

Maladies chroniques et suivi gynécologique de l'adolescente : l'exemple de la mucoviscidose

Chronic disease and gynecology. Example of cystic fibrosis

Audrey Cartault¹
Anna Tournier¹
Perrine Ernoult¹
Sabrina Da Costa²
Catherine Pienkowski¹

¹ Hôpital des Enfants, Unité d'Endocrinologie et Gynécologie Médicale, Centre de Référence des Pathologies Gynécologiques Rares, 330 avenue de Grande Bretagne, TSA 70034, 31059 Toulouse Cedex 9, France <cartault.a@chu-toulouse.fr>

² Hôpital Necker-Enfants Malades, Service d'endocrinologie, gynécologie et diabétologie pédiatrique, Centre de référence des pathologies gynécologiques rares, 149, rue de Sèvres, 75743 Paris Cedex 15, France

Résumé. Toutes les maladies chroniques peuvent interférer avec le développement pubertaire des adolescentes. Ces maladies vont retentir sur l'axe gonadotrope, le développement pubertaire et la mise en place des premiers cycles des jeunes filles.

Le choix d'une contraception devra prendre en compte la maladie chronique. Selon les traitements spécifiques de la pathologie sous-jacente, le choix d'un moyen de contraception devra tenir compte des contre-indications et des interactions médicamenteuses. Pour certaines maladies chroniques se posera également la question de la fertilité.

La prise en charge des jeunes filles porteuses de mucoviscidose a été optimisée depuis de nombreuses années et l'espérance de vie a nettement augmenté.

Leur indice de masse corporelle est maintenant normalisé ; c'est le reflet de la normalité de leur état nutritionnel. L'âge de la ménarche est normal. Les jeunes filles atteintes de mucoviscidose comme celles atteintes d'une autre maladie chronique sont souvent des jeunes filles fragiles et la prise en charge gynécologique doit tenir compte de l'évolutivité de la maladie, de l'implication des différents traitements, et des demandes de la patiente.

La fertilité des femmes atteintes de mucoviscidose est peu altérée. Comme toutes les adolescentes présentant une pathologie chronique elles nécessitent ainsi la mise en place d'une contraception adaptée et efficace pour éviter une grossesse non programmée. Toutes les méthodes de contraception peuvent être envisagées. Le préservatif est toujours recommandé et doit être associé à toute contraception hormonale chez l'adolescente. Il est important de leur rappeler le rôle protecteur des préservatifs contre toutes les infections sexuellement transmissibles et l'importance de la vaccination anti-HPV.

Il est nécessaire d'intégrer le suivi gynécologique lors du suivi de la maladie chronique et d'impliquer des gynécologues référents ayant une expertise dans ce domaine.

Mots clés : mucoviscidose, puberté, ménarche, contraception

Abstract. All chronic diseases can interfere with gonadotropic regulation, pubertal development and menstrual cycle.

The choice of contraception will depend on the chronic disease, specific treatments of each pathology, drug against indications and drug interactions. For specific chronic diseases question of fertility will also arise.

Management of young girls with cystic fibrosis has been well optimized yet and life expectancy has increased significantly. Their body mass index is now normalized with the normality of nutritional status. Age at onset of menarche is comparable to that of the general population. Young girls with cystic fibrosis, such as those with another chronic disease, are often vulnerable girls, and gynecological care must be consider in the disease evolution. Fertility of women with cystic fibrosis is few altered.

As all teenagers with a chronic pathology they require an appropriate and effective contraception to prevent an unplanned pregnancy. All types of contraception can be discussed. The condom is always recommended and should be associated with hormonal contraception in the teenage girl. It's important to remind adolescents the protective role of condoms against all sexually transmitted infections and the importance of HPV vaccination.

It's necessary to incorporate gynecological follow up during overall care of chronic disease and to involve referential gynecologists.

Key words: cystic fibrosis, puberty, menarchy, contraception

mtp

Tirés à part : A. Cartault

Introduction

Toutes les maladies chroniques peuvent potentiellement interférer avec le développement pubertaire des adolescentes. Pour certaines maladies chroniques se posera également la question du retentissement sur la fertilité. Par ailleurs, selon les traitements spécifiques de la pathologie sous-jacente, le choix d'un moyen de contraception sera primordial et devra tenir compte des contre-indications et des interactions médicamenteuses. Les adolescentes présentant une pathologie chronique nécessitent ainsi la mise en place d'un suivi gynécologique adapté.

Selon les étapes de la vie gynécologique de l'adolescente

Puberté

Dans la population générale, la puberté des jeunes filles démarre le plus souvent entre l'âge de 10 et 13 ans et l'âge moyen de survenue des règles est de 12,8 ans avec des extrêmes de 10,5 à 14,5 ans [1]. Chez la majorité des jeunes filles atteintes d'une maladie chronique, la puberté survient spontanément. Un bon contrôle de la maladie et un état nutritionnel satisfaisant semblent cependant nécessaires, sans quoi la puberté peut démarrer tardivement, évoluer lentement, voire s'arrêter. Le retard pubertaire est défini par l'absence de développement mammaire au-delà de 13 ans et par l'absence de règles au-delà de 16 ans. Devant ces constatations, il est important à l'interrogatoire de faire le point sur l'histoire de la maladie chronique, les traitements et l'état nutritionnel.

La majorité des retards pubertaires dans le cadre d'une maladie chronique avec retentissement sur la fonction d'un organe ou sur l'état nutritionnel, s'explique par un hypogonadisme hypogonadotrope d'origine fonctionnelle. Certaines maladies, métaboliques notamment, sont quant à elle associées à un risque d'insuffisance ovarienne prématurée (IOP) avec un hypogonadisme hypergonadotrope. L'IOP peut aussi être secondaire à certains traitements (chimiothérapie ou irradiation gonadique) et peut donc être anticipée (tableau 1).

L'examen clinique avec la réalisation de la courbe de croissance staturo-pondérale et la détermination du stade de tanner, est indispensable. On complétera avec la réalisation d'un bilan hormonal (avec dosage de la FSH, LH, Estradiol ± AMH), une échographie pelvienne (pour décrire les organes génitaux internes et évaluer leur imprégnation hormonale) et un âge osseux.

En cas de retard pubertaire avéré, et idéalement quand la maladie chronique est équilibrée, un traitement doit être proposé : la puberté doit être induite avec initialement de faibles doses d'oestrogènes qui seront progressive-

Tableau 1. Classification des agents cytotoxiques selon le risque d'atteinte gonadique.

| Risque élevé | Risque intermédiaire | Risque faible |
|---------------------|----------------------|--------------------|
| – Cyclophosphamide | – Adriamycine | – Méthotrexate |
| – Busulfan | – Cisplatine | – Bléomycine |
| – Melphalan | – Carboplatine | – 5-Fluoro-uracile |
| – Chlorambucil | | – Vincristine |
| – Ifosfamide | | |
| – Thiotépa | | |
| – Moutardes azotées | | |

ment augmentées pour permettre un bon développement mammaire et favoriser la croissance dans certains cas. Un progestatif sera introduit 10 jours par mois en fin d'induction pour permettre les menstruations.

L'intérêt du traitement hormonal substitutif est certes, d'induire la puberté, mais aussi d'assurer une croissance pubertaire, une bonne minéralisation osseuse et d'éviter les complications cardiovasculaires induites par la carence estrogénique [2, 3].

Mise en place des cycles

La maturation de l'axe hypothalamo-hypophysogonadique s'installe progressivement au cours des deux à trois premières années de règles, ce qui explique la fréquence des troubles du cycle (irrégularités, ménorragies, dysménorrhées) lors des premières règles chez les adolescentes en population générale [4]. La principale cause de ces troubles des règles est un dysfonctionnement gonadique avec une dysovulation fréquente.

Chez des jeunes filles atteintes de maladie chronique, peuvent s'ajouter d'éventuelles décompensations de leur maladie et les effets secondaires de leurs traitements. La prise en charge de ces troubles des règles devra donc tenir compte de la maladie sous-jacente, des contre-indications et des interactions médicamenteuses éventuelles.

La vaccination anti-HPV

La vaccination anti-HPV est fortement conseillée pour ces adolescentes suivies pour une pathologie chronique, et ce d'autant plus lorsqu'elles ont un traitement immunosuppresseur. En effet, l'immunodépression est associée à un risque plus élevé de développer une infection persistante à HPV mais aussi d'évolution néoplasique [5].

Il n'existe aucune contre-indication à la vaccination anti-HPV en dehors d'une hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin.

La contraception

La prescription d'une contraception n'est jamais anodine et doit tenir compte de la maladie elle-même et des

potentielles interactions médicamenteuses. Le choix d'une contraception est individuel et la jeune fille doit avoir un rôle actif dans la décision de sa contraception pour en favoriser l'observance. Dans certains cas, il est important de rappeler aux jeunes filles l'importance d'une contraception efficace et les risques d'une grossesse inopinée. Si la grossesse n'est pas toujours contre-indiquée, elle doit cependant systématiquement être programmée : le médecin spécialiste référent doit donner son accord et ajuster les traitements pour limiter la tératogénicité ; un suivi rapproché avec l'obstétricien et le médecin référent doit être organisé.

En France, il existe un certain nombre de moyens de contraception :

Les contraceptions œstroprogestatives

Quelle que soit leur forme, orale, patch ou anneau, elles contiennent pour la grande majorité de l'éthinylestradiol et un progestatif de synthèse. Ils sont tous associés à un risque thromboembolique artériel et veineux [6] et sont donc contre-indiqués chez les jeunes filles atteintes d'une maladie augmentant déjà ce risque (cardiopathie, maladie rénale...).

Les contraceptions progestatives

Les pilules microprogestatives et implants trouvent largement leur place en cas de contre-indication aux œstroprogestatifs. L'implant qui est une contraception de longue durée, facilite l'observance des adolescentes. Cependant, les troubles du cycle à type de saignements intercurrents sont très fréquents et sont le motif principal d'arrêt de ces contraceptions [7].

Les macroprogestatifs n'ont pas l'AMM à visée contraceptive mais prescrits à dose antigonadotrope, ils bloquent l'ovulation. L'absence d'effet métabolique associé à un meilleur contrôle du cycle menstruel, en font une contraception de premier choix chez les adolescentes avec contre-indication aux œstroprogestatifs.

Pour toutes ces contraceptions « hormonales », en plus des contre-indications pouvant être liées à la maladie sous-jacente, il faut avoir une attention toute particulière au risque d'interaction médicamenteuse. L'exemple le plus fréquent est celui des jeunes filles traitées par antiépileptiques dont certains sont inducteurs enzymatiques et donc susceptibles de diminuer l'effet contraceptif (tableau 2). À l'inverse, la contraception œstroprogestative est susceptible de réduire l'activité antiépileptique de la lamotrigine ou d'augmenter la concentration de certains immunosuppresseurs (tacrolimus ou sirolimus par exemple).

En cas de maladie avec malabsorption, il existe un risque de moindre efficacité d'une contraception orale. Il faut donc privilégier les autres voies d'administration ou envisager un dispositif intra-utérin.

Tableau 2. Les principaux traitements inducteurs enzymatiques.

Antiépileptiques :

- Barbituriques (Gardéнал)
- Phénytoïnes (Dihydan, Prodilantin)
- Carbamazépine (Tégretol)
- Felbamate (Taloxa)
- Topiramate (Epitomax)
- Rufinamide (Inovelon)
- Oxcarbazépine (Trileptal)
- Primidone (Mysoline)

Antidépresseur :

- Millepertuis

Antibiotique :

- Rifampicine (Rifadine)

Antirétroviraux :

- Éfavirenz (Sustiva)
- Ritonavir (Norvir)
- Nevirapine (Viramune)
- Lopinavir (Kaletra)
- Etravirine (Intelence)

Psychostimulant :

- Modafinil (Modiodal)

Les dispositifs intra-utérins (DIU)

Il existe deux types de DIU : le DIU au cuivre et le DIU au lévonorgestrel. Il est important de rappeler que la nulliparité n'est pas une contre-indication à la pose d'un DIU et l'existence de DIU de petite taille permet de proposer ce type de contraception aux adolescentes.

Ces moyens de contraceptions n'ont aucune contre-indication métabolique et peuvent donc être proposés en cas de contre-indication aux œstroprogestatifs et de désir d'une contraception de longue durée.

Pour les patientes sous immunosuppresseurs, il existe cependant un risque « théorique » infectieux (pour les deux types de DIU) et de baisse d'efficacité (essentiellement pour le DIU au cuivre).

Pour les patientes sous anticoagulant ou atteinte d'une maladie hématologique à risque hémorragique, la prescription d'un DIU au cuivre est discutable car ils peuvent être responsables de ménorragies [8]. Dans ce cas, la prescription d'un DIU au Lévonorgestrel, dont l'utilisation est associée à une diminution des saignements, est une alternative intéressante.

Les jeunes filles doivent être informées de l'existence d'une contraception d'urgence et qu'il n'existe aucune contre-indication à son utilisation.

Le préservatif est le seul moyen de contraception qui protège aussi des infections sexuellement transmissibles et doit donc être associé à l'utilisation des contraceptions précédemment décrites.

Tableau 3. Données de la littérature sur l'âge à la ménarche chez les patientes atteintes de mucoviscidose.

| Références | Nombre de patientes incluses dans l'étude | Âge à la ménarche chez les patientes mucoviscidose | Âge à la ménarche chez les témoins |
|---------------------|---|--|------------------------------------|
| 1976 Stern | 45 patientes | 14.2 ans | 12.9 ans |
| 1976 Mitchell-Higgs | 20 patientes | 14.4 ans (Âge moyen) | 12.9 ans |
| 1980 Moshang | 63 patientes | 14.5 ± 1.6 ans (Âge moyen) | 12.9 ans ± 1.2 |
| 1997 Johannesson | 17 patientes | 14.9 ± 1.4 ans (Âge moyen) | 13 ans ± 1.0 |
| 1998 Johannesson | 10 patientes | 14.5 ans (13-17) (Âge médian) | 12 ans (11-14) |
| 2005 Stallings | 16 patientes | 13.9 ± 1.9 ans (Âge moyen) | 12.8 ans |
| 2010 Umlawska | 20 patientes | 14.7 ± 1.2 ans (Âge moyen) | 12.9 ± 1.2 ans |

Fertilité

Certaines pathologies chroniques présentent un risque d'altération de la fertilité : soit directement lié à la maladie sous-jacente (galactosémie par exemple), soit en rapport avec les traitements prescrits (radio-chimiothérapie). Il faudra évaluer le retentissement de la maladie et des différentes thérapeutiques sur la fertilité et l'expliquer à l'adolescente et sa famille. Une préservation de la fertilité doit être envisagée et proposée à la jeune fille et sa famille. Il existe différentes techniques selon l'âge, le contexte et la pathologie : la cryoconservation de tissu ovarien est la méthode de choix chez les filles pré-pubères. La vitrification ovocytaire n'est possible que chez les jeunes filles pubères après stimulation ovarienne.

Exemple de la mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie héréditaire à transmission autosomique récessive dont l'incidence est de 1 sur 4 500 naissances en France. Identifié depuis 1989, le gène responsable de la maladie code pour la protéine CFTR impliquée dans la régulation du transport des ions chlore au niveau de la membrane cellulaire [9]. Grâce à l'amélioration de la prise en charge précoce, l'espérance de vie actuelle dépasse les 50 ans. Les questions concernant les adolescentes et les jeunes adultes émergent notamment en ce qui concerne la croissance, la puberté et la fertilité.

Déroulement de la puberté

Les études anciennes réalisées concernant l'âge à la ménarche des jeunes filles atteintes de mucoviscidose,

retrouvaient toutes un retard pubertaire (tableau 3). Dans ces études, l'âge de la ménarche était corrélé à la sévérité de la maladie, mais également à l'IMC. Plus les patientes étaient maigres et plus la maladie était sévère, plus l'âge à la ménarche était retardé. La dénutrition était alors désignée comme le principal facteur expliquant le retard pubertaire [10-12]. Avec l'amélioration de la prise en charge, leur statut nutritionnel s'est considérablement amélioré [13].

Concernant le lien éventuel entre la fonction respiratoire et la puberté retardée, les données de la littérature sont discordantes. Dans l'étude de Stallings *et al.*, les filles avec une fonction respiratoire très diminuée avaient une puberté plus retardée [14] alors que dans l'étude d'Umlawska *et al.*, les filles réglées présentaient une meilleure fonction respiratoire que celles du même âge non réglées (évaluée par le VEMS (volume expiré maximal seconde)) [15].

Quant à Johannesson *et al.*, ils n'ont pas mis en évidence de lien entre la sévérité de la maladie et la puberté retardée mais l'étude était menée sur un très faible effectif [16]. Ils ont, en revanche, noté que les jeunes filles avec une intolérance au glucose (hyperglycémie provoquée orale pathologique sans diabète) avaient une puberté plus retardée, suggérant un rôle de l'insulinorésistance dans ce retard pubertaire. Il a d'ailleurs déjà été décrit que l'insulinorésistance altère la sécrétion pulsatile de GnRH, diminue la SHBG (*Sex Hormone-Binding Globulin*), et favorise les dysfonctionnements ovariens [17].

Le statut génétique pourrait avoir un impact sur l'âge de survenue de la ménarche. Deux études ont effectivement rapporté une puberté plus tardive chez les patientes

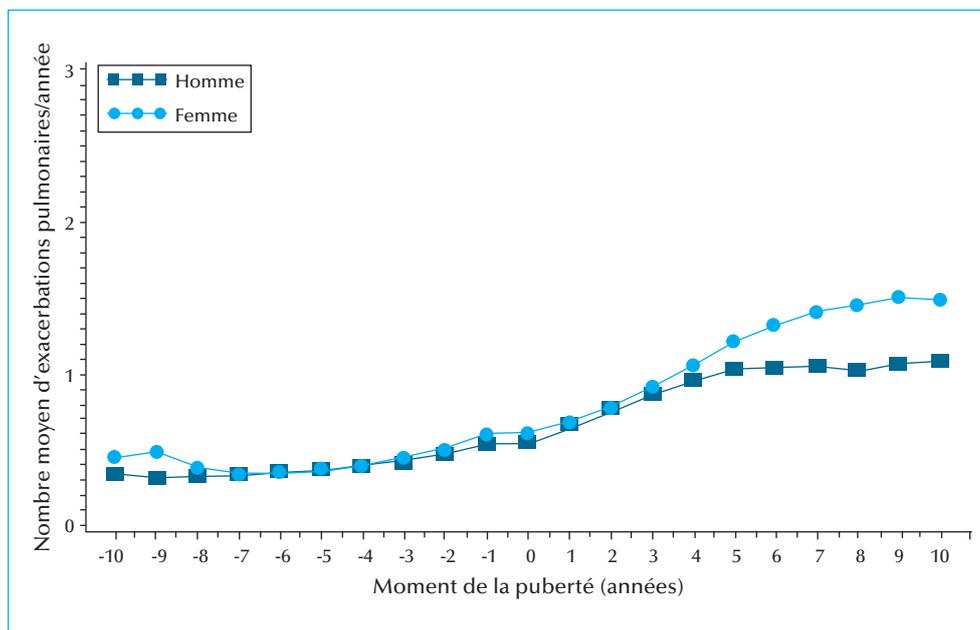


Figure 1. Taux d'exacerbations pulmonaires avant et après la puberté selon le genre, d'après Sutton *et al.* [21]. T0 = début de la puberté.

homozygotes pour la mutation $\Delta F508$ comparativement au groupe mutées $\Delta F508$ hétérozygotes et au groupe autres types de mutations [15, 16].

Déroulement des cycles menstruels : régularité des cycles et dysménorrhées

Peu d'études s'intéressent au profil des cycles menstruels des femmes atteintes de mucoviscidose. Le gène CFTR impliqué dans la mucoviscidose code pour un canal chloré exprimé dans une grande variété de cellules épithéliales, notamment au niveau de l'hypothalamus et du tractus génital féminin (ovaires, utérus, trompes) [18].

Une étude suédoise ancienne a retrouvé des cycles perturbés chez 50 % des femmes atteintes de mucoviscidose [19]. Dans notre étude dirigée par le CHU de Toulouse (2013-2015) en cours de publication, la majorité des filles atteintes de mucoviscidose, réglées et sans contraception ont décrit des cycles réguliers et 31,5 % des filles ont décrit des dysménorrhées, ce qui est similaire à la population générale. Si les dysménorrhées durent et résistent aux antalgiques classiques, il faudra rechercher une cause organique comme pour les autres femmes.

L'étude ancienne de Stead *et al.* [20] a montré un lien entre l'IMC, le pourcentage de masse grasse, les paramètres respiratoires (VEMS et CV) et la régularité des cycles menstruels : plus l'état nutritionnel et la fonction respiratoire se dégradent, plus les cycles sont irréguliers et apparaît ensuite une aménorrhée. L'amélioration de la

prise en charge aboutissant à un meilleur statut nutritionnel et respiratoire chez les jeunes femmes, les données récentes sont plutôt en faveur de cycles réguliers dans la majorité des cas. Les troubles du cycle voire l'aménorrhée pouvant apparaître lors des périodes d'aggravation sévère de la maladie.

Influence des hormones stéroïdiennes sur la mucoviscidose

Dans l'expérience des cliniciens, il n'est pas rare que les femmes atteintes de mucoviscidose décrivent une aggravation des symptômes respiratoires pendant leurs règles. Par ailleurs, il est reconnu que la dégradation de la fonction pulmonaire chez les femmes atteintes de mucoviscidose est plus rapide que chez les hommes du même âge, avec un taux d'exacerbations pulmonaires après la puberté plus élevé chez les filles que chez les garçons [21]. La probabilité d'une modulation de la fonction pulmonaire par les hormones stéroïdes a donc été évoquée (*figure 1*) [16]. Sur le plan physiopathologique, le travail de Chotirmall [22] démontre que les estrogènes sont promoteurs de la conversion de *Pseudomonas Aeruginosa* du phénotype non-mucoïde en mucoïde *in vitro*. *In vivo*, les *P aeruginosa* mucoïdes (pathogènes) sont plus souvent isolés en phase folliculaire chez les femmes atteintes de mucoviscidose et les exacerbations pulmonaires en contexte infectieux sont également plus fréquentes pendant la phase du cycle où les taux d'estrogènes sont les plus élevés.

La prévention des IST et la contraception

Comme pour toute jeune adolescente il est important de rappeler le rôle protecteur des préservatifs contre toutes les infections sexuellement transmissibles. Les filles porteuses d'une mucoviscidose ne sont pas plus à risque d'infection mais certaines maladies infectieuses sont asymptomatiques et peuvent évoluer à bas bruit.

L'Organisation Mondiale de la Santé n'a pas émis de recommandations spécifiques pour la contraception dans le cadre de la mucoviscidose. Toutes les méthodes de contraception peuvent être envisagées.

Les deux revues de la littérature sont en faveur d'une sécurité d'emploi de la contraception chez les femmes atteintes de mucoviscidose [23, 24]. Il n'existe pas de recommandations pour la prescription de contraception chez les patientes atteintes de mucoviscidose, et ainsi en dehors de contre-indications classiques, la plupart des jeunes femmes utilisent une contraception oestroprogestative. La mucoviscidose étant une maladie qui touche plusieurs organes, la prescription de la contraception doit être prudente et individualisée. Il faut tenir compte des interactions médicamenteuses. Les nouvelles molécules Ivacaftor/Lumacaftor peuvent avoir une interaction avec les contraceptions orales car certaines sont des inducteurs enzymatiques [24, 25].

Suivi gynécologique des jeunes femmes atteintes de mucoviscidose

Les premières consultations de gynécologie sont des moments privilégiés d'information et de questions réponses à l'adolescente vue seule. On informe l'adolescente sur la vaccination anti-papillomavirus, sur les éléments fondamentaux de la protection sexuelle, l'emploi des préservatifs, la gestion des oublis de pilule, le recours aux pilules d'urgence.

L'étude française récente de Rousset-Jablonski *et al.* menée chez 155 femmes atteintes de mucoviscidose a mis en évidence un suivi gynécologique insuffisant. Le taux de femmes atteintes par la mucoviscidose, sexuellement actives, sans désir de grossesse et n'utilisant pas de contraception était plus élevé que dans la population générale [26]. Afin d'éviter des grossesses non planifiées, une information appropriée doit permettre d'introduire une contraception sûre et efficace chez ces patientes. Il est également important de promouvoir la vaccination contre les papillomavirus chez ces jeunes filles puisque le taux de vaccination reste faible et insuffisant.

Données sur la fertilité

L'espérance de vie et la qualité de vie s'améliorent et la question de la fertilité des patients doit être évoquée précocement. L'infertilité touche 98 % des hommes atteints de mucoviscidose. La fertilité des femmes atteintes de

Points à retenir

- Suivi gynécologique spécialisé à promouvoir dans le suivi des maladies chroniques.
- Mucoviscidose : Indice de masse corporelle normalisé, reflet de l'état nutritionnel, amélioration de l'espérance de vie.
- Mucoviscidose : âge de ménarche normal, troubles du cycle menstruel à dépister et à traiter.
- Nécessité d'une contraception adaptée et efficace pour éviter une grossesse non programmée dans le cadre d'une maladie chronique.

mucoviscidose est nettement moins altéré d'où la nécessité d'une contraception en l'absence de désir de grossesse et en cas de contre-indication médicale à une grossesse. La littérature est pauvre quant à la fertilité des femmes atteintes de mucoviscidose. Des hypothèses physiopathologiques ont été émises sur des modifications des fluides de l'appareil génital féminin (modification de la glaire cervicale utérine, des fluides tubaires) et du fonctionnement ovarien dans la mucoviscidose.

Conclusion

La prise en charge des jeunes filles porteuses de mucoviscidose a été optimisée depuis de nombreuses années grâce à l'intervention d'experts dans les Centres Régionaux. La population pédiatrique devient progressivement une population de jeunes adultes où viennent s'ajouter les difficultés de l'adolescente et la mise en place de la sexualité. Les jeunes filles atteintes de mucoviscidose comme celles atteintes d'une autre maladie chronique sont souvent des jeunes filles fragiles et la prise en charge gynécologique doit tenir compte de l'évolutivité de la maladie, de l'implication des différents traitements, et des demandes de la patiente. De nombreuses maladies chroniques vont retentir sur l'axe gonadotrope, le développement pubertaire et la mise en place des premiers cycles des jeunes filles. Le choix d'une contraception devra se faire en prenant en compte la maladie et les interactions médicamenteuses. Pour cela il est nécessaire d'intégrer cet aspect gynécologique lors du suivi de la maladie chronique et d'impliquer des gynécologues référents ayant une expertise dans ce domaine.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

1. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. Age at onset of menarche: Results from the French Health Beha-

- viour in School-aged Children study. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2010 ; 38(6) : 385-7.
2. Uygur D, Sengül O, Bayar D, Erdiñç S, Batiolu S, Mollamahmutoglu L. Bone loss in young women with premature ovarian failure. *Arch Gynecol Obstet* 2005 ; 273(1) : 17-9.
 3. Roeters Van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2016 ; 23(2) : 178-86.
 4. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 ; 85(3) : 1021-5.
 5. Johnson JC, Burnett AF, Willet GD, Young MA, Donigr J. High frequency of latent and clinical human papillomavirus cervical infections in immunocompromised human immunodeficiency virus-infected women. *Obstet Gynecol* 1992 ; 79(3) : 321-7.
 6. Plu-Bureau G, Maitrot-Mantelet L, Hugon-Rodin J, Canonico M. Hormonal contraceptives and venous thromboembolism : an epidemiological update. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 27(1) : 25-34.
 7. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon) : results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009 ; 91(5) : 1646-53.
 8. Berenson AB, Tan A, Hirth JM, Wilkinson GS. Complications and continuation of intrauterine device use among commercially insured teenagers. *Obstet Gynecol* 2013 ; 121(5) : 951-8.
 9. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* 1989 ; 245(4922) : 1073-80.
 10. Stern RC, Boat TF, Doershuk CF, Tucker AS, Primiano FP, Matthews LW. Course of cystic fibrosis in 95 patients. *J Pediatr* 1976 ; 89(3) : 406-11.
 11. Mitchell-Heggs P, Mearns M, Batten JC. Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Q J Med* 1976 ; 45(179) : 479-504.
 12. Moshang T, Holsclaw DS. Menarchal determinants in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980 ; 134(12) : 1139-42.
 13. Bournez M, Bellis G, Huet F. Growth during puberty in cystic fibrosis : a retrospective evaluation of a French cohort. *Arch Dis Child* 2012 ; 97(8) : 714-20.
 14. Stallings VA, Tomezsko JL, Schall JI, et al. Adolescent development and energy expenditure in females with cystic fibrosis. *Clin Nutr Edinb Scotl* 2005 ; 24(5) : 737-45.
 15. Umlawska W, Sands D, Zielińska A. Age of menarche in girls with cystic fibrosis. *Folia Histochem Cytobiol Pol Acad Sci Pol Histochem Cytochem Soc* 2010 ; 48(2) : 185-90.
 16. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed Puberty in Girls With Cystic Fibrosis Despite Good Clinical Status. *Pediatrics* 1997 ; 99(1) : 29-34.
 17. Bouzas IC, da S, Cader SA, Leão L, Kuschnir MC, Braga C. Menstrual cycle alterations during adolescence : early expression of metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014 ; 27(6) : 335-41.
 18. Tizzano EF, Silver MM, Chitayat D, Benichou JC, Buchwald M. Differential cellular expression of cystic fibrosis transmembrane regulator in human reproductive tissues. Clues for the infertility in patients with cystic fibrosis. *Am J Pathol* 1994 ; 144(5) : 906-14.
 19. Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, Hjelte L, Gottlieb C. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. *Hum Reprod Oxf Engl* 1998 ; 13(8) : 2092-7.
 20. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC, Adams J, Jacobs HS. Amenorrhoea in cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1987 ; 26(2) : 187-95.
 21. Sutton S, Rosenbluth D, Raghavan D, Zheng J, Jain R. Effects of puberty on cystic fibrosis related pulmonary exacerbations in women versus men. *Pediatr Pulmonol* 2014 ; 49(1) : 28-35.
 22. 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(21) : 1978-86.
 23. Roe AH, Traxler S, Schreiber CA. Contraception in women with cystic fibrosis: A systematic review of the literature. *Contraception* 2016 ; 93(1) : 3-10.
 24. Whiteman MK, Oduyebo T, Zapata LB, Walker S, Curtis KM. Contraceptive safety among women with cystic fibrosis : a systematic review. *Contraception* 2016 ; 94(6) : 621-9.
 25. Kernan NG, Alton EFWF, Cullinan P, Griesenbach U, Bilton D. Oral contraceptives do not appear to affect cystic fibrosis disease severity. *Eur Respir J* 2013 ; 41(1) : 67-73.
 26. Rousset Jablonski C, Reynaud Q, Perceval M, et al. Contraceptive practices and cervical screening in women with cystic fibrosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2015 ; 30(11) : 2547-51.