvisageable [19].

Il n'existe pas d'âge minimal pour la réaliser. Néanmoins, le facteur de risque principal de regret de cette technique étant le jeune âge, elle ne doit être réalisée que très prudemment chez les femmes très jeunes [46,47]. Ainsi, le

caractère irréversible de cette contraception doit être bien compris et le choix ne sera fait qu'après consentement éclairé et prise de décision partagée. La loi impose un délai de réflexion de 4 mois [48].

Spécificités dans le contexte de la mucoviscidose : chez les femmes sous immunosuppresseurs, un échec ou un certain délai dans l'efficacité de la méthode de stérilisation tubaire par voie hystéroscopique (ESSURE) peuvent être observés du fait d'un retard de cicatrisation (Instruction for use BAYER ESSURE). Néanmoins, plusieurs cas d'utilisation ont été rapportés avec succès chez des femmes transplantées [49]. Il est recommandé dans ce cas de vérifier l'imperméabilité tubaire 3 mois après leur insertion par une hystérogographie [50].

Contraception d'urgence

Bien qu'il ne s'agisse pas d'une méthode contraceptive en soi, elle peut être utilisée en particulier en cas d'accident avec une méthode barrière. Trois méthodes existent : la pose d'un DIU au cuivre, un macroprogestatif [lévonorgestrel 1,5 mg, à utiliser idéalement dans les premières 72 h [51] ou un modulateur sélectif du récepteur de la progestérone (acétate d'ulipristal, efficace jusqu'à 120 h) [52].

Particularités dans le contexte de mucoviscidose : en cas de traitement correcteur par l'association ivacaftor/lumacaftor, l'efficacité des contraceptions d'urgence hormonales (qu'il s'agisse de LNG ou d'acétate d'ulipristal) est susceptible d'être diminuée et les patientes doivent en être informées [22]. L'alternative de la pose d'un DIU au cuivre en urgence doit donc être envisagée. Certains proposent de doubler la posologie de LNG en contraception d'urgence en cas de prise d'inducteur enzymatique [53], sans que cela ait été évalué.

- La mise en place d'une contraception efficace est nécessaire chez toutes les femmes ayant une activité sexuelle.
- Chez les femmes transplantées, une attention particulière doit être portée au risque d'infection génitale haute dans les semaines suivant l'insertion d'un dispositif intra-utérin.
- Chez les femmes transplantées, un risque d'échec contraceptif a été décrit sous DIU au cuivre.
- Chez les femmes sous traitement correcteur par l'association ivacaftor/lumacaftor, l'utilisation de contraceptions hormonales est déconseillée, du fait de l'effet inducteur enzymatique, rendant leur efficacité incertaine. En cas de traitement par ivacaftor seul, l'efficacité des différentes contraceptions hormonales n'est pas modifiée.
- Une contraception tubaire définitive peut être discutée chez les femmes n'ayant pas ou plus de projet ultérieur de grossesse.

Dépistage et prévention du cancer du col de l'utérus

En France, le nombre de nouveaux cas de cancer du col de l'utérus en 2012 était de 3028, avec risque cumulé de cancer du col à 74 ans, pour une femme née dans les années 1960, de 0,72 % [54]. Cette même année, le nombre de femmes décédées d'un cancer du col de l'utérus en France était de 1102 [54]. Le cancer du col reste au deuxième rang des cancers chez la femme dans le monde en termes d'incidence et au premier rang en termes de mortalité, principalement dans les pays en voie de développement. Toutefois, dans les pays industrialisés, on observe une baisse régulière de l'incidence et de la mortalité de ce cancer depuis plus de 50 ans. Le cancer du col utérin est largement dominé par deux types histologiques, le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome.

Le principal facteur de risque de développement de lésions cervicales est l'infection à *Papillomavirus* humain (HPV) transmise par voie sexuelle. Plusieurs étapes sont nécessaires au développement d'une dysplasie épithéliale ou d'un cancer cervical et toutes les femmes présentant une infection à HPV ne développeront pas de lésion cervicale. L'infection chronique conduit à la transformation néoplasique des cellules. Les lésions néoplasiques peuvent parfois évoluer vers un cancer in situ puis un cancer invasif au cours du temps. À chaque stade évolutif, précédant le stade de cancer invasif, la régression des lésions est possible [55]. Les HPV les plus fréquemment en cause sont l'HPV16 et l'HPV18. Une persistance de l'HPV au-delà de 12 mois permettrait d'identifier les femmes à risque de développer une lésion cervicale de haut grade [56].

Prévention en population générale

Les vaccins s'inscrivent dans une démarche de prévention primaire (ils visent à éviter l'infection et donc l'apparition de lésions précancéreuses et cancéreuses), le dépistage s'inscrivant dans une démarche de prévention secondaire (il permet de détecter les lésions précancéreuses et cancéreuses existantes).

Dépistage

Le dépistage du cancer du col de l'utérus est une démarche de prévention secondaire universellement jugée comme efficace et recommandée dans la plupart des pays développés. Le dépistage du cancer du col de l'utérus repose sur le frottis cervico-utérin (FCU) (conventionnel ou milieu liquide), associé à l'inspection visuelle des organes génitaux externes et à l'examen au spéculum. La répétition des FCU permet de compenser le manque de sensibilité d'un seul FCU (de l'ordre de 60 %) et de rendre ce dépistage efficace, compte tenu de l'histoire naturelle de cette pathologie marquée par une évolution généralement lente. En France, il est recommandé de réaliser un FCU à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans, tous les 3 ans après deux FCU normaux réalisés à 1 an d'intervalle chez les femmes asymptomatiques ayant ou ayant eu une activité sexuelle [57,58]. Si un dépistage organisé national n'a pas à ce jour été mis en place, le dépistage individuel est largement pratiqué en France métropolitaine. Le taux de couverture

global du FCU triennal pour les femmes de 25 à 65 ans a été évalué à 56,6 % entre 2007 et 2009 [57].

Les lésions pré-invasives sont, le plus souvent, asymptomatiques et inapparentes à l'examen au spéculum réalisé à l'œil nu. Le diagnostic repose sur le FCU qui permet d'identifier l'existence de cellules anormales et la colposcopie (combinée au test à l'acide acétique et au test au lugol), permet de repérer la zone de transformation anormale et d'en préciser la topographie [59]. Lorsque la jonction glandulo-malpighienne est visible à la colposcopie, les zones les plus suspectes peuvent être biopsiées. Lorsque la jonction glandulo-malpighienne ou les limites endocervicales supérieures de la lésion ne sont pas visibles à la colposcopie, il est nécessaire d'avoir recours à une biopsie étendue : la conisation. Cette dernière a à la fois une finalité diagnostique et thérapeutique.

La conduite thérapeutique face aux FCU anormaux et aux lésions histologiques du col a fait l'objet de recommandations par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) en 2002 [59], complétées par celles du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) en 2007 [60], et de l'Institut national du cancer (INCa) en 2017 [61].

Vaccination

Concernant la prévention primaire, deux vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains génotypes du *Papillomavirus* humain sont disponibles : un vaccin recombinant quadrivalent (génotypes 6, 11, 16 et 18) et un vaccin recombinant bivalent (génotypes 16 et 18). La vaccination doit être proposée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées [58,62]. La vaccination est d'autant plus efficace que les jeunes filles n'ont pas encore été exposées au risque d'infection par le HPV. Le schéma vaccinal suivant est recommandé : pour le vaccin quadrivalent : deux doses espacées de 6 mois si la vaccination est initiée entre 11 et 13 ans révolus ; trois doses administrées selon un schéma 0, 2 et 6 mois si la vaccination est initiée entre 14 et 19 ans révolus ; pour le vaccin bivalent : deux doses espacées de 6 mois si la vaccination est initiée entre 11 et 14 ans révolus ; trois doses administrées selon un schéma 0, 1 et 6 mois si la vaccination est initiée entre 15 et 19 ans révolus [63]. Le dépistage chez les femmes vaccinées doit être maintenu car la vaccination ne protège pas contre tous les génotypes responsables de cancer du col de l'utérus.

Spécificités dans le contexte de la mucoviscidose

Mucoviscidose et pathologie liée à l'HPV

Une étude préliminaire réalisée au sein du Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) adulte de Lyon a retrouvé dans une cohorte de 47 femmes une prévalence élevée de frottis anormaux : 27,6 % (vs 3,9 % en population générale), y compris chez les femmes non transplantées (25 %). Au total, 21 % des femmes avaient une pathologie génitale (cervicale ou vulvo-vaginale) liée à l'HPV. Une fréquence importante de métrorragies

post-coïtales (30 %) et d'aspect inflammatoire du col (36 %) a été relevée [64].

Le gène *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (*CFTR*) est exprimé au niveau de l'épithélium endocervical [65] et les femmes atteintes de mucoviscidose présentent une glaire cervicale inadéquate [12,66–68]. La zone de jonction pavimento-cylindrique est une zone de fragilité particulière à l'infection à HPV et à la genèse de dysplasie [69]. Des profils particuliers de cytokines ont été identifiés comme associés au risque de dysplasie et d'infection à HPV [70,71]. Ainsi, bien qu'il n'existe à ce jour aucune étude évaluant l'histoire naturelle de l'infection HPV en cas de glaire cervicale inadéquate, l'hypothèse d'une inflammation et/ou d'une interaction inhabituelle avec l'HPV pourrait être évoquée.

Transplantation et pathologie liée à l'HPV

Une certaine proportion des femmes atteintes de mucoviscidose peut relever d'une transplantation. Or, chez les femmes transplantées, une prévalence élevée de portage d'HPV a été décrite. Dans une cohorte de 218 femmes transplantées rénales, la prévalence de l'infection HPV était de 27,1 % (et 17,4 % pour l'HPV « haut risque »), (versus 9–10 % en population générale du même âge). Les infections à plusieurs HPV étaient fréquentes (27,1 % des patientes HPV+) et la répartition des génotypes des HPV retrouvés était différente de celle de la population générale [72]. Une étude comparant 40 femmes transplantées rénales et 80 femmes contrôles a retrouvé une prévalence de HPV « haut risque » de 32,5 % versus 17,5 % chez les contrôles. Les infections à plusieurs génotypes d'HPV étaient plus fréquentes chez les transplantées (38,5 % vs 28,6 %) [73].

Les dysplasies cervicales et cancers semblent également plus fréquents. Une étude transversale réalisée chez 166 femmes ayant eu une transplantation pulmonaire a retrouvé une fréquence de néoplasie intra-épithéliale cervicale de grade 1 (CIN1) et de CIN2/3 pour 1000 femmes dépistées de 42,2 et 30 respectivement (versus 8,3 et 6,2 pour 1000 en population générale) [74]. Le risque de cancer lié à l'HPV chez les transplantées rénales serait multiplié par 14 pour le cancer du col, multiplié par 50 pour le cancer vulvaire et multiplié par 100 pour le cancer du canal anal [75]. Chez les femmes transplantées, un démarrage anticipé du dépistage (avant l'âge de 25 ans) doit être discuté et la fréquence des frottis est annuelle [58]. Un dépistage anticipé doit également être envisagée chez les jeunes femmes candidates à la greffe.

Par ailleurs, des données de la littérature suggèrent une moindre efficacité des vaccins chez les patientes transplantées (avec une réponse immunitaire sub-optimale) [76]. Une vaccination avant transplantation permettrait d'assurer une meilleure prévention. Pour les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination peut être proposée dès l'âge de 9 ans.

Ces données suggèrent donc une fréquence élevée de frottis anormaux et de pathologies cervicales et vulvo-vaginales liées à l'HPV chez les femmes atteintes de mucoviscidose, que celles-ci soient transplantées ou non. Des études prospectives sont nécessaires afin de confirmer ces données.

Tableau 3 Recommandations concernant la prévention et le dépistage du cancer du cancer chez les femmes atteintes de mucoviscidose.

		Femme non transplantée	Femme transplantée
Vaccination HPV		Proposée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans Rattrapage possible entre 15 et 19 ans	Proposée dès l'âge de 9 ans
Dépistage	Suivi clinique gynécologique Frottis	Annuel dès les premiers rapports Tous les 3 ans à partir de l'âge de 25 ans	Annuel dès les premiers rapports Tous les ans Démarrage anticipé du dépistage (avant l'âge de 25 ans) à discuter
HPV : <i>Papillomavirus</i> humain.			

Ainsi, une attention particulière devrait être portée sur la vaccination HPV et le dépistage cervical chez ces jeunes filles et femmes. Un bilan gynécologique systématique devrait être proposé dans le cadre du bilan avant greffe.

En pratique, les recommandations concernant la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus sont résumées dans le [Tableau 3](#).

- Un frottis cervico-vaginal est recommandé à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans, tous les 3 ans après deux frottis normaux réalisés à 1 an d'intervalle chez les femmes ayant ou ayant eu une activité sexuelle.
- Le dépistage par frottis peut être débuté plus tôt chez les femmes transplantées et doit être annuel.
- La vaccination contre l'HPV doit être proposée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées. Elle peut être proposée dès l'âge de 9 ans chez les filles transplantées.
- Un surrisque de dysplasie cervicale est décrit chez les femmes transplantées.

Dépistage du cancer du sein

En population générale, le dépistage recommandé consiste en un examen clinique avec inspection et palpation mammaire annuelle, classiquement dès l'âge de 20 ans. Le dépistage par imagerie est recommandé, dans le cadre du dépistage organisé, à partir de l'âge de 50 ans et jusqu'à 74 ans, avec la résiliation tous les 2 ans d'une mammographie bilatérale éventuellement complétée d'une échographie mammaire. Cette surveillance est renforcée ou peut démarrer plus précocement en cas de facteurs de risques particuliers (antécédents familiaux significatifs, antécédent d'irradiation thoracique, antécédent de

lésion mammaire « frontière » ou à risque) [77]. En cas d'antécédents familiaux du sein et de l'ovaire, selon le nombre et l'âge des cancers, une surveillance spécifique pourra être proposée, après évaluation oncogénétique [77].

Dans le contexte de la mucoviscidose, il n'existe pas d'argument pour proposer une surveillance mammaire spécifique. En effet, si un surrisque global de cancer a été décrit chez les patients atteints de mucoviscidose [78], ce surrisque semble concerner principalement les cancers œsogastro-intestinaux, cancer du testicule et les hémopathies. Il n'a pas été décrit de surrisque de cancer du sein, à la fois chez les patients transplantés et les non-transplantés [78,79]. Un surrisque de cancer de façon globale est également décrit chez les patients transplantés en général (hors mucoviscidose) [80], mais il n'a pas été retrouvé de surrisque de cancer du sein.

Ainsi, le dépistage du cancer du sein chez les femmes atteintes de mucoviscidose doit être le même que celui en vigueur chez les femmes de la population générale.

Autres spécificités du suivi gynécologique

Risque d'incontinence urinaire

Les efforts de toux répétés entraînent une hyperpression abdominale avec un retentissement sur le plancher pelvien pouvant être responsable à long terme d'une incontinence urinaire d'effort. Une fréquence importante d'incontinence urinaire d'effort, de degré variable a été décrite chez les femmes atteintes de mucoviscidose, avec une prévalence pouvant aller jusqu'à 70 % [81], et pouvant survenir dès l'adolescence [82]. Elle doit être recherchée à l'interrogatoire, car rarement rapportée spontanément [29]. Une prise en charge adaptée par rééducation périnéale peut avoir une bonne efficacité sur ces troubles [83].

Mycoses à répétition

L'utilisation répétée d'antibiotiques peut être responsable de mycoses vulvo-vaginales à répétition, dont la

fréquence peut être aggravée en cas de diabète ou d'immunosuppression [84]. Elles doivent être recherchées et idéalement prévenues par antifongique local (ovule et crème) au moment des cures d'antibiotiques. L'utilisation de probiotiques peut également être envisagée en complément des antifongiques.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Points essentiels

- Chez les femmes transplantées, une attention particulière doit être portée au risque d'infection génitale haute dans les semaines suivant l'insertion d'un dispositif intra-utérin. Un risque d'échec contraceptif a été décrit sous DIU au cuivre ; les DIU au lévonorgestrel doivent être préférés.
- Chez les femmes sous traitement correcteur, l'utilisation de contraceptions hormonales est déconseillée.
- Une contraception tubaire définitive peut être discutée chez les femmes n'ayant pas ou plus de projet ultérieur de grossesse.
- Un frottis cervico-vaginal est recommandé à partir de 25 ans et jusqu'à 65 ans, tous les 3 ans.
- Le dépistage par frottis peut être débuté plus tôt chez les femmes transplantées et doit être annuel.
- La vaccination contre l'HPV doit être proposée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, avec un rattrapage possible chez celles âgées de 15 à 19 ans. Elle peut être proposée dès l'âge de 9 ans chez les filles transplantées.
- Un surrisque de dysplasie cervicale est décrit chez les femmes transplantées.
- Les problèmes d'incontinence urinaire d'effort, de mycoses à répétition doivent être recherchés et pris en charge.

Références

- [1] Cystic Fibrosis French Registry. Registre français de la Mucoviscidose – Bilan des données 2015; 2016.
- [2] Rousset-Jablonski C, Reynaud Q, Perceval M, et al. Contraceptive practices and cervical screening in women with cystic fibrosis. *Hum Reprod* 2015;30:2547–51.
- [3] Kazmerski TM, Borrero S, Tuchman LK, et al. Provider and patient attitudes regarding sexual health in young women with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2016;137 [pii: e20154452].
- [4] Kazmerski TM, Tuchman LK, Borrero S, et al. Cystic fibrosis program directors' attitudes toward sexual and reproductive health in young women with CF. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:22–7.
- [5] Fair A, Griffiths K, Osman LM. Attitudes to fertility issues among adults with cystic fibrosis in Scotland. The Collaborative Group of Scottish Adult CF Centres. *Thorax* 2000;55:672–7.
- [6] Tsang A, Moriarty C, Towns S. Contraception, communication and counselling for sexuality and reproductive health in adolescents and young adults with CF. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:84–9.
- [7] Plant BJ, Goss CH, Tonelli MR, et al. Contraceptive practices in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:412–4.
- [8] Bajos N, Rouzaud-Cornabas M, Panjo H, et al. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? *Popul Soc* 2014;511:1–3.
- [9] Gatiss S, Mansour D, Doe S, et al. Provision of contraception services and advice for women with cystic fibrosis. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35:157–60.
- [10] Sawyer SM, Phelan PD, Bowes G. Reproductive health in young women with cystic fibrosis: knowledge, behavior and attitudes. *J Adolesc Health* 1995;17:46–50.
- [11] Korzeniewska A, Grzelewski T, Jerzyńska J, et al. Sexual and reproductive health knowledge in cystic fibrosis female patients and their parents. *J Sex Med* 2009;6:770–6.
- [12] Oppenheimer EA, Case AL, Esterly JR, et al. Cervical mucus in cystic fibrosis: a possible cause of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:673–4.
- [13] Galli-Tsinopoulou A, Moudiou T, Mamopoulos A, et al. Multifollicular ovaries in female adolescents with cystic fibrosis. *Fertil Steril* 2006;85:1484–7.
- [14] Chen H, Guo JH, Lu YC, et al. Impaired CFTR-dependent amplification of FSH-stimulated estrogen production in cystic fibrosis and PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:923–32.
- [15] Schram CA, Stephenson AL, Hannam TG, et al. Cystic fibrosis and ovarian reserve: a cross-sectional study examining serum anti-mullerian hormone in young women. *J Cyst Fibros* 2015;14:398–402.
- [16] Lakasing L, Khamashta M. Contraceptive practices in women with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome: what advice should we be giving? *J Fam Plann Reprod Health Care* 2001;27:7–12.
- [17] Schwarz EB, Manzi S. Risk of unintended pregnancy among women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2008;59:863–6.
- [18] Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. *J Cyst Fibros* 2006;5:171–5.
- [19] Vos R, Ruttens D, Verleden SE, et al. Pregnancy after heart and lung transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2014;28:1146–62.
- [20] International Medical Advisory Panel (IMAP). IMAP statement on the management of HIV infection within sexual and reproductive health services. *IPPF Bull Med* 2005;39:1–6.
- [21] Trussell J. Contraceptive efficacy. *Contracept. Technol.* 9th edition. New York: Argent Media; 2007.
- [22] World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive use. WHO Libr. Cat. Publ. Data. 4th edition, Geneva, Switzerland; 2015.
- [23] Minnis AM, Padian NS. Effectiveness of female controlled barrier methods in preventing sexually transmitted infections and HIV: current evidence and future research directions. *Sex Transm Infect* 2005;81:193–200.
- [24] Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5298.
- [25] Lidegaard O, Løkkegaard E, Jensen A, et al. Thrombotic stroke and myocardial infarction with hormonal contraception. *N Engl J Med* 2012;366:2257–66.
- [26] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713–27.
- [27] Gourdy P, Bachelot A, Catteau-Jonard S, et al. Hormonal contraception in women at risk of vascular and metabolic

- disorders: guidelines of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol* 2012;73:469–87.
- [28] Deerojanawong J, Sawyer SM, Fink AM, et al. Totally implantable venous access devices in children with cystic fibrosis: incidence and type of complications. *Thorax* 1998;53:285–9.
- [29] Frayman KB, Sawyer SM. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis: a life-course perspective. *Lancet Respir Med* 2015;3:70–86.
- [30] Krajewski CM, Geetha D, Gomez-Lobo V. Contraceptive options for women with a history of solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;95:1183–6.
- [31] Orkambi™ (lumacaftor/ivacaftor) Summary of Product Characteristics, Vertex Pharmaceuticals (Europe) Incorporated. n.d.
- [32] Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002;16:263–72.
- [33] Chotirmall SH, Smith SG, Gunaratnam C, et al. Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2012;366:1978–86.
- [34] Wang Y, Cela E, Gagnon S, et al. Estrogen aggravates inflammation in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in cystic fibrosis mice. *Respir Res* 2010;11:166.
- [35] Kernan NG, Alton EFWF, Cullinan P, et al. Oral contraceptives do not appear to affect cystic fibrosis disease severity. *Eur Respir J* 2013;41:67–73.
- [36] Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, et al. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001–9. *BMJ* 2011;343:d6423.
- [37] Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of acute myocardial infarction: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1169–74.
- [38] Chakhtoura Z, Canonico M, Gompel A, et al. Progestogen-only contraceptives and the risk of stroke: a meta-analysis. *Stroke* 2009;40:1059–62.
- [39] Hardeman J, Weiss BD. Intrauterine devices: an update. *Am Fam Physician* 2014;89:445–50.
- [40] Martínez F, López-Arregui E. Infection risk and intrauterine devices. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;88:246–50.
- [41] Mohllajee AP, Curtis KM, Peterson HB. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review. *Contraception* 2006;73:145–53.
- [42] Haute Autorité de santé. Conduite pratique de la contraception chez l'homme et chez la femme. Rapport d'élaboration HAS; 2013.
- [43] Zerner J, Doil KL, Drewry J, et al. Intrauterine contraceptive device failures in renal transplant patients. *J Reprod Med* 1981;26:99–102.
- [44] Bounds W, Guillebaud J. Observational series on women using the contraceptive Mirena concurrently with anti-epileptic and other enzyme-inducing drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2002;28:78–80.
- [45] Haute Autorité de Santé (HAS). JAYDESS 13,5 mg – Commission de la transparence – Avis 2013.
- [46] Wilcox LS, Chu SY, Eaker ED, et al. Risk factors for regret after tubal sterilization: 5 years of follow-up in a prospective study. *Fertil Steril* 1991;55:927–33.
- [47] Hillis SD, Marchbanks PA, Tylor LR, et al. Poststerilization regret: findings from the United States Collaborative Review of Sterilization. *Obstet Gynecol* 1999;93:889–95.
- [48] Loi n° 2001-588 du 4 juillet 2001 relative à l'interruption volontaire de grossesse et à la contraception 2001.
- [49] Ladanyi C, Field C, Tocce K. Hysteroscopic sterilization in immunocompromised patients who have intrauterine devices in place: two case reports. *J Med Case Rep* 2015;9:239.
- [50] Bayer Pharma AG. ESSURE – permanent birth control – Instructions for use; 2002.
- [51] Cheng L, Che Y, Gülmezoglu AM. Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD001324.
- [52] Glasier AF, Cameron ST, Fine PM, et al. Ulipristal acetate versus levonorgestrel for emergency contraception: a randomised non-inferiority trial and meta-analysis. *Lancet* 2010;375:555–62.
- [53] Marsh M, Kumar U. Practical recommendations for contraception; Educ. Kit Epilepsies Vol. 4 Epilepsy Women. Oxford: Medicinal; 2008. p. 96–104.
- [54] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: solid tumors. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2014;62:95–108.
- [55] Dargent D. Cancer of the uterine cervix. Epidemiology, pathologic anatomy, diagnostic evolution, principles of treatment, staging. *Rev Prat* 1999;49:1923–33.
- [56] Rositch AF, Koshiol J, Hudgens MG, et al. Patterns of persistent genital human papillomavirus infection among women worldwide: a literature review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2013;133:1271–85.
- [57] Haute Autorité de santé (HAS). État des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France; 2010.
- [58] Haute Autorité de santé (HAS). Référentiel de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus; 2013.
- [59] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal. Actualisation. Recommandations pour la pratique clinique; 2002.
- [60] Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF). Prévention du cancer du col de l'utérus. Recommandations pour la pratique clinique; 2007.
- [61] Institut National du Cancer (INCa). Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale; 2017.
- [62] Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales; 2015.
- [63] Haut Conseil de la Santé publique. Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2013 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique; 2013.
- [64] Rousset-Jablonski C, Reynaud Q, Nove-Josserand R, et al. High proportion of abnormal pap smear tests and cervical dysplasia in women with cystic fibrosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;221:40–5.
- [65] Tizzano EF, Silver MM, Chitayat D, et al. Differential cellular expression of cystic fibrosis transmembrane regulator in human reproductive tissues. Clues for the infertility in patients with cystic fibrosis. *Am J Pathol* 1994;144:906–14.
- [66] Kopito LE, Kosasky HJ, Shwachman H. Water and electrolytes in cervical mucus from patients with cystic fibrosis. *Fertil Steril* 1973;24:512–6.
- [67] Hayslip CC, Hao E, Usala SJ. The cystic fibrosis transmembrane regulator gene is expressed in the human endocervix throughout the menstrual cycle. *Fertil Steril* 1997;67:636–40.
- [68] Schoyer KD, Gilbert F, Rosenwaks Z. Infertility and abnormal cervical mucus in two sisters who are compound heterozygotes for the cystic fibrosis (CF) DeltaF508 and R117H/7T mutations. *Fertil Steril* 2008;90:1201e19–22.
- [69] Yang EJ, Quick MC, Hanamornroongruang S, et al. Microanatomy of the cervical and anorectal squamocolumnar junctions: a proposed model for anatomical differences in HPV-related cancer risk. *Mod Pathol* 2015;28:994–1000.
- [70] Iwata T, Fujii T, Morii K, et al. Cytokine profile in cervical mucosa of Japanese patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Oncol* 2015;20:126–33.
- [71] Telesheva LF, Dolgushina VF, Abramovskikh OS, et al. Cytokine status of cervical mucus in women with transitory and persistent course of papillomavirus infection. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2012;118–21.

- [72] Meeuwis K, Hilbrands P, IntHout LB, et al. HPV infection in female renal transplant recipients: an observational, self-sampling based, cohort study. *Am J Transplant* 2015;15:723–33.
- [73] Aggarwal R, Suri V, Awasthi S, et al. Prevalence and genotypes of HPV in female renal transplant recipients in North India. *Int J Gynecol Pathol* 2014;33:537–42.
- [74] Malouf MA, Hopkins PM, Singleton L, et al. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. *J Heart Lung Transplant* 2004;23:894–7.
- [75] Hinten F, Meeuwis K, van Rossum P, et al. HPV-related (pre)malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:161–80.
- [76] Kumar D, Unger ER, Panicker G, et al. Immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus vaccine in organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2013;13:2411–7.
- [77] Haute Autorité de santé. Dépistage du cancer du sein en France : identification des femmes à haut risque et modalités de dépistage. *Recommandations de Santé Publique ; HAS*; 2014.
- [78] Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, et al. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:122–9.
- [79] Fink AK, Yanik EL, Marshall BC, et al. Cancer risk among lung transplant recipients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017;16:91–7.
- [80] Magruder JT, Crawford TC, Grimm JC, et al. Risk factors for de novo malignancy following lung transplantation. *Am J Transplant* 2017;17:227–38.
- [81] Orr A, McVean RJ, Webb AK, et al. Questionnaire survey of urinary incontinence in women with cystic fibrosis. *BMJ* 2001;322:1521.
- [82] Nixon GM, Glazner JA, Martin JM, et al. Urinary incontinence in female adolescents with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002;110:e22.
- [83] McVean RJ, Orr A, Webb AK, et al. Treatment of urinary incontinence in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003;2:171–6.
- [84] Sawyer SM, Bowes G, Phelan PD. Vulvovaginal candidiasis in young women with cystic fibrosis. *BMJ* 1994;308:1609.