



HAL
open science

Santé de la femme et pathologie chronique : identification de comorbidités et facteurs de risque ; impact d'une prise en charge gynécologique spécifique : exemple de la mucoviscidose

Christine Jablonski

► To cite this version:

Christine Jablonski. Santé de la femme et pathologie chronique : identification de comorbidités et facteurs de risque ; impact d'une prise en charge gynécologique spécifique : exemple de la mucoviscidose. Santé. Université de Lyon, 2020. Français. ⟨NNT : 2020LYSE1019⟩. ⟨tel-02927780⟩

HAL Id: tel-02927780

<https://theses.hal.science/tel-02927780v1>

Submitted on 2 Sep 2020

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.



HAL Authorization

NNT:2020LYSE1019



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de
l'Université Claude Bernard Lyon 1

Ecole Doctorale N° ED 205
Interdisciplinaire Sciences-Santé (EDISS)

Laboratoire HESPER EA7425 (Health Services and Performance Research)

Soutenue publiquement le 23/01/2020, par :

Christine ROUSSET-JABLONSKI

SANTE DE LA FEMME ET PATHOLOGIE CHRONIQUE. IDENTIFICATION DE COMORBIDITES ET FACTEURS DE RISQUE ; IMPACT D'UNE PRISE EN CHARGE GYNECOLOGIQUE SPECIFIQUE EXEMPLE DE LA MUCOVISCIDOSE

Directrice de thèse : Mme la Professeure Isabelle Durieu,

Co-directrice de thèse : Mme la Professeure Isabelle Ray-Coquard,

Devant le jury composé de :

Mr le Professeur Pierre-Régis Burgel, Université Paris Descartes, Rapporteur

Mr le Professeur Xavier Carcopino, Université Aix-Marseille, Rapporteur

Mr le Professeur Jean-Yves-Blay, Université Claude Bernard Lyon 1

Mr le Professeur François Golfier, Université Claude Bernard Lyon 1

Mme la Professeure Anne Gompel, Université Paris Descartes

Mme la Professeure Geneviève Plu-Bureau, Université Paris Descartes

Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	
Directeur Général des Services	M. Damien VERHAEGHE

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon-Est – Claude Bernard	Doyen : M. Gilles RODE
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud Charles. Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
UFR d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Directrice : Mme Christine VINCIGUERRA
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation	Directeur : M. Xavier PERROT
Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

UFR Biosciences	Directrice : Mme Kathrin GIESELER
Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
UFR - Faculté des Sciences	Administrateur provisoire : M. Bruno ANDRIOLETTI
UFR (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Ecole Polytechnique Universitaire Lyon 1	Directeur : Emmanuel PERRIN
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Institut de Science Financière et d'Assurances	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
ESPE	Administrateur Provisoire : M. Pierre CHAREYRON

Remerciements

A Madame la Professeure Isabelle Durieu, pour m'avoir guidée dans ce travail de thèse, et pour avoir ouvert la voie de cette thématique originale au sein du CRCM, dont j'admire la qualité organisationnelle centrée sur le soin. Votre soutien constant et toujours bienveillant, vos précieux conseils, et votre disponibilité m'ont beaucoup apporté tout au long de ce travail.

A Madame la Professeure Isabelle Ray-Coquard, pour avoir co-encadré ce travail. Ta rapidité d'analyse, tes suggestions toujours pertinentes, ton enthousiasme, et tes nombreux encouragements m'ont été d'une grande aide.

A Madame la Professeure Anne Gompel, pour avoir été mon guide sur la voie de la gynécologie médicale. Votre dynamisme inépuisable, votre excellence et votre conception transversale de la médecine seront toujours pour moi un exemple à suivre.

A Madame la Professeure Geneviève Plu-Bureau, pour avoir accepté de participer à mon jury. Ta gentillesse, ton dévouement aux patientes, associés à tes qualités de rigueur épidémiologique sont un cocktail unique. J'ai toujours beaucoup de plaisir à travailler avec toi.

A Monsieur le Professeur François Golfier, pour votre accueil à mon arrivée à Lyon, et pour votre soutien constant ; pour avoir intégré de façon collaborative la gynécologie médicale au sein de votre équipe, au service d'une vision multidisciplinaire de la prise en charge des femmes; avec mon profond respect pour votre engagement auprès des patientes.

A Monsieur le Professeur Jean-Yves Blay, pour votre confiance et votre aide, qui m'ont permis de développer avec autonomie l'activité de gynécologie médicale en oncologie ; avec mon admiration pour votre vision avant-gardiste de la médecine et l'excellence de votre activité de clinicien-chercheur.

A Monsieur le Professeur Pierre-Régis Burgel, qui m'avez fait l'honneur d'être rapporteur, avec mes remerciements pour les axes d'amélioration proposés, et avec mon respect pour l'excellence que vous avez atteint dans le domaine de la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose.

A Monsieur le Professeur Xavier Carcopino, qui m'avez fait l'honneur d'être rapporteur, avec mes remerciements pour les mises en perspective apportées ; et avec mon admiration pour votre engagement sur le plan national et votre excellence en pathologie cervicale.

A toute l'équipe de chirurgie séno-gynécologique du centre Léon Bérard, à tous mes collègues et amis du centre Léon Bérard : ces années ont été riches en belles rencontres et amitiés. C'est un grand plaisir pour moi de travailler à vos côtés chaque jour.

A toute l'équipe de médecine interne et du CRCM du Centre Hospitalier Lyon Sud, à toute l'équipe de gynécologie du Centre Hospitalier Lyon Sud, et en particulier à la très sympathique équipe des consultations du mercredi.

Aux infirmières du CRCM, pour votre aide toujours efficace et enthousiaste dans ce travail de recherche, et votre dévouement auprès de chaque patiente.

A Marie Perceval, pour ta bonne humeur, ton efficacité et ton aide tout au long de ce travail de thèse.

A l'équipe du pôle IMER, et en particulier Angélique, pour nos échanges constructifs et votre aide dans ce travail de thèse.

A Sophie, pour ton aide gastronomique et ta bonne humeur à toute épreuve.

A Justine, Cécile et Séverine, pour votre aide efficace dans cette dernière ligne droite.

A toutes les internes (et maintenant aussi anciennes internes !) de gynécologie médicale de Lyon : quelle fraîcheur ! Compagnonner avec vous est toujours un plaisir.

A mes anciens collègues et amis de l'Hôtel Dieu, Cochin Port-Royal et de l'institut Curie, si chers à mon souvenir.

A ma sœur, Sophie, à mes parents, à Yoly, à mes beaux-parents, avec toute mon affection.

A Pascal, Clémence et Jean, mes rayons de soleil.

RESUME

L'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose s'est améliorée grâce à différents types d'interventions thérapeutiques et organisationnelles. En conséquence, des problématiques et questions nouvelles émergent, comme celles de la prise en charge gynécologique et de la santé sexuelle des femmes adultes atteintes de mucoviscidose.

L'objectif de ce travail de thèse a été d'évaluer la prise en charge gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose, de décrire leurs comorbidités gynécologiques, et de proposer des pistes d'amélioration de prise en charge et de prévention.

Une première étude descriptive, réalisée au sein du CRCM de Lyon, a mis en évidence une prise en charge gynécologique insuffisante (proportion et fréquence des femmes suivies, couverture contraceptive et dépistage cervical). L'impact d'une offre de consultation gynécologique sur le site du CRCM a ensuite été évalué deux ans après sa mise en place, avec une amélioration significative de la prise en charge (selon les trois mêmes indicateurs).

Des comorbidités gynécologiques particulières à la mucoviscidose ont été mises en évidence, notamment une fréquence élevée de pathologie cervicale liée au papillomavirus (HPV) (chez les femmes transplantées, et les femmes non transplantées). Une étude prospective a ensuite été menée afin de mieux comprendre le lien physiopathologique entre mucoviscidose et pathologie cervicale, en explorant l'histoire naturelle de l'infection à HPV dans cette population spécifique. Le lien épidémiologique entre mucoviscidose et pathologie cervicale est également en cours d'évaluation par le biais d'une étude à l'échelle nationale de croisement de données du Système National des Données de Santé et du Registre français de la mucoviscidose.

Enfin, le recours à la vaccination HPV, méthode de prévention efficace, a été évalué chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose dans le cadre d'une étude multicentrique. Une couverture vaccinale insuffisante et les freins à cette vaccination ont été identifiés.

Une sensibilisation des soignants et des femmes sur l'intérêt d'une prise en charge gynécologique régulière et adaptée au contexte particulier de la mucoviscidose devrait permettre une amélioration des pratiques.

Mots clés : mucoviscidose, gynécologie, dépistage, contraception, papillomavirus, HPV, vaccination

SUMMARY

Women health and chronic disease. Identification of comorbidities and risk factors.

Impact of a specific gynaecologic management: example in cystic fibrosis.

Life expectancy of patients with cystic fibrosis (CF) improved through different types of therapeutic and organizational interventions. As a result, new issues are emerging, such as gynaecological management and sexual health in adult women with CF.

The main objective of this work was to evaluate the gynaecological management of women with CF, to describe their gynaecological comorbidities, and to propose means to improve their management and prevention.

A first descriptive study conducted in Lyon CF centre found an insufficient gynaecological management (follow-up frequency and regularity, contraceptive coverage and cervical screening). The impact of a gynaecological consultation offer in the CF centre was then assessed two years after its implementation, with a significant improvement in gynaecological management (according to the same three indicators).

Gynaecological comorbidities specific to CF were described, including a high frequency of cervical disease due to papillomavirus (HPV) infection (in transplanted, and non-transplanted women). A prospective study was then conducted to better understand the pathophysiological link between CF and cervical disease, exploring the natural history of HPV infection in this specific population. The epidemiological link between CF and cervical disease is also being evaluated through a national-wide study based on French national health insurance data and the French CF Registry.

Finally, HPV vaccination practices were evaluated in young girls with CF, through a multicentric study. An insufficient HPV vaccination rate and barriers to this vaccination were described.

Sensitization of health care providers and of women on the importance of a regular and specific gynaecological management, tailored to the particular context of CF should lead to improved practices.

Key words: cystic fibrosis, gynaecology, screening, contraception, papillomavirus, HPV, vaccination

Table des matières

I. INTRODUCTION GENERALE	9
II. SUIVI GYNECOLOGIQUE DES FEMMES ATTEINTES DE MUCOVISCIDOSE.....	13
A. Maladie chronique et santé de la femme : revue de la littérature et état des lieux	14
1. Participation aux dépistages de cancers du sein et du col de l'utérus.....	14
2. Planification familiale et couverture contraceptive	15
3. Comment expliquer le défaut de dépistage et de prise en charge gynécologique des femmes atteintes de maladie chronique ?.....	18
4. Modalités du dépistage du cancer du col de l'utérus jusqu'en 2018.....	19
B. Epidémiologie descriptive du suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose : étude transversale réalisée au sein de la cohorte des femmes suivies au CRCM adulte de Lyon....	23
1. Rationnel et objectifs de l'étude	23
2. Justification des choix méthodologiques	23
3. Publication.....	24
C. Impact d'une offre de consultation gynécologique systématique au sein du CRCM adulte de Lyon : étude IMPACTGYNMUC	30
1. Rationnel	30
2. Justification des choix méthodologiques	30
3. Données règlementaires	31
4. Publication.....	31
D. Modèle d'intervention proposé et autres stratégies d'amélioration de la prise en charge gynécologique	38
1. Principales barrières à l'intégration de la prise en charge gynécologique et à la santé reproductive chez les jeunes femmes atteintes de mucoviscidose	38
2. Pistes d'amélioration.....	39
E. Conclusion et perspectives.....	43
III. COMORBIDITES GYNECOLOGIQUES, PATHOLOGIE CERVICALE ET MUCOVISCIDOSE	44
A. Pathologie cervicale et mucoviscidose : étude rétrospective.....	45
1. Rationnel	45
2. Justification des choix méthodologiques	45
3. Publication.....	45
4. Discussion des résultats	52
B. Etude de cohorte prospective évaluant la prévalence et la persistance de l'infection à Human Papilloma Virus (HPV) chez des femmes adultes atteintes de mucoviscidose : étude MUCOHPV ..	53

1. Rationnel	53
2. Hypothèses de la recherche et justification des choix méthodologiques.....	54
3. Collaborations pour la réalisation de ce projet.....	62
4. Données règlementaires et financement.....	62
5. Avancées de l'étude et planification dans le temps.....	63
6. Résultats préliminaires (prévalence des infections à HPV et des frottis anormaux à l'inclusion) : <i>article en cours de rédaction</i>	64
7. Discussion des résultats préliminaires (résultats à l'inclusion)	73
C. Perspectives : Risques de cancers chez les patients atteints de mucoviscidose- Données du SNDS et du registre français de la mucoviscidose.....	77
1. Rationnel	77
2. Etapes expérimentales et méthodes utilisées.....	78
3. Collaborations pour la réalisation de ce projet.....	83
4. Données règlementaires et financement.....	83
5. Avancées de l'étude et planification dans le temps.....	84
D. Autres comorbidités gynécologiques	85
IV. PREVENTION DE LA PATHOLOGIE CERVICALE : VACCINATION	89
A. Enquête multicentrique sur la Vaccination HPV chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose et suivies dans un CRDM pédiatrique ou mixte : étude Vaccin-HPVMUC2	90
1. Rationnel	90
2. Enquête préliminaire en région Auvergne Rhône-Alpes.....	92
3. Hypothèses de la recherche et justification des choix méthodologiques.....	93
4. Données règlementaires et financement.....	95
5. Article soumis	95
V. CONCLUSION et PERSPECTIVES	115
VI. REFERENCES	119
ANNEXES :	129
Annexe 1 : Sensibilité analytique de la méthode CLART Human Papillomavirus2 – Genomica	
Annexe 2 : Liste des actes et remboursements relevés dans le cadre de l'étude de croisement des données du SNIIRAM et du Registre de la Mucoviscidose	
Annexe 3 : Poster présenté à l'European Cystic Fibrosis Society 2018 : Vaccin-HPV-MUC1	
Annexe 4 : Article didactique : Suivi et prise en charge gynécologique chez les femmes atteintes de mucoviscidose	
Annexe 5 : Support en e-learning eduMuco	
Annexe 6 : Liste des publications	

INTRODUCTION GENERALE

I. Introduction générale

La mucoviscidose est une maladie autosomique récessive liée à une mutation du gène dit CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Ce gène code pour une protéine dite CFTR, dont l'une des fonctions essentielles est une fonction de canal ionique transmembranaire, assurant les échanges d'eau, de sel et de chlore à travers la membrane cellulaire. La physiopathologie de la maladie explique les principales manifestations cliniques de la maladie qui concernent l'ensemble des voies aériennes, les canaux pancréatiques, le tube digestif, les voies biliaires, le tractus génital, les glandes sudoripares. La gravité de la maladie reste essentiellement liée à l'atteinte respiratoire qui a bénéficié des progrès de l'antibiothérapie et de la transplantation pulmonaire.

En France, la généralisation du dépistage néo-natal (réalisé au 3^e jour de vie) date de 2002. Celui-ci a permis une évaluation plus précise de l'incidence de la maladie à la naissance, estimée en moyenne sur les dernières années à 1/4900 naissances. En France, le nombre de patients atteints de mucoviscidose est estimé à 7 000, dont 48% sont de sexe féminin¹. Ainsi, dans le registre français, 3321 femmes atteintes de mucoviscidose sont actuellement recensées en France, avec un âge moyen de 22,4 ans.

Lors de la description anatomo-clinique de la mucoviscidose par Dorothy Andersen en 1938², les jeunes patients mourraient généralement au cours de la première année de vie. L'espérance de vie en 1965 était de moins de 5 ans. Depuis, l'espérance de vie des patients n'a cessé d'augmenter, estimée à environ 50 ans aujourd'hui dans la plupart des pays occidentaux^{1,3,4}. Ainsi, le nombre des patients inclus dans les registres a augmenté, et le nombre de patients adultes dépassent aujourd'hui le nombre d'enfants dans beaucoup d'entre eux, dont le registre français¹. Cette augmentation du nombre de patients adultes va se poursuivre sur la décennie à venir⁵. L'amélioration de l'espérance de vie a été attribuée à différents type d'intervention à la fois thérapeutiques et organisationnelles⁶⁻⁸. A partir de 2001, l'organisation des soins s'est modifiée, avec la labellisation des centres de ressources et de compétences sur tout le territoire (Circulaire DHOS/O/DGS/SD5/2001 N°502 du 22 octobre 2001 relative à l'organisation des soins pour la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose)⁹. Si le nombre de décès à l'âge pédiatrique est aujourd'hui faible, l'âge médian au décès reste de 28 ans ; 15% ont moins de 20 ans^{1,5}. Environ 12% des patients du registre sont porteurs d'un transplant¹; il s'agit très majoritairement de patients adultes (âge moyen 35,1 ans).

Ainsi, la mucoviscidose aujourd'hui est confrontée à de très profonds changements épidémiologiques et cliniques. L'allongement de l'espérance de vie est aussi associé à la survenue fréquente de comorbidités comme le diabète. En conséquence de cet allongement de l'espérance de vie, des problématiques et questions nouvelles émergent, comme celles de la prise en charge gynécologique et de la santé sexuelle des femmes adultes atteintes de mucoviscidose.

La prise en charge gynécologique de femmes suivies pour maladie chronique est régulièrement décrite comme étant insuffisante. Ainsi, le suivi gynécologique, la participation aux dépistages mammaire et cervical^{10,11}, la couverture contraceptive¹²⁻¹⁷, la prise en charge de la santé sexuelle ont été décrits comme étant insuffisant chez les femmes atteintes de maladies chroniques. Peu de maladies chroniques ont fait l'objet de recommandations spécifiques de prise en charge gynécologiques. Pourtant, une interdépendance entre maladie chronique et santé de la femme peut exister : d'une part, certaines maladies chroniques sont susceptibles d'être responsables de comorbidités gynécologiques spécifiques liées à la physiopathologie de la maladie ou aux traitements utilisés, et peuvent nécessiter une prise en charge particulières^{18,19} ; d'autre part, la prise en charge gynécologique (contraception, aide médicale à la procréation, traitement hormonal de la ménopause...) peut influencer certaines maladies chroniques²⁰⁻²².

L'objectif de ce travail de thèse a été d'évaluer les particularités de la santé de la femme dans le contexte de la mucoviscidose, et de proposer des stratégies d'amélioration de prise en charge.

Dans la partie concernant le suivi gynécologique, le dépistage cervical et la couverture contraceptive chez les femmes atteintes de mucoviscidose, après une courte revue de la littérature sur les insuffisances constatées dans le dépistage mammaire et cervical en cas de maladie chronique, nous présenterons les résultats de l'étude transversale ayant initié ce travail de thèse, décrivant une prise en charge gynécologique insuffisante chez les femmes adultes atteintes de mucoviscidose suivies au CRCM de Lyon (sur 3 indicateurs). Nous présenterons ensuite les résultats d'une étude évaluant l'impact 3 ans après la mise en place d'une consultation gynécologique sur le site du CRCM, proposée de façon systématique aux femmes adultes suivies au CRCM de Lyon, sur les mêmes indicateurs de santé de la femme (à partir d'une nouvelle enquête transversale réalisée en 2017).

Dans la partie concernant la recherche de comorbidités, pathologie cervicale et mucoviscidose, nous présenterons les résultats d'une étude rétrospective réalisée chez les

femmes adultes suivies au CRCM de Lyon, et retrouvant une proportion élevée en comparaison aux femmes de la population générale de frottis anormaux, de dysplasies cervicales et de pathologies liées à l'HPV, y compris chez les femmes non transplantées. Nous présenterons ensuite la mise en place et les premiers résultats d'une étude prospective visant à évaluer la prévalence et la persistance de l'infection à HPV chez des femmes adultes atteintes de mucoviscidose. Nous présenterons également la méthodologie d'une étude en cours croisant les données du Registre Français de la Mucoviscidose et des données de l'assurance maladie pour rechercher si un sur-risque de pathologie cervicale est retrouvé à l'échelle nationale. Nous présenterons également les autres comorbidités gynécologiques mises en évidence dans le cadre de l'enquête transversale de 2017.

Dans la partie sur la prévention de la pathologie cervicale et vaccination contre le papillomavirus chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose, nous présenterons les résultats d'une étude transversale évaluant la couverture de la vaccination HPV chez les jeunes filles suivies en CRCM pédiatrique, menée en région Auvergne-Rhône Alpes, ensuite élargie aux CRCM pédiatriques d'Ile de France.

**SUIVI GYNECOLOGIQUE
DES FEMMES ATTEINTES
DE MUCOVISCIDOSE**

II. Suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose

A. Maladie chronique et santé de la femme : revue de la littérature et état des lieux

La prise en charge gynécologique de femmes suivies pour maladie chronique est régulièrement décrite comme étant insuffisante. La périnatalité est un enjeu de santé important et considéré comme prioritaire. La prise en charge obstétricale et péri-natale en cas de comorbidité est, dans l'ensemble, cadrée et organisée conjointement entre les équipes médicales prenant en charge la pathologie chronique d'une part, et les équipes obstétricales d'autre part, en suivant des recommandations établies dans la plupart des pathologies chroniques.

La prise en charge gynécologique des femmes atteintes de maladie chronique, hors contexte périnatal, est plus aléatoire. Peu de maladies chroniques ont fait l'objet de recommandations spécifiques de prise en charge gynécologique. Ainsi, le suivi gynécologique, la participation aux dépistages mammaires et cervical, la couverture contraceptive, la prise en charge de la santé sexuelle ont été décrits comme étant insuffisants chez les femmes atteintes de maladies chroniques.

1. Participation aux dépistages de cancers du sein et du col de l'utérus

Une moindre participation aux dépistages du cancer du sein et du cancer du col a été décrite chez les femmes présentant des comorbidités. Une méta-analyse¹⁰ reprenant les résultats de 22 études (17 pour le cancer du sein et 13 pour le cancer du col) a retrouvé les résultats suivants :

- Pour le dépistage du cancer du sein : parmi les 3 études retenues comme étant à faible risque de biais, les femmes présentant une comorbidité (de divers types : pathologie cardiovasculaire, insuffisance rénale, connectivites, pathologie respiratoire chronique...etc) avaient une probabilité plus faible d'avoir eu un dépistage mammographique, en comparaison avec les femmes ne présentant pas de pathologie (OR = 0,66, IC95% 0,44– 0,88).^{23–25}
- Pour le dépistage du cancer du col : la seule étude retenue comme ayant un faible risque de biais, réalisée chez 22.824 femmes en Ontario, a retrouvé une moindre fréquence de dépistage cervical chez les femmes présentant une comorbidité (notamment pathologie cardiovasculaire, ostéoarticulaire, psychiatrique) (OR = 0,64, IC95% 0,61–0,68).²⁶

Il est à noter que bien que des dépistages organisés de cancer du sein et du col aient été mis en place aux Etats -Unis, le dépistage repose encore majoritairement sur un dépistage individuel (« opportuniste »), et que dans les études réalisées aux Etats-Unis, les femmes ayant des comorbidités avaient tendance à avoir un recours au dépistage mammaire plus fréquent (OR poolé = 1,24, IC95% 0,93–1,56), ce qui n'était pas le cas dans les études hors -Etats Unis (OR poolé = 0,75, IC95% 0,53–0,97).¹⁰

Une étude française transversale,¹¹ issue de l'Enquête Santé et Protection Sociale, menée en 2008 par auto-questionnaire sur un échantillon représentatif de la population française a évalué le lien entre pathologie chronique et participation (rapportée) aux dépistages du cancer du sein (chez 2065 femmes) et du cancer du col de l'utérus (chez 4226 femmes). Les pathologies prises en compte dans le questionnaire étaient les maladies inflammatoires systémiques, cancer, maladie respiratoire chronique, maladie cardiovasculaire, dépression, diabète, dyslipidémie, HTA, obésité, arthrite, dysthyroïdie.

L'obésité, (OR 0,52, IC95% 0,43-0,65]), les pathologies respiratoires chroniques (OR 0,65, IC95% 0,49-0,85) et le diabète (OR 0,49, IC95% 0,33-0,72) étaient associés à une moindre participation au dépistage du cancer du col de l'utérus. Il n'existait pas de différence significative en cas de maladie inflammatoire chronique (OR 0,82, IC95% 0,53-1,29), ou de maladie cardiovasculaire (OR 0,77, IC95% 0,47-1,25). Après ajustement sur les caractéristiques socioéconomiques (niveau d'étude, catégorie professionnelle), la différence n'était plus significative pour les maladies cardiovasculaires et les maladies inflammatoires chroniques.

La participation au dépistage du cancer du sein était plus faible chez les femmes obèses (OR = 0,71, IC95% 0,52–0,96) et chez les femmes diabétiques (OR 0,55, IC95% 0,36–0,83), en particulier pour le dépistage individuel (en opposition au dépistage organisé).

Ainsi, la proportion de femmes régulièrement dépistées pour les cancers du sein et du col de l'utérus semble inférieure chez les femmes atteintes de maladie chronique, en comparaison avec les femmes sans comorbidité.

2. Planification familiale et couverture contraceptive

Une moins bonne couverture contraceptive et une fréquence plus importante de grossesses non désirées ont été décrits dans le contexte de différentes maladies chroniques.

Plusieurs études américaines réalisées à partir de données d'assurances médicales (publiques ou privées), analysant les données de remboursement de soins (consultations de

contraception et de planification familiale, remboursement de contraceptifs, actes de mise en place de contraceptions ou de chirurgie de stérilisation), ont retrouvé à large échelle un moindre recours à la contraception chez les femmes présentant des comorbidités ou une pathologie chronique.

Une étude¹² a été réalisée à partir des données de Medicaid de 14 états (assurance maladie aux Etats Unis proposé aux individus et aux familles à faible revenu et ressource, et assurant en 2016 20% des femmes en âge de procréer). Cette étude a évalué le recours des femmes en âge de procréer (15 à 44 ans) et présentant une pathologie chronique (notamment diabète, épilepsie, HTA, hépatopathie chronique, lupus, transplantation d'organe...), à une consultation pour contraception / planification familiale, et le recours à l'utilisation de contraceptions à haute efficacité contraceptive (définie dans l'étude par implant, DIU ou stérilisation). Deux périodes ont été comparées : avant publication des recommandations du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) sur la contraception des femmes présentant des comorbidités (« US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use »)²⁷, et après (2008 - 2009, n = 442,424 ; 2011-2012, n= 533,619).

Dans l'ensemble, malgré une amélioration de la couverture contraceptive suite à la publication des recommandations du CDC, le recours aux consultations de contraception / planification familiale restait insuffisante (16,7% des femmes pour la période 2008-2009, 17,8% pour la période 2011-2012).¹²

Une autre large étude américaine²⁸ réalisée à partir de données de remboursement d'une assurance privée a évalué de façon plus précise la couverture contraceptive et le type de contraception utilisée. L'étude a été réalisée à partir de 368.448 femmes âgées de 15 à 44 ans, et a repris les données de remboursement de 2010 à 2011. 12% des femmes avaient une maladie chronique (pathologies prises en compte : chirurgie bariatrique, cirrhose, lupus, diabète, épilepsie, VIH, HTA, thrombophilie, infarctus du myocarde, AVC, valvulopathie, hépatocarcinome, cancer de l'endomètre, de l'ovaire, du sein, maladie trophoblastique, tuberculose, drépanocytose, transplantation). L'utilisation d'une contraception réversible (orale, anneau, patch, implant, DIU) ou d'une stérilisation a concerné uniquement 40% des femmes de 15-34 et 32% des 35-44 ans.²⁸

Enfin, une autre étude américaine¹³ réalisée à partir de données de remboursement d'une assurance privée a comparé la proportion de femmes ayant eu une prescription de contraception (défini par le recours à une consultation pour contraception, remboursement de méthodes de contraception, actes de poses de DIU, implants stérilisations) chez les femmes de 21 à 45 ans

présentant une pathologie chronique (parmi HTA, asthme, hypothyroïdie, diabète, obésité, polyarthrite rhumatoïde, MICI, lupus), en comparaison aux femmes sans pathologie. Parmi les 11649 femmes étudiées, 16,0% (n=1,862) avaient au moins une pathologie (HTA (5,5%), asthme (4,6%), hypothyroïdie (3,7%), diabète (3,3%), obésité (2,9%), polyarthrite rhumatoïde (0,6%), MICI (0,4%), lupus (0,2%)). Au cours des 3 années d'étude, 33,5% (n=623) des femmes présentant une maladie chronique avaient reçu une prescription de contraception versus 41,1% (n=4,018) des femmes indemnes de pathologie ($p < 0.001$) (OR ajusté 0,85; IC95% 0,76-0,96; $p = 0,010$).¹³

Ainsi, de façon générale, les femmes atteintes de maladie chronique ou présentant des comorbidités semblent moins recourir aux consultations de contraception / planification familiale, et avoir une couverture contraceptive plus faible.

Des données plus précises en termes de défaut d'information, de prise de risque contraceptif et de survenue de grossesses non désirées ont été décrites dans certaines pathologies (sclérose en plaques, lupus, maladies systémiques).

En 2007, une étude réalisée en Pennsylvanie sur une cohorte de 212 femmes lupiques (18 à 50 ans) a retrouvé une forte proportion de femmes (46% des 212 femmes) ayant eu un risque de survenue de grossesse non désirée au cours des 3 derniers mois (au moins un rapport non protégé au cours des 3 derniers mois pour 53 femmes, et rapports la plupart du temps non protégés pour 22 femmes). Aucune femme n'avait rapporté avoir utilisé une contraception d'urgence après un rapport non protégé. Vingt-deux femmes rapportaient le souhait de parler des questions de contraception avec un professionnel de santé.¹⁴

En 2008, une étude réalisée par auto-questionnaire au sein d'une cohorte de femmes lupiques (<45 ans) a retrouvé une forte proportion de femmes ayant pris un risque de grossesse non désirée (86 femmes parmi les 206), avec 53% des femmes se reposant uniquement sur des méthodes barrière, et 22% utilisant une contraception de façon inconstante. La plupart (59%) n'avaient reçu aucun conseil contraceptif dans l'année précédant l'enquête. Les femmes sous traitement tératogènes n'avaient pas reçu plus de conseil contraceptif et n'utilisaient pas significativement plus de contraception. De plus, 4 femmes présentant un antécédent de thrombose ou de SAPL utilisaient une contraception estroprogestative, pourtant contre-indiquée dans cette situation.¹⁶

Une étude danoise transversale par auto-questionnaires en lignes ayant inclus 488 femmes (âge moyen 40ans) et présentant une sclérose en plaques a retrouvé un défaut d'information en termes de planification familiale, et un taux élevé de grossesses non désirées

(53% des participantes ont considéré être correctement informées sur la planification des grossesses, 22% avaient reçu une information sur les risques d'une grossesse sous traitement par leur neurologue, 27% avaient recueilli des informations sur internet, et 10% des participantes avaient eu une grossesse non désirée en cours de traitement).¹⁵

Une étude transversale réalisée à partir d'extraction des dossiers médicaux dans un réseau de soin en Pennsylvanie a évalué le recours à la contraception au sein d'une cohorte de femmes de 18 à 50 ans suivies pour une maladie systémique (Sjögren, connectivité sans précision, spondylarthrite, rhumatisme psoriasique, MICI, sclérodermie, dermatomyosite, arthrite juvénile idiopathique, maladie de Behçet, sarcoïdose, granulomatose avec polyangéite, maladie de Takayasu, spondylarthrite ankylosante). Parmi les 2,455 femmes, 70% avaient reçu au moins un traitement fœtotoxique au cours des 2 années d'évaluation des traitements. Seules 32,1% des 2455 femmes avaient reçu au moins une prescription contraceptive et 7,9% utilisaient une méthode à haute efficacité contraceptive (DIU, implant, stérilisation). Les femmes qui avaient rencontré un gynécologue ou un généraliste pendant les 2 années avaient une probabilité significativement supérieure d'utiliser une contraception (OR ajusté 3,35 ; IC95% 2,77–4,05 et 1,43 ; IC95% 1,18–1,73, respectivement). Le nombre de consultations auprès d'un rhumatologue n'influçait pas la proportion de prescription de contraception.¹⁷

Un défaut d'information et une prise de risque contraceptif sont décrits chez les femmes atteintes de pathologie chronique, malgré un souhait exprimé de disposer de plus d'information sur ces questions.

3. Comment expliquer le défaut de dépistage et de prise en charge gynécologique des femmes atteintes de maladie chronique ?

Plusieurs facteurs peuvent expliquer ces constatations

- Facteurs liés aux patientes

Les femmes atteintes de maladies chroniques sont par définition suivies régulièrement par des professionnels de santé. En fonction du type et de la gravité de la maladie, ce suivi peut être réalisé auprès de médecins de ville, ou hospitalier, en ambulatoire ou avec hospitalisations régulières. Les femmes présentant des pathologies nécessitant une surveillance médicale accrue peuvent considérer que la santé gynécologique et sexuelle ne fait pas partie de leur priorité. Les

dépistages de cancer peuvent paraître inutiles et conduisant à des sur-diagnostic, notamment lorsque leur espérance de vie est limitée par la maladie chronique.²⁹

Des questions organisationnelles, de manque de temps, ou financières peuvent également être avancées.

La moins bonne couverture contraceptive peut être expliquée par un manque d'information des patientes sur la sécurité des différentes contraceptions, manque d'accès à des professionnels de santé connaissant les spécificités contraceptives dans le contexte de la pathologie, réticence générale envers les contraceptions.³⁰

- Facteurs liés aux soignants

Les questions de santé sexuelle sont en général peu abordées par les professionnels de santé prenant en charge la pathologie chronique pour des raisons diverses : manque de temps et priorisation de la pathologie chronique prise en charge ; manque de connaissances sur les questions de santé reproductive, contraception et santé sexuelle³⁰ ; embarras des soignants à aborder ces questions avec leurs patients. Les médecins peuvent être moins enclins à parler et à recommander le dépistage chez les femmes présentant de multiples comorbidités, du fait de réticences à alourdir le suivi médical de leurs patientes.³¹

4. Modalités du dépistage du cancer du col de l'utérus jusqu'en 2018

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 speculum. 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, au moment de la réalisation de ce travail de thèse, il était 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.^{32,33} Le dépistage organisé national n'ayant pas encore été mis en place, le dépistage individuel était alors largement pratiqué en France métropolitaine. Le taux de couverture global du FCU triennal pour les femmes de 25 à 65 ans avait été évalué à 56,6% entre 2007 et 2009³², et à 61,2 % entre 2010 et 2013.³⁴

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. Lorsque la jonction glandulo-malpighienne est visible à la colposcopie, les zones les plus suspectes peuvent être biopsiées.

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 2002,³⁵ complétées par celles du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) en 2007,³⁶ et de l'Institut National du Cancer (INCa) en 2017.³⁷

Depuis, et faisant suite à des expériences pilotes, un programme national de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus a été mis en place en 2018.³⁴

Ce programme concerne l'ensemble des femmes de 25 à 65 ans. L'objectif d'atteindre 80 % de taux de couverture dans la population cible. Le programme organisé de dépistage du cancer du col de l'utérus vise également à améliorer les pratiques de ce dépistage et à optimiser les pratiques professionnelles (intervalles entre deux tests, suivi des femmes présentant un résultat anormal/positif...). Il prévoit, par ailleurs, la mise en place d'actions spécifiques ou de stratégies complémentaires en direction des populations vulnérables et/ou très éloignées du système de santé (accompagnement au dépistage, médiation sanitaire, auto-prélèvements, unités mobiles).

La mise en œuvre opérationnelle du programme de dépistage organisé est confiée aux centres régionaux de coordination des dépistages des cancers (CRCDC). Ces centres sont chargés à l'échelle de la région de l'organisation des programmes de dépistage organisés, en appui des Agences régionales de santé (ARS).

La proposition de réalisation d'un dépistage du cancer du col de l'utérus par les professionnels de santé assurant le suivi gynécologique de la femme (gynécologue, médecin généraliste, sage-femme) constitue le principal mode d'entrée dans le dépistage. Les médecins biologistes exerçant en laboratoire de biologie médicale et les anatomo-cytopathologistes peuvent également proposer la réalisation de ce dépistage. Le professionnel de santé doit délivrer une information objective et sincère sur les avantages et les inconvénients du dépistage ainsi que sur les conséquences en termes de prise en charge en cas de résultat anormal.

Les femmes n'ayant pas réalisé de dépistage du cancer du col de l'utérus depuis plus de 3 ans sont invitées par le centre régional de coordination des dépistages des cancers à consulter leur gynécologue, médecin traitant ou sage-femme, afin d'effectuer un test de dépistage, qu'elles sont libres d'accepter ou non. Une relance est adressée 12 mois après l'envoi de la première invitation aux femmes si elles n'ont pas encore réalisé le dépistage.

Très récemment, de nouvelles modalités de dépistage ont été recommandées par la HAS.³⁸ La conduite à tenir sera la même pour les femmes vaccinées ou non contre les HPV.

Les recommandations HAS 2019 sont les suivantes :³⁸

- Le dépistage est recommandé chez les femmes asymptomatiques de 25 à 65 ans.
- Entre 25 et 30 ans : le dépistage reste fondé sur la réalisation d'un examen cytologique (FCU) : réalisation de deux examens cytologiques à 1 an d'intervalle, puis 3 ans après si le résultat des deux premiers est normal.
- À partir de 30 ans, la HAS recommande que le test HPV remplace l'examen cytologique comme test de dépistage primaire du cancer du col de l'utérus. En effet, avant l'âge de 30 ans, les infections transitoires par le HPV sont fréquentes, et il n'y a donc pas de preuve d'une meilleure efficacité du dépistage par le test HPV dans ce groupe d'âge. Le test HPV chez les femmes à partir de 30 ans, sera réalisé 3 ans après le dernier examen cytologique dont le résultat était normal.
 - En cas de test HPV négatif : le rythme entre deux dépistages par test HPV est de 5 ans.
 - En cas de test HPV positif, un examen cytologique réflexe doit être réalisé.
- Si le résultat de la cytologie est ASC-US ou anomalies plus sévères, la femme doit être rappelée pour colposcopie ;
- si le résultat de la cytologie est normal, un test HPV est réalisé 1 an plus tard. Si ce test HPV de triage, réalisé 1 an plus tard, est positif, une colposcopie doit être faite ; si ce test HPV de triage est négatif, un nouveau test de dépistage par test HPV doit être proposé 5 ans plus tard.

L'auto-prélèvement vaginal devra être proposé, à partir de 30 ans, aux femmes non dépistées ou insuffisamment dépistées. Cet auto-prélèvement devrait permettre de faciliter le dépistage des femmes qui ne se font jamais dépister ou qui ne se font pas dépister selon le rythme recommandé.

La HAS recommande enfin une évolution de la codification des actes de dépistage. Actuellement le test HPV n'est remboursé que dans certaines situations (FCU ASC-US). Au

regard des recommandations formulées par la HAS, la prise en charge intégrale par l'assurance maladie, sans avance de frais, devrait évoluer et également concerner la réalisation du test HPV tous les 5 ans, quelle que soit la modalité (prélèvement réalisé par un clinicien ou auto-prélèvement), pour les femmes de 30 à 65 ans

Ainsi, à l'avenir, ces nouvelles modalités de dépistage pourraient permettre une meilleure couverture de dépistage. Cependant, les recommandations formulées concernent les femmes immunocompétentes. Aucune recommandation spécifique n'a été précisée concernant les femmes immunodéprimées (en dehors d'une recommandation d'actualisation des recommandations de prise en charge des patients vivants avec le VIH rédigées par l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales.

Ainsi, les femmes atteintes de maladie chronique ou présentant des comorbidités semblent participer de façon moins régulière aux dépistages de cancers du sein et du col de l'utérus. Une moindre couverture contraceptive, associée à un défaut d'information et une prise de risque contraceptif ont également été décrits.

Nous avons souhaité faire un état des lieux de la prise en charge gynécologique des femmes adultes atteintes de mucoviscidose

B. Epidémiologie descriptive du suivi gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose : étude transversale réalisée au sein de la cohorte des femmes suivies au CRCM adulte de Lyon

Cette étude a été la première étape de ce travail de thèse, visant à faire un état des lieux de la prise en charge gynécologique des femmes adultes atteintes de mucoviscidose.

1. Rationnel et objectifs de l'étude

En l'absence de données spécifiques sur la prise en charge gynécologiques des femmes atteintes de mucoviscidose, nous avons souhaité dresser un état des lieux du suivi gynécologique, du dépistage cervical et de la couverture contraception au sein du CRCM adulte de Lyon.

Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la proportion de femmes atteintes de mucoviscidose suivies régulièrement sur le plan gynécologique (au moins annuellement), la proportion de femmes ayant un dépistage régulier par frottis cervico-vaginal, la couverture contraceptive et les modalités de contraception au sein de cette population.

2. Justification des choix méthodologiques

Nous avons mené une étude transversale au sein de la cohorte des femmes suivies au CRCM adulte de Lyon. La cohorte totale de femmes suivies au CRCM en 2014 était constituée de 155 femmes.

Un auto-questionnaire a été élaboré, comportant des questions sur les modalités et la fréquence du suivi gynécologique, du dépistage cervical, le type de contraception. Une validation interne du questionnaire a été réalisée sur un sous-groupe de patientes. Les données de contraception, gestité et issue des grossesses, et de dépistage cervical étaient recueillies pour les 42 femmes (parmi les 120) qui avaient consulté en consultation de gynécologie au sein des Hospices civils de Lyon au cours des 3 dernières années et pour lesquelles les données cliniques gynécologiques avaient été recueillies dans les dossiers médicaux. Les valeurs des coefficients de kappa calculés pour les 3 items contraception, gestité et antécédent de frottis étaient de 0,93 ; 1 et 0,85 respectivement. La concordance sur les types de contraception, le nombre de grossesses précédentes, et la date du dernier frottis était de 96%, 100% et 100% respectivement.

Le dossier patient informatisé EASILY recense l'ensemble des données médicales des soins reçus au sein des Hospices civils de Lyon. Un dossier spécifique pour les patientes atteints de mucoviscidose a été élaboré par le CRCM, avec données extractibles, notamment les données cliniques suivantes : IMC, FEV1, diabète, cirrhose hépatique, , antécédent de transplantation, grossesses (à terme, fausses couches, IVG).

Les analyses statistiques réalisées étaient descriptives. Les comparaisons entre les groupes de patientes avec ou sans contraception hormonale ont été réalisées avec le test t de Student. Les analyses ont été réalisées avec le logiciel Excel.

Population cible et critères d'inclusion

Cette étude s'adressait aux femmes majeures atteintes de mucoviscidose, suivies au CRCM adulte de Lyon, non opposées à la participation à l'étude, et acceptant le principe de répondre à un auto-questionnaire.

Le questionnaire a été proposé à l'ensemble des femmes ayant consulté au CRCM entre le 1^{er} janvier et le 31 décembre 2014, et l'ensemble des 120 patientes (100%) ayant consulté pendant cette année ont accepté de participer à l'étude.

3. Publication: Contraceptive practices and cervical screening in women with cystic fibrosis

Au total, notre étude a retrouvé un suivi gynécologique insuffisant, un faible taux de dépistage cervical, et une faible couverture contraceptive au sein d'une cohorte de femmes adultes atteintes de mucoviscidose suivies en CRCM.

Contraceptive practices and cervical screening in women with cystic fibrosis

C. Rousset Jablonski^{1,2,3,*}, Q. Reynaud^{1,4}, M. Perceval¹,
R. Nove-Josserand¹, S. Durupt¹, J.C. Lega^{1,4}, and I. Durieu^{1,4}

¹Cystic Fibrosis Adult Referral Centre, Department of Internal Medicine, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 Pierre Benite Cedex, France ²Department of Obstetrics and Gynecology, Centre Hospitalier Lyon Sud, Hospices Civils de Lyon, 69495 Pierre Benite Cedex, France ³Department of Surgical Oncology, Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69008 Lyon, France ⁴Lyon I Claude Bernard University, Lyon, France

*Correspondence address. Tel: +33-478861354; E-mail: christine.rousset-jablonski@chu-lyon.fr

Submitted on April 6, 2015; resubmitted on July 8, 2015; accepted on August 11, 2015

STUDY QUESTION: Is gynaecological management of women with cystic fibrosis (CF) adequate?

SUMMARY ANSWER: Gynaecological care (frequency of follow-up, cervical screening and contraceptive use among sexually active women) in women with CF fails to reach the recommended level.

WHAT IS KNOWN ALREADY: Little is known about gynaecological follow-up and cervical screening in CF. Only few studies have described contraceptive practices in cohorts of CF women.

STUDY DESIGN, SIZE, DURATION: We did a cross-sectional study in a cohort of 155 CF women attending the Lyon adult centre. Women attending the CF adult centre in 2014 completed a written questionnaire about their contraceptive choices, frequency of gynaecological follow-up and cervical screening. Other clinical data were collected from the CF adult centre registry.

PARTICIPANTS/MATERIALS, SETTING, METHODS: One hundred and twenty women (100%) answered the questionnaire, among whom two were post-menopausal (46 and 59 years of age), and five were pregnant.

MAIN RESULTS AND THE ROLE OF CHANCE: Seventy-four per cent of the women declared they had undergone gynaecological follow-up (89% of the women with transplantation), and only 55% reported having at least one previous Pap smear test. Among the transplanted patients, only 58% had had a Pap smear test, despite immunosuppressive treatment. The overall rate of contraception was only 64% and in diabetic women, it was 61%. Among contraception users; 65% used oral contraception, predominantly combined estrogen–progestagen (47%); among diabetic patients, 26% used progestin-only contraception. Intrauterine device accounted for 10% of patients using contraception, and tubal ligation only 4%.

LIMITATIONS, REASONS FOR CAUTION: This study is limited by its cross-sectional design. Despite an internal validation of the questionnaire showing an almost perfect agreement, the risk of recall bias has to be taken into account.

WIDER IMPLICATIONS OF THE FINDINGS: This study of practices highlights the importance of improved information regarding sexuality, fertility and reproductive health in young women with CF. A regular gynaecological follow-up and cervical screening is mandatory in this population. Better gynaecological care and contraceptive advice would help to avoid unplanned pregnancies, and optimize contraceptive selection in relationship to specific clinical conditions.

STUDY FUNDING/COMPETING INTEREST(S): None.

Key words: cystic fibrosis / contraception / gynaecological follow-up / screening / Pap smear / counselling

Introduction

With significant improvement in the survival of patients with cystic fibrosis (CF), ~50% of the patients on the national registry in France are adult patients (Cystic Fibrosis French Registry, 2012). Reproductive healthcare and contraception are of great importance in the management of adolescent and adult CF women (Frayman and Sawyer, 2015).

Literature is scarce regarding gynaecological follow-up and cervical screening in this specific population, although some of them will need a transplantation, which is associated with a higher risk of cervical dysplasia due to the use of immunosuppressive treatments.

Despite various causes of fertility impairment, many women with CF are able to conceive spontaneously (Thorpe-Beeston, 2009), and previous studies have underlined that knowledge regarding fertility issues

among CF patients is insufficient (Fair et al., 2000; Korzeniewska et al., 2009). Providing CF patients with advice regarding safe and efficient contraception to avoid unplanned pregnancies is strongly recommended (Tsang et al., 2010).

A recent review on sexual and reproductive healthcare in CF women has underlined that little is known regarding their contraceptive practices (Frayman and Sawyer, 2015). Only few studies have described contraceptive practices in cohorts of CF women (Plant et al., 2008; Gatiss et al., 2009; Korzeniewska et al., 2009). Since these studies, some papers have related estrogen treatment to pulmonary status (Chotirmall et al., 2012; Saint-Criq and Harvey, 2014). However, there is no evidence that oral contraceptives might affect the severity of CF (Kernan et al., 2013). Moreover, there are now many CF patients with clinical conditions such as a previous pregnancy, diabetes mellitus and pulmonary transplantation who need specific attention for contraceptive selection and gynaecological monitoring.

To learn about the contraceptive practices and gynaecological care for our patients, we performed a cross-sectional study of the entire CF female population attending the Lyon University Adult CF centre during 2014. We discuss how the results can be used to recommend improvements in the care of CF women in general and in those with specific clinical conditions.

Materials and Methods

All the women attending the Lyon University adult CF centre between 1 January and 31 December 2014 were asked to complete a self-report written questionnaire (see [Supplementary Material](#)). The questionnaire was filled-in by the patients in presence of a clinical nurse. The gynaecological healthcare options and contraceptive choices were recorded. All following questions were closed-ended (answer yes/no): use of contraception; use of contraceptive pill; use of contraceptive implant; use of intrauterine device; use of tubal sterilization; use of mechanical contraception; use of other type of contraception; previous delivery (term pregnancy); gynaecological follow-up; previous Pap smear. In case of a positive answer to one of these questions, more details were requested (depending on the situation: name of the contraception, date of delivery, frequency of the gynaecological follow-up, date of the last pap smear). An internal validation of the questionnaire was performed on a subgroup of patients. Data on contraception, previous pregnancies and cervical screening were recorded for the 42 patients (of the 120 patients) who underwent a gynaecological consultation within the past three years in the University Hospital Network of Lyon. Cohen's kappa values for the three items contraception, previous term pregnancy and previous Pap smear were 0.93, 1 and 0.85, respectively. Concordance about type of contraception, number of previous pregnancies, date of the last Pap smear (when known) was 96, 100 and 100%, respectively.

All patients attending the CF adult centre are included in a registry, which records data including: BMI and Forced Expiratory Volume (FEV1), as well as the presence of diabetes mellitus, hepatic cirrhosis, transplantation and a history of previous pregnancies (term pregnancies, miscarriages, abortions).

The local ethics committee was informed of the study and approved it.

Statistical analysis: we performed a descriptive study. Statistical analyses to compare patients with and without oral contraception were performed using Student's *t*-test (Excel software) and significance was set at $\alpha < 0.05$.

Results

The entire cohort of women attending the Lyon CF centre comprises 155 women. The questionnaire was offered to all 120 women who

Table I Characteristics of the women with CF.

	Non-transplanted patients (N = 101)	Transplanted patients (N = 19)
Age (years)		
Median	27.3	31.3
Range	18.6–59.1	19.8–48.6
BMI ^a		
Median	20.3	19.7
Range	15.1–34.8	13.7–25.0
Hepatic transplantation	—	1 (5%)
FEV1% ^b predicted		
Median	58	81
Range	24–120	23–105
Diabetes mellitus	24 (24)	10 (53)
Hepatic cirrhosis	8 (8)	1 (5)
Post-menopausal women	2 (2)	—
Previous pregnancy	22 (22)	5 (26)
One child	8 (8)	4 (21)
Two children	11 (11)	1 (5)
Three children	2 (2)	—
Four children	1 (1)	—
Ongoing pregnancy	4 (4)	1 (5)

Data are n (%) unless stated otherwise.

^aThe BMI was registered before pregnancy for the pregnant patients.

^bForced expiratory volume.

Table II Gynaecological follow-up.

Gynaecological follow-up	All patients	Diabetic patients	Transplanted patients
N	120	34	19
Gynaecologist	84 (70%)	22 (65%)	17 (89%)
General practitioner	5 (4%)	0	0
No	31 (26%)	12 (35%)	2 (11%)

attended the clinic in 2014 (77%) and they all answered it (response rate = 100%). The remaining 35 women did not attend the centre in 2014. The characteristics of the women are summarized in Table I. Among the 35 remaining patients, 15 were transplanted ones. Their age and BMI were similar to the 120 responder women. Their FEV1% was slightly better (median FEV1% 80%), and the proportion of diabetic patients slightly higher (40%). The mean duration of diabetes in diabetic responder women was 115 months (range = 11–324).

Eighty-nine patients (74%) declared that they had a regular clinical gynaecological follow-up, predominantly by a specialist (gynaecologist) (Table II). Among the 89 patients with a regular follow-up, 47 (53%) reported being followed yearly, 5 (6%) were followed less frequently and the information was not available for 37 (41%) patients. The proportion of patients with a regular gynaecological follow-up in the transplanted patients was 89%

Table III Pap smear cervical screening.

Pap smear test: ever	All patients (N = 120)		Diabetic patients (N = 34)		Transplanted patients (N = 19)	
	n (%)	Mean age (years)	n (%)	Mean age (years)	n (%)	Mean age (years)
Yes	72 (55)	30.3	16 (47)	31.2	11 (58)	32.3
No	25 (19)	27.4	11 (32)	26.8	3 (16)	28.7
Unknown	23 (18)	30.9	7 (21)	32.2	5 (26)	33.2

Table IV Contraceptive practices.

	All patients ^a (n = 113)	Diabetic patients (n = 31)	Transplanted patients (n = 19)
No contraception	41 (36)	12 (39)	7 (37)
Contraceptive use	72 (64)	19 (61)	12 (63)
Oral contraception	47 (65)	13 (68)	8 (67)
Combined oral contraceptive pill	34 (47)	8 (42)	—
Second-generation combined OC	25	8	—
Third-generation combined OC	5	—	—
Drospirenone-containing combined OC	3	—	—
Other (cyproterone acetate-containing combined OC)	1	—	—
Progestin-only oral contraception	13 (18)	5 (26)	8 (67)
Progestin-only mini-pill	12	5	8
High-dose progestin	1	—	—
Condom	13 (18)	4 (21)	1 (8)
Intrauterine device (copper or levonorgestrel)	7 (10)	2 (11)	2 (17)
Tubal sterilization	3 (4)	—	1 (8)
Vaginal ring	2 (3)	—	—

Data are n (%), percentages for individual methods are of contraceptive users only.

^aAfter exclusion of the post-menopausal and pregnant women.

(Table II). The characteristics of the cervical screening are detailed in Table III. Seventy-two (55%) of all the patients had a history of having a Pap smear test, and 51 (42.5%) reported having had a Pap smear test in the previous 3 years. Two patients had a Pap smear test more than 3 years ago, and 19 patients could not remember precisely the date of their last Pap smear. Twenty-three (18%) patients could not remember if they had ever had a Pap smear and 25 (19%) reported never having had a Pap smear. Among these 25 patients, 13 were younger than 25 years of age. Among the transplanted patients, 11 (58%) had had a Pap smear test. Six of the eight transplanted patients without a history of having a Pap smear were older than 25.

Among the 120 women, two of the respondents were post-menopausal (46 and 59 years of age), and five were pregnant. The contraceptives used in the remaining 113 women are reported in Table IV. Four patients declared that they were trying to become pregnant at the time of the study.

The overall rate of contraception was 64% in all the women, and 61% in the diabetic women. No significant difference was found between the contraceptive users and the non-contraceptive users when considering the median age, BMI or FEV1. Among the diabetic women using

combined oral contraception, the mean duration of diabetes was 60.6 months (range = 12–135).

Among the 19 transplanted patients, 7 were not using any contraception (among whom 5 were single, and 2 were trying to become pregnant). Five of these women had a pregnancy before their transplantation.

Twenty-seven women had at least one previous term pregnancy. A total of 43 pregnancies and 46 children born were recorded. Among these 27 women, the rate of contraceptive use was 81%. Oral contraceptives represented 55% (12/22), intrauterine devices (IUDs), 22% (5/22), and tubal sterilization, 14% (3/22) of the types of contraception used by these women. We counted, in addition to the term pregnancies, five abortions (one in a context of a prenatal diagnosis of CF) and six miscarriages. However, two of the term pregnancies were unintended ones.

Discussion

This is the first study to our knowledge to assess frequency of gynaecological follow-up and cervical screening among CF women. In our cohort, 74% of the patients reported having a regular gynaecological follow-up,

but only 53% attended yearly, despite recommendation of a yearly examination in the general population.

A Pap smear test is an efficient, affordable and acceptable test for cervical cancer screening. In France, a Pap smear is recommended every 3 years for women aged 25–65, after two consecutive yearly normal Pap smear tests (HAS, 2010). The screening coverage rate in France from 2007 to 2009 was estimated at ~56.6% (HAS, 2010), which is insufficient (Boulanger et al., 2007). Only 42.5% of our patients reported having had a Pap smear test in the previous 3 years, illustrating insufficient cervical screening. One explanation could be that CF patients already have significant medical follow-up and treatment and thus pay less attention to their gynaecological care. The high proportion of missing data in the reported information by patients regarding their follow-up underlines a lack of interest for this aspect of their health. Another explanation could be the young age of the women in our cohort. However, among the 25 patients who had never had a Pap smear, only 13 were <25 years old, and the remaining 12 should have had this screening. Among the transplanted patients, 58% reported ever having had a Pap smear, and six of the eight transplanted patients who had never had a Pap smear were older than 25 years of age. Considering the use of immunosuppressive treatment in these patients and the high rate of cervical dysplasia after transplantation (Malouf et al., 2004), greater attention should be focused on cervical screening in this population. Human Papilloma Virus vaccination is a primary prevention tool against cervical cancer, which is recommended in France in girls 11–14 years old, and possible in girls up to 19 years old (Heard and Floret, 2013). This recommendation should be particularly respected in CF patients.

Only 64% of the premenopausal and non-pregnant women were using contraception. This proportion is close to those observed in other cohorts (Fair et al., 2000; Plant et al., 2008; Tsang et al., 2010). A British cohort found a high proportion of women using no contraception (50%), but some of them were not sexually active or were wishing a pregnancy (Gatiss et al., 2009).

Women trying to become pregnant know that they have to inform their doctors about their goals in order to organize genetic counselling and disease monitoring. Thus, we believe that the number of women considered as trying to become pregnant is accurate. The proportion of CF adult women being sexually active is similar to that of general population (Sawyer et al., 1995; Korzeniewska et al., 2009). The proportion of our patients using no contraception and not trying to become pregnant was high compared with the French population (Bajos et al., 2014). This could reflect the fact that many CF patients are aware of their risk of infertility related to an increased thickness of the cervical mucus (Oppenheimer et al., 1970) and a higher frequency of ovulation disorders (Galli-Tsinopoulou et al., 2006). Thus, some patients do not consider themselves to be at risk of pregnancy. Previous abortions and unintended pregnancies were recorded among our patients, similarly to previous studies finding risky sexual behaviour (Korzeniewska et al., 2009) and a high proportion of unplanned pregnancies (Gatiss et al., 2009) among CF women. Women should be aware of their potential fertility and of the necessity to use efficient contraception.

No transplanted woman took the risk of unintended pregnancy. Considering the risks of pregnancy in this condition, efficient contraception is needed (Gyi et al., 2006; Vos et al., 2014).

The proportion of condom users in our cohort was similar to that in the general population. Despite its weak contraceptive efficacy (Trussell, 2007), its use is recommended for prevention of sexually transmitted

infections that can jeopardize future lung transplantation (Frayman and Sawyer, 2015).

The young age and the high proportion of nulliparous women can explain the low proportion of women using IUDs compared with French women (Bajos et al., 2014), although it can be used safely in this population. Two transplanted patients were using an IUD. There are some concerns on copper IUDs efficiency under immunosuppressive treatment (Zerner et al., 1981), although prevention of fertilization due to copper might not be affected. Attention should be paid to the risk of pelvic infection following IUD insertion (Martínez and López-Arrequi, 2009).

The young age of the women and the popularity of oral contraception in France (Moreau et al., 2013) could explain the high proportion of oral contraception compared with American or British CF cohorts (Plant et al., 2008; Gatiss et al., 2009).

Tubal ligation was rarely used in the entire cohort and among transplanted patients, probably because of their young age. This efficient permanent contraceptive option must be discussed in this last specific complicated condition (Vos et al., 2014).

The proportion of progestin-only OCs is higher than that among French women [26% (12/47) versus 16%] (Bajos et al., 2014). This difference could be explained by the specificities of contraception among the diabetic and transplanted patients. Combined OC can usually be used among with CF, except in case of specific contra-indication (Deer-ojanawong et al., 1998; Frayman and Sawyer, 2015). Combined OCs are not systematically contra-indicated in cases of diabetes, except in case of a diabetic complication, of a longer duration of diabetes (>20 years), or in case of any additional risk factor for cardiovascular disease (World Health Organization, 2010). The mean duration of diabetes in our population (<10 years) can explain the relatively high prevalence of combined estrogen–progestagen use. None of the transplanted patients was using a combined OC, although there is no specific contra-indication in uncomplicated transplantation patients (Krajewski et al., 2013; Vos et al., 2014). Unlike in other CF cohorts (Plant et al., 2008; Gatiss et al., 2009), no patient were using injectable progestogen, as this contraception is rarely used in France, where other progestin-only contraceptions are usually preferred.

Studies have suggested that estradiol and oestriol have a deleterious effect on the disease, and that hormonal contraception could have a potential beneficial effect (Chotirmall et al., 2012). Data from the CF Irish Registry showed a decreasing tendency to require antibiotics in women receiving OCs (Chotirmall et al., 2012). Another retrospective cohort study found no difference in the disease severity in case of OC exposure (Kernan et al., 2013). The type of OC was not recorded in these studies, and the hormonal profiles of contraception type show such wide variations that these data must be interpreted cautiously. Thus, these data are not sufficient to recommend hormonal contraception for its beneficial effect on the disease or to influence contraceptive choice.

Our study has some limitations. The cross-sectional design limits its significance. The high proportion of transplanted patients among the 35 women who did not attend the centre in 2014 can be explained by the fact that they are also regularly followed in the department of transplantation. The slight differences in FEV and in the proportion of diabetic patients might not affect the validity of our study. The use of questionnaire is associated with a risk of recall bias. Nevertheless, the internal validation on a subgroup of patients showed an almost perfect agreement between the questionnaire and the gynaecological record.

Conclusion

This preliminary study concerning gynaecological follow-up and contraceptive practices in an adult French CF centre highlights the importance of better information regarding reproductive health, sexuality and fertility in CF adolescents and young women. The regular gynaecological follow-up schedule appeared to be insufficient, although Pap smear cervical screening and prevention is mandatory in this specific population.

Therefore, easy access to specific gynaecological consultations should be discussed in the CF adult centres. Better gynaecological care and contraceptive advice could help to avoid unplanned pregnancies and to optimize the selection of contraceptives in relation to specific clinical conditions. The possible influence of hormonal status on respiratory exacerbations supports the suggestion to include information regarding the contraceptive practices of our patients in the patient registries.

Supplementary data

Supplementary data are available at <http://humrep.oxfordjournals.org/>.

Author's roles

C.R.J., I.D. and R.N.J. planned and designed the study. I.D., R.N.J., S.D., M.P., Q.R. and J.C.L. contributed to the acquisition of data. C.R.J., M.P. and I.D. analysed the data. C.R.J. and I.D. provided a draft manuscript. All authors were involved in revising the manuscript and approved the final version.

Funding

No external funding was used for this study.

Conflict of interest

None.

References

- Bajos N, Rouzaud-Cornabas M, Panjo H, Bohet A, Moreau C. et l'équipe Fécond. La crise de la pilule en France: vers un nouveau modèle contraceptif? *Popul Soc Ined* 2014;**51**:1–3.
- Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, Bergeron C, Gondry J. Cytological history of cases of invasive cervical cancer diagnosed in France in 2006. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;**35**:764–771.
- Chotimall SH, Smith SG, Gunaratnam C, Cosgrove S, Dimitrov BD, O'Neill SJ, Harvey BJ, Greene CM, McElvaney NG. Effect of estrogen on pseudomonas mucoid and exacerbations in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2012;**366**:1978–1986.
- Cystic Fibrosis French Registry. *Registre français de la Mucoviscidose-Bilan des données 2012*. Paris, France: Vaincre la mucoviscidose et Institut des Etudes Démographiques, 2014.
- Deerojanawong J, Sawyer SM, Fink AM, Stokes KB, Robertson CF. Totally implantable venous access devices in children with cystic fibrosis: incidence and type of complications. *Thorax* 1998;**53**:285–289.
- Fair A, Griffiths K, Osman LM. Attitudes to fertility issues among adults with cystic fibrosis in Scotland. *Thorax* 2000;**55**:672–677.
- Frayman KB, Sawyer SM. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis: a life-course perspective. *Lancet Respir Med* 2015;**3**:70–86.
- Galli-Tsinopoulou A, Moudiou T, Mamopoulos A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S. Multifollicular ovaries in female adolescents with cystic fibrosis. *Fertil Steril* 2006;**85**:1484–1487.
- Gatiss S, Mansour D, Doe S, Bourke S. Provision of contraception services and advice for women with cystic fibrosis. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;**35**:157–160.
- Gyi KM, Hodson ME, Yacoub MY. Pregnancy in cystic fibrosis lung transplant recipients: case series and review. *J Cystic Fibros* 2006;**5**:171–175.
- HAS (Haute Autorité de Santé). *Etat des lieux et recommandations pour le dépistage du cancer du col de l'utérus en France*. Saint-Denis-La-Plaine, France: HAS, Recommandations en santé publique, 2010. www.has-sante.fr.
- Heard I, Floret D. Age for HPV vaccination: recommendations from the French high council of public health. *Med Sci* 2013;**29**:1161–1166.
- 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**:67–73.
- Korzeniewska A, Grzelewski T, Jerzynska J, Majak P, Sołowiec A, Stelmach W, Stelmach I. Sexual and reproductive health knowledge in cystic fibrosis. *J Sex Med* 2009;**6**:770–776.
- Krajewski CM, Geetha D, Gomez-Lobo V. Contraceptive options for women with a history of solid-organ transplantation. *Transplantation* 2013;**95**:1183–1186.
- Malouf MA, Hopkins PM, Singleton L, Chhajed PN, Plit ML, Glanville AR. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. *J Heart Lung Transplant* 2004;**23**:894–897.
- Martínez F, López-Arregui E. Infection risk and intrauterine devices. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2009;**88**:246–250.
- Moreau C, Bohet A, Hassoun D, Teboul M, Bajos N, FECOND Working Group. Trends and determinants of use of long-acting reversible contraception use among young women in France: results from three national surveys conducted between 2000 and 2010. *Fertil Steril* 2013;**100**:451–458.
- Oppenheimer EA, Case AL, Esterly JR, Rothberg RM. Cervical mucus in cystic fibrosis: a possible cause of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1970;**108**:673–674.
- Plant BJ, Goss CH, Tonelli MR, McDonald G, Black RA, Aitken ML. Contraceptive practices in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;**7**:412–414.
- Saint-Criq V, Harvey BJ. Estrogen and the cystic fibrosis gender gap. *Steroids* 2014;**81**:4–8.
- 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.
- Thorpe-Beeston JG. Contraception and pregnancy in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2009;**102**:S3–10.
- Trussell J. Contraceptive efficacy. In: Hatcher RA, Trussell J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, Kowal D (eds) *Contraceptive Technology*, 9th edon. New York, NY: Ardent Media, 2007.
- Tsang A, Moriarty C, Towns S. Contraception, communication and counselling for sexuality and reproductive health in adolescents and young adults with CF. *Pediatr Respir Rev* 2010;**11**:84–89.
- Vos R, Ruttens D, Verleden SE, Vandermeeulen E, Bellon H, Vanaudenaerde BM, Verleden GM. Pregnancy after heart and lung transplantation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2014;**28**:1146–1162.
- World Health Organization. *Medical Eligibility Criteria for Contraceptive use*, 4th edn. Geneva, Switzerland: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2010.
- Zerner J, Doil KL, Drewry J, LEEBER DA. Intrauterine contraceptive device failures in renal transplant patients. *J Reprod Med* 1981;**26**:99–102.

C. Impact d'une offre de consultation gynécologique systématique au sein du CRCM adulte de Lyon : étude IMPACTGYNMUC

L'étude IMPACTGYNMUC, deuxième étape de ce travail de thèse, visait à évaluer si une offre de consultation gynécologique systématique sur le site du CRCM permet d'améliorer la prise en charge gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose.

1. Rationnel

Notre étude transversale réalisée en 2014, a retrouvé un suivi gynécologique insuffisant, un faible taux de dépistage cervical, et une faible couverture contraceptive.

Depuis 2015, les infirmières du CRCM interrogent de façon systématique les femmes adultes suivies au CRCM sur leur suivi gynécologique, et proposent aux femmes n'ayant pas un accès régulier auprès d'un gynécologue, une consultation de gynécologie sur le site du Centre Hospitalier Lyon Sud. Ce rendez-vous était fixé dans la mesure du possible le jour de présence au CRCM.

L'objectif de l'étude IMPACTMUCGYN était d'évaluer si cette offre de consultation avait permis l'amélioration de la prise en charge gynécologique de ces femmes, évaluée sur 3 indicateurs (proportion de femmes suivies, dépistage cervical, couverture contraceptive).

2. Justification des choix méthodologiques

Il s'agit d'une étude d'intervention, comparant des données recueillies par auto-questionnaire en 2017 à celles recueillies en 2014, l'intervention (mise en place d'une offre de consultation de gynécologie) ayant eu lieu suite à la publication de 2015.³⁹ La population cible de l'enquête de 2017 était similaire à celle de l'enquête réalisée en 2014 : toute femme majeure suivie au CRCM adulte de Lyon entre le 1^{er} janvier 2017 et le 31 décembre 2017.

L'auto-questionnaire proposé en 2017 était identique à celui proposé en 2014, et qui avait fait l'objet d'une validation interne. Des questions sur les antécédents de vaccination HPV avaient été ajoutées. Les résultats de l'enquête de 2017 ont été comparés à ceux de l'enquête réalisée en 2014.

Le critère de jugement principal était l'évolution de la couverture contraceptive entre 2014 et 2017 (proportion de femmes utilisant une contraception parmi les femmes sexuellement actives et ne souhaitant pas une grossesse).

Les critères de jugement secondaires étaient : l'évolution de la proportion de femmes bénéficiant d'un suivi gynécologique régulier (au moins une fois par an) entre 2014 et 2017, et l'évolution de la proportion de femmes ayant déjà bénéficié d'un dépistage cervical entre 2014 et 2017.

3. Données règlementaires

Le questionnaire avait été intégré de façon systématique dans le dossier clinique des patientes du CRCM, et intégré à l'interrogatoire. Il s'agissait d'une étude monocentrique. L'étude a été considérée comme non interventionnelle. Cette étude entrait dans le champ des RIPH de catégorie 3. Le comité d'éthique du CHU de Lyon a donné un avis favorable pour sa réalisation.

Numéro d'enregistrement clinical trial.gov : NCT03892304

Autorisation de la CNIL (n° CNIL des HCL 18-226)

4. Publication: Improvement in contraceptive coverage and gynecological care of adult women with cystic fibrosis following the implementation of an on-site gynecological consultation

Article sous presse, accepté dans la revue *Contraception*

L'étude IMPACTGYNMUC a permis de mettre en évidence une amélioration significative de la prise en charge gynécologique (couverture contraceptive, proportion de femmes régulièrement suivies, et dépistage cervical), suite à la mise en place d'une offre de consultation gynécologique sur le site du CRCM.



Contents lists available at ScienceDirect

Contraception

journal homepage: www.elsevier.com/locate/con

Original Research Article

Improvement in contraceptive coverage and gynecological care of adult women with cystic fibrosis following the implementation of an on-site gynecological consultation ^{☆,☆☆}

C. Rousset-Jablonski ^{a,b,c,d,*}, Q. Reynaud ^{a,c}, M. Perceval ^a, R. Nove-Josserand ^a, S. Durupt ^a, I Ray-Coquard ^{c,e}, F. Golfier ^b, I. Durieu ^{a,c}

^aHospices civils de Lyon, CRCM-Centre Hospitalier Lyon Sud, 165 chemin du grand revoyet, Pierre-Bénite 69310, France

^bDepartment of Gynaecological Surgery and Oncology, Obstetrics, Lyon Sud University Hospital, Hospices Civils de Lyon, 165 chemin du grand Revoyet, Pierre-Bénite 69310, France

^cUniversité Claude Bernard Lyon 1 – HESPER EA7425, 8 avenue Rockefeller, Lyon cedex 8 69373, France

^dDepartement of Surgery, Léon Bérard Cancer Center, 28 rue Laënnec, Lyon 69008, France

^eDepartment of Medical Oncology, Léon Bérard Cancer Center, 28 rue Laënnec, Lyon 69008, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 10 July 2019

Received in revised form 27 October 2019

Accepted 30 October 2019

Available online xxxx

Keywords:

Sexual and reproductive health

Cervical cancer screening

Contraceptive coverage

Contraception

Cystic fibrosis

ABSTRACT

Objective: Our study aimed to evaluate the impact of the introduction of a new gynecologic referral service in our adult Cystic Fibrosis (CF) center on contraceptive coverage, gynecological follow-up regularity, and cervical cancer screening coverage.

Study design: We implemented an on-site gynecological consultation in our adult CF center in 2015. We compared the results of two surveys conducted successively in 2014 and in 2017 in a cohort of women with CF attending the Lyon CF center. Women completed the same self-report written questionnaire as in 2014. Main outcome measures were the comparisons of contraceptive coverage, gynecological follow-up regularity, and cervical cancer screening coverage between 2014 and 2017.

Results: All the 136 women (100%) who attended the clinic in 2017 participated. Contraceptive prevalence rate increased from 69%(CI95%:60.3–78.1) to 86%(CI95%:79.6–92.9) between 2014 and 2017 ($p = 0.005$). Among transplanted patients, the contraceptive prevalence rate was 92.3%(CI95%:82.0–100) in 2017. Long acting reversible contraceptive use markedly increased from 10% to 21.6% ($p = 0.005$). The proportion of women that reported an access to gynecological care increased between 2014 and 2017 (74%(CI95%:66.3–82.0) vs 91%(CI95%:86.9–95.4), $p < 0.005$) and reached 100% among transplanted patients. Cervical cancer screening improved (55%(CI95%:51.2–68.8) vs 85%(CI95%:78.6–90.6) women ever screened) ($p < 0.0005$) and reached 100% among transplanted patients.

Conclusions: We observed an improvement in contraceptive coverage and gynecological care of adult women with CF following the implementation of a dedicated gynecological consultation in the CF center.

Implications: Service linkages and formal links between CF centers and gynecologists can facilitate access to disease-specific contraceptive counseling, adequate gynecological management and cervical cancer screening.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Innovations in therapy and management have led to major increases in life expectancy for women with cystic fibrosis (CF). Many people with CF now reach adulthood, and sexual and repro-

ductive health (SRH) has become more important in the setting of improving CF health. Gynecological management has some particularities in this population. Contraceptive counseling should be specific [1]. Cervical cancer screening is important because a higher risk of cervical dysplasia is suspected in women with CF, particularly among transplanted women [2].

Young women with CF report low rates of SRH care utilization [3]. Low contraceptive coverage has been previously described among women with CF [4,5]. A North-American study found that women with CF had lower lifetime rates of ever obtaining a Pap smear or pelvic exam than women in the general population

* Conflict of interests: None.

☆☆ Funding This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

* Corresponding author.

E-mail address: rousset-jablonski@chu-lyon.fr (C. Rousset-Jablonski).

<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.10.014>

0010-7824/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: C. Rousset-Jablonski, Q. Reynaud, M. Perceval 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*, <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2019.10.014>

(26% vs. 57%; $p < 0.001$) [3]. As these women face unique CF-specific SRH concerns, they may rely on CF care providers for disease-specific SRH care provision. Nevertheless, routine discussion of SRH topics in clinical practice has been described as low among primary CF care providers [6–10]. Some barriers to effective SRH communication were identified among CF providers: lack of time, provider discomfort, lack of training in SRH or in contraceptive options, low priority of SRH in the context of other CF issues, and lack of adequate rapport with patients [11]. As a result, CF specialists may find it comfortable to refer patients to a specialist in gynecology. Investigations around the implementation of SRH education and services in the CF care model are still scarce [12].

A previous study conducted in 2014 among adult women with CF in the Lyon University adult CF center found a low proportion of women with regular gynecological follow-up, low cervical cancer screening, and low contraceptive coverage [13]. Following this study, we implemented an on-site gynecological consultation in our adult CF center beginning in 2015, with a medical practitioner interacting with the CF team.

This current study aimed to evaluate the impact of the implementation of an on-site gynecological consultation on gynecological health of women with CF, as measured through 3 indicators: contraceptive coverage, the proportion of women with regular gynecological follow-up, and cervical cancer screening.

2. Materials and methods

We conducted an interventional study that compared the results of surveys that were administered in 2014 [13], before the 2015 implementation of an on-site gynecological consultation, with the results of these surveys that were re-administered in 2017.

2.1. Study population and patients involvement

Lyon University adult CF center supports and treats CF patients over 18 years of age. All the women attending the Lyon University adult CF center between January 1 and December 31, 2017, were asked to complete a written self-report questionnaire. The questionnaire was completed by the patients in the presence of a clinical nurse.

2.2. Implementation of a specific gynecological consultation

A specific gynecological consultation was set up in 2015. A senior gynecologist trained in CF (literature reading, participation to medical meetings and congresses, research projects...) and was present one day a week on the same site as the CF center. This periodicity allowed a weekly interaction with the CF team. CF nurses systematically asked to adult women attending our CF center if they had a regular access to a gynecologist outside the center. If not, an appointment with the specialized gynecologist was offered. This appointment was organized as often as possible on the same day as another appointment at the CF center and was located in the same hospital (in another building). Each semester, the senior specialist trained a medical student specializing in gynecology in specificities of gynecological management and care for CF patients. This specialized medical student could also provide consultations for women who could not attend the clinic when the senior specialist was present.

The course of the gynecological consultation was standardized and included detailed questioning on personal and familial history, clinical gynecological and breast examination with particular attention on HPV related disease screening (genital warts), pap smear test if indicated, STI screening if younger than 25 or when

indicated. Contraceptive counseling took into account all medications, and CF specific comorbidities (i.e. diabetes, enzyme inducers use, transplantation...). When indicated, IUD or implant insertion was possible during this consultation.

2.3. Data collection and outcome measures

Following the results of our previous study [13], a written self-report questionnaire was implemented in patients' files and systematically presented to patients attending the Lyon University adult CF center. The same items were used as those used in 2014. An internal validation of the questionnaire used in 2014 was performed on a subgroup of patients [13]; Cohen's kappa values for the three items (contraception, previous term pregnancy and previous Pap smear) were 0.93, 1 and 0.85, respectively. Concordance about type of contraception, number of previous pregnancies, and date of the last Pap smear (when known) was 96%, 100% and 100%, respectively.

The gynecological healthcare options and contraceptive choices were collected. All of the following questions were closed-ended (answer yes/no): use of contraception, contraceptive pill, contraceptive implant, intrauterine device, tubal sterilization, barrier contraception, other type of contraception; previous pregnancies; access to a gynecologist; and previous Pap smear. In the case of a positive answer to one of these questions, more situation-specific details were requested (e.g., name of the contraception, frequency of the gynecological follow-up, date of the last Pap smear). One question concerning HPV vaccination status (yes/no) was added to the 2017 questionnaire.

The main outcome measure was a comparison of contraceptive coverage (proportion of sexually active patients not seeking a pregnancy and using contraception) between 2014 and 2017. The other outcomes were comparisons of the proportion of patients with a regular gynecological follow-up (at least yearly), and with regular cervical cancer screening between 2014 and 2017 (with a Pap smear test performed within the 3 previous years).

All patients attending the CF adult center are included in a registry, which records the following data: BMI, forced expiratory volume (FEV1), diabetes mellitus, hepatic cirrhosis, transplantation (which are validated outcomes used to describe disease severity in CF) and a record of previous pregnancies (term pregnancies, miscarriages, abortions).

2.4. Ethical approval

The local ethics committee (Comité d'éthique du Centre Hospitalo-Universitaire de Lyon, France) approved the study on the 15th October 2018.

2.5. Statistical analysis

Statistical analysis to compare results obtained in 2014 with those obtained in 2017 were performed using Student's *t*-test for continuous variables and the chi-square test or Fisher's exact test, depending on the sample size, for categorical data at a significance level of 5% (Excel Software, Microsoft Corporation).

3. Results

3.1. Population (Fig. 1)

The entire cohort of women attending the Lyon CF center comprises 164 women. The questionnaire was offered to all 136 women who attended the clinic in 2017 (120 in 2014), and they all completed the questionnaire (response rate 100%). The charac-

teristics of the women are summarized in [Table 1](#). Their median age was 29.7 years (range, 18.4–61.8) in 2017, and 27.4 years (range, 18.6–59.1) in 2014. The remaining 28 women did not attend the center in 2017. Among the 120 participants in the study in 2014, 90 also participated in 2017. Reasons for nonparticipation in 2017 are detailed in [Fig. 1](#).

3.2. Contraception

Among the 136 women, 8 of the respondents were postmenopausal, and 2 were pregnant. The contraceptives used by the remaining 126 women are reported in [Table 2](#). The overall rate of contraception in 2017 was 70% (CI95%:61.8–77.8). Twelve patients declared that they were trying to become pregnant at the time of the study. After the successive exclusion of women

seeking a pregnancy at the time of the study (12), of women not sexually active (11), and of one patient with same-sex partner(s), contraceptive prevalence rate was 86% (CI95%:79.6–92.9) (88/102). This figure was 69% (CI95%:60.3–78.1) (72/104) in 2014. This increase in contraceptive prevalence rate between 2014 and 2017 was significant ($p = 0.005$). Among women followed at the CF center gynecology clinic, the contraceptive prevalence rate reached 97.4% (CI95%:92.3–100). Among transplanted patients, the contraceptive prevalence rate was 92.3% (CI95%:82.0–100) in 2017. All the 7 sexually active women with a history of previous abortion were using contraception (contraceptive prevalence rate of 100%).

The proportion of long acting reversible contraception (LARC) (IUD or implant) increased from 10% to 21.6% between 2014 and 2017 ($p = 0.005$). Among women followed at the CF center gynecol-

Table 1

Characteristics of women in the entire 2014 and 2017 cohorts, and among transplanted patients (age, clinical parameters describing CF disease severity, previous pregnancies and parity, menopausal status).

		2017 Entire cohort N = 136	2017 Transplanted women N = 31	2014 Entire cohort N = 120
Age (years)	Median	29.7	33.1	27.4
	Range	18.4–61.8	22.9–52.2	18.6–59.1
BMI	Median	20.6	19.3	20.2
	Range	13.9–35.6	13.9–26.5	13.7–34.8
Liver transplantation		1	1	1
FEV1% ^a predicted	Median	62 ^b	/	57 ^b
	Range	23–116	/	23–120
Diabetes mellitus		45 (33.1%)	19 (61.3%)	34 (28.3%)
Previous pregnancy		48 (35.3%)	9 (29.0%)	32 (26.7%)
Previous term pregnancy		40 (29.4%)	8 (25.8%)	27 (22.5%)
Previous voluntary abortion		11 (8%)	5 (16.1%)	/
Postmenopausal women		8 (5.9%)	1 (3.2%)	2 (1.6%)

^a Forced expiratory volume.

^b Among non-transplanted women.

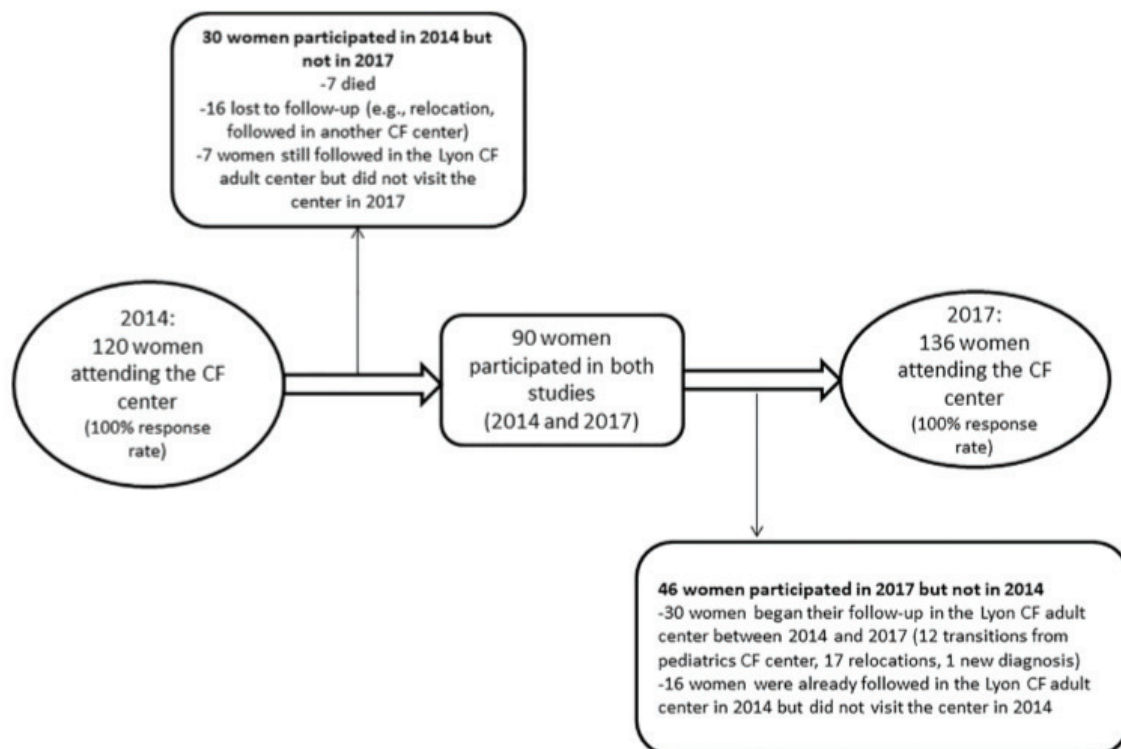


Fig. 1. Description of the population (2014 and 2017 cohorts) and reasons for non-participants.

Table 2
Contraceptive use in the 2014 and 2017 cohorts among non-menopausal women.

	All patients 2014 (n = 113)	All patients 2017 (n = 126)	p	Transplanted patients 2014 (n = 19)	Transplanted patients 2017 (n = 30)	p
Contraceptive use (overall)	64% (72/113)	70% (88/126)	0.4	63% (12/19)	80% (24/30)	0.18
Contraceptive use among sexually active women not seeking a pregnancy	69% (72/104)	86% (88/102)	0.005	100% (12/12)	92.3% (24/26)	1*
Contraceptive type	All cohort 2014 (n = 72)	All cohort 2017 (n = 88)	p	Transplanted patients 2014 (n = 12)	Transplanted patients 2017 (n = 24)	p
Oral contraception	47 (65%)	52 (59%)	0.51	8 (67%)	12 (50%)	0.48
Combined oral contraception	34 (47%)	26 (29.5%)	0.03	0	0	1*
Progestin-only mini-pill	12 (17%)	20 (23%)	0.43	8 (67%)	12 (50%)	0.48
High-dose antigonadotropic progestin	1 (1%)	3 (3%)	0.62*	0	0	1*
Long acting reversible contraception	7 (10%)	19 (21.6%)	0.04	2 (17%)	4 (16%)	1*
Implant	0	4 (4.5%)	0.13*	0	2 (8%)	0.54*
Intrauterine device	7 (10%)	15 (17%)	0.24	2 (17%)	2 (8%)	0.58*
Ring	2 (3%)	1 (1%)	0.59*	0	0	1*
Condom	13 (18%)	12 (14%)	0.51	1 (8%)	6 (25%)	0.39*
Tubal sterilization	3 (4%)	4 (4.5%)	1*	1 (8%)	2 (8%)	1*

Note: percentages of different contraceptive types are calculated among contraceptive users.

* Fisher exact tests.

ogy clinic, 24% were using a LARC. Oral contraception was the main contraception used (65% and 59% in 2014 and 2017 respectively), including among transplanted patients. Transplanted patients used exclusively progestin-only oral contraception, whereas combined oral contraception was used by 29% of the women in the whole cohort.

3.3. Gynecological follow-up and cervical cancer screening

The proportion of women who had any gynecological care increased between 2014 and 2017, as well as the proportion of women who were followed yearly (Table 3). Among the 124 patients who reported having any gynecological care in 2017, 47 (36%) were followed at the CF center gynecology clinic, and the remaining patients were followed by another practitioner. The proportion of transplanted patients who reported a regular (at least yearly) follow-up reached 100% (Table 3), and the proportion of women followed at the CF center gynecology clinic was slightly but not significantly higher than the corresponding proportion of non-transplanted patients (55% vs 49%). Among the 31 women who reported no gynecological follow-up in 2014, 22 participated in the study in 2017. Twenty patients started a gynecological follow-up between 2014 and 2017, in the CF center gynecology clinic (8 patients) or outside the university hospital clinic (12 patients).

The characteristics of the cervical cancer screening are detailed in Table 3. The proportion of women who had ever had a Pap smear test increased between 2014 and 2017 and reached 100% among transplanted patients. Among the 21 women who had never had a Pap smear test, 18 were not eligible for cervical cancer screening (16 were younger than 25 which is the starting age for cervical cancer screening in France, and 2 declared that they had never had any sexual intercourse). Overall, only 3 (2%) women never had any screening, although they should have, compared to a

proportion of 12% (14/120) in 2014. Among transplanted patients, the mean delay since the last Pap smear test was 9 months, and 89.6% (26/29) had their last Pap smear test within the last 18 months. Only 14.0% (19/136) of women reported having received HPV vaccination. This proportion was 6.5% (2/31) among transplanted patients.

4. Discussion

We observed an improvement in the gynecological management of adult women with CF following the implementation of a gynecological consultation in the adult CF center.

A specific gynecological consultation with providers trained in CF was systematically suggested to the adult women followed in the Lyon University CF center beginning in 2015. Among women who participated in both studies in 2014 and 2017, the majority of those who sought gynecological follow-up between the 2 surveys actually consulted outside the hospital clinic. Finally, less than half of the women who reported having any gynecological care in 2017 were effectively followed in the CF gynecology clinic. This result illustrates the fact that the implementation of this gynecological clinic played a crucial role in raising awareness of gynecological health for both patients and the entire medical team. In consequence, it had two beneficial effects: firstly, although there was no formal networking with out-of-hospital clinics, CF team and patients themselves were sensitized to the importance of having a regular gynecological care, and secondly it allowed women who had no access to gynecological care to easily complete their annual screening on the same day as one of their CF center visits.

Our healthcare approach led to an improvement in contraceptive coverage. Many CF patients are aware of their risk of subfertility [14]. Thus, some patients do not consider themselves to be at risk of pregnancy [15]. Women should be aware of their potential

Table 3
Gynecological follow-up and cervical screening.

	Entire cohort 2014 (n = 120)	Entire cohort 2017 (n = 136)	p	Transplanted patients 2014 (n = 19)	Transplanted patients 2017 (n = 31)	p
Any gynecological care	89 (74%)	124 (91%)	p < 0.0005	17 (89%)	31 (100%)	p = 0.14*
Yearly gynecological follow-up	47 (39%)	100 (73%)	p < 0.0005	9 (47%)	25 (80.6%)	p < 0.05
Pap smear test, ever	72 (55%)	115 (85%)	p < 0.0005	11 (58%)	31 (100%)	p < 0.0005*

* Fisher's exact test.

fertility and of the necessity to use efficient contraception. Women with CF face unique CF-specific SRH concerns and thus need adequate information. Contraceptive choice among women with CF may have some specificities. Some treatments aiming to correct the maturation defect of the chloride channel (as lumacaftor/ivacaftor combination) are enzyme inducers that can reduce hormonal contraception efficiency [16]. Combined oral contraception is contraindicated in case of complicated diabetes [17]. Transplanted patients treated with long term corticosteroids have a long-term risk of bone demineralization [18]. Injectable progestin or high-dose antigonadotropic progestins should thus be used cautiously, whereas progestin-only mini pill doesn't seem to negatively impact bone density [19]. Women who consulted in our dedicated consultation received contraceptive counseling that took into account all these specific precautions. This could be one explanation for the decrease in combined oral contraception use, the increase in progestin-only mini-pill use, and the increase in LARC use between 2014 and 2017. However, trends in contraceptive use in the general population in France might also have influenced these results. An overall increase in LARC use [20,21], and a decrease in combined oral contraception use [22] have been reported. Still, the proportion of LARC users in our population was higher than that described in the general population (6.4% in 2010) [20], and this difference may be explained by our population specificities. Despite the increase in IUD use, we still found a higher proportion of oral contraception users than in American or British CF cohorts [4,23]. The high proportion of nulliparous women, young age of the patients, and popularity of oral contraception in France (used by around 50% of women in reproductive age and by around 70% of women younger than 30 years) [20,21] may explain these differences. Tubal ligation was still rarely used. Adequate contraceptive counseling may also have led to a low resort to abstinence, natural family planning, or condom use as main contraception in comparison with other cohorts [5,23]. These methods should be used cautiously due to their weak contraceptive efficacy [24].

Regular cervical cancer screening and sensitization about HPV vaccination are important in this population. Transplantation is associated with a higher rate of HPV infection [25] and cervical dysplasia [26]. Adult women with CF, including nontransplanted women, are suspected to be at higher risk of cervical dysplasia [2]. Our organization helped to reach high screening coverage rates. The HPV vaccination rate was low in comparison to the rate in the US [5]. Despite its preventive efficiency [27], HPV vaccination is still difficult to implement in France [28].

One strength of our study is that we used the same self-report written questionnaire in 2014 and in 2017, which allowed us to compare identical items. The internal validation of this questionnaire in a subgroup of patients showed an almost-perfect agreement between the questionnaire and the gynecological record. Our study has some limitations. The cross-sectional design limits its significance. The use of the questionnaire is associated with a risk of recall bias.

Our method of care organization is one of the answers that can be given to the problem of a lack of SRH, and that could be developed by any CF center. A further step could be to strengthen hospital and out-of-hospital collaborations and to develop formal networking with out-of-hospital clinics. Formal links with regular interactions between the CF team and gynecologists, training in CF specificities for gynecologists, implementation of dedicated consultations, and sensitization of CF team on the importance of a regular gynecological care may improve SRH.

Author contribution

CRJ, ID, FG and IRC planned and designed the study.

QR, MP, RNJ and SD contributed to the acquisition of the data. CRJ and MP analyzed the data.

CRJ and ID provided a draft manuscript.

All authors were involved in revising the manuscript and approved the final version.

Acknowledgements

Helen Boyle, who provided language help.

References

- [1] Roe AH, Traxler S, Schreiber CA. Contraception in women with cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *Contraception* 2016;93:3–10.
- [2] Rousset-Jablonski C, Reynaud Q, Nove-Josserand R, Ray-Coquard I, Mekki Y, Golfier F, 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.
- [3] Kazmerski TM, Sawicki GS, Miller E, Jones KA, Abebe KZ, Tuchman LK, et al. Sexual and reproductive health care utilization and preferences reported by young women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:64–70.
- [4] Gattis S, Mansour D, Doe S, Bourke S. Provision of contraception services and advice for women with cystic fibrosis. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2009;35:157–60.
- [5] Kazmerski TM, Sawicki GS, Miller E, Jones KA, Abebe KZ, Tuchman LK, et al. Sexual and reproductive health behaviors and experiences reported by young women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:57–63.
- [6] 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.
- [7] Johannesson M, Carlson M, Brucefors AB, Hjelte L. Cystic fibrosis through a female perspective: psychosocial issues and information concerning puberty and motherhood. *Patient Educ Couns* 1998;34:115–23.
- [8] Nixon GM, Glazner JA, Martin JM, Sawyer SM. Urinary incontinence in female adolescents with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2002;110:e22.
- [9] Korzeniewska A, Grzelewski T, Jerzyńska J, Majak P, Sołowiec A, Stelmach W, et al. Sexual and reproductive health knowledge in cystic fibrosis female patients and their parents. *J Sex Med* 2009;6:770–6.
- [10] Frayman KB, Sawyer SM. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis: a life-course perspective. *Lancet Respir Med* 2015;3:70–86.
- [11] Kazmerski TM, Tuchman LK, Borrero S, Weiner D, Pilewski JM, Orenstein DM, et al. Cystic fibrosis program directors' attitudes toward sexual and reproductive health in young women with CF. *Pediatr Pulmonol* 2016;51:22–7.
- [12] Kazmerski TM, Borrero S, Tuchman LK, Weiner DJ, Pilewski JM, Orenstein DM, et al. Provider and patient attitudes regarding sexual health in young women with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2016;137.
- [13] Rousset-Jablonski C, Reynaud Q, Perceval M, Nove-Josserand R, Durupt S, Lega JC, et al. Contraceptive practices and cervical screening in women with cystic fibrosis. *Hum Reprod* 2015;30:2547–51.
- [14] Shteinberg M, Lulu AB, Downey DG, Blumenfeld Z, Rousset-Jablonski C, Perceval M, et al. Failure to conceive in women with CF is associated with pancreatic insufficiency and advancing age. *J Cyst Fibros* 2019;18:525–9.
- [15] Traxler SA, Chavez V, Hadjilias D, Shea JA, Mollen C, Schreiber CA. Fertility considerations and attitudes about family planning among women with cystic fibrosis. *Contraception* 2019.
- [16] Yu J, Zhou Z, Tay-Sontheimer J, Levy RH, Ragueneau-Majlessi I. Risk of clinically relevant pharmacokinetic-based drug-drug interactions with drugs approved by the U.S. Food and Drug Administration Between 2013 and 2016. *Drug Metab Dispos* 2018;46:835–45.
- [17] Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th ed. Geneva: World Health Organization; 2015.
- [18] Mainbourg S, Durieu I, Dehillotte C, Reynaud Q. Extra-respiratory comorbidities and transplantation in the French cystic fibrosis registry. *Expert Rev Respir Med* 2019;13:799–802.
- [19] Hadji P, Colli E, Regidor P-A. Bone health in estrogen-free contraception. *Osteoporos Int* 2019.
- [20] Moreau C, Bohet A, Hassoun D, Teboul M, Bajos N, FECOND Working Group. Trends and determinants of use of long-acting reversible contraception use among young women in France: results from three national surveys conducted between 2000 and 2010. *Fertil Steril* 2013;100:451–8.
- [21] Moreau C, Bohet A, Hassoun D, Ringa V, Bajos N. FECOND group. IUD use in France: women's and physician's perspectives. *Contraception* 2014;89:9–16.
- [22] Serfaty D. French contraception market and its evolution since 2011: would France have hormonophobia? *Gynecol Obstet Fertil Senol* 2018;46:561–2.
- [23] Plant BJ, Goss CH, Tonelli MR, McDonald G, Black RA, Aitken ML. Contraceptive practices in women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008;7:412–4.
- [24] Trussel J. Contraceptive efficacy. *Contraceptive technology*. In: Hatcher RA, Trussel J, Nelson AL, Cates W, Stewart FH, Kowal D. 9th edon, New York: Ardent Media; 2007.
- [25] Meeuwis K A P, Hilbrands LB, Int'Hout J, Slangen BFM, Hendriks IMP, Hinten F, et al. Cervicovaginal HPV infection in female renal transplant recipients: an

- observational, self-sampling based, cohort study. *Am J Transplant* 2015;15:723–33.
- [26] Marschalek J, Helmy S, Schmidt A, Polterauer S, Sobulska M, Gyoeri GP, et al. Prevalence of genital dysplasia after kidney transplantation—a retrospective, non-interventional study from two centers. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2015;94:891–7.
- [27] Huh WK, Joura EA, Giuliano AR, Iversen O-E, de Andrade RP, Ault KA, et al. Final efficacy, immunogenicity, and safety analyses of a nine-valent human papillomavirus vaccine in women aged 16–26 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;390:2143–59.
- [28] Gaudelus J, Cohen R, Martinot A, Stahl J-P, Lery T, Le Danvic M, et al. HPV vaccination is still difficult to implement. *Med Mal Infect* 2014;44:289–91.

D. Modèle d'intervention proposé et autres stratégies d'amélioration de la prise en charge gynécologique

L'étude IMPACTGYNMUC a permis de mettre en évidence une amélioration significative de la prise en charge gynécologique (proportion de femmes régulièrement suivies, couverture contraceptive et dépistage cervical), suite à la mise en place d'une offre de consultation gynécologique sur le site du CRCM. Il s'agit de l'une des stratégies pouvant être proposée, mais d'autres peuvent également être mises en place.

1. Principales barrières à l'intégration de la prise en charge gynécologique et à la santé reproductive chez les jeunes femmes atteintes de mucoviscidose

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.⁴⁰ Les femmes atteintes de mucoviscidose et leurs familles identifient les professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge de leur mucoviscidose comme étant une ressource clé pour l'information et les discussions concernant la santé sexuelle et reproductive.⁴¹ Cela est également le cas dans les autres maladies chroniques, où les adolescents et jeunes adultes considèrent leur médecin spécialisé dans la prise en charge de leur maladie chronique comme leur médecin principal.⁴²

De nombreuses femmes atteintes de mucoviscidose ne discutent jamais de leur choix contraceptif avec leur équipe soignante spécialisée dans la prise en charge de leur mucoviscidose.⁴³ Une enquête réalisée au sein de 5 centres de référence en mucoviscidose répartie sur le territoire Nord-Américain, 37% des femmes atteintes de mucoviscidose rapportaient souhaiter une contraception, et seulement < 10% d'entre elles avaient reçu un conseil contraceptif.⁴¹

Les professionnels de santé prenant en charge les jeunes femmes atteintes de mucoviscidose, bien qu'unanimement d'accord sur le rôle fondamental dans ce domaine, reconnaissent différentes barrières pour aborder ces questions :^{40,44}

- Manque de temps et faible priorité dans le contexte des comorbidités

- Manque de formation spécifique en reproduction, contraception, santé sexuelle. ^{45,46}

Une enquête réalisée aux Etats-Unis auprès de plus de 500 professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge de patients atteints de mucoviscidose (médecins, infirmiers, assistantes sociales, autres) a révélé que seuls 29% se sentaient à l'aise en termes de connaissances sur ces thématiques.

- Présence de la famille au moment des soins et des consultations.

Les patients peuvent être embarrassés d'aborder ces thématiques avec leur praticien habituel.⁴⁶

Les parents d'enfants atteints de mucoviscidose souhaitent également être impliqués dans l'éducation sexuelle et reproductive de leurs enfants, mais reconnaissent une absence de connaissances et d'assurance comme étant les barrières principales ⁴⁷.

Cependant, la meilleure approche et le meilleur timing pour proposer des soins et éduquer les patients en santé sexuelle et reproductive ne sont pas consensuels.

2. Pistes d'amélioration

Différentes stratégies ont été évaluées chez les jeunes femmes dans diverses pathologies chroniques. La plupart des études réalisées ont jugé leurs résultats sur des enquête de connaissances et satisfactions des patientes.

Renforcement des liens avec les gynécologues et spécialistes de la santé reproductive et sexuelle

Dans l'enquête américaine réalisée sur plus de 500 professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge de patients atteints de mucoviscidose, ceux-ci ont majoritairement (deux tiers) répondu que des liens avec des spécialistes en gynécologie et santé reproductive et sexuelle permettraient d'améliorer la prise en charge gynécologique des patientes. Cette stratégie était jugée plus efficace que celle d'une formation complémentaire en santé sexuelle et reproductive des spécialistes en mucoviscidose (souhaitée par un tiers des répondants).⁴⁸

Consultations spécialisées sur site

D'autres expériences de mise en place de consultation sur site ont permis une amélioration de prise en charge gynécologique en contexte de maladie chronique.

Une étude prospective publiée en 2018³⁰ réalisée au Kenya au sein d'un centre spécialisé pour patients sous anticoagulants a évalué l'impact d'une consultation de counseling contraceptif sur le site du centre spécialisé. Auparavant était proposé de façon non systématique un accès au planning familial du CHU, avec des consultations non remboursées.

Les différentes étapes ont été les suivantes

- Identification des barrières à l'accès à la contraception, recueillies chez les patientes et chez les soignants.
- Identification des spécificités contraceptives par l'équipe médicale et pharmaceutique de l'hôpital Universitaire
- Mise en place d'une consultation par une infirmière spécialisée (avec astreinte téléphonique médicale) à laquelle étaient orientées toutes les patientes avec : information sur les risques d'une grossesse sous-traitement, counseling contraceptif individualisé (à partir des recommandations OMS 2015), information sur les risques de saignements dans le contexte particulier, remise de documents écrits d'information sur les croyances / craintes habituelles des couples (du partenaire) concernant la contraception
- Mise en place d'une LARC le jour même si indiqué

A la suite de la mise en place de cette consultation sur site, la proportion de femmes sans contraception ou recourant à l'abstinence a diminué de 33% (57% à 39%), $p < 0,001$.

Formation en santé reproductive et sexuelle des professionnels de santé spécialisés dans la prise en charge de la mucoviscidose.

Les professionnels de santé prenant en charge des patients atteints de mucoviscidose déclarent que la mise à disposition de sessions de formation ou de documents sur la santé gynécologique, reproductive et sexuelle pourraient être une aide à l'intégration de ces questions dans leur pratique⁴⁹, et environ un tiers en seraient demandeurs.⁴⁸ La mise à disposition de documents didactiques sur cette thématique à l'attention des professionnels pourrait ainsi être envisagée. Certains évoquent également l'intérêt de sessions de jeu de rôle, afin de les aider à aborder ces questions sans embarras.⁴⁸

Consultation téléphonique avec conseil spécifique individualisé selon la pathologie

Une équipe californienne a évalué l'impact d'un conseil spécifique donné dans le cadre d'une consultation téléphonique.

Vingt-sept patientes (18-40 ans) présentant un diabète, une obésité ou une HTA étaient contactées par téléphone par des internes pour une consultation téléphonique spécifique. En amont de la consultation téléphonique, deux internes avaient préparé un conseil spécifique adapté à la pathologie, en suivant les recommandations du Centers for Disease Control and Prevention (CDC) en matière de contraception et de santé reproductive. Une enquête sur les connaissances et attitudes étaient réalisées avant et après intervention.

Après intervention, les connaissances concernant les risques éventuels d'une grossesse, sur les choix contraceptifs étaient significativement améliorées.⁵⁰

Stratégie adaptée selon l'âge : mise en place de centres intégrés pour les adolescents et jeunes adultes

Des programmes de prise en charge spécifiquement dédiés à la prise en charge des adolescentes et jeunes adultes ont été testés dans différentes pathologies (cancer, pathologies chroniques...). L'intégration de spécialistes en santé reproductive à ces programmes, soit par le biais de sessions d'éducation thérapeutique, soit par le biais de proposition systématique de consultation, peut permettre un meilleur accès à la connaissance en santé reproductive et un meilleur accès aux soins gynécologiques et à la contraception.⁵¹

Sessions d'éducation thérapeutique

Un programme d'éducation thérapeutique (combinant des sessions de groupe et des sessions individuelles), proposé à des adolescents atteints de mucoviscidose et à leurs parents a permis une amélioration des connaissances en santé sexuelle et reproductive, en particulier concernant la contraception, la planification des grossesses.⁵²

Ce modèle a également été évalué dans d'autres pathologies comme le diabète de type 1. Une équipe américaine (Pennsylvanie) a évalué l'intérêt de sessions d'éducation thérapeutiques sur site chez des jeunes adolescentes (16 à 20 ans) atteintes de diabète de type 1 (dans le cadre du programme READY-Girls (Reproductive-health Education and Awareness of Diabetes in Youth for Girls)). Cette équipe a également évalué dans le cadre d'un essai randomisé l'impact de sessions de conseil pré conceptionnel réalisées avant chaque consultation de suivi (à 3 reprises). Les jeunes filles étaient randomisées en 2 groupes : groupe participant aux sessions (groupe expérimental), et groupe contrôle. A l'initiation du programme 50% des jeunes filles sexuellement actives avaient eu des rapports non protégés. Au cours des évaluations (à 3, 6 et 12 mois), les jeunes filles du groupe expérimental avaient de meilleures connaissances en santé sexuelle, et exprimaient plus fréquemment l'intention d'aborder ces questions avec les professionnels de santé. Ces effets positifs persistaient à un an après l'intervention.⁵³

Supports d'information et de conseil « pré-conceptionnel » remis aux patientes

Une équipe américaine (Pennsylvanie) a évalué l'intérêt d'un support éducatif (livre + CD rom) présentant les effets du diabète sur la santé reproductive / puberté / sexualité / grossesse, ainsi que les bénéfices d'un conseil pré-conceptionnel (programme READY-Girls (Reproductive-health Education and Awareness of Diabetes in Youth for Girls)). Des adolescentes (16 à 20 ans) atteintes de diabète de type 1 étaient randomisées en 3 bras : les adolescentes des 3 bras participaient à une session éducative ; les adolescentes des 2 bras expérimentaux recevaient en plus du matériel éducatif (livre ou CD-ROM). Ces deux supports correspondaient à un temps d'utilisation de moins de 1 heure (47 min pour le CD-Rom et 34 min pour le livre). L'évaluation à 3 mois retrouvait dans le groupe recevant le matériel éducatif une plus grande amélioration des connaissances et compréhension. Les jeunes filles des 2 groupes expérimentaux exprimaient également une sensation de meilleur soutien sur les questions de santé sexuelle, et avaient plus d'intentions d'utilisation de planification familiale.⁵⁴ Cette stratégie permet ainsi de renforcer l'action en éducation thérapeutique de professionnels de santé.

Sensibilisation des patients par le biais de communication lors des journées nationales, ou par le biais des associations

L'implication des patients au sein des associations de patients et leur participation aux congrès médicaux (notamment aux journées francophones de la mucoviscidose) permet de communiquer sur ces thématiques, et d'y sensibiliser les patients.

E. Conclusion et perspectives

Le suivi et la prise en charge gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose initialement décrits comme insuffisants (comme cela est le cas dans la plupart des maladies chroniques), ont pu être améliorés suite à la mise en place d'une offre de consultation gynécologique sur le site du CRCM. D'autres stratégies peuvent être mises en place afin de favoriser la prise en charge gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose. Le renforcement des liens entre spécialistes de la mucoviscidose et gynécologues reste l'une des stratégies plébiscitée par les professionnels de santé.⁴⁸ Les évolutions récentes dans le dépistage du cancer du col de l'utérus (programme national de dépistage organisé d'une part, et nouvelles modalités de dépistages proposées par la HAS d'autres part, avec possibilité d'auto-prélèvement) vont sans doute influencer la couverture de dépistage du cancer du col des femmes dans l'ensemble, y compris des femmes atteintes de mucoviscidose.

**COMORBIDITES
GYNECOLOGIQUES,
PATHOLOGIE
CERVICALE ET
MUCOVISCIDOSE**

III. Comorbidités gynécologiques, pathologie cervicale et mucoviscidose

Les étapes suivantes de cette thèse ont été de rechercher si les femmes atteintes de mucoviscidose présentaient des comorbidités gynécologiques spécifiques.

A. Pathologie cervicale et mucoviscidose : étude rétrospective

La troisième étape de cette thèse a été de décrire le lien pouvant exister entre mucoviscidose et pathologie cervicale, par le biais d'une étude descriptive rétrospective.

1. Rationnel

Dès les premières consultations de gynécologie de femmes atteintes de mucoviscidose, l'aspect macroscopique du col de l'utérus a attiré notre attention (ectropion inflammatoires, col saignant facilement au contact, présence d'une glaire épaisse pouvant limiter une bonne visualisation du col...). Le retour de plusieurs frottis anormaux successifs a confirmé cette impression clinique d'anomalie cervicale, constatée à la fois chez les femmes transplantées et chez les femmes non transplantées.

L'absence de données de la littérature sur la pathologie cervicale chez les femmes atteintes de mucoviscidose (en dehors de quelques case report) nous a poussé à mener une étude exploratoire, observationnelle pour évaluer la fréquence des anomalies cliniques cervicales, la fréquence des frottis anormaux et des dysplasies ou pathologies cervico-vaginales liées à l'HPV.

2. Justification des choix méthodologiques

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective unicentrique au sein de la cohorte de femmes adultes suivies au CRCM adulte de Lyon. Les patientes incluables étaient toutes les femmes ayant consulté en consultation de gynécologie au Centre Hospitalier Lyon Sud, entre juin 2014 et décembre 2015.

3. Publication: High proportion of abnormal pap smear tests and cervical dysplasia in women with cystic fibrosis

Cette étude rétrospective a retrouvé une proportion anormalement élevée de frottis anormaux, à la fois chez les femmes transplantées (5/15 frottis anormaux, soit 33,3%), et chez les femmes non transplantées (8/32 frottis anormaux, soit 25%). Ces proportions étaient largement supérieures aux fréquences de frottis anormaux décrites dans la littérature chez les femmes de la population générale



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejogrb

Full length article

High proportion of abnormal pap smear tests and cervical dysplasia in women with cystic fibrosis



Christine Rousset-Jablonski^{a,b,c,d,*}, Quitterie Reynaud^{a,d}, Raphaëlle Nove-Josserand^a, Isabelle Ray-Coquard^{d,e}, Yahia Mekki^f, François Golfier^b, Isabelle Durieu^{a,d}, Study conducted in Lyon France

^a Hospices Civils de Lyon, Cystic Fibrosis Adult Reference Center, Department of Internal Medicine, Groupe Hospitalier Sud, F-69495, Pierre Benite Cedex, France

^b Hospices Civils de Lyon, Department of Obstetrics and Gynecology, Groupe Hospitalier Sud, F-69495, Pierre Benite Cedex, France

^c Centre Léon Bérard, Department of Surgical Oncology, F-69008, Lyon, France

^d Univ. Lyon, Université Claude Bernard Lyon 1, HESPER EA 7425, F-69008 Lyon, France

^e Centre Léon Bérard, Department of Medical Oncology, F-69008, Lyon, France

^f Hospices Civils de Lyon, Laboratory of Virology IAI, Hôpital de la Croix Rousse, F-69004, Lyon, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 5 May 2017

Received in revised form 16 November 2017

Accepted 5 December 2017

Available online xxx

Keywords:

Cystic fibrosis
Pap smear
Cervical dysplasia
Human papilloma virus
Cervical screening

ABSTRACT

Objectives: Insufficient gynecological follow-up and cervical screening has been reported in women with cystic fibrosis (CF). Some of these patients will require a pulmonary transplantation, known to be associated with a higher risk of cervical dysplasia. The aim of this study was to explore the results of cervical screening in adult women with CF, and to report the prevalence of abnormal pap smear tests in this population.

Study design: We retrospectively analyzed medical records of sexually active women with CF who attended a gynecological consultation in Lyon University CF referral center between June 2014 and December 2015. The primary outcome was the result of the pap smear test.

Results: Forty-seven women (32 non-transplanted and 15 transplanted) were included in the study. The median age of the patients was 28 (range 18–53). The clinical examination revealed that 20 (42.5%) women presented an abnormality (inflammatory cervix, cervical or vulvovaginal condyloma). An abnormal pap smear was found in 8/32 (25%) non transplanted women and in 5/15 (33.3%) transplanted women, with no significant difference between the two groups ($p = 0.75$): seven atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), five low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), one atypical glandular cells (AGC). Six (12.8%) (four non transplanted, and two transplanted) women had an histologically proven dysplasia (four Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN)1, one CIN2, and one endocervical adenocarcinoma *in situ*). Overall, ten (21.3%) women had a Human Papilloma Virus (HPV) related disease (cervical and/or vulvovaginal).

Conclusion: A high proportion of transplanted and non-transplanted women with CF had abnormal pap smear tests and cervical dysplasia. A regular gynaecological follow-up, periodic cervical screening, and routine HPV vaccination are strongly recommended in this population.

© 2017 Published by Elsevier Ireland Ltd.

Abbreviations: ASC-US, atypical squamous cells of undetermined significance; AGC, atypical glandular cells; BMI, body mass index; CF, cystic fibrosis; CIN, cervical intraepithelial neoplasia; FEV1, forced expiratory volume in one second; HPV, human papilloma virus; LSIL, low grade squamous intraepithelial lesion; PS, pap smear.

* Corresponding author at: Hospices Civils de Lyon, Cystic Fibrosis Adult Reference Centre, Department of Internal Medicine, Groupe Hospitalier Sud, 165 chemin du grand revoyet, 69495 Pierre Benite Cedex, France.

E-mail address: christine.rousset-jablonski@chu-lyon.fr (C. Rousset-Jablonski).

Introduction

Cervical cancer is the ninth leading cause of cancer deaths worldwide in 2013 [1]. Noteworthy morbidity and mortality is reported in patients with cervical cancer. The five-year survival rate is about 66% in developed countries. [2]. Human papillomavirus (HPV) infection is the main risk factor for cervical lesions development. To date, the detection of precancerous cervical lesions with Papanicolaou smear (PS) is widely recognised as the most effective method to prevent carcinoma of the cervix. The

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.005>

0301-2115/© 2017 Published by Elsevier Ireland Ltd.

implementation of regular cytological screening has led to a major reduction of cervical cancer mortality in several countries [3]. In France, a PS is recommended every three years for women aged 25 to 65, after two consecutive yearly normal PS tests [4]. It is recommended every year and should be initiated earlier among transplanted women, considering the use of immunosuppressive treatments. HPV vaccination is an efficient method to prevent cervical disease, reducing the risk of cervical dysplasia or cancer by more than 50% [5].

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive inherited multi-organ disease. Chronic progressive lung disease is the most prominent cause of morbidity and death in patients with CF. With significantly improved survival in patients with cystic fibrosis (CF), more than half of them, as registered in the French registry, have reached adulthood [6]. About 20% of adult with CF are lung transplant patients. Thus, some women with CF will need a transplantation, which is associated with a higher risk of cervical dysplasia caused by the administration of immunosuppressive treatments [7].

Literature on cervical screening among women with CF is scarce. An insufficient gynecological follow-up and cervical screening in women with CF was recently reported [8].

The aim of our study was to explore the results of cervical screening in adult women with CF, to describe the proportion of abnormal PS tests, and to determine if women with CF were at higher risk of cervical dysplasia.

Materials and methods

We conducted a retrospective cohort study in CF female population attending the Lyon University Adult CF center.

Patients and inclusion criteria

All sexually active women with CF attending a gynecological consultation in the Lyon University hospital between June 1st, 2014 and December 31st, 2015 constituted the study population.

Data collection

We retrospectively analyzed the institutional electronic medical records. All women were interviewed and examined by the same gynecologist. Data on previous cervical screening and gynecological follow-up, contraception, smoking habits, clinical examination, PS results, HPV testing results, and colposcopy were recorded. Other clinical data were collected from the CF adult center database: Body Mass Index (BMI), Forced Expiratory Volume (FEV1), as well as the presence of CF-related diabetes mellitus, hepatic cirrhosis, transplantation, and a history of previous pregnancies (live births, miscarriages, abortions).

Cervical screening

A PS test was performed during the consultation when indicated, according to French recommendations: women with a history of sexual intercourse, duration since last PS test (>30 months for non-transplanted women, ≥12 months for transplanted women), first PS (and >24 years in non-transplanted women), clinical abnormality (post-coital bleeding, inflammatory bleeding cervix, condylomatosis), previous abnormal PS or dysplasia requiring a cervical follow-up.

Samples were collected by cervical scrape with a brush, and prepared for liquid-based cytology with the ThinPrep technique (Cytec Corporation, Marlborough, Ma). The Bethesda system was used for reporting PS results.

In case of atypical squamous cells of undetermined significance PS (ASC-US), or in case of atypical glandular cells PS (AGC), 4 ml from these samples were used for HPV testing. A genomic DNA microarray assay (Clinical Arrays Papillomavirus; Genomica, Madrid, Spain) was used.

A colposcopy was performed in any women with abnormal PS test except those with ASC-US and negative HPV testing. In case of any abnormality, biopsies were performed.

Statistical analysis

We performed a descriptive study. Statistical analysis to compare study population to the entire cohort of women attending the Lyon CF were performed using the Student's *t*-test for continuous variables, and the Chi-square test, or the Fisher's exact test depending on sample size for categorical data at a significance level of 5% (Excel software).

Ethical approval

This study was conducted according to the principles of the Helsinki Declaration. Our study was declared to our IRB (Comité de Protection des Personnes Sud Est IV). According to the French Legislation (Loi n°2004-806 du 9 août 2004 and its subsequent amendments), no IRB approval had to be provided for this retrospective study.

Results

Patient characteristics

The entire cohort of women attending the Lyon CF centre consisted of 176 women. 51 women attended a consultation with a gynecologist working in the Lyon University adult CF center between June 2014 and December 2015. 47 of them had a history of sexual intercourse and constituted the study population. The remaining four were addressed for menstrual abnormalities or pelvic pain but gynaecological and cervical examination were not performed because they had no history of sexual intercourse. Characteristics of women are summarized in Table 1.

Thirty-three (70%) women were using a contraception. Three women (6.4%) were current smokers.

The study population was comparable to the entire cohort of women attending the Lyon CF center (n=176); no significant differences in terms of age, FEV1, parity, and frequency of the gynaecological follow-up were found. The BMI was significantly slightly lower (19.9 vs. 20.7, $p=0.026$). Proportions of diabetic (53% vs. 25%, $p<0.001$), and proportions of transplanted patients (36% vs. 16%, $p=0.01$) were significantly higher.

Gynaecological past medical history

Twenty-seven (57.4%) out of the 47 women declared having attended a gynaecological consultation in the last three years. 31 (66.0%) declared that they already had a PS test performed in the past. The mean (range) duration since last PS was 31.1 (7–101) months in the 31 women who experienced previous PS, and 22.5 (7–52) months in the transplanted patient population. Four women had a previous abnormal PS, and one woman had a previous history of vulvar condylomatosis.

Clinical examination

Post-coital bleeding was reported by 14/47 (29.8%) women. At clinical examination, 20/47 (42.5%) women presented one or more

Table 1
Women characteristics.

Women characteristics	Sexually active women who attended the gynecology consultation	
	N = 47	%
Median age (at the time of PS)	28	
Age		
<25 years old	10	21.3
[25-30]	19	40.4
[30-35]	9	19.1
[35-40]	6	12.8
≥40	3	6.4
BMI ^a (median)	19.9	
FEV ^b (median)	63.5	
Lung transplantation	17	36.1
Diabetes	25	53
Previous pregnancy	10	23.4
Contraceptive use	33	70
All contraceptions		
Condom	11	
Oral hormonal contraception	20	
Intra-uterine device	2	
Previous PS	31	66
History of abnormal PS	4	8.5

^a Body Mass Index.^b Forced Expiratory Volume.

abnormalities: 17/47 (36.2%) women had an inflammatory cervix with easily induced cervical bleeding, and one had a cervical condyloma. Four women (all transplanted ones) had a vulvovaginal condylomatosis. A PS test was performed in 45 of the 47 women during the consultation. The remaining two recently received normal PS results (five-month and seven-month delay) and no clinical cervical abnormality. Among the ten <25-year-old women, PS was indicated in a context of transplantation (four women), post-coital bleeding (two women), inflammatory cervix with easily induced cervical bleeding at clinical examination (three women), or because of a vulvo-vaginal condylomatosis (one woman).

PS results

PS results from the 47 examined women (including the two women with a recent PS performed in another consultation) are detailed in Table 2. An abnormal PS was found in five (33.3%) transplanted and in eight (25%) non-transplanted women. Two PS were non-interpretable and required a new PS test (whose results were included in the study). PS result repartition was as follows: NILM (72.3%), ASC-US (14.9%), LSIL (10.6%), AGC (2.1%). Mean and median age of women with abnormal PS were 31.8 and 31.9 years respectively.

The HPV test was performed in eight women (seven with ASC-US, one with AGC) and was positive for high risk HPV in five women

(one transplanted and four non transplanted). HPV genotyping in case of a positive HPV testing is detailed in Table 3. Multiple HPV genotypes were found in two non-transplanted women. One of them had a history of quadrivalent HPV vaccination at 12 years, the other seven women had no history of HPV vaccination.

Histological findings

A total of ten colposcopies were performed. The colposcopy was not fully satisfactory in four (44.4%) women as the squamocolumnar junction was not visible in its full length (thick cervical mucus, voluminous cervical condyloma, or endocervical squamocolumnar junction).

A total of eight (17%) women had a histologically proven HPV related cervical disease (condyloma, dysplasia or cancer). Details of histological findings are described in Table 4.

Six (12.8%) patients had a cervical dysplasia or cancer (four among non-transplanted women, and two among transplanted women).

One non-transplanted 32-year-old woman had AGC-PS, and a colposcopy concluding to an endocervical adenocarcinoma *in situ*. The last PS test performed 18 months earlier was normal. She experienced neither post-coital bleeding, nor cervical abnormalities at clinical examination. The PS test was systematically performed during the pre-transplant evaluation.

Table 2
Pap smear test results.

Pap smear result	Non-transplanted women		Transplanted women		Total	
	N = 32	%	N = 15	%	N = 47	%
Non-interpretable PS (needing a new PS)	1		1		2	
Normal (NILM ^a)	24	75	10	66.7	34	72.3
Abnormal pap smear test	8	25	5	33.3	13	27.7
ASC-US ^b (total)	4	12.5	3	20	7	14.9
- with negative HPV ^c testing	1		2		3	6.4
- with positive HPV testing	3		1		4	8.5
LSIL ^d	3	9.4	2	13.3	5	10.6
AGC ^e	1	3.1	0		1	2.1

^a Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy.^b Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance.^c Human Papilloma Virus.^d Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion.^e Atypical Glandular Cells.

Table 3
Genotyping of HPV in case of a positive HPV testing.

	Age		Pap smear result	Genotypes
Case 1	22	Non-transplanted	ASC-US	45 (high risk), 51 (high risk) 84 (low risk)
Case 2	28	Non-transplanted	ASC-US	16 (high risk), 51 (high risk)
Case 3	32	Non-transplanted	ASC-US	39 (high risk)
Case 4	47	Transplanted	ASC-US	18 (high risk)
Case 5	32	Non-transplanted	AGC	18 (high risk)

Table 4
Histological results of the 10 women who underwent a colposcopy.

Histological results	Non-transplanted women		Transplanted women		Total	
	N = 32	%	N = 15	%	N = 47	%
Total HPV^a related cervical disease (condyloma, dysplasia, cancer)	5	15.6	3	20	8	17.0
CIN1 ^b	2	6.2	2	13.3	4	8.5
CIN2 ^c	1		0		1	
Endocervical adenocarcinoma <i>in situ</i>	1		0		1	
Cervical condyloma	1		1		2	
Cervicitis	1		0		1	
No biopsy	1		0		1	

^a Human Papilloma Virus.^b Cervical Intraepithelial Neoplasia 1.^c Cervical Intraepithelial Neoplasia 2.

Altogether, ten women had either an HPV vulvo-vaginal (condylomatosis) and/or cervical (condyloma, dysplasia, or cancer) related disease.

Comment

This study reported a high proportion (27.7%) of abnormal PS, in transplanted (33.3%) and non-transplanted (25.5%) women. To our knowledge, these results are the first to explore cervical screening in women with cystic fibrosis. These results highlight the importance of cervical cancer prevention and early detection in this population.

This proportion of abnormal PS is higher than that usually reported in the general population or in hospital based populations. The French cervical cancer screening program reported a proportion of only 3.9% abnormal PS among 885 000 PS collected from organized and opportunistic screening [9]. In a North-American cohort, similar results were published: 5.0% out of 44 493 routine PS were abnormal [10]. To note, a slightly higher proportion (8.1–14.8%) of abnormal PS was described in hospital based populations [11–13].

Age of the women included in our study could have influence our results. Indeed, at a median age of 29.6 years, women were younger than those included in the French pilot organized screening [9], and the mean age of women with abnormal PS was 31.8. Younger age might be associated with a higher proportion of abnormal PS [10], indicative of a higher rate of multiple sexual partners and HPV infection. Nevertheless, we observed a trend to higher proportion of abnormal PS in our series compared to the group of younger age from the in-hospital-based or in the general populations.

Established risk factors for abnormal PS and cervical dysplasia are early onset of sexual activity [14], multiple sexual partners [14], cigarette smoking [15], and immunosuppression [15]. Indeed, these factors are related with risks of HPV exposition, infection, and persistency. Data on sexual behaviour were not collected in our study, but previous studies already described that age at first intercourse and proportion of sexually active women were similar in women with CF and in the general population [16–19]. A recent

cohort study has described a slightly, but not significantly lower proportion of women with CF having sexual intercourse, compared to women in the general population [20]. Proportion of smokers was low in our series (6.4%) in the context of CF. These factors could therefore not by themselves explain the high proportion of abnormal PS and cervical dysplasia.

HPV-related cervical or vulvo-vaginal disease concerned a third of transplanted women and 13.3% had a cervical dysplasia. A high proportion of cervical dysplasia was already reported in transplanted women population. In a cohort of 166 lung transplanted women, the incidence of CIN1 and CIN3 were 42.2 and 30 respectively, compared to 8.3 and 6.2 per 1000 women screened (20–69 years old) in a large reference population [7]. A 14-fold increased risk of cervical cancer was estimated among renal transplant recipients [21]. A higher prevalence of mucosal HPV infections has been reported in cohorts of renal transplanted women (27.1%–32.5%) compared to controls (17% to 18%) [22,23], at higher risk of multiple HPV genotypes (27.1%) [22]. The literature also suggests a higher risk of cervical dysplasia or cancer in women with systemic inflammatory diseases in the context of systemic immunosuppressive treatments [24,25]. These data strengthen the idea that cervical screening in transplanted women should start earlier than in the general population, and annual PS should be organized as proposed in the French recommendations [4]. To note, cervical screening is now recommended from the age of 25 years onwards in the general population in France.

In non-transplanted women, a high proportion of abnormal PS test (25%) and HPV-related cervical diseases (15.6%, with 12.5% dysplasia) was unexpectedly observed. Clinical examination revealed local inflammation in 37.8% of the women in the whole cohort, and 35.5% in the non-transplanted ones, occasionally associated with post-coital bleeding. Significant expression of the CFTR gene was detected in the cervical epithelium [26], and women with CF are reported to have an abnormally thick and dense cervical mucus, sometimes leading to infertility [27–30]. Only few cases of unusual cervical inflammation in women with CF were described [31,32], however they might be more frequent than actually reported. The cervical squamocolumnar junction is

particularly susceptible to HPV infection and prone to oncogenic transformation induced by HPV [33]. Immune responses in the uterine cervix play an important role in persistent human papillomavirus (HPV) infection and carcinogenesis [34], and differences in cytokines level have been identified in the cervical mucus of women with transitory or persistent course of HPV infection possibly related to CFTR epithelial cell dysfunction [35]. Likewise, very early changes and signs of airway modelling are observed in CF infants probably both related to CFTR airway epithelial dysfunction and protective response to infection and inflammation [36]. Moreover, an imbalanced cervical microbiota due to repeated antibiotics treatments could play a role one on the natural history of HPV infection and CIN severity [37]. Although no epidemiological data neither specific natural history of HPV infection in case of inadequate cervical mucus have been described, an unusual HPV interaction and the role of a local inflammation might be suspected.

Another finding of this study was the difficulty of cervical screening in women with CF. Non-interpretable PS were not rare (4.3%, compared to a 0.5% to 0.75% proportion reported in the general population) [9,10,13]. Local inflammation and easily induced cervical bleeding might explain these high figures. Moreover, three women presented ASC-US and negative HPV testing. In these cases, a transient HPV infection, a local inflammation, or another vaginal/cervical infection might have led to atypical cellular aspects. In addition, colposcopy may be more difficult in women with CF, due to the presence of a thick cervical mucus occasionally hiding the squamocolumnar junction which thereby might lead to an underestimation of cervical lesions.

However, this study has significant limitations. Firstly, the retrospective design limited the level of scientific evidence and would require to be confirmed with prospective studies. This preliminary study did not include women with a gynaecological follow-up outside the University Lyon Hospital and thus only concerned a subset of the women attending the Lyon adult CF center. Women attending the gynaecological consultation experienced more severe conditions with a slightly lower BMI, and a higher proportion of diabetic and transplanted women is observed compared to the whole cohort of women with CF attending the Lyon adult CF center. Indeed, women experiencing more severe conditions usually attend the CF center more often, and therefore might be more likely to attend a gynaecological consultation located in the same hospital. All women who attended the gynaecological consultation were interviewed and examined by the same practitioner, thus limiting the information bias.

Transplanted and non-transplanted women with CF had a high proportion of abnormal PS tests, as well as a high proportion of cervical dysplasia and HPV-related cervical disease. Further research on the natural history of the HPV infection in the context of CF could be carried on. This study highlighted the importance of a regular gynaecological follow-up and cervical screening in women with CF. Therefore, easier access to specific gynaecological consultations, and formal partnerships with women's health providers [38] should be discussed in the CF adult centers. Implication of the CF team to provide sexual health care could also be promoted [18–38]. Sensitisation of parents and health professionals taking care of female adolescents and children with CF, on HPV vaccination as an efficient method to prevent cervical disease, should be implemented.

Conflict of interest

No competing financial interests exist.

Funding

No funding to declare.

Acknowledgements

We thank Marie PERCEVAL for data management and Sophie DARNIS (Centre Léon Bérard) for medical editorial assistance.

References

- [1] Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Dicker D, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* 2015;1:505–27.
- [2] Binder-Foucard F, Bossard N, Delafosse P, et al. Cancer incidence and mortality in France over the 1980–2012 period: solid tumors. *Rev Épidémiologie Santé Publique* 2014;62:95–108.
- [3] Weidmann C, Schaffer P, Hedelin G. L'incidence du cancer du col de l'utérus régresse régulièrement en France. *Bull Epidemiol Hebd* 1998;5:17–9.
- [4] Haute Autorité de Santé (HAS). Référentiel de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus 2013.
- [5] Harper DM, DeMars LR. HPV vaccines—a review of the first decade. *Gynecol Oncol* 2017;146:196–204.
- [6] Cystic Fibrosis French Registry Registre français de la Mucoviscidose-Bilan des données 2014. Paris, France: Vaincre la Mucoviscidose et Institut national d'études démographiques (INED); 2016.
- [7] Malouf MA, Hopkins PM, Singleton L, Chhajer PN, Plit ML, Glanville AR. Sexual health issues after lung transplantation: importance of cervical screening. *J Heart Lung Transplant Off Publ Int Soc Heart Transplant* 2004;23:894–7.
- [8] Rousset Jablonski C, Reynaud Q, Perceval M, et al. Contraceptive practices and cervical screening in women with cystic fibrosis. *Hum Reprod Oxf Engl* 2015;30:2547–51.
- [9] Dupont N, Salines E, Grémy I. Premiers résultats de l'évaluation du programme expérimental de dépistage organisé du cancer du col de l'utérus, France, 2010–2012. *Bull Epidemiol Hebd* 2014;13–15:228–34.
- [10] Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:105–13.
- [11] Doris B, Boyer L, Lavoué V, et al. Cervical Pap smear in an epidemiologically exposed population: ideas, facts and arguments. *J Gynecol Obstét Biol Reprod* 2014;43:26–34.
- [12] Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84:1616–23.
- [13] Dalstein V, Riethmuller D, Sautière JL, et al. Detection of cervical precancer and cancer in a hospital population: benefits of testing for human papillomavirus. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2004;40:1225–32.
- [14] International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1060–9.
- [15] Gadducci A, Barsotti C, Cosio S, Domenici L, Riccardo Genazzani A. Smoking habit, immune suppression, oral contraceptive use, and hormone replacement therapy use and cervical carcinogenesis: a review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:597–604.
- [16] 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.
- [17] Sawyer SM, Phelan PD, Bowes G. Reproductive health in young women with cystic fibrosis: knowledge, behavior and attitudes. *J Adolesc Health Off Publ Soc Adolesc Med* 1995;17:46–50.
- [18] Frayman KB, Sawyer SM. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis: a life-course perspective. *Lancet Respir Med* 2015;3:70–86.
- [19] Britto MT, Garrett JM, Dugliss MA, et al. Risky behavior in teens with cystic fibrosis or sickle cell disease: a multicenter study. *Pediatrics* 1998;101:250–6.
- [20] Kazmerski TM, et al. Sexual and reproductive health behaviors and experiences reported by young women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017 pii: S1569-1993(17)30832-9.
- [21] Hinten F, Meeuwis KAP, van Rossum MM, de Hullu JA. HPV-related (pre) malignancies of the female anogenital tract in renal transplant recipients. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;84:161–80.
- [22] Meeuwis KAP, Hilbrands LB, Int'Hout J, et al. Cervicovaginal HPV infection in female renal transplant recipients: an observational, self-sampling based, cohort study. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg* 2015;15:723–33.
- [23] 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 Off J Int Soc Gynecol Pathol* 2014;33:537–42.
- [24] Wadström H, Arkema EV, Sjöwall C, Askling J, Simard JF. Cervical neoplasia in systemic lupus erythematosus: a nationwide study. *Rheumatology (Oxford)* 2017;56:613–9.
- [25] Kim SC, et al. Risk of high-grade cervical dysplasia and cervical cancer in women with systemic inflammatory diseases: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1360–7.

- [26] 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;144:906–14.
- [27] Oppenheimer EA, Case AL, Esterly JR, Rothberg RM. Cervical mucus in cystic fibrosis: a possible cause of infertility. *Am J Obstet Gynecol* 1970;108:673–4.
- [28] Kopito LE, Kosasky HJ, Shwachman H. Water and electrolytes in cervical mucus from patients with cystic fibrosis. *Fertil Steril* 1973;24:512–6.
- [29] 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.
- [30] 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;90:1201.
- [31] Dooley RR, Braunstein H, Osher AB. Polypoid cervicitis in cystic fibrosis patients receiving oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:971–4.
- [32] Previs RA, Edwards JM, Secord AA, Nucci MR, Bentley RC, Hall AHS. Cystic fibrosis involving the cervix, mimicking a well-differentiated adenocarcinoma: a case report. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol* 2014;33:100–4.
- [33] 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 Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2015;28:994–1000.
- [34] 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.
- [35] 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;4:118–21.
- [36] Regamey N, Jeffery PK, Alton EW, Bush A, Davies JC. Airway remodelling and its relationship to inflammation in cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66:624–9.
- [37] Piyathilake CJ, Ollberding NJ, Kumar R, Macaluso M, Alvarez RD, Morrow CD. Cervical microbiota associated with higher grade cervical intraepithelial neoplasia in women infected with high-risk human papillomaviruses. *Cancer Prev Res Phila Pa* 2016;9:357–66.
- [38] Kazmerski TM, et al. Sexual and reproductive health care utilization and preferences reported by young women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2017 pii: S1569-1993(17)30872-X.

4. Discussion des résultats

Notre étude a retrouvé une proportion anormalement élevée de frottis anormaux, à la fois chez les femmes transplantées (5/15 frottis anormaux, soit 33,3%), mais aussi chez les femmes non transplantées (8/32 frottis anormaux, soit 25%). Ces proportions étaient largement supérieures aux fréquences de frottis anormaux chez les femmes de la population générale.^{55,56} Au total, 21% des femmes avaient une pathologie génitale (cervicale ou vulvovaginale) liée à l'HPV.

Ces données suggèrent donc une fréquence élevée de frottis anormaux et de pathologies cervicale et vulvovaginales liées à l'HPV chez les femmes atteintes de mucoviscidose, que celles-ci soient transplantées ou non. Une étude prospective nous a semblée nécessaire afin de confirmer ces données préliminaires rétrospectives.

B. Etude de cohorte prospective évaluant la prévalence et la persistance de l'infection à Human Papilloma Virus (HPV) chez des femmes adultes atteintes de mucoviscidose : étude MUCOHPV

La quatrième étape de ce travail de thèse a été de mener une étude prospective afin de mieux comprendre le lien physiopathologique entre mucoviscidose et pathologie cervicale, en explorant l'histoire naturelle de l'infection à papilloma virus dans cette population spécifique.

1. Rationnel

Le principal facteur de risque de développement de lésions cervicales étant l'infection à HPV, il nous a semblé nécessaire de connaître la fréquence et l'histoire naturelle du portage HPV chez les patientes atteintes de mucoviscidose, ainsi que les facteurs prédictifs de présence et de persistance d'HPV.

L'objectif principal de cette étude sont de déterminer la prévalence du portage HPV au sein d'une cohorte de femmes atteintes de la mucoviscidose.

Les objectifs secondaires sont :

- Etudier les facteurs associés à la prévalence de l'HPV (transplantation, tabac, âge des premiers rapports, nombre de partenaires sexuels dans l'année, contraception, gestité et parité, antécédent de vaccin HPV)
- Déterminer et comparer aux données de la population générale et de population hospitalière (et aux données de population transplantée pour les femmes transplantées)
 - o La prévalence de l'HPV (et ses différents types) par tranche d'âge, des dysplasies cervicales, des lésions de condylomatoses vulvaires / vaginales / cervicales
 - o Le taux de persistance (>12 mois), le délai moyen de clearance des infections HPV ; taux de guérison spontanée / de persistance / d'aggravation des dysplasies cervicales

Ces données pourront être comparées aux données concernant la fréquence de frottis anormaux et de dysplasies en population générale^{55,56}, aux données de la littérature sur la prévalence des infections à HPV en population générale⁵⁷⁻⁶⁰, ainsi qu'aux données en

population de femmes transplantées.^{61,62} La persistance sera comparée aux données en population générale.⁶³⁻⁶⁵

2. Hypothèses de la recherche et justification des choix méthodologiques

a) Hypothèse de la recherche : prévalence de l'HPV

L'hypothèse retenue était une prévalence de l'HPV (tous types) dans notre population de l'ordre de 40%.

L'âge moyen des femmes suivies au CRCM de Lyon est de 29 ans, avec 80% de femmes âgées entre 20 et 40 ans, et est composée de 20 à 25% de femmes transplantées.

La prévalence de l'HPV en population générale chez des femmes entre 20 et 40 ans est variable selon les études et évaluée entre 20 et 37% (20 à 25% pour *Clavel 2001*⁵⁷ ; 37,1% pour *Schmitt 2013*⁶⁶). Elle serait entre 15 et 20% pour le HPV haut risque (*Detournay 2009*⁶⁷).

Dans les publications en population consultant en service de gynécologie hospitalier, avec un biais de recrutement lié au fait que ces services prennent en charge la pathologie cervicale, et une proportion de frottis anormaux de l'ordre de 30%, elle serait plus élevée : 45.3% à 60%.^{68,69}

La prévalence décrite dans des cohortes de femmes transplantées est de l'ordre de 27 à 35%.^{61,62} Dans ces cohortes, l'âge moyen des femmes était plus élevé que dans notre population (40 ans et 55 ans dans les études transplantation, versus 29 ans d'âge moyen dans notre cohorte). La fréquence de l'HPV est significativement plus élevée chez les femmes de moins de 40 ans, à la fois en population générale et en population hospitalière et peut vraisemblablement être plus élevées pour les femmes transplantées de notre cohorte.

Ainsi, en prenant en compte l'ensemble de ces éléments, nous avons retenu l'hypothèse d'une prévalence d'HPV dans notre population de l'ordre de 40%.

b) Nombre de patientes à inclure

L'estimation du nombre de patientes à inclure était de 92.

Ce chiffre a été calculé sur la base de la précision autour de laquelle nous voulions faire l'estimation de la prévalence d'HPV. L'hypothèse retenue était une prévalence de l'HPV dans notre population de 40%, avec une précision de +/- 10%.

Pour un paramètre qualitatif, l'intervalle de fluctuation approché à $(1-\alpha)$ d'un pourcentage

observé est donné par la formule : $p \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$.

(p : proportion dans la population pour la variable concernée ; $z_{\alpha/2} = 1,96$ pour une valeur de α de 5% ; n : taille de l'échantillon)

Calcul du nombre de sujets nécessaires :

$$n = p(1 - p) \times \left(\frac{z_{\alpha/2}}{d}\right)^2$$

Ici : $p = 0,4$; $z_{\alpha/2} = 1,96$ pour une valeur de α de 5% ; $d = 0,1$ (précision retenue de + ou - 10%)

c) Design de l'étude et population

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective, monocentrique (Centre de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose Adultes de Lyon), ouverte.

Le choix d'une étude monocentrique est lié au caractère préliminaire de cette étude. A titre indicatif, 181 femmes avaient consulté au moins une fois au CRCM adultes de Lyon en 2014. Les inclusions étaient donc réalisables sur 12 mois.

En cas de données en faveur d'une prévalence élevée de portage HPV chez les femmes atteintes de mucoviscidose, un élargissement à d'autres CRCM a été envisagé.

Population

Critères d'inclusion :

- Femme de 18 ans ou plus, atteinte de mucoviscidose, transplantée ou non transplantée, suivie au CRCM de Lyon, acceptant le principe d'une consultation de gynécologie et le principe du suivi tous les 6 mois en cas de frottis anormal ou de test HPV positif
- Patiente prise en charge par l'assurance maladie

Critères de non-inclusion : Patiente mineure, refus de participer à l'étude, patiente sous tutelle/curatelle

d) Variables étudiées : critères de jugement et facteurs associés

Critère de jugement principal

La présence d'HPV est déterminée selon le résultat de la PCR ADN Multiplex : positive ou négative.

Autres critères de jugement

- En cas de recherche d'HPV positive :
 - Le génotype de l'HPV retrouvé^{70,71}
 - Présence d'un HPV « haut risque » (HPV-16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -53, -56, -58, -59, -66, -68, -70, -73, -82, et -85)
 - Et/ou présence d'un HPV « bas risque » (HPV-6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -61, -62, -71, -72, -81, -83, -84, et -89)
 - La proportion d'infection simultanée à plusieurs génotypes d'HPV
 - Le taux de persistance (≥ 12 mois) d'une infection HPV : parmi les femmes ayant un test HPV lors de la consultation initiale, proportion de femmes pour lesquelles la recherche d'HPV du même génotype reste positive à 12 mois. En cas de clearance de l'HPV initial et d'infection à un nouveau génotype d'HPV, l'infection n'est pas considérée comme persistante.
 - Le délai moyen de clearance des infections HPV (en mois) : délai moyen avec lequel la recherche d'HPV se négative
- Prévalence des frottis anormaux et des différents types d'anomalie (ASC-US, ASC-H, LSIL, HSIL, AGC, AIS, atypies des cellules glandulaires en faveur de néoplasie, adénocarcinome, carcinome malpighien) (selon la classification Bethesda)⁷².
- Prévalence des dysplasies cervicales ou carcinome sur biopsie cervicale ou matériel histologique (CIN1, CIN2, CIN3, carcinome malpighien, adénocarcinome)
- En cas de dysplasie cervicale de bas grade (CIN1) surveillée (concordance cyto-colpo-histologique et exploration colposcopique satisfaisante avec jonction squamo-cylindrique totalement visible) :
 - Taux de guérison spontanée en 12 mois : normalisation de l'examen colposcopique ou négativation des biopsies dans les 12 mois suivant le diagnostic de CIN1.
 - Taux de persistance en 12 mois : présence de lésions de CIN1 sur biopsie cervicale ou matériel histologique à 12 mois du diagnostic de CIN1.
 - Taux d'aggravation en 12 mois : présence de lésions de CIN2-3 ou de carcinome sur biopsie cervicale ou matériel histologique dans les 12 mois suivant le diagnostic de CIN1.
- Prévalence des condylomatoses à l'examen clinique (condylomes vulvaires, vaginaux ou cervicaux)

Facteurs associés

Les facteurs retenus potentiellement associés à la prévalence et à la clearance de l'HPV sont:

- L'âge : les patientes sont classées par catégorie d'âge à l'inclusion (tranches <20 ; 20-24 ; 25-29 ; 30-34 ; 35-39 ; 40-44 ; 45-49 ; 50-54 ; 55-60 ; >60), conformément aux données existant en population générale sur la prévalence de l'HPV et des dysplasies.⁵⁵⁻⁶⁰
- Un antécédent de transplantation, en prenant en compte :
 - o Type de stratégie immunosuppressive
 - o Age à la transplantation
 - o Délai entre la transplantation et l'inclusion dans l'étude
- Tabagisme actif et le cas échéant
 - o L'âge de début
 - o Durée du tabagisme
 - o Nombre de paquets années
- L'âge des premiers rapports
- Le nombre de partenaires sexuels dans l'année
- Antécédent d'IST
- Le type de contraception : estroprogestative (orale, patch ou anneau), microprogestative, macroprogestative, implant, DIU au Cuivre, DIU au Levonorgestrel, préservatifs, autres)
- Utilisation des préservatifs (à visée contraceptive ou de prévention des IST)
- La gestité et la parité
- Un antécédent de vaccination HPV : type de vaccin, schéma vaccinal respecté ou non
- Infection vaginale en cours
- Traitement correcteur (Orkambi®) en cours

e) Déroulement de l'étude

Inclusion des patientes

L'inclusion des patientes était prévue sur une durée de 12 mois. Les patientes suivies au CRCM viennent régulièrement – en principe tous les 3 mois (moins fréquemment pour les femmes transplantées) - dans le cadre de leur surveillance. Les patientes répondant aux critères d'inclusion ont été identifiées par le biais de la base de données du CRCM Adultes de Lyon. Il leur a été proposé de participer à l'étude lors de leur venue suivante au CRCM.

Frottis et test HPV initiaux

- Les patientes ont été reçues en consultation initiale auprès du gynécologue de l'équipe du CRCM. Le médecin présentait l'étude ainsi que les examens réalisés, et leur rythme de réalisation. Le médecin complétait le bordereau d'inclusion, ensuite transmis au centre de coordination de l'étude.
- Lors de la consultation était réalisé un examen clinique avec frottis cervico-vaginal en phase liquide (procédé ThinPrep®, Cytoc, Boxborough, MA, USA). Le prélèvement pour frottis était fait à l'aide d'une brosse plastique spécifique à la technique (brosse Cervex®).
- Les frottis étaient envoyés au laboratoire d'anatomie cytologie pathologie pour analyse cytologique (technique Hologic Thinprep®). Les résultats des frottis étaient classés selon le système de Bethesda (système officiel de l'Académie Internationale de cytologie).⁷²
- Un échantillon du prélèvement était envoyé par le laboratoire de cytologie pathologie au Centre de Biologie et Pathologie Nord (Virologie, IAI, Hôpital de la Croix Rousse) pour recherche d'HPV (PCR ADN multiplex).
- Les résultats du frottis et du test HPV étaient adressés par courrier à la patiente, accompagné d'un courrier explicatif du gynécologue (précisant la périodicité de la surveillance ultérieure).

Suivi des patientes selon les résultats du frottis et de la recherche d'HPV

- **En cas de frottis normal et de recherche d'HPV négative**, la patiente n'était pas revue dans le cadre de l'étude, et les modalités de surveillance habituelle étaient appliquées pour son suivi ultérieur (frottis tous les 3 ans chez les non transplantées, frottis annuel chez les transplantées).
- **En cas de frottis initial anormal et/ou de test HPV initial positif**, les patientes étaient revues en consultation de gynécologie tous les 6 mois pendant la durée de l'étude pour réalisation d'un frottis, associé à un test HPV. Ainsi, la durée du suivi a été selon le moment d'inclusion dans l'étude au minimum de 12 mois, et au maximum de 24 mois.

En cas de frottis anormal : ASC-US : la conduite à tenir dépendait du résultat du test HPV, conformément aux recommandations.³⁵⁻³⁷ En cas de présence d'HPV haut risque, une colposcopie était réalisée. En l'absence d'HPV haut risque, frottis et test HPV ont été renouvelés tous les 6 mois pendant la durée de l'étude.

ASC-H, LSIL, HSIL, AGUS, AGC, AIS, carcinome malpighien, adénocarcinome : une colposcopie a été réalisée quel que soit le résultat du test HPV.

A noter que l'étude avait débuté avant la publication des recommandations de l'INCa 2017³⁷ sur la conduite à tenir en cas de frottis anormal, proposant l'utilisation du double immunomarquage p16/ki67 en cas de frottis LSIL ou en cas d'ASC-US avant l'âge de 30 ans. Le double immunomarquage n'a donc pas été utilisé pour décider des indications de colposcopie.

- **En cas de dysplasie sur les biopsies**, la stratégie de prise en charge habituelle était appliquée, selon les recommandations en vigueur.³⁵⁻³⁷ En cas de dysplasie de bas grade (CIN1) avec concordance cyto-colpo-histologique et exploration colposcopique satisfaisante (avec jonction squamo-cylindrique totalement visible), une surveillance colposcopique était réalisée, et le traitement n'était réalisé qu'en cas de persistance à 24 mois.³⁵⁻³⁷ En cas de dysplasie de haut grade (CIN2 ou CIN3), une conisation était réalisée.³⁵⁻³⁷ Pouvait être discutée une surveillance (par cytologie et colposcopie +/- biopsies) pour les dysplasies de haut grade chez les femmes de moins de 30 ans en cas d'aspect colposcopique sans signe d'invasion, peu étendue, avec visualisation complète de la jonction pavimento-cylindrique.³⁷
- En cas de carcinome, la conduite à tenir était adaptée selon les stratégies oncologiques habituelles.

f) Recherche d'HPV

- Un échantillon du prélèvement pour frottis en phase liquide (procédé ThinPrep®, Cytoc, Boxborough, MA, USA) était envoyé par le laboratoire de cytologie pathologie au Centre de Biologie et Pathologie Nord (Virologie, IAI, Hôpital de la Croix Rousse) pour recherche d'HPV (PCR ADN multiplex). Les différentes étapes pour la recherche d'HPV étaient:
 - Extraction de l'ADN à partir des cellules cervicales sur un automate d'extraction type NucliSens easyMAG® (Biomérieux, Marcy L'étoile, France).
 - Amplification par PCR d'un fragment d'environ 450 pb dans la région L1 du virus.
 - Marquage des produits d'amplification à la biotine en cours de PCR
 - Hybridation sur des sondes spécifiques d'une puce à ADN (microarray surface) et immobilisation
 - Lavage puis révélation streptavidine peroxydase (Clinical Arrays Papillomavirus; Genomica, Madrid, Espagne).
 - Lecture des résultats à l'aide du programme *CLART Human papillomavirus 2*® dans l'automate CAR (clinical array reader).
 - Cette méthode permet la détection de 35 génotypes d'HPV différents : 20 hauts-risques (HPV-16, -18, -26, -31, -33, -35, -39, -45, -51, -52, -53*, -56, -58, -59, -66*, -68, -70*, -

73*, -82*, et -85); et 15 bas-risques (HPV-6, -11, -40, -42, -43, -44, -54, -61, -62, -71, -72, -81, -83, -84, et -89).^{70,71}

*Considérés comme possiblement oncogènes dans certaines classifications.⁷³

La sensibilité analytique de la méthode *CLART Human papillomavirus 2*® est détaillée en Annexe 1.

g) Recueil des données

Données recueillies au cours de la consultation de gynécologie

Les données concernant l'âge des premiers rapports, le nombre de partenaires sexuels dans l'année, le type de contraception, les antécédents de frottis anormaux, de dysplasies, de condylomatose, l'antécédent de vaccination HPV, le tabagisme, la gestité et la parité ont été recueillis au cours de l'interrogatoire lors de la consultation de gynécologie (informations habituellement recueillies en routine dans le cadre du dépistage cervical).

Données issues de la base de données du CRCM

Les données suivantes ont été recueillies dans la base de données du CRCM constituée par le dossier de suivi hospitalier « easily » par un attaché de recherche clinique.

- Antécédent de transplantation (en prenant en compte le type de stratégie immunosuppressive, âge de la transplantation, délai depuis la transplantation)
- VEMS
- Indice de masse Corporelle (IMC)
- Présence d'un diabète et ancienneté
- Nombre de cures d'antibiotiques dans les 12 derniers mois

h) Analyses statistiques (actuellement en cours)

Les données mises en forme ont été exportées pour analyse dans le logiciel SAS version 9.3 (SAS Institute; Cary, NC). Tous les résultats des tests seront interprétés au seuil de 5 %.

Analyse descriptive

Les caractéristiques des patients ont fait l'objet d'une analyse descriptive Les variables qualitatives ont été exprimées en effectifs et proportions, et les variables quantitatives ont été résumées par leurs valeurs moyennes, écart-type, médiane, quartile et étendue.

Analyse du critère de jugement principal : portage au HPV et facteurs de risque associés

La prévalence de l'infection HPV a été estimée en calculant le rapport entre le nombre de femmes présentant une recherche d'HPV positive et le nombre total de femmes ayant eu un frottis. La prévalence de l'infection HPV est exprimée assortie d'un intervalle de confiance à 95%.

Une analyse multivariée de type régression logistique a été réalisée pour identifier les facteurs de risque de l'infection HPV. Une analyse bivariée a d'abord été conduite pour sélectionner au seuil de 10% les variables significativement liées à la variable d'intérêt – survenue d'une infection HPV- parmi les variables pressenties suivantes (car décrites dans la littérature comme pouvant être associées à la présence d'HPV): l'âge à l'inclusion ; antécédent de transplantation, tabagisme^{71,74-76}, âge des premiers rapports⁷⁷⁻⁷⁹, nombre de partenaires sexuels dans l'année⁸⁰⁻⁸², type de contraception^{81,83,84}, utilisation des préservatifs⁸⁵, gestité et parité^{80,86,87}, antécédent de vaccination HPV, antécédent d'IST. Nous avons également inclus dans cette analyse les facteurs infection vaginale en cours, et traitement correcteur en cours. Les variables retenues ont ensuite été intégrées dans le modèle multivarié selon une méthode « pas à pas », en fixant le seuil d'entrée dans le modèle à 10% et le seuil de sortie à 15%. Les résultats ont été exprimés en odds ratio ajusté assorti d'un intervalle de confiance à 95%.

Analyse des critères de jugement secondaire

- La prévalence de l'infection HPV a été estimée selon la même approche en stratifiant sur l'âge.
- Parmi les femmes présentant une infection HPV, une analyse descriptive (effectifs, proportions) des types de génotypes retrouvés (haut risque et bas risque), de la proportion d'infection simultanée à plusieurs génotypes a été réalisée. Une analyse des taux de persistance à 6 et 12 mois (clearance de HPV) sera réalisée.
- La prévalence des frottis anormaux a été estimée en calculant le rapport entre le nombre de femmes présentant un frottis anormal selon la classification Bethesda et le nombre total de femmes ayant eu un frottis cervico-vaginal. La prévalence des frottis anormaux a été exprimée assortie d'un intervalle de confiance à 95%. Une analyse descriptive des anomalies (effectifs, proportions) sera réalisée parmi les femmes présentant un frottis anormal.
- La prévalence des dysplasies cervicales confirmées sur biopsie sera estimée en calculant le rapport entre le nombre de femmes présentant une dysplasie sur biopsie et le nombre total

de femmes ayant eu un frottis cervico-vaginal. La prévalence des dysplasies cervicales sera exprimée assortie d'un intervalle de confiance à 95%. Les taux de guérison, persistance, aggravation à 12 mois seront calculés.

- La prévalence des condylomatoses, en global et stratifié sur le type, sera estimée en calculant le rapport entre le nombre de femmes présentant une condylomatose et le nombre total de femmes ayant eu un frottis cervico-vaginal. La prévalence des condylomatoses sera exprimée assortie d'un intervalle de confiance à 95%.
- Les mêmes analyses sur la prévalence de l'infection HPV (en global, par tranche d'âge et par type d'HPV) et sur le taux de persistance des infections HPV seront réalisées parmi les femmes ayant été transplantée avant leur inclusion dans l'étude.

3. Collaborations pour la réalisation de ce projet

Le Dr Yahia Mekki (Equipe de virologie du Centre de Biologie et de Pathologie Nord de Lyon) a participé à plusieurs projets de recherche concernant la prévalence de l'infection génitale à HPV.^{68,88} La technique de recherche d'HPV par PCR ADN multiplex, utilisée dans les études précitées est bien maîtrisée par cette équipe.

Le pôle IMER (Pôle Information Médicale Evaluation Recherche) des Hospices Civils de Lyon a assuré le suivi méthodologique ainsi que la logistique de l'étude (aide aux démarches réglementaires et administratives, élaboration de la base de données, contrôle qualité des données, plan d'analyse statistique).

4. Données règlementaires et financement

Données règlementaires

L'étude a été considérée comme une étude interventionnelle de recherche en soins courants (article L1121-1 et R1121-3 du code de la santé publique).

L'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud Est III a été obtenu le 17 janvier 2017.

L'étude a été enregistrée sur le registre clinical trial.gov NCT03052556

L'étude a fait l'objet d'une déclaration et demande d'autorisation auprès de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) après avis du Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche dans le domaine de la Santé (CCTIRS).

Financement

Une demande de financement a été déposée auprès de Vaincre la Mucoviscidose dans le cadre de l'appel à projets de recherche 2016, pour le projet intitulé : « **Prévalence et persistance de l'infection au papillomavirus humain (HPV) et des dysplasies cervicales dans une cohorte de femmes atteintes de la mucoviscidose** » Notre projet a été soutenu, avec un financement d'un montant total de 31 800,00 euros pour 24 mois (**Surcoût hospitaliers : 13000 euros, Frais de fonctionnement : 2800 euros, Frais de personnel de recherche clinique : 16000 euros**).

5. Avancées de l'étude et planification dans le temps

- Inclusions : Quatre-vingt-cinq femmes ont été incluses dans l'étude entre mars 2017 et septembre 2018.
- Suivi des femmes incluses : Parmi les 85 femmes incluses, 33% (28/85) ont présenté un résultat anormal de frottis et/ou un test HPV positif, et ont donc été sollicitées pour un suivi à M6. Deux patientes sont décédées au cours du suivi (l'une décédée entre M0 et M6, l'autre décédée entre M6 et M12). L'ensemble des autres patientes ont pu être suivies le temps prévisionnel (minimum 12 mois, ou jusqu'à négativation du test HPV et normalisation du frottis). La dernière consultation de suivi a eu lieu le 25/09/2019.
- Analyses statistiques :
 - o Des analyses statistiques sur les données à l'inclusion ont pu être réalisées et sont présentées ci-dessous.
 - o Les contrôle qualité de la base de données sur les données de suivi sont en cours. Les analyses statistiques de données de persistance seront réalisées entre décembre 2019 et février 2020.

6. Résultats préliminaires (prévalence des infections à HPV et des frottis anormaux à l'inclusion) : *article en cours de rédaction*

Patients characteristics

A total of 85 women were included in the study. Eighteen (21%) were lung-transplanted. Median age at lung transplantation was 25 (q1-q3: 21-31) (range 12.5-47). Mean delay since first transplantation was 69.8 months (ET 50.8) (range 9-181.5). None of them had an hepatic transplantation. Median age at inclusion was 30.3 (range 18.1-59.8). Main characteristics of women and age category repartition are detailed in table I.

Clinical examination

Seventeen (20%) women reported post-coïtal bleeding. No women presented with sexual transmitted infection at the time of the study. Nine women (10.6%) had a vaginal infection (7 candidosis, 2 gardnerella vaginalis vaginosis).

Nine women (among whom 8 were transplanted) presented a vulvar or perianal condylomatosis. Most women (57/85, 67.1%) presented a clinical abnormality at clinical cervical examination: ectropion (28/85, 32.9%), easily contact bleeding (32/85, 56.1%), thick cervical mucus (41/85, 71.9%).

Pap smear (PS) and HPV test results at inclusion

Pap smear and HPV test results at inclusion are detailed in table II.

Overall, 17.6% [95%CI 9.7-26.1] (17/85) women had an abnormal PS. This proportion was 44.4% [95%CI 21.5-67.4] (8/18) among transplanted women, and 10.6% [95%CI 3.2-18.0] among non-transplanted women. Among the 64 women aged older than 25, these proportions were 17.5% [95%CI 8.1-26.8], 40.0% [95%CI 15.2-64.8] and 10.4% [95%CI 1.8-19.1] respectively.

Overall, prevalence of HPV (all types) was 31.8% (95%CI 21.9-41.7). High-risk-HPV (HR-HPV) concerned, 25.9% (95%CI 16.6-35.2) women, and low-risk HPV (LR-HPV) concerned 15.3% (95%CI 7.6-22.9) women.

Prevalence of abnormal PS test and HPV by age category are presented in figure 1. Prevalence of HR-HPV among non-transplanted women by age category were as follows : <20 years:0 (0/6); 20-24 years (n=11): 45.5% (5/11), 25-29 years: 29.4% (5/17), 30-34 years : 15.4% (2/13); 35-39 years : 18.2% (2/11); 40-44 years :0 (0/3); ≥45 years: 0 (0/6).

HPV genotypes

High-risk HPV 33, 35, 39, 26, 68, 73 and 85 were not found in any women. Low-risk HPV 11, 40, 43, 44, 71, 72, 81, 89 were not found in any women.

Among the 13 women with multiple HPV, 11 were not transplanted. 8 women had 2 HPV, 4 had 3 HPV (among whom 2 were non transplanted women), and 1 transplanted woman had 5 HPV.

Factors associated with HPV infection

The results of the bivariate analysis for women characteristics associated with HR-HPV prevalence is presented in table III. Factors retained for multivariate analysis were as follows: transplantation status, age, condom use, and parity. The results of multivariate analysis is presented in table IV. Overall, factors significantly associated with HR-HPV prevalence were (adjusted OR; [95%CI]): transplantation (4.48 [1.06;18.96]), condom use (0.08 [0.01;0.49]), previous term pregnancy (0.08 [0.01;0.64]), age (≥ 30 y) (0.18 [0.05;0.72]).

After bivariate and multivariate analysis, the only factor significantly associated with LR-HPV prevalence was transplantation status (4.29 [1.22;15.02]).

Factors associated with an abnormal pap smear test were: transplantation status (but non-significantly) (OR=4.68; 95%CI [0.93;23.5]) and HPV infection (OR=56.87; CI95% [6.58;491.39]).

At inclusion, following the pap smear result colposcopy was indicated and realized in 14 women. Biopsies were realized in 11 women (10 cervical, 1 vulvar) and found: 2 condylomas, 5 low grade dysplasia, 2 high-grade dysplasia.

Table I: Women characteristics at inclusion

Variable	Modalités	Total N=85	Non Transplanted N=67	Transplanted N=18
Age	Mean (SD)	31.9 (9.5)	31.7 (9.9)	32.3 (7.8)
	Range	18.1-59.8	18.1-59.8	22.3-51.4
Age at inclusion (n, %)	<20	6 (7.1)	6	0
	20-24	15 (17.6)	11	4
	25-29	20 (23.5)	17	3
	30-34	18 (21.2)	13	5
	35-39	15 (17.6)	11	4
	40-44	4 (4.7)	3	1
	45-49	1 (1.2)	1	0
	50-54	2 (2.4)	1	1
	55-60	4 (4.7)	4	0
VEMS (%)	Mean (SD)	63.7 (22.7)	59.7 (21.2)	79.3 (22.3)
	Range	23-110	23-110	27-109
BMI	Mean (SD)	20.5 (3.1)	20.7 (3.1)	19.7 (3.1)
	Range	15.6-35.3	16-35.3	15.6-26.4
Diabetes	N (%)	34 (40)	23 (34.3)	11 (61.1)
Receiving CFT correctors (ivacaftor lumacaftor)		17 (20)	17 (25.4)	0
Smoker	Ever : N (%)	14 (16.5)	12 (17.9)	2 (11.1)
	Current : N (%)	5 (5.9)	5 (7.5)	0 (0)
	Never : N (%)	66 (77.6)	50 (74.6)	16 (88.9)
Parity	Previous pregnancy : N (%)	32 (37.6)	30 (44.8)	2 (11.1)
	Previous term pregnancy : N (%)	27 (31.8)	25 (37.3)	2 (11.1)
Previous pap smear test	N (%)	79 (92.9)	61 (91)	18 (100)
Previous abnormal pap smear test	N (%)	18 (21.2)	9 (13.4)	9 (50)
Previous HPV vaccination	N (%)	15 (17.6)	13 (19.4)	2 (11.1)
Current contraception	None	17 (20)	14 (20.9)	3 (16.7)
	Combined oral contraception	13 (15.3)	13 (19.4)	0 (0)
	Progestin only pill	16 (18.8)	7 (10.4)	9 (50)
	Contraceptive implant	2 (2.4)	1 (1.5)	1 (5.6)
	Copper IUD	9 (10.6)	9 (13.4)	0 (0)
	Levonorgestrel containing IUD	6 (7.0)	6 (9.0)	0 (0)
	Male condom	17 (20)	11 (16.4)	6 (33.3)
	Natural contraception	2 (2.4)	2 (3)	0 (0)
	Tubal ligation	2 (2.4)	2 (3)	0 (0)
	Other	3 (3.5)	3 (4.5)	0 (0)
Condom use : N (%)	Total	28 (32.9)	20 (23.5)	8 (9.4)
	Condom use as main contraception	17 (20)	11 (16.4)	6 (33.3)
	Condom use as a prevention for STI (in addition with another contraception): systematic use	13 (15.3)	9 (13.4)	4 (22.2)

Variable	Modalités	Total N=85	Non Transplanted N=67	Transplanted N=18
	Condom use as a prevention for STI (in addition with another contraception): nonsystematic use	7 (8.2)	6 (9)	1 (5.6)
Age at first sexual intercourse	Median (q1-q3)	17 (16-18)	17 (16-18)	17.5 (16-18)
	Range	12-33	12-28	14-33
Number of sexual partners in the last 12 months : N (%)	0	8 (9.4)	7 (10.4)	1 (5.6)
	1	64 (75.3)	51 (76.1)	13 (72.2)
	2	8 (9.4)	7 (10.4)	1 (5.6)
	3	4 (4.7)	2 (3)	2 (11.1)
	4	1 (1.2)	0 (0)	1 (5.6)
Previous history of Sexual Transmitted infection	N (%)	2 (2.4)	2 (3)	0

Table II: Pap smear and HPV tests results at inclusion

Variable	Modalités	Total N=85	Non Transplanted women N=67	Transplanted women N=18	
Pap smear test result: N (%)	NILM (normal)	69 (81.2)	59 (88.1)	10 (55.6)	
	Abnormal PS	15 (17.2)	7 (10.4)	8 (44.4)	
	ASC-US	6 (7.1)	5 (7.5)	1 (5.6)	
	ASC-H	1 (1.2)	0 (0)	1 (5.6)	
	LSIL	8 (9.4)	2 (3)	6 (33.3)	
Positive HPV test: N (%)	Any HPV (HR and LR)	27 (31.8)	17 (25.4)	10 (55.6)	
	Multiple HPV	13	6	7	
High-risk HPV :N (%)	Any HR HPV	22 (25.9)	14 (20.1)	8 (44.4)	
	HPV 16	5	2	3	
	HPV 18	2	0	2	
	HPV 16 and/or 18	6	2	4	
	HPV 31	5	3	2	
	HPV 52	5	3	2	
	HPV 51	5	3	2	
	HPV 53	2	1	1	
	HPV 45	1	1	0	
	HPV 58	1	1	0	
	HPV 66	1	1	0	
	HPV 70	1	1	0	
	HPV 56	1	0	1	
	HPV 59	1	1	0	
	HPV 82	1	0	1	
	Low-risk HPV :N	Any LR HPV	13	7	6
		HPV 6	5	1	4
HPV 42		3	2	1	
HPV 54		1	0	1	
HPV 61		3	2	1	
HPV 62		1	1	0	
HPV 83		1	1	0	
HPV 84		2	1	1	

Table III: Patients characteristics associated with high-risk HPV prevalence (bivariate analysis)

Variable		High-risk HPV negative N=63	High-risk HPV positive N=22	p-value		
Previous transplantation	No	53 (79.1)	14 (20.9)	0.0667*		
	Yes	10 (55.6)	8 (44.4)			
Age at inclusion	N	63	22	0.0774		
	Mean (SD)	33 (10.2)	28.6 (6)			
	Median (min-max)	31.9 (18.1-59.8)	27.8 (21.7-43.8)			
Age at inclusion	20-24	7 (46.7)	8 (53.3)	0.1723		
	25-29	13 (65)	7 (35)			
	30-34	15 (83.3)	3 (16.7)			
	35-39	12 (80)	3 (20)			
	40-44	3 (75)	1 (25)			
	45-49	1 (100)	0 (0)			
	50-54	2 (100)	0 (0)			
	55-60	4 (100)	0 (0)			
	<20	6 (100)	0 (0)			
	Age at inclusion	30 et +	37 (84.1)		7 (15.9)	0.0296*
		<30 ans	26 (63.4)		15 (36.6)	
HPV vaccination	No	54 (77.1)	16 (22.9)	0.1994		
	Yes	9 (60)	6 (40)			
Smoking habits	Current	5 (100)	0 (0)	0.3357		
	Never	49 (74.2)	17 (25.8)			
	Previous smoker	9 (64.3)	5 (35.7)			
Smoking habits	Never	58 (72.5)	22 (27.5)	0.3208		
	Ever	5 (100)	0 (0)			
Number of sexual partners in the last 12 months	0	6 (75)	2 (25)	0.6332		
	1	48 (75)	16 (25)			
	2	6 (75)	2 (25)			
	3	3 (75)	1 (25)			
	4	0 (0)	1 (100)			
Number of sexual partners in the last 12 months	0	6 (75)	2 (25)	0.9126		
	1	48 (75)	16 (25)			
	2 ou +	9 (69.2)	4 (30.8)			
Oral contraception (any type)	No	46 (79.3)	12 (20.7)	0.1091		
	Yes	17 (63)	10 (37)			
Combined oral contraception	No	54 (75)	18 (25)	0.7336		
	Yes	9 (69.2)	4 (30.8)			
Condom use	No	45 (69.2)	20 (30.8)	0.0637*		
	Yes	18 (90)	2 (10)			

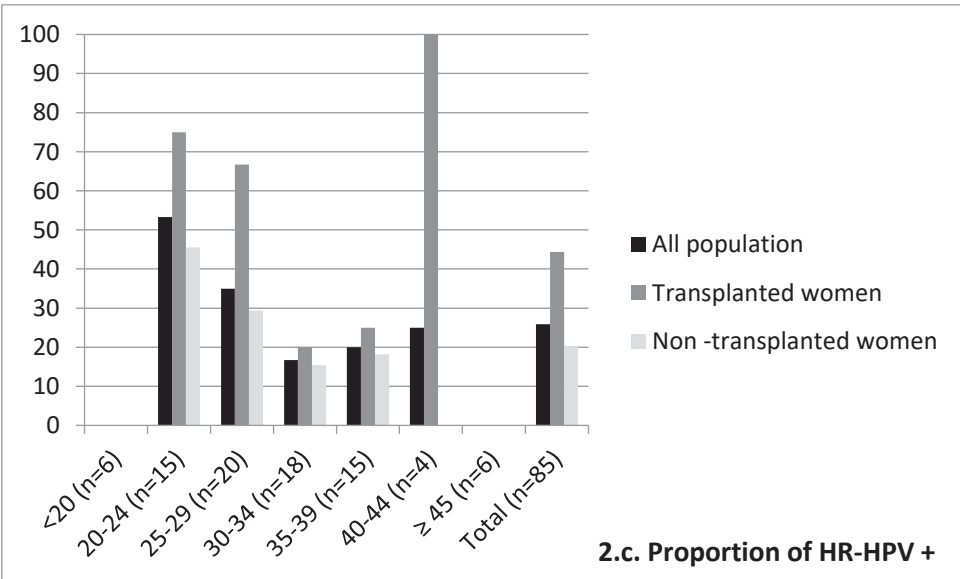
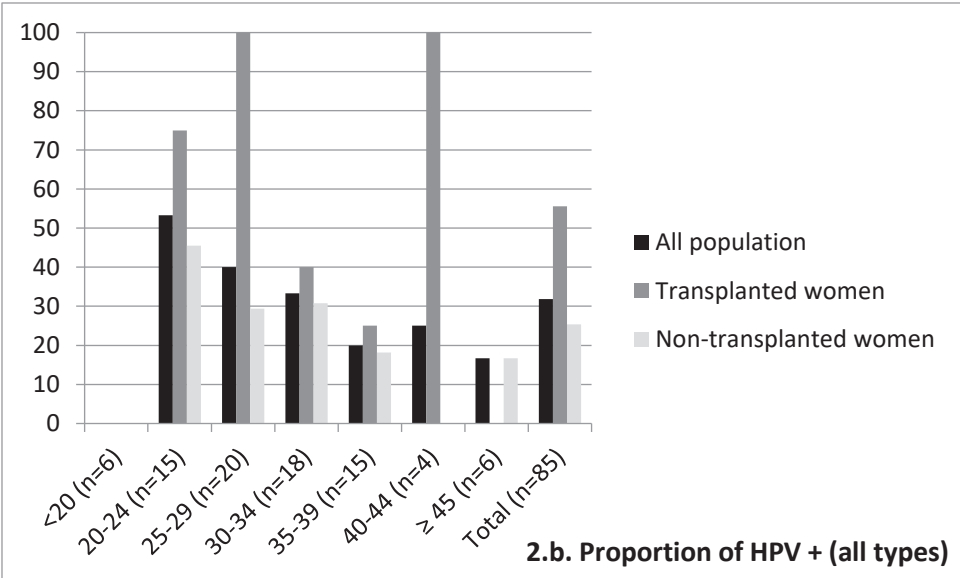
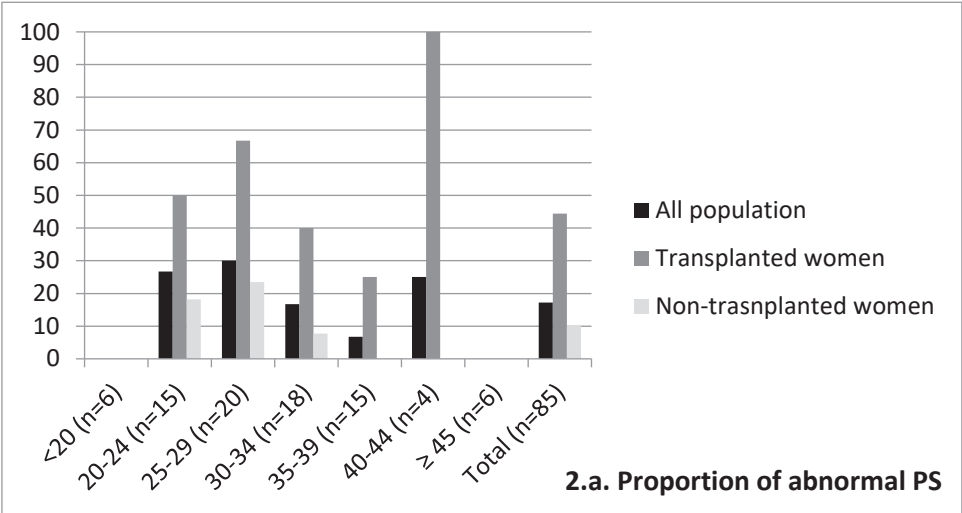
Variable		High-risk HPV negative N=63	High-risk HPV positive N=22	p-value
Age at first sexual intercourse	N	63	22	0.8424
	Mean (SD)	17.7 (3.3)	17.2 (1.7)	
	Median (min-max)	17 (12-33)	17 (15-20)	
Current vaginal infection	No	55 (72.4)	21 (27.6)	0.4355
	Yes	8 (88.9)	1 (11.1)	
Previous history of Sexual Transmitted infection	No	62 (74.7)	21 (25.3)	0.4529
	Yes	1 (50)	1 (50)	
Current treatment with CFT correctors (ivacaftor lumacaftor)	No	50 (73.5)	18 (26.5)	1.0000
	Yes	13 (76.5)	4 (23.5)	
Parity (at least one term pregnancy)	No	37 (63.8)	21 (36.2)	0.0014*
	Yes	26 (96.3)	1 (3.7)	

*These factors were selected for multivariate analysis

Table IV: Factors associated with high-risk HPV prevalence: Multivariate analysis

		OR [CI95%]	p-value
HR-HPV	Transplantation	4.48 [1.06;18.96]	0.0417
	Condom use	0.08 [0.01;0.49]	0.0066
	Parity (previous term pregnancy)	0.08 [0.01;0.64]	0.0181
	Age (≥ 30 y)	0.18 [0.05;0.72]	0.0152

Figure 1: proportion of abnormal pap smear (PS), of positive HPV test (all types) and of positive HR-HPV test by age category



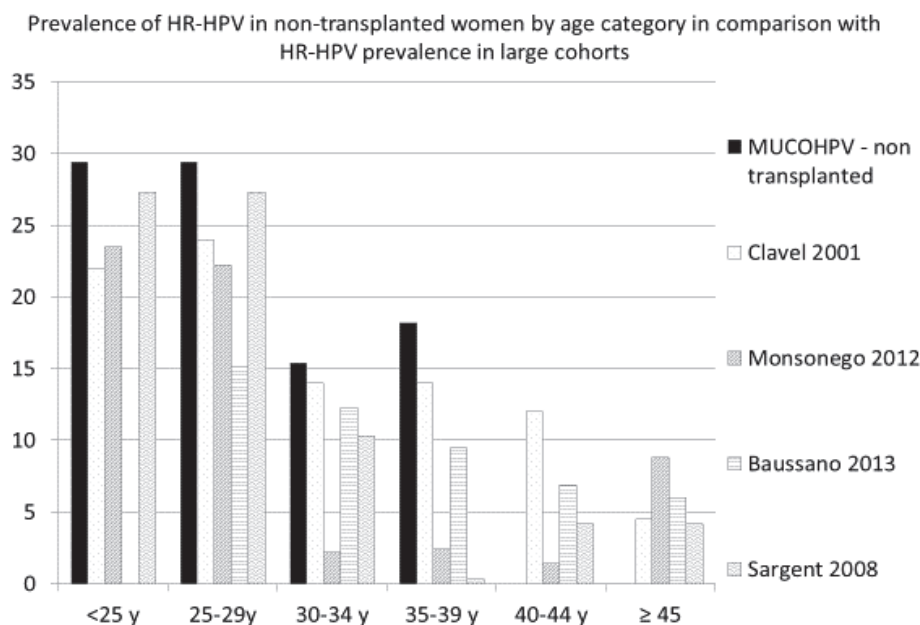
7. Discussion des résultats préliminaires (rédaction de l'article en cours)

a) Comparaison de la prévalence de l'HPV-HR chez les femmes non transplantées par catégories d'âge aux données de la littérature

Etudes évaluant la prévalence de l'infection à HPV-HR par catégorie d'âge (cohortes françaises et larges cohortes internationales)

First author, year	N samples	Population	Detected HPV genotypes	HPV detection method	Age	HR-HPV prevalence* (all age categories)
Clavel 2001 ⁵⁷	7932	Routine screening in a University Hospital	HR-HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Hybrid Capture 2 System (Digene)	Median age 34 years (range 15-76)	15.3%
Monsonogo 2012 ⁵⁸	5002	17 private practices, Paris	HR-HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Hybrid Capture 2 System (Digene)	10,3% < 25 years	15.1%
Baussano 2013 ⁵⁹	47369	Organised cervical cancer screening programme in 9 centres (Italy)	HR-HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68	Hybrid Capture 2 System (Digene)	All ≥ 25 years	8.4%
Sargent 2008 ⁶⁰	24510	NHS routine cervical screening program (ARTISTIC Trial)	6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 61, 62, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, CP6108	Hybrid Capture2 (Digene)	Mean age 40.2 years (range: 20-64)	10.6%

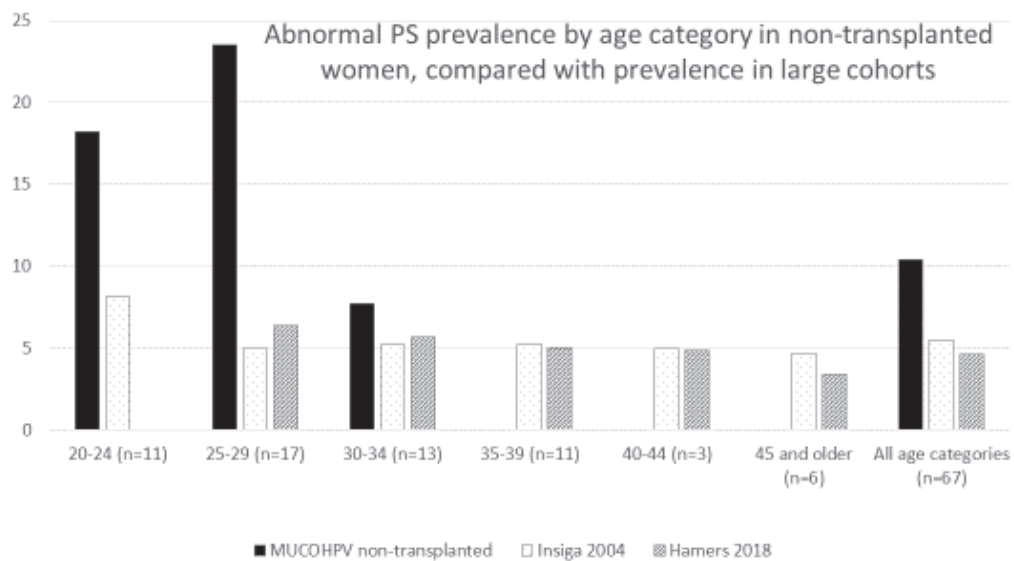
Comparaison des prévalences à HPV-HR par catégorie d'âge au sein des femmes non transplantées de l'étude MUCOHPV, en comparaison avec ces données de la littérature



b) Comparaison de la prévalence des frottis anormaux chez les femmes non transplantées aux données de la littérature

Études évaluant la prévalence de l'infection à HPV-HR par catégorie d'âge (cohortes françaises et larges cohortes internationales)

	N smears	Sample collection - subjects		Overall proportion of abnormal PS
Insiga 2004 ⁵⁵	150 052	Routine cervical smears I, women from the Kaiser Permanente Northwest (KPNW) health plan	11.8% <25 years Range 15-85 years	5.5%
Hamers 2018 ⁵⁶	908 305	Organized screening program - 9 pilot French areas	Range 25-65 years	4.6%



c) Autres éléments de discussion

Génotypes des HPV

The most frequent genotypes are similar to those found in the general population⁸⁹ (particularly HPV 16, 18, 31, 52). However, HPV 51 and 53 (found in 5 and 2 women respectively) considered as rare genotypes in the general population. A similar shift towards other HPV genotypes has been observed in renal transplanted women⁶¹ and in HIV infected patients.⁹⁰ HR-HPV genotypes most frequently found in transplanted women (16, 18, 31, 51, 52) were strickly similar to those described in renal transplanted women.⁶¹

Facteurs associés à l'infection à HPV et à HPV-HR

Les facteurs associés à l'infection à HPV et à HPV-HR seront également comparés à ceux retrouvés en population générale.

d) Hypothèses physiopathologiques pouvant expliquer la fréquence des anomalies observées chez les femmes atteintes de mucoviscidose non transplantées.

Le gène CFTR est exprimé au niveau de l'épithélium endocervical,⁹¹ et les femmes atteintes de mucoviscidose présentent une glaire cervicale inadéquate.⁹²⁻⁹⁵ La zone de jonction pavimento-cylindrique est une zone de fragilité particulière à l'infection à HPV et à la genèse de dysplasie. Des profils particuliers de cytokines ont été identifiés comme associés au risque de dysplasie et d'infection à HPV.^{96,97} Ainsi, l'hypothèse d'une inflammation et d'une interaction inhabituelle avec l'HPV pourrait être évoquée.

Les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer le profil inhabituel de portage et de l'histoire naturelle de l'infection HPV chez les patientes atteintes de mucoviscidose pourraient être étudiés à l'avenir. En particulier, des études portant sur les propriétés anti infectieuses et/ou pro inflammatoires de la glaire cervicale, le microbiote et le pH vaginal pourraient être envisagées. Dans le cadre de l'étude MUCOHPV, un échantillon du prélèvement a été conservé par le laboratoire de cytologie pathologie au Centre de Biologie et Pathologie Nord (Virologie, IAI, Hôpital de la Croix Rousse) pendant une durée de 5 ans, pour d'éventuelles analyses ultérieures.

Cette étude prospective semble confirmer les résultats retrouvés dans notre étude rétrospective.

Chez les femmes atteintes de mucoviscidose transplantées, des prévalences élevées d'infection à HPV et de frottis anormaux ont été retrouvées (comme cela a précédemment été décrit dans d'autres populations de femmes transplantées).

Chez les femmes atteintes de mucoviscidose non transplantées, la prévalence des frottis anormaux semble supérieure aux prévalences décrites dans la littérature en population générale, toutes tranches d'âge confondues (10,4% vs 4,5 à 5,5%), et en particulier dans les tranches d'âge 20-24 ans, 25-29 ans et 30-34 ans. La prévalence de l'infection à HPV-haut risque est de 20,1%, et semble également élevée en comparaison aux données disponibles dans la littérature en population générale par tranche d'âge.

Les analyses de données de persistance de l'infection à HPV sont actuellement en cours.

C. Perspectives : Risques de cancers chez les patients atteints de mucoviscidose- Données du SNDS et du registre français de la mucoviscidose

La cinquième étape de ce travail de thèse a été de mieux décrire le lien épidémiologique entre mucoviscidose et pathologie cervicale, en mettant en place une étude à l'échelle nationale de croisement de données du SNDS et du Registre français de la mucoviscidose.

1. Rationnel

Nos données préliminaires rétrospectives et prospectives suggèrent une fréquence augmentée de frottis anormaux et de pathologies cervicales et vulvovaginales liées à l'HPV chez les femmes atteintes de mucoviscidose, que celles-ci soient transplantées ou non. Ces données sont insuffisantes pour conclure à un lien certain entre mucoviscidose et pathologie cervicale, et des données supplémentaires sont nécessaires. La description de la fréquence des dysplasies cervicales et cancers du col chez les femmes atteintes de mucoviscidose à une échelle plus large nous semble nécessaire. L'évaluation du respect des recommandations de suivi (fréquence des consultations) et de dépistage (fréquence des frottis, vaccination HPV) nous semble également indispensable.

Ce projet vise à évaluer la fréquence des dysplasies cervicales et cancer du col à l'échelle nationale, à partir du registre français de la mucoviscidose chaîné aux données du système national des données de santé (SNDS).

Ce projet fait partie d'un projet plus large évaluant d'une part les coûts des soins, et d'autre part les risques de cancers (tous types confondus) chez les patients atteints de mucoviscidose.

Les objectifs de cette étude sont les suivants :

Objectif principal : Décrire la fréquence et le type de cancers retrouvés dans la population générale de patients atteints de mucoviscidose, en la comparant entre les patientes atteintes de mucoviscidose et un échantillon de patients témoins, possédant les mêmes caractéristiques.

Objectifs secondaires :

1. Décrire la fréquence des dysplasies cervicales et du cancer du col de l'utérus en la comparant entre les patientes atteintes de mucoviscidose et un échantillon de patientes témoins, possédant les mêmes caractéristiques.

2. Caractériser la prise en charge gynécologique des patientes atteintes de mucoviscidose, en évaluant leur adhésion aux recommandations de suivi gynécologique, de dépistage, de prévention vaccinale.

3. Identifier les facteurs associés à la survenue de cancer et liés à la mucoviscidose (génotype, sévérité de l'atteinte respiratoire, état nutritionnel, statut transplanté ou non, diabète...) à partir des données du registre français de la mucoviscidose.

2. Etapes expérimentales et méthodes utilisées

Cette étude est réalisée à partir du registre français de la mucoviscidose chaîné aux données du SNDS.

a) Registre français de la mucoviscidose¹

En France, le nombre de patients atteints de mucoviscidose est estimé à 7 000. Chaque année, le Registre Français de la Mucoviscidose recueille des données précises pour décrire les caractéristiques de la population touchée.

L'association Vaincre la Mucoviscidose a mis en place en 1992 un Observatoire National de la Mucoviscidose (ONM) ayant les objectifs suivants : améliorer la connaissance des caractéristiques médicales et sociales, mieux appréhender le coût socio-économique de la maladie afin d'évaluer l'adéquation des ressources aux besoins en constante évolution, améliorer l'information pour éclairer les parents et les patients dans leurs choix personnels, et les partenaires institutionnels dans leurs choix stratégiques, faciliter la recherche en particulier en permettant la pré-sélection des patients éligibles à des essais cliniques, évaluer l'impact des interventions thérapeutiques et faciliter l'accès aux nouveaux traitements.

À ces objectifs initiaux s'est ajouté celui de l'exhaustivité de l'étude de la population malade. L'association a ainsi œuvré pour transformer l'ONM en un Registre français de la mucoviscidose. En juillet 2006, cette évolution a reçu l'avis favorable du CCTIRS ainsi que celui de la CNIL en mars 2007. Le Registre s'est soumis, depuis 2008 (avec renouvellements en 2011 et en 2015), à une qualification par le Comité d'Evaluation des Registres.

Population et données

La population du Registre est composée des personnes atteintes de mucoviscidose et suivies par les centres de soins en France (métropole, île de la Réunion et Guadeloupe)

participant au Registre. Le recueil des données est effectué par les équipes des centres une fois par an à partir d'un questionnaire transmis soit via internet sécurisé, soit à partir de logiciels patients, soit sous forme d'un document papier. Les informations demandées font référence à l'année échu et concernent l'identification semi-anonyme du patient, le diagnostic, le suivi médical, les thérapeutiques utilisées, les données anthropométriques, fonctionnelles respiratoires, bactériologiques et évolutives. Des questionnaires thématiques recueillent des données sur les grossesses, le complexe *Burkholderia cepacia* et l'inclusion dans les essais cliniques.

Recueil multi-sources :

Alimenté jusqu'alors exclusivement par les centres de soins, le Registre s'est enrichi ces dernières années des données d'autres sources permettant une meilleure qualité et exhaustivité des données de diagnostic (AFDPHE, CFTR-France), de décès (CépiDc-Inserm) et de transplantation (HEGP). En outre, la modification du mode de recueil des données sociales et de transplantation a simplifié la collecte pour les centres et amélioré leur exhaustivité.

Exploitation des données :

L'exploitation statistique porte sur les données rendues anonymes.

b) Chainage des données du registre aux données du SNDS

Le SNDS rassemble et met à disposition des informations de santé pseudonymisées collectées par des organismes publics.⁹⁸ Cette fusion de plusieurs bases de données, concerne à ce jour trois bases déjà existantes :

- le Système National d'Information Inter Régimes de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) ;
- les données des hôpitaux et autres établissements de santé (Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information - PMSI) ;
- les données statistiques relatives aux causes de décès (BCMD).

Le SNDS couvre actuellement plus de 90 % de la population française.

Le SNIIRAM est un entrepôt de données anonymes regroupant les informations issues des remboursements effectués par l'ensemble des régimes d'assurance maladie pour les soins du secteur libéral. Les informations concernant le bénéficiaire sont l'âge, sexe et lieu de résidence (département et commune), ainsi qu'éventuellement la notion de bénéficiaire de la

couverture maladie universelle, d'affection de longue durée (ALD) ou de maladie professionnelle et, le cas échéant, la date de décès. Concernant les professionnels de santé qui ont délivré les soins et éventuellement les prescripteurs le SNIIRAM comporte l'âge, sexe et lieu d'exercice ainsi que la spécialité et le mode d'exercice. Sur la consommation de soins la base contient les dates de soin ainsi que les montants remboursés par l'assurance maladie et payés par le patient. Elle comporte également le codage détaillé des médicaments délivrés, des actes techniques des médecins, des dispositifs médicaux, des prélèvements biologiques.⁹⁸

Le PMSI a pour objectif de procéder à l'analyse de l'activité médicale des établissements hospitaliers à des fins d'allocation budgétaire. Dans le cadre du PMSI, tout séjour dans un établissement de santé, public ou privé, fait l'objet d'un recueil systématique et minimal d'informations administratives et médicales. Les informations recueillies au niveau de l'établissement sont ensuite centralisées au niveau national sur la forme d'un résumé de sortie anonyme (RSA). Chaque RSA contient des informations médicales (les diagnostics reliés, les actes médicaux réalisés, etc.) ainsi que des informations de type administratif (identification de l'établissement, durée de séjour, mode d'entrée et de sortie dont, éventuellement, le décès) et sur le patient (sexe, âge, code géographique de résidence basé sur le code postal de résidence). Outre les RSA, les établissements doivent produire des informations sur le nombre de consultations et d'actes externes réalisés, sur la consommation de certains médicaments et dispositifs médicaux implantables (prothèses, implants) utilisés, sur les prélèvements d'organes sur les personnes décédées. Le recueil systématique couvre l'ensemble des hospitalisations en médecine, chirurgie et obstétrique, en soins de suite et réadaptation, en psychiatrie, et les hospitalisations à domicile.⁹⁸

L'extraction SNDS demandée a regroupé l'ensemble des consommations de soins ambulatoires et hospitalières entre 2006 et 2017 des personnes atteintes de mucoviscidose.

La réalisation technique du chaînage a nécessité l'application d'un protocole défini. Une méthode probabiliste (fondée sur le sexe, date de naissance, date de spirométrie, mois et année de décès, date de transplantation, région d'habitation par année) a été utilisée pour le chaînage des deux bases de données.

Une extraction aléatoire de 10 000 patients issus de l'EGB (échantillon générale des Bénéficiaires) a également été demandée afin de constituer une population témoin. Cette population devait présenter les mêmes caractéristiques (âge, sexe, CMUc, ALD) que les patients atteints de mucoviscidose mais ne devait pas faire partie des patients inclus dans le

registre national de la mucoviscidose, ou présenter une ALD pour mucoviscidose au cours de la période 2006-2017.

Le chaînage des données de ce registre national aux données du SNDS a permis la constitution d'une base de données exhaustive des patients atteints de mucoviscidose, regroupant à la fois des données génétiques, biologiques, diagnostiques. Cette base de données unique permettra l'étude de la pathologie, tant sur le plan clinique qu'économique, avec la possibilité de caractériser des sous-groupes de patients particuliers et d'étudier entre autres la prise en charge gynécologique des patientes atteintes de mucoviscidose.

c) Circuit des données

Etape 1 : Tous les patients enregistrés entre 2006 et 2017 dans le registre français de la mucoviscidose ont été extraits et transmis à PELyon (HCL), dans une base de données anonymisée (un numéro d'anonymisation a été attribué à chaque patient).

Etape 2 : La CNAMTS a extrait du SNIIRAM/SNDS l'ensemble des informations de remboursements des patients atteints de mucoviscidose et identifiés à l'aide de l'ALD pour la mucoviscidose (ALD18) ou d'un diagnostic d'hospitalisation pour mucoviscidose (code CIM-10 E84), sur la période 2006-2017. Cette base anonymisée a ensuite été transmise à PELyon (HCL).

Etape 3 : PELyon (HCL) a procédé au rapprochement des deux bases (celle provenant du registre français de la mucoviscidose et celle extraite par la CNAMTS) via un algorithme de chaînage (méthode probabiliste, à partir des critères suivants : sexe, date de naissance, date de spirométrie, mois et année de décès, date de transplantation, région d'habitation par année).

d) Méthodes statistiques

La gestion et l'analyse statistique des données seront réalisées au moyen du logiciel SAS® V9.3 (North Carolina, USA). Les variables quantitatives seront décrites pour chaque groupe et pour l'ensemble de la population, à l'aide des statistiques descriptives suivantes : l'effectif, le nombre de valeurs manquantes (si nécessaire), la moyenne, l'écart-type, la médiane, le minimum et le maximum.

Les variables qualitatives seront décrites pour chaque groupe et pour l'ensemble de la population à l'aide des statistiques descriptives suivantes : l'effectif, le nombre de valeurs manquantes et le pourcentage de chaque modalité calculée sur les réponses exprimées.

e) Décrire la fréquence et le type de cancers retrouvés dans la population générale de patients atteints de mucoviscidose :

Tous les patients issus du registre français de la mucoviscidose et chaînés aux données du SNDS seront étudiés dans le cadre de cet objectif.

La fréquence des cancers et le type de cancers retrouvés chez les patients issus du registre français de la mucoviscidose seront décrits via leur identification dans la base SNDS. La fréquence des cancers et le type de cancers retrouvés chez les patients inclus seront décrits et comparés aux fréquences retrouvées dans la population générale, de même âge et de même sexe, mais non atteinte de mucoviscidose. Les données diagnostics codés en CIM-10 et recueillis au travers des hospitalisations ou des ALD seront utilisées.

f) Caractériser la prise en charge gynécologique des patientes atteintes de mucoviscidose, en testant notamment la possibilité d'un sur-risque de dysplasie ou de cancer du col de l'utérus

Population étudiée

Toutes les patientes de plus de 9 ans issues du registre français de la mucoviscidose et chaînées aux données du SNIIRAM seront étudiées dans le cadre de cet objectif secondaire.

Description de la prise en charge des patientes

La prise en charge gynécologique de ces patientes sera décrite en termes de consultation, d'actes gynécologiques et de participation aux différents dépistages.

Cette prise en charge sera ensuite comparée à celle retrouvée dans la population générale, de même âge et de même sexe, mais non atteinte de mucoviscidose.

Les actes et remboursements relevés sont détaillés en annexe (Annexe 2).

Contraception et interruption volontaire de grossesse

L'utilisation de contraceptifs remboursés sera décrite. Le nombre de grossesses non désirées sera évalué de façon indirecte par la description des recours aux interruptions volontaires de grossesse.

Les actes et remboursements relevés sont détaillés en annexe (Annexe 2).

Pathologie cervicale et risque de cancer du col

Le risque de cancer et de dysplasie du col de l'utérus sera comparé entre les patientes mucoviscidose et un échantillon de patientes témoins, possédant les mêmes caractéristiques. La comparaison entre les deux groupes se fera à l'aide de variables issues du SNDS, tels que le recours aux examens diagnostiques liés à un frottis anormal (colposcopie, biopsies cervicales, recherche d'HPV), le recours à la conisation, ou aux traitements par laser, le recours à l'ALD pour cancer du col.

Les actes et remboursements relevés sont détaillés en annexe (Annexe 2).

3. Collaborations pour la réalisation de ce projet

Ce travail en cours est réalisé en lien avec l'équipe PELYon. Dirigée par le Docteur Eric van Ganse, référent scientifique spécialisé en santé publique et Epidémiologie, PELYon réalise des projets variés, principalement en pharmacoépidémiologie, afin notamment d'évaluer les fardeaux économiques et cliniques des maladies, et de comparer des stratégies de prise en charge. PELYon est composée de médecins, d'épidémiologistes, de chefs de projet, de data managers et de statisticiens, mettant leurs compétences et leur expérience en commun pour répondre au mieux aux problématiques qui se posent aujourd'hui dans le domaine de la santé. L'objectif de PELYon est d'assister les décideurs (Autorités de santé, industrie biomédicale, structures de soins) en leur proposant des outils leur permettant de choisir entre différentes stratégies thérapeutiques, ou différents programmes de santé publique.

PELYon est affiliée au Centre Hospitalo-Universitaire de Lyon et à l'Université Claude Bernard Lyon 1. Plusieurs études ont été réalisées sur les bases de données de l'Assurance Maladie ou sont en cours de réalisation. Certaines sont déjà publiées.

4. Données règlementaires et financement

Données règlementaires

- Institut des données de santé (IDS) : Une demande d'accès aux données du SNIIRAM (au moment de la demande d'accès, il ne s'agissait pas encore du SNDS) a été introduite auprès de l'IDS et de la CNIL. Le 14 décembre 2016, l'IDS a donné son approbation pour la réalisation de cette étude.

- CNIL : La demande d'accès a ensuite été soumise à la CNIL, avec un accord obtenu le 12 mars 2018.
- La convention entre la Caisse Nationale d'Assurance Maladie et les Hospices Civils de Lyon a été signée le 25/01/2019

Financement

Un financement de 87800 euros réparti sur trois années avait été obtenu par l'équipe du Pr Durieu dans le cadre d'un appel d'offre de Vaincre la Mucoviscidose (financement de personnel en 2017, 2018 et 2019) pour la réalisation du chaînage et de l'analyse descriptive.

Un second financement de 25.000 euros pour 18 mois a été obtenu dans le cadre de l'appel d'offre de la Ligue Régionale Auvergne Rhône Alpes Contre le Cancer 2018.

5. Avancée du projet et planification dans le temps

Le protocole et le plan d'analyses statistiques ont été préparés par PELyon et validés par l'ensemble des partenaires.

Les données du registre ont été préparées par Vaincre La Mucoviscidose, PELyon a vérifié l'extraction des données du SNDS et a procédé au chaînage des données des deux bases. A ce jour, le chaînage vient d'être finalisé, avec environ 80% des patients ayant pu être chaîné. Les contrôles qualité ont été réalisés.

Programmation des travaux à venir

Novembre 2019 : début des analyses statistiques

Mars 2020 à Septembre 2020 : Rédaction des communications scientifiques / publications

D. Autres comorbidités gynécologiques

L'enquête par auto-questionnaire réalisée en 2017 nous a permis de recueillir des données sur les autres comorbidités gynécologiques présentées par les femmes adultes atteintes de mucoviscidose, et de les comparer aux données de la littérature.

Ces données qui initialement avaient été intégrées à l'article de la publication de l'étude IMPACTMUCGYN en ont été retirées à la demande des reviewers, pour plus de cohérence (ces éléments n'ayant pas été recueillis en 2014 n'ont donc pas été comparés entre 2014 et 2017). Ces données n'ont pas fait l'objet d'une publication spécifique, mais sont présentées ci-dessous.

Methods

Other data on gynecological history that were not recorded in the questionnaire used in 2014 included the following: age at menarche, menstrual cycle regularity among women without any hormonal contraception (regular menstrual cycle defined as menstruations occurring every 26 to 35 days), age at menopause, previous human papilloma virus (HPV) vaccination, vulvovaginal candidiasis, urinary incontinence (stress, or urge incontinence), data on fertility (previous pregnancies with time to conception), proportion of women with infertility (without conceiving despite more than 12 months of attempt), and treatment for infertility with assisted reproductive technologies.

Results: Gynecological comorbidities

	All patients (n=136)	Transplanted patients (n=31)	Diabetic patients (n=45)
Delayed menarche	18.0% (23/128)	40% (10/25)	30% (12/40)
Infertility ^a	49% (31/63)	27.3% (3/11)	59% (13/22)
Irregular menstrual cycles ^b	16% (9/56)	14.3% (2/14)	10.5 (2/19)
Metrorrhagia	34 (25%)	7 (22.6%)	10 (22.2%)
Postcoital bleeding	22 (16.2%)	6 (19.3%)	6 (13.3%)
Repeated vaginal yeast infections	40 (29.4%)	5 (16.1%) ^c	17 (37.8%)
Urinary incontinence	40 (29.4%)	7 (22.6%)	15 (33.3%)

^a Failed to conceive, or time to conception longer than 12 months

^b The regular menstrual cycle is defined as menstruation occurring monthly, every 26 to 35 days

^c Significant association between transplanted status and repeated vaginal yeast infection risk

The mean age at menarche was 13.9 (+/- 1.9), 14.9 (+/-2.2) and 14.4 (+/- 2.2) years for the whole cohort, among transplanted patients, and among diabetic patients, respectively. Delayed menarche (occurring from 16) concerned 18% of women, and was significantly more frequent among transplanted patients than among non-transplanted ones (40% vs 12.6%, $p<0,005$), and among diabetic women than among nondiabetic women (30% vs 12.5%, $p<0.05$). Among the three women transplanted before age 18, ages at menarche were 15, 16 and 17 years old. Three women had their first menstruation (delayed at 16, 17 and 21 years old) the year after transplantation.

The mean and median age at menopause (for the 8 postmenopausal women) were 49 and 50 years old, respectively, with one case of premature menopause (at 34).

Forty-eight women (35%) had been pregnant at least once, and 40 (29%) had at least one previous term pregnancy, for a total of 58 pregnancies. We counted, in addition to the term pregnancies, 12 abortions and 12 miscarriages. A total of 31 patients reported infertility and thus represented 49% of the patients who ever tried to become pregnant. Fifteen of them were still nulliparous, despite assisted reproductive technologies performed in 9 of them. Infertility was more frequent among diabetic patients (59% vs 44%), but the difference did not reach significance.

Menstrual irregularity concerned 16% (9/56) of premenopausal women not taking any hormonal contraception. This proportion was similar among transplanted patients (14%). Twenty-two patients (16%) reported postcoital bleeding.

Repeated vulvovaginal candidiasis (at least once a year) concerned 40 (29.4%) patients. Twenty-seven (19.8%) women reported more than three episodes per year, and nineteen (14%) reported having candidiasis after every antibiotic treatment. They were more frequent among diabetic patients (39% vs 25% in nondiabetic patients), although this difference did not reach significance.

Forty (29%) patients reported urinary incontinence, mostly by stress urinary incontinence (35 patients). Transplanted patients were less frequently concerned (22%), but the difference did not reach significance. Incontinence was associated with an older age (mean age 35.0 vs 29.9, $p<0.05$) and with previous pregnancy with vaginal delivery (43% vs 20%; $p<0.01$).

Discussion

Although mean age at menarche (13.9 +/- 1.9 years) was close to that described in the French general population (12.8 +/-1.2)⁹⁹, we found a high proportion of delayed menarche, especially among diabetic and transplanted women. Historically, onset of puberty in young people with

CF was delayed, with a lag of roughly 2 years from normal timing of menarche¹⁰⁰. Substantial discrepancies in growth, physical stature, and menarchal age compared with population norms are still described by some authors¹⁰¹. However, recent data from western Europe and North America shows far less effect, with delay in pubertal onset of only 0–6 months¹⁰². A recent survey found that twenty nine percent of women with CF perceived pubertal delay compared to the other girls their age, but mean age at menarche was 13.1 years¹⁰³. Women with CF liver disease and /or gastrostomy tube reported later menarche compared to other women with CF (14 +/- 1.4 years vs 13 +/- 1.3 years¹⁰³. Such delays have been regarded as a physiological response to malnutrition, persistent inflammation, and progressive pulmonary disease⁴⁵. In contrast, Johannesson et al found no correlations between either nutritional status or lung function and menarcheal age in young women with CF¹⁰⁰. As the health of children with CF improves, central actions of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein, expressed in the hypothalamus, have been raised as an additional explanation¹⁰⁴. A significant relationship between onset of menarche and type of CFTR mutation was suggested¹⁰¹.

Age at menopause in our study did not appear to differ from that of the general population. Menstrual irregularity concerned 16% of patients and was not significantly associated with transplantation. Multifollicular ovaries and polycystic ovarian syndrome were described among women with CF¹⁰⁵. In addition, 16% of women reported postcoital bleeding, which can be explained by cervical inflammation¹⁰⁶. We found a high prevalence of urinary incontinence (29%), mostly stress urinary incontinence, which was associated with age. Previous studies found a lower frequency of incontinence with respect to younger cohorts^{103,107}. A systematic interview of patients searching for these symptoms might be useful, as patients underreport them¹⁰⁷, and as early management with pelvic floor strengthening exercises are effective in reducing leakage in the short term¹⁰⁸. An increased prevalence of repeated vulvovaginal candidiasis was found. The use of antibiotics was frequently a triggering factor reported by the patients, as previously described¹⁰⁹. We found a nonsignificant association between candidiasis and CF-related diabetes, which is considered a possible additional risk factor¹¹⁰. The management of this issue should be part of a systematic information-gathering process among women with CF, as these repeated infections can significantly alter sexual well-being.

Ainsi, diverses comorbidités gynécologiques ont pu être décrites chez les femmes atteintes de mucoviscidose : certaines étaient déjà décrites dans la littérature, et d'autres étaient peu ou non évaluées. Ces comorbidités justifient un dépistage (interrogatoire systématique sur les troubles urinaires, candidoses, métrorragies...), et une prise en charge gynécologique adaptée. La présence de ces comorbidités appuie l'importance d'une prise en charge gynécologique spécifique, en lien avec les équipes spécialisées dans la prise en charge de la mucoviscidose et plus particulièrement les CRCM.

**PREVENTION DE LA
PATHOLOGIE
CERVICALE :
VACCINATION**

IV. Prévention de la pathologie cervicale : vaccination

La sixième étape de ce travail de thèse a été d'évaluer la fréquence de la vaccination HPV au sein de la population des jeunes filles atteints de mucoviscidose, et d'identifier les freins à cette méthode de prévention efficace

A. Enquête multicentrique sur la Vaccination HPV (Papilloma Virus Humain) chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose et suivies dans un CRCM pédiatrique ou mixte : étude Vaccin-HPVMUC2

1. Rationnel

Trois vaccins prophylactiques recombinants dirigés contre certains génotypes du papillomavirus humain sont disponibles : un vaccin recombinant quadrivalent (génotypes 6, 11, 16 et 18), un vaccin recombinant bivalent (génotypes 16 et 18), et depuis septembre 2018 un vaccin nonavalent (génotypes 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58).

La vaccination contre l'HPV est un moyen efficace de prévention contre les dysplasies de haut grade¹¹¹.

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.^{33,112} L'efficacité vaccinale est d'autant plus importante que les filles sont vaccinées jeunes, avant le début de l'activité sexuelle. Il est essentiel de vacciner avant l'exposition au risque. E. Herweijer a mesuré l'efficacité de la vaccination anti-HPV chez les femmes de 13 à 29 ans en Suède en fonction de l'âge lors de la vaccination. L'efficacité contre les lésions cervicales de haut grade (CIN 2 et plus) était de 75 % pour les femmes vaccinées avant 17 ans, de 46% pour celles vaccinées entre 17 et 19 ans, et de 22 % pour celles vaccinées à partir de 20 ans.¹¹³

Les HPV 16 et 18 sont responsables d'environ 70 % des cancers cervicaux et d'une large proportion des autres cancers associés au HPV.¹¹⁴ Les vaccins anti-HPV de première génération (bivalent et quadrivalent) assurent une protection contre les types 16 et 18, le vaccin quadrivalent conférant également une protection contre les types 6 et 11, responsables d'environ 90 % des verrues génitales¹¹⁴. Des réductions de 90 % des infections à HPV 6, 11, 16 et 18, d'environ 85% des anomalies histologiques cervicales de haut grade, de 45 % des lésions de bas grade et de 90 % des condylomes génitaux ont été rapportées.¹¹⁵ Le vaccin de deuxième génération (Gardasil 9®) devrait permettre une supplémentation des risque de cancer

du col de l'utérus (les génotypes couverts expliquant 90% de ceux-ci), des risques de lésions cervicales de haut grade (génotypes couverts expliquant 80-90% des CIN2 ou plus), ainsi que vis-à-vis des autres lésions ano-génitales (les génotypes additionnels expliquant 5 à 14% des lésions ano-génitales autres).¹¹⁶⁻¹¹⁸ Des simulations montrent que l'augmentation de la couverture vaccinale à 70 % permettrait d'éviter annuellement en France plus de 1000 cancers du col de l'utérus, 15 cancers du vagin, 20 cancers de la vulve, 415 cancers de l'anus et 660 décès.

Malgré l'efficacité de ces vaccins, en France, la couverture vaccinale pour l'HPV n'a jamais dépassé 24 % en schéma complet (en 2009, pour diminuer ensuite régulièrement). Elle dépassait à peine 10 % en 2015.¹¹⁹

Chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose, le sur-risque de pathologie liée à l'HPV reste encore à confirmer dans des études prospectives. Néanmoins, le sur-risque de pathologie liée à l'HPV est d'ores et déjà prouvé et admis chez les femmes transplantées. De plus, des données de la littérature suggèrent une moindre efficacité des vaccins chez les patientes transplantées (avec une réponse immunitaire sub-optimale).¹²⁰ 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.

Ainsi, on pourrait supposer que les jeunes filles atteintes de mucoviscidose soient plus sensibilisées à cette vaccination que les femmes de la population générale.

D'un autre côté, ces jeunes filles ayant une prise en charge médicale chargée, peuvent être réticentes à la réalisation de soins supplémentaires (vaccination).

Les motifs de non vaccination peuvent être différents de ceux observés en population générale dans le contexte de leur pathologie chronique.

Ainsi, nous avons souhaité évaluer la prévalence de la vaccination HPV au sein de la population des jeunes filles atteintes de mucoviscidose.

L'objectif principal était de déterminer la fréquence de la vaccination contre le Papilloma Virus Humain (HPV) au sein d'une cohorte de jeunes filles atteintes de la mucoviscidose âgée de plus de 9 ans, et suivies dans un CRCM pédiatrique.

Les objectifs secondaires étaient :

- De connaître le type de vaccin utilisé (bivalent/quadrivalent/nonavalent)
- Le respect du schéma vaccinal (nombre d'injections / espacement entre les doses)
- Motif de non-recours à la vaccination le cas échéant

2. Enquête préliminaire en région Auvergne Rhône-Alpes

Nous avons réalisé une première étude préliminaire au sein des CRCM pédiatrique ou mixte de la région Auvergne-Rhône Alpes (Lyon, Grenoble, Clermont-Ferrand) afin d'évaluer la prévalence de la vaccination HPV au sein de la population des jeunes filles atteintes de mucoviscidose.

Nous avons réalisé une étude transversale, afin de faire un état des lieux de la couverture vaccinale dans notre population cible, via la distribution d'un auto-questionnaire proposé lors du passage des patientes au CRCM. La population d'étude a concerné toutes les jeunes filles de plus de 11 ans suivies en CRCM pédiatrique ou mixte de la région.

Données règlementaires

CNIL : Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-003).
Autorisation CNIL : n°CNIL-HCL 17-185

L'accord du Comité de Protection des Personnes Est II a été obtenu le 24 août 2017.

Cette étude a été enregistrée sur la base CLinicalTrials.gov NCT03265743

Résultats

L'auto-questionnaire a été proposé à 92 jeunes filles âgées de 10 à 18 ans, entre septembre et décembre 2017. Un total de 74 jeunes filles (80%) a répondu au questionnaire. Aucune des participantes n'était transplantée. L'âge moyen des participantes était de 14 ans (range 10 à 18 ans), et 33 (44,6%) étaient âgées de 15 ans ou plus. Un total de 14 jeunes filles (18%) avait déclaré avoir été vaccinées contre l'HPV. Parmi les 33 jeunes filles âgées de 15 ans ou plus, 10 (30%) étaient vaccinées. L'âge moyen à la vaccination était de 13,6 ans.

Les principales raisons de non-vaccination évoquées étaient le manque de connaissance sur le vaccin (40%), la crainte des effets secondaires (19%), une opinion incertaine liée au caractère récent de l'introduction du vaccin (11%). 52% des jeunes ont déclaré n'avoir jamais reçu aucune information sur le vaccin (par aucun professionnel de santé)

Ces résultats ont été présentés (Poster) à l'European Cystic Fibrosis Society 2018 (Annexe 3).

L'expérience de cette étude préliminaire nous a permis d'améliorer et d'affiner l'auto-questionnaire, dans le but de mener une étude élargie, nationale.

3. Hypothèses de la recherche et justification des choix méthodologiques

Afin d'avoir une meilleure représentativité des jeunes filles atteintes de mucoviscidose, nous avons souhaité élargir l'étude au niveau national, en élargissant la population cible à l'ensemble des jeunes filles atteintes de mucoviscidose et suivies dans un CRCM pédiatrique ou mixte de la région Auvergne Rhône-Alpes, ou de région parisienne (CRCM de Trousseau, Necker, Robert Debré et Créteil).

Il s'agissait d'une étude transversale, non interventionnelle du 3° de la loi Jardé, multicentrique.

a) Auto-questionnaire

Le choix de l'auto-questionnaire (rempli par les patientes et ou leur adulte accompagnant) a permis de recueillir une information précise, que l'équipe du CRCM n'a pas toujours, les vaccinations pouvant être prescrites et enregistrées par les médecins de ville suivant les patientes. L'auto-questionnaire a également permis de recueillir les raisons/freins pour les jeunes filles non vaccinées. Ce questionnaire sera proposé lors du passage des patientes au CRCM.

Plusieurs évolutions substantielles de l'auto-questionnaire ont été réalisées suite à notre expérience préliminaire en région Auvergne Rhône Alpes. Ces évolutions ont été discutées au sein de notre équipe EA 7425 HESPER avec un groupe ayant travaillé sur la vaccination HPV en région Rhône Alpes (en particulier le Dr Julie Haesebaert, dans le cadre du projet REMPLAR).¹²¹⁻¹²⁴ Les évolutions principales ont été les suivantes :

- Distribution de 2 questionnaires distincts : l'un était complété par la jeune fille (éventuellement aidée de l'adulte accompagnant) , l'autre était complété par l'adulte accompagnant. Cela a permis de connaître les motifs de non-vaccination ou les raisons ayant conduit à la vaccination de la jeune fille d'une part, et de l'adulte accompagnant (le plus souvent la mère).
- Les motifs de non-vaccination ont été étoffés
- Les raisons ayant conduit à la vaccination ont également été recueillis.

- Certains facteurs, décrits dans le projet REMPLAR¹²² comme étant associés à la vaccination HPV (niveau d'étude de la mère, habitudes de dépistage cervical et antécédent de frottis anormal chez la mère, vaccination contre le pneumocoque / hépatite B de membres de la fratrie de la jeune fille).

b) Population cible

La population d'étude a concerné toutes les jeunes filles de plus de 9 ans (âge auquel la vaccination a pu leur être proposée), suivies en CRCM pédiatrique ou mixte participant à l'étude.

La vaccination doit être proposée à toutes les jeunes filles âgées de 11 à 14 ans, dès 9 ans en cas de transplantation, avec un rattrapage possible chez celles âgées de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées.³³

Les jeunes filles atteintes de mucoviscidose étant suivies en CRCM pédiatrique (ou mixte) jusqu'à leur majorité au moins, la tranche d'âge des jeunes filles incluses couvre presque totalement la période au cours de laquelle aurait pu avoir lieu la vaccination (proposition initiale et rattrapage).

c) Nombre de sujets nécessaires

L'estimation du nombre de patientes à inclure était de 62. Ce chiffre avait été calculé à partir de la base de la précision souhaitée autour de laquelle nous souhaitons faire l'estimation de la fréquence de la vaccination HPV (voir la formule ci-dessous). L'hypothèse retenue était une fréquence de vaccination contre l'HPV dans notre population de 20%, avec une précision de +/- 10%.

Pour un paramètre qualitatif, l'intervalle de fluctuation approché à $(1-\alpha)$ d'un pourcentage

observé est donné par la formule : $p \pm z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$.

(p : proportion dans la population pour la variable concernée ; $z_{\alpha/2} = 1,96$ pour une valeur de α de 5% ; n : taille de l'échantillon)

Calcul du nombre de sujets nécessaires :

$$n = p(1 - p) \times \left(\frac{z_{\alpha/2}}{d}\right)^2$$

Ici : $p= 0,2$; $z_{\alpha/2} = 1,96$ pour une valeur de α de 5% ; $d=0,1$ (précision retenue de + ou - 10%)

d) Gestion des données

Les informations ont été recueillies par le biais d'un auto-questionnaire, rempli par les patientes ou leurs parents, lors d'une venue au CRCM.

La saisie des données a été réalisée par un technicien d'étude clinique du centre de gestion et d'analyse des données (Pôle de santé publique des HCL). Une saisie des données anonymisées a été faite sous e-CRF sur une base ACCESS à partir des données recueillies et validées de chaque questionnaire patient.

4. **Données règlementaires et financement**

Données règlementaires

- CNIL : Cette étude entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence » (MR-003). Les Hospices Civils de Lyon, promoteur de l'étude, ont signé un engagement de conformité à cette «Méthodologie de Référence ».
- L'accord du Comité de Protection des Personnes Nord-Ouest III a été obtenu le 9 juillet 2018.
- Cette étude a été enregistrée sur la base CLinicalTrials.gov NCT03653377

Financement

Un financement de 9.550,00 euros a été obtenu pour une durée de 24 mois dans le cadre de l'appel à projet « « Projet de recherche Sciences Humaines et sociales » 2017 de l'Association Grégory Lemarchal.

5. **Article soumis: Human papilloma virus vaccination among female patients attending French paediatric cystic fibrosis centres**

Le taux de vaccination contre l'HPV reste insuffisant chez les jeunes femmes atteintes de mucoviscidose. Les freins à la vaccination semblent similaires à ceux décrits en population générale.

HUMAN PAPILLOMA VIRUS VACCINATION AMONG FEMALE PATIENTS ATTENDING FRENCH PAEDIATRIC CYSTIC FIBROSIS CENTRES

Christine Rousset-Jablonski^{a,b,c,d}, Julie Haesebaert^{d,e}, Angélique Denis^f, Philippe Reix^{g,h},
Isabelle Pinⁱ, Michèle Gerardin^j, Natacha Remus^k, Marie-Christine Heraud^l, Harriet Corvol^{m,n},
Cathy Llerenaⁱ, Isabelle Sermet-Gaudelus^o, Marie Perceval^a, Sandrine Touzet^{d,f}, Isabelle
Durieu^{a,d}.

a. Hospices civils de Lyon. Cystic Fibrosis Adult Refence Center, Department of internal medicine, Groupe Hospitalier Sud, 69495 Pierre Benite cedex, France

b. Hospices civils de Lyon. Department of Obstetrics and Gynecology, Groupe Hospitalier Sud, 69495 Pierre Benite cedex, France

c. Leon Berard Cancer Center. Department of Surgical Oncology, Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69008 Lyon, France

d. EA 7425 HESPER- Health Services and Performance Research- Lyon 1 Claude Bernard University, Lyon, France

e. Hospices civils de Lyon, Pôle de Santé Publique –Service de Recherche et d’Epidémiologie Cliniques. Groupement hospitalier Est. 59 Boulevard Pinel - 69677 Bron Cedex

f. Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Lyon, France.

g. Hospices civils de Lyon Service de pneumologie pédiatrique et CRCM enfant, Hôpital Femme Mère Enfant, Bron, France.

h. UMR 5558 (EMET). CNRS, LBBE, Université de Lyon, Villeurbanne France

i. Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes, Pneumologie Pédiatrique, Antenne Pédiatrique du CIC, Grenoble, France

j. Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Cystic Fibrosis Pediatric Center Robert Debré, AP-HP Nord-Université de Paris, Paris, France

k. Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil. CRCM Mixte - Service de Pédiatrie. 40 avenue de Verdun, 94010 Créteil Cedex

l. Centre Hospitalier Universitaire de Clermont Ferrand. Adult and Pediatric Cystic Fibrosis Reference Center, CHU d’Estaing, 63003 Clermont-Ferrand , France

m. Sorbonne Université, Centre de Recherche Saint-Antoine (CRSA), Paris, France.

n. Pediatric Respiratory Disease and Cystic Fibrosis Center, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France.

o. Assistance Publique Hôpitaux de Paris. Hôpital Necker Enfants Malades, Service de Pneumologie et Allergologie Pédiatriques, 149 rue de Sèvres, Paris 75743 and INSERM U1151.

Abstract :

Purpose:

Transplanted and non-transplanted women with cystic fibrosis (CF) might be at higher risk for human papilloma virus (HPV)-related cervical dysplasia than the general population. This study aimed to describe HPV vaccination practice among young CF patients and to identify reasons for non-vaccination.

Methods:

We conducted a cross-sectional multicentric study. A self-report questionnaire was administered to girls aged 9 to 17, attending 7 French paediatric CF centres and to their accompanying adult.

Results:

A total of 113 girls and 104 accompanying adults participated. The mean age was 13.6 (SD 2.5) (range 9-17). A total of 34 (30.9%) patients declared having received HPV vaccination. Among the 34 girls aged 15 or older, 15 (44.1%) were vaccinated. Most patients (58.8%) started vaccination between 11 and 14 years of age (mean age 13.9). Most vaccine prescriptions (67.6%) were made by a CF centre health care provider. Factors associated with vaccination were older age (OR=1.27 (95%CI=1.01-1.6), p=0.037 for each year older), previous vaccination by the accompanying parent of one of their children for hepatitis B (OR=8.01 (95%CI=0.96-67.02), p=0.055), and parental influence on decision-making (OR=2.77 (95%CI=0.97-7.95), p=0.058). Health care provider positive advice and a fear of HPV-related disease were the main reasons given to justify vaccination decisions. Insufficient knowledge about the HPV vaccine, and concerns about potential side effects were the main barriers.

Conclusions:

HPV vaccination remains insufficient among girls with CF. CF health care providers may play a crucial role in HPV vaccination acceptance, and their sensitization to cervical cancer prevention is mandatory.

Key words: Sexual and reproductive health; cervical screening; vaccination; human papilloma virus.

Implications and Contribution:

The prevalence of human papilloma virus (HPV) vaccination among girls with cystic fibrosis remained insufficient. Parents' influence was significant and positively associated with HPV vaccination. Insufficient knowledge and concerns about side effects were the main barriers. Health care providers have a crucial role in HPV vaccination acceptance.

It is well known that high-risk human papillomaviruses (HPV) are causative in the development of genital pre-malignant or malignant lesions, mainly due to HPV 16 and HPV 18 [1,2][2][2][2].

Transplanted and non-transplanted women with cystic fibrosis (CF) might be at high risk for HPV-related cervical dysplasia, with a prevalence of an abnormal pap-smear test as high as 25% [3]. In non-transplanted women with CF, a high risk of abnormal pap-smear tests and of cervical dysplasia is suspected [3]. Transplantation and immunosuppressive treatments are associated with a high risk of HPV infection [4] and HPV-related diseases. The risk of developing malignancies in the female lower genital tract is increased in transplant recipients compared to the general population: twofold to six-fold for cervical intraepithelial neoplasia [5], threefold for cervical cancer [5–7] and 20 to 50-fold for vulvar carcinoma [5,8]. A higher risk of anal dysplasia and cancer (10-fold) was also described in renal transplant recipients [7–9].

HPV vaccination is an efficient means to prevent high-grade cervical dysplasia [10,11]. In France, HPV vaccination is recommended to all girls between 11 and 14 (target population) and is proposed to girls aged 15 to 19 who are still not vaccinated [12]. HPV vaccination can also be proposed earlier (from the age of 9) to girls who are candidates for organ transplantation [13]. However, the acceptability of HPV vaccine is still insufficient and vaccination coverage remains low among young French girls [14].

We aimed firstly to estimate HPV vaccination uptake among CF girls who were of the age to be vaccinated. The second objective was to investigate the reasons and factors associated with vaccination or non-vaccination.

Methods

We conducted a multicentric cross-sectional study among young girls and their accompanying adults between 1 November 2018 and 30 April 2019 in 7 French paediatric or mixed (paediatric and adult) CF centres in 2 geographical regions (Auvergne-Rhône-Alpes region (3 centres) and Parisian region (4 centres)).

Study Population

All girls with confirmed CF, aged from 9 years to 17 and attending one of the 7 participating CF centres for a follow-up visit, and their accompanying adult, were eligible to participate. Non-inclusion criteria were patients or parental refusal to answer the questionnaire and difficulties in understanding or reading French.

Data collection and outcome measures

Girls were asked to complete a self-report questionnaire with the help of their accompanying adult. The first part of the questionnaire was completed by the patient herself, and others were answered by the accompanying adult. The questionnaire included both closed- and open-ended questions.

Information on the following items were collected: demographics (age, educational level), CF history (transplantation status), previous visit with a gynaecologist, and HPV vaccination status. For the accompanying adult, information on the following items was recorded: demographics (relationship with the patient (mother, father, other), age, educational level), vaccination status for themselves and the family (own hepatitis B and HPV vaccination status, previous vaccination of one or more children against pneumococcus, hepatitis B), and cervical cancer prevention practices (participation in cervical cancer screening, previous abnormal pap-smear). In patients who received the vaccine, we collected information on the type of vaccine, the number and dates of injections, prescriber (general practitioner, CF specialist, paediatrician, gynaecologist, other) and reasons (open-ended answers) that led to vaccination. The following close-ended items were also proposed to the adult (multiple answers possible): fear of cancer, sensitized following a relative's disease, counselled by a health care provider (HCP), and no specific advice but the vaccine was prescribed by the doctor.

In girls who did not receive the vaccine and if vaccination was not scheduled, reasons for non-vaccination were asked to the girl, and the accompanying adult. The following reasons were proposed (multiple answers possible): lack of knowledge about HPV vaccine, concerns about potential side effects, an uncertain opinion due to the too recent introduction of the vaccine, uselessness, not recommended by a relative, not recommended by a HCP, price/refund difficulty, and other. Reasons for vaccination or non-vaccination given by the patient and her

accompanying adult were analysed independently. Accompanying adults were also asked if they had influenced their child in the vaccination or non-vaccination decision.

Educational level was assessed based on the International Standard Classification of Education (ISCED) [15]. Respondents were categorized into 3 groups: low (ISCED level 0-2), medium (ISCED level 3-4), and high educational level (ISCED \geq 5).

All answered questionnaires were returned to the coordinating centre (Lyon) for data recording and processing.

The main outcome measure was the proportion of girls having received or being receiving HPV vaccination in the whole included population and in each age category (9-10 years, 11-14 years, 15 years and older).

Other outcome measures were as follows: the proportion of vaccinated girls who complied with the vaccination schedule, the type of vaccine (bivalent/quadrivalent), factors associated with vaccination, and reasons for vaccination and for non-vaccination. The standard vaccination schedule in France at the time of the study was as follows: between 9 and 14 years, 2 doses are recommended, with at least a 6-month interval or 3 doses spread over 12 months maximum, with at least one month between the first and the second injection, and three months between the second and the third injection. Between 15 and 19 years, the three doses are recommended according to the same pattern explained above. A patient was considered compliant with this regimen if all doses had been administered with the correct spacings between doses according to her age or if this regimen was being administered. If data were missing concerning an injection date, then compliance with the vaccination schedule was considered to be a missing data for the patient concerned.

Ethical approval

The study was approved by Comité de Protection des Personnes Nord Ouest (3 July 2018) and was registered on clinical trial.gov (NCT03653377).

Statistical analysis

The means and SDs or medians and quartiles were reported for continuous variables, and frequencies were reported for categorical variables. Logistic regression was used to evaluate the relation between patient and accompanying adult characteristics and vaccination.

Candidate variables for the multivariable analysis were selected after a univariate analysis of each variable. Comparisons were made using Student's t-test or Wilcoxon's test for continuous variables and χ^2 or Fisher's test if necessary for categorical variables. Variables with p-values less than 0.20 were tested in the multivariable model. Only variables with a Wald statistic p-value of 0.05 were retained in the final model. The results were expressed as adjusted odds ratios and their 95% confidence intervals.

Analyses were performed using the software SAS 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, US). All tests were two-sided and carried out at the 5% level of significance.

Results

Population

The questionnaire was offered to girls who attended the clinic between November 2018 and April 2019. The entire cohort of girls attending the 7 CF centres during the study period included 147 girls. A total of 113 patients participated in the study. Three patients were excluded from statistical analysis as they did not know whether they received vaccination, and 110 patients were included in the analysis. Six accompanying adults who did not answer the questionnaire were excluded. The remaining 104 parents (91 mothers, 10 fathers, 3 others) were included in the analysis.

The main characteristics of the patients and their accompanying adults are detailed in table I.

None of the patients underwent transplantation. The mean age was 13.6 (SD 2.5) (range 9-17) years. Eight patients (7.3%) had already had a gynaecological consultation.

HPV Vaccination status

A total of 34 (30.9%; 95%CI: 22.3-40.0%) patients declared they had received HPV vaccination. Age at first injection was unknown in 5 patients. The mean age at vaccination (first injection) was 13.9 years. Repartition by age at first injection is presented in figure 1. Most patients (58.8%, 20/34) received the first injection between 11 and 14 years of age, and nine patients (26.5%) received the first injection after 15 years of age.

Fifteen of the 34 girls aged 15 or older (44.1%) and 19 of the 56 girls aged 11-14 (33.9%) were vaccinated. None of the girls aged less than 11 years old were vaccinated.

Among the 76 non-vaccinated patients, 34% (26/76) declared that they planned to be vaccinated later. Among them, 7 accompanying parents also declared that they planned to vaccinate their child.

Vaccinated patients

The characteristics of vaccinated patients are detailed in table II. Patients received mainly the quadrivalent vaccine (94%, 32 of 34). Three out of 34 (8.8%) patients did not have an adequate vaccination schedule. Most vaccine prescriptions were made by a CF centre HCP (23 of 34, (67.6%))

Reasons given by the accompanying parents for having decided to vaccinate their child were as follows: vaccination advised by a HCP (17/34, 50%), fear of HPV-related diseases (16/34, 47%), no specific opinion about this vaccination (8/34, 23.5%), and sensitized by a relative's disease (3/34, 9%).

Reasons for non-vaccination

The main justifications declared by the patients and by their accompanying adult for non-vaccination were as follows: never heard about HPV vaccine (30/76, 38% and 10/76, 13%, respectively), uncertain opinion due to the too recent introduction of the vaccine (9/76, 11% and 12/76, 16%, respectively), concerns about potential side effects (8/76, 10% and 13/76, 17%, respectively), and lack of perceived benefit (4/76, 5% and 2/76, 2.6%, respectively). Seven patients (9%) and seven parents (9%) declared that their decision not to vaccinate was because no HCP ever proposed this vaccination. Some patients or parents declared that they were advised against the vaccine by a HCP (3/76, 4% and 2/76, 2.6%, respectively) or a relative (3/76, 4% and 0/76, 0%, respectively). No girl and no adult declared any price or refund difficulty. Twenty-three parents declared that they had an influence on the decision of their child not to vaccinate. Among them, the main reason cited was concern about side effects (11/23) and an uncertain opinion due to the too recent introduction of the vaccine (10/23).

A comparison between vaccinated and non-vaccinated patients and their accompanying adults is detailed in table III.

Non-vaccinated patients were significantly younger than vaccinated patients (mean age (SD) 12.5 (2.6) vs 14.7 (1.7) ($p < 0.001$)). Parents of vaccinated girls were significantly more likely to have already vaccinated other children for hepatitis B ($p < 0.005$) and pneumococcus than parents of non-vaccinated girls ($p < 0.005$). Parents more frequently declared to have influenced their child's decision among vaccinated patients than among non-vaccinated patients (56% vs 32%, $p = 0.014$). Multivariate analysis with logistic regression confirmed this result with an association of vaccination status with age (increase in age by each year) (OR=1.27 (95%CI=1.01-1.6), $p = 0.037$), with previous vaccination of siblings for hepatitis B (OR=8.01 (95%CI=0.96-67.02), $p = 0.055$) and with parental influence on decision-making (OR=2.77 (95%CI=0.97-7.95), $p = 0.058$) (although the two last didn't reach significance)(table IV). We observed geographical disparities in vaccination uptake in univariate analysis with a more frequent vaccination among girls attending an Auvergne-Rhône-Alpes centre (23/60, 38.3%) than among girls attending a Parisian centre (11/50, 22%), but these differences were no longer significant in multivariate analyses.

We did not find any association between accompanying parent educational level, hepatitis B vaccination status, or maternal gynaecological history (regular cervical screening, previous abnormal pap-smear) and HPV vaccination status. A higher proportion of vaccinated patients than non-vaccinated patients declared a previous gynaecological consultation, but this difference did not reach significance.

Discussion

The proportion of girls attending a CF paediatric centre who received HPV vaccination was 30.9%. Among girls aged 15 or older (who should have been vaccinated because they were older than the target population for vaccination), this proportion was 44%. Twenty-six additional girls declared that they planned to be vaccinated later. Factors associated with vaccination were an older age, previous vaccination by the accompanying parent of one of their children for hepatitis B, and parental influence on decision-making. Insufficient knowledge about the HPV vaccine, concerns about potential side effects, and a lack of long-term benefit-risk data were the main barriers.

The prevalence of HPV vaccination in CF girls is insufficient but is still higher than that described in the French general population (vaccination coverage rate was 23.4% in 2009, for girls aged 14-15 and then decreased regularly until 10.7% in 2015) [16]. However, this proportion remains insufficient given the high risk of HPV-related cervical disease in this population. Approximately 20% of the adult CF patients included in the French CF registry have undergone transplantation, which is associated with a high risk of HPV infection, cervical dysplasia and HPV-related cancer [5–9]. In non-transplanted women with CF, a high risk of abnormal pap-smear tests and of cervical dysplasia is also suspected [3].

A low vaccination coverage for mandatory vaccines (diphtheria tetanus poliomyelitis pertussis hemophilus, conjugate pneumococcal, BCG, measles mump rubella and hepatitis B), as well as for vaccines specifically recommended in CF (hepatitis A, non-conjugate pneumococcal and varicella), has been described among CF children [17]. For instance, at 6 years of age, vaccination rates among children reached 83.7% (versus 96% in the general population and 71.2% for measles mump rubella and non-conjugate pneumococcal vaccination respectively [17]). Similar insufficient vaccine coverage is also described in children with other chronic diseases despite the known increased risks of infectious diseases [18]. One of the reasons for this low vaccination coverage could be the occurrence of pulmonary infections in the CF population, which may be misinterpreted as a contraindication for vaccination by the general practitioner or family paediatrician.

Most vaccinated patients (58.8%) started the vaccination schedule between 11 and 14 years of age, which is in agreement with the recommendations [17,18]. In young girls who are candidates for transplantation, HPV vaccination is recommended from the age of 9 [10,19,20]. CF HCP might not be aware of this possibility of precocious vaccination. However, transplantation is rarely performed at such a young age in girls with CF. HPV vaccination is recommended before solid organ transplantation to ensure high immunogenicity [20], as a decreased antibody response was observed among transplanted patients [21,22].

Numerous trials and population-based studies have demonstrated the efficacy of the HPV vaccine on HPV prevalence [23], on genital wart prevalence [23], and on high-grade cervical histological abnormalities [10,11,24]. Recently, a nonavalent HPV vaccine was developed to protect against five additional oncogenic types (31, 33, 45, 52, and 58 in addition to 6, 11, 16, and 18) and might substantially reduce the burden of HPV-related diseases and related medical procedures [25]. Despite those data, and despite reassuring data concerning the

absence of an increased risk of serious adverse effects [10], the acceptability of the HPV vaccine remains insufficient [26].

Parents' opinion might influence the decision for vaccination or non-vaccination. Vaccinated girls were more likely to have been influenced by their parents than non-vaccinated girls, suggesting a positive impact of the parent's influence on vaccination. Parents' reasons for reluctance to vaccinate were similar to those described in the general population: concerns about possible side effects, the recency of introduction and a lack of long-term data on this vaccine [14]. Vaccine safety is frequently the main concern reported in the literature [27]. Reluctance about vaccination in general is one possible explanation: previous vaccination of one of their children for hepatitis B or pneumococcus was positively associated with the daughter's HPV vaccination, which is concordant with data in the general population [14]. Previous studies also listed as a reason for non-vaccination parental fear that HPV vaccination would encourage more risky sexual activity [27–29]. However, target age for vaccination was advanced since then. Since the median age at first intercourse in France is 17, vaccination between 11 and 14 occurs well before it and this advance in age at vaccination could have helped to separate vaccination from a potential sexual disinhibition. The sensitization of mothers to the risk for cervical dysplasia can help to influence HPV vaccination. Previous studies showed a high proportion of mothers with regular pap-smear tests [30] and a high proportion of mothers with a history of abnormal pap-smears [31], although we did not find such associations in our study. Parental educational level did not seem to influence vaccination status in our study, although previous studies have described a lower HPV vaccination acceptance in parents with a high educational level [31]. Cost or refund difficulty was never cited, illustrating the fact that in France this vaccine is reimbursed by the national health insurance system.

HCPs have a crucial role in HPV vaccination acceptance. Some patients and accompanying adults declared that they never heard about HPV vaccination. Some barriers may limit HPV vaccination prescriptions by clinicians. The major difficulties cited by HCPs are patients' concerns about potential side effects and the target age. Interviews suggested that the concern about age may be related to the need, as perceived by GPs [32] to address the issue of sexuality, especially when the parents were present [29]. In delaying or avoiding the subject of vaccination, HCP involuntarily become an instrument of anti-vaccination discourse [29].

Physicians advice is crucial in avoiding misconceptions among undecided mothers [28]. Mothers who received information from their HCP are significantly more likely to intend to vaccinate their daughters than those who did not receive such information [28]. The sensitization of CF HCPs about this vaccine is mandatory, as female patients with CF identify their CF providers as a key resource for SRH information [33].

Conclusion

Overall, the rate of HPV vaccination among our population was insufficient, even among girls older than 15 years of age. Considering the potential high risk for cervical dysplasia, the sensitization of parents and of HCPs is mandatory. Parents' influence is significant for HPV vaccination. Awareness of CF HCP of cervical cancer prevention importance is mandatory, as they may also play a crucial role in HPV vaccination acceptance.

Authors' roles

C.R.J., I.D. and J.H. planned and designed the study. M.P., P.R., I.P., M.G., N.R., M.C.H., H.C., C.L., and I.S.-G. contributed to the acquisition of data. A.D. and S.T. analysed the data. C.R.J. provided a draft manuscript. All authors were involved in revising the manuscript and approved the final version.

Conflict of interest statement: None

Acknowledgements : Association Gregory Lemarchal (funding), Laurie Herman (data collection), Charlotte Bijou (statistical analysis).

Funding

This work was supported by l'Association Gregory Lemarchal.

References

- [1] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;90:1–636.
- [2] van de Nieuwenhof HP, van Kempen LCLT, de Hullu JA, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:2061–7. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0209.
- [3] 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. doi:10.1016/j.ejogrb.2017.12.005.
- [4] 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. doi:10.1097/PGP.0b013e3182a54ada.
- [5] Meeuwis KAP, van Rossum MM, van de Kerkhof PCM, et al. Skin cancer and (pre)malignancies of the female genital tract in renal transplant recipients. Transpl Int 2010;23:191–9. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00975.x.
- [6] Park ST, Song MJ, Park JS, et al. Incidence and clinicopathologic behavior of uterine cervical carcinoma in renal transplant recipients. World J Surg Oncol 2011;9:72. doi:10.1186/1477-7819-9-72.
- [7] Meeuwis KAP, Melchers WJG, Bouten H, et al. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center. Transplantation 2012;93:914–22. doi:10.1097/TP.0b013e318249b13d.
- [8] Adami J, Gäbel H, Lindelöf B, et al. Cancer risk following organ transplantation: a nationwide cohort study in Sweden. Br J Cancer 2003;89:1221–7. doi:10.1038/sj.bjc.6601219.
- [9] Patel HS, Silver AR, Levine T, et al. Human papillomavirus infection and anal dysplasia in renal transplant recipients. Br J Surg 2010;97:1716–21. doi:10.1002/bjs.7218.
- [10] Arbyn M, Bryant A, Beutels P, Martin-Hirsch PP, Paraskevidis E, Van Hoof E, et al. Prophylactic vaccination against human papillomaviruses to prevent cervical cancer and its precursors. Cochrane Database Syst Rev 2011;2011. doi:10.1002/14651858.CD009069.
- [11] Herweijer E, Sundström K, Ploner A, et al. Quadrivalent HPV vaccine effectiveness against high-grade cervical lesions by age at vaccination: A population-based study. Int J Cancer 2016;138:2867–74. doi:10.1002/ijc.30035.
- [12] Haute Autorité de Santé (HAS). Référentiel de pratiques pour la prévention et le dépistage du cancer du col de l'utérus. 2013.
- [13] Haut Conseil de Santé Publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. 2^e éditions. Recommandations. 2014.
- [14] Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, et al. French women's knowledge of and attitudes towards cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination

- among those with 14 - 18 year old daughters: a quantitative-qualitative study. *BMC Public Health* 2012;12:1034. doi:10.1186/1471-2458-12-1034.
- [15] UNESCO. International Standard Classification of Education ISCED 1997, reed. 2006. 2006.
- [16] Gaudelus J, Cohen R, Martinot A, et al. [HPV vaccination is still difficult to implement]. *Med Mal Infect* 2014;44:289–91. doi:10.1016/j.medmal.2014.07.005.
- [17] Masson A, Launay O, Delaisi B, et al. Vaccine coverage in CF children: A French multicenter study. *J Cyst Fibros* 2015;14:615–20. doi:10.1016/j.jcf.2015.04.006.
- [18] Pandolfi E, Carloni E, Marino MG, et al. Immunization coverage and timeliness of vaccination in Italian children with chronic diseases. *Vaccine* 2012;30:5172–8. doi:10.1016/j.vaccine.2011.02.099.
- [19] Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64:300–4.
- [20] Martínez-Gómez X, Curran A, Campins M, et al. Multidisciplinary, evidence-based consensus guidelines for human papillomavirus (HPV) vaccination in high-risk populations, Spain, 2016. *Euro Surveill* 2019;24. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.7.1700857.
- [21] Nelson DR, Neu AM, Abraham A, et al. Immunogenicity of Human Papillomavirus Recombinant Vaccine in Children with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:776–84. doi:10.2215/CJN.09690915.
- [22] 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. doi:10.1111/ajt.12329.
- [23] Drolet M, Bénard É, Boily M-C, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15:565–80. doi:10.1016/S1473-3099(14)71073-4.
- [24] Patel C, Brotherton JM, Pillsbury A, et al. The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill* 2018;23. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.41.1700737.
- [25] Giuliano AR, Joura EA, Garland SM, et al. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol* 2019;154:110–7. doi:10.1016/j.ygyno.2019.03.253.
- [26] Lefevre H, Samain S, Ibrahim N, et al. HPV vaccination and sexual health in France: Empowering girls to decide. *Vaccine* 2019;37:1792–8. doi:10.1016/j.vaccine.2019.02.020.
- [27] Trim K, Nagji N, Elit L, Roy K. Parental Knowledge, Attitudes, and Behaviours towards Human Papillomavirus Vaccination for Their Children: A Systematic Review from 2001 to 2011. *Obstet Gynecol Int* 2012;2012:921236. doi:10.1155/2012/921236.

- [28] Holman DM, Benard V, Roland KB, et al. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. *JAMA Pediatr* 2014;168:76–82. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.2752.
- [29] Lefèvre H, Schrimpf C, Moro MR, Lachal J. HPV vaccination rate in French adolescent girls: an example of vaccine distrust. *Arch Dis Child* 2018;103:740–6. doi:10.1136/archdischild-2017-313887.
- [30] Lutringer-Magnin D, Cropet C, Barone G, et al. HPV vaccination among French girls and women aged 14-23 years and the relationship with their mothers' uptake of Pap smear screening: a study in general practice. *Vaccine* 2013;31:5243–9. doi:10.1016/j.vaccine.2013.08.068.
- [31] Haesebaert J, Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, et al. Disparities of perceptions and practices related to cervical cancer prevention and the acceptability of HPV vaccination according to educational level in a French cross-sectional survey of 18-65 years old women. *PLoS ONE* 2014;9:e109320. doi:10.1371/journal.pone.0109320.
- [32] Lutringer-Magnin D, Kalecinski J, Barone G, L et al. Human papillomavirus (HPV) vaccination: perception and practice among French general practitioners in the year since licensing. *Vaccine* 2011;29:5322–8. doi:10.1016/j.vaccine.2011.05.006.
- [33] Kazmerski TM, Sawicki GS, Miller E, et al. Sexual and reproductive health care utilization and preferences reported by young women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2018;17:64–70. doi:10.1016/j.jcf.2017.08.009.

Table I: Patients and accompanying adult characteristics

Characteristics		N (%)
Patients		N=110
Age	Mean (SD)	13.6 (2.5)
	Range	9-17
Age category	9-10 years (%)	19 (17.3%)
	11-14 years (%)	56 (50.9%)
	15-17 years (%)	34 (30.9%)
CF centre	Paris CF centre ^a	50 (45.5%)
	Auvergne Rhône Alpes CF centre ^b	60 (54.5%)
Previous gynaecological consultation		8 (7.3%)
Accompanying adult		N=104
Status	Mother	91 (87.5%)
	Father	10 (9.6%)
	Other	3 (2.9%)
Age	Mean (SD)	43.7 (5.6)
	Range	32-58
Educational level	Primary or lower secondary (ISCED 1 and 2)	19 (18.3%)
	Upper secondary (ISCED 3-4)	29 (27.9%)
	Tertiary (ISCED 5-8)	53 (51%)
Previously vaccinated against hepatitis B		60 (57.7%)
Previously vaccinated against HPV		1 (1.1%)
Previous vaccination of one or more children against pneumococcus		63 (60.6%)
Previous vaccination of one or more children against hepatitis B		66 (63.5%)

^a Patient attending one of the following paediatric CF centres: Trousseau hospital, Robert Debré Hospital, Necker Enfants Malades Institute, or Creteil hospital

^b Patient attending one of the following paediatric CF centres: Lyon, Grenoble, or Clermont Ferrand

Table II: Characteristics of vaccinated patients (n=34)

Characteristics		N (%)
Age	Mean (SD)	14.7 (1.7)
Vaccine type	Quadrivalent	32 (94%)
	Bivalent	1 (2.9%)
	Unknown	1 (2.9%)
Number of injections realized	1	8 (23.5%)
	2	18 (52.9%)
	3	7 (20.6%)
	Unknown	1 (2.9%)
Vaccination schedule in progress		13 (38%)
Age at first injection	Mean (SD)	13.9 (1.9)
	9-10 years	0
	11-14	20 (58.8%)
	≥ 15	9 (26.5%)
Vaccine prescriber	CF centre	23 (67.6%)
	General/family practitioner	8 (23.5%)
	Paediatrician (outside CF centre)	2 (6%)
	Gynaecologist	0
	Unknown	1 (2.9%)
Adequate vaccination schedule	Yes	24 (70%)
	No	3 (9%)
	Unknown	7 (21%)

Table III: Comparison of vaccinated and non-vaccinated patients

Characteristics		Vaccinated patients	Non-vaccinated patients	p-value
Patients characteristics		N=34	N=76	
Age	Mean, SD	14.7 (1.7)	12.7 (2.5)	<0.001
	Range	12-17	9-17	
Previous gynaecological consultation		4 (12%)	4 (5%)	0.25
CF centre	Paris	11	39	0.065
	Rhône Alpes region	23	37	
Accompanying adult characteristics		N=32	N=72	
Age	Mean, SD	44 (5.5)	43.6 (5.6)	0.71
Educational level	Primary/lower secondary	7 (22%)	12 (16%)	0.37
	Upper secondary	6 (19%)	23 (32%)	
	Tertiary	18 (56%)	35 (49%)	
	Missing data	1 (3%)	2 (3%)	
Previous hepatitis B vaccination		20 (62.5%)	40 (55.5%)	0.12
Hepatitis B vaccination of siblings		26 (81%)	40 (55.5%)	0.009
Pneumococcus vaccination of siblings		26 (81%)	37 (51%)	0.004
Influence of the accompanying parent on the vaccination decision		18 (56%)	23 (32%)	0.014
Mother gynaecological characteristics (n=94)	Regular cervical screening	24/31 (80%)	44/63 (70%)	0.43
	Previous abnormal cervical smear	4/31 (13%)	7/63 (11%)	0.78

Table IV: Factors associated with HPV vaccination: multivariate analysis

Variables	OR (95%CI)	p-value
Age (+1 year)	1.27 [1.01;1.6]	0.0368
Hepatitis B vaccination of siblings	8.01 [0.96;67.02]	0.0550
Influence of the accompanying parent on the vaccination decision	2.77 [0.97;7.95]	0.0576

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

V. Conclusion et Perspectives

Ce travail de thèse a permis par le biais de plusieurs étapes successives de mieux appréhender les liens entre mucoviscidose et santé de la femme.

Nous avons pu faire le constat initial d'un suivi et d'une prise en charge gynécologique insuffisante chez les femmes adultes atteintes de mucoviscidose.

La mise en place d'une consultation de gynécologie sur le site du CRCM, avec formation de spécialistes en gynécologie aux particularités des femmes atteintes de mucoviscidose, a permis une amélioration significative de la proportion de femmes suivies sur le plan gynécologique, bénéficiant d'un dépistage cervical, et de leur couverture contraceptive. Cette stratégie est l'une des stratégies pouvant être proposée pour améliorer l'accès à une prise en charge gynécologique adaptée.

La centralisation du suivi gynécologique a permis de mettre en évidence des comorbidités gynécologiques spécifiques, non décrites jusqu'à présent, avec en particulier un surrisque de pathologies cervico-vaginales et vulvaires liées à l'HPV, dont la confirmation prospective ainsi que l'évaluation à l'échelle nationale sont en cours. La mise en évidence de ces comorbidités appuie l'intérêt d'un suivi gynécologique régulier et adapté.

Malgré ce probable surrisque de pathologie cervicale chez les femmes non-transplantées, et avéré chez les femmes transplantées, et malgré une prise en charge spécialisée dans des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose, la vaccination contre l'HPV rencontre les mêmes freins qu'en population générale, et pourrait être améliorée par une meilleure information des professionnels de santé et des patients ainsi que de leurs familles.

Les différentes perspectives à la suite de ce travail sont de plusieurs ordres.

Une évolution des pratiques médicales peut être favorisée, par le biais de la sensibilisation des professionnels de santé prenant en charge les patients atteints de mucoviscidose d'une part, et les patientes elles-mêmes d'autre part. Afin de **sensibiliser les professionnels de santé prenant en charge les femmes atteintes de mucoviscidose** des particularités de leur prise en charge gynécologique, un article de revue en français, à visée didactique, a été rédigé et publié dans la Revue des Maladies Respiratoires (organe officiel d'expression scientifique de la Société de Pneumologie de Langue Française (SPLF)). Il s'agit d'un média professionnel francophone, à vocation internationale. L'article¹²⁵ est présenté en Annexe 4. Un paragraphe spécifique sur la prise en charge gynécologique (particularités dans la stratégie de choix contraceptif, modalités du dépistage cervical (selon le statut transplanté ou

non), recommandations de vaccination HPV, recherche de comorbidités de type mycoses à répétition, incontinence urinaire d'effort) a été ajouté au Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose 2017.¹²⁶ Un module spécifique intitulé « Module 14 - Prise en charge gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose » a été inséré dans le programme de formation en ligne « eduMuco » (Annexe 5), accessible aux professionnels de santé adhérents à la Société Française de Mucoviscidose.¹²⁷ **La sensibilisation des patientes** à l'importance d'un suivi régulier et adapté est également un enjeu majeur. La mise en place de différentes stratégies discutées dans le chapitre concernant le suivi gynécologique permettra d'aider les patientes à devenir acteur de leur santé gynécologique. **L'accès aux soins gynécologique** peut être favorisé d'une part par le développement de consultations spécialisées de gynécologie au sein des différents CRCM de France. Un modèle de développement de réseau de soin avec des gynécologues extérieurs pourrait également être envisagé.

Concernant la pathologie liée à l'HPV, si nos résultats sont confirmés dans le cadre de l'étude nationale croisant les données du registre français de la mucoviscidose et des données de l'assurance maladie, les modalités de dépistage cervical pourraient être adaptées et faire l'objet de recommandations spécifiques pour les femmes atteintes de mucoviscidose au niveau français et international. Plusieurs axes de recherche pourront par ailleurs être développés. **Les mécanismes physiopathologiques permettant d'expliquer le profil inhabituel de portage et de l'histoire naturelle de l'infection HPV** chez les patientes atteintes de mucoviscidose pourraient être étudiés. En particulier, des études portant sur les propriétés anti infectieuses et/ou pro inflammatoires de la glaire cervicale, le microbiote et le pH vaginal pourraient être envisagées. Dans le cadre de l'étude MUCOHPV, un échantillon du prélèvement a été conservé par le laboratoire de cytologie pathologie au Centre de Biologie et Pathologie Nord (Virologie, IAI, Hôpital de la Croix Rousse) pendant une durée de 5 ans, pour d'éventuelles analyses ultérieures.

D'autres axes de recherche évaluant les liens entre santé de la femme et mucoviscidose sont également envisagés. Un sur-risque d'infertilité est décrit chez les femmes atteintes de mucoviscidose. Un impact des estrogènes sur le pronostic de la mucoviscidose et les exacerbations bronchiques est suspecté. L'effet de l'hyperestrogénie induite par les stimulations hormonales réalisées dans le cadre de l'aide médicale à la procréation sur la mucoviscidose est peu évalué, et fait l'objet d'un travail en cours.

Enfin, **le développement de consultations spécialisées de gynécologie dans d'autres pathologies** semble également une perspective intéressante, d'une part sur le plan des bénéfices

de prise en charge rapide et adaptée pour les patientes, et d'autre part ces liens permettant de développer de nouvelles thématiques de recherche et de découvrir des comorbidités gynécologiques spécifiques de ces pathologies. Des projets sont actuellement en cours chez les adolescentes et jeunes adultes traitées pour cancer d'une part, et chez les jeunes femmes lupiques d'autre part.

Le renforcement des liens entre gynécologues et médecins spécialistes d'organes ou de pathologies devrait permettre une meilleure connaissance des spécificités et comorbidités gynécologiques et à terme une meilleure prise en charge de la santé de la femme en cas de pathologie chronique.

REFERENCES

VI. Références

- (1) Vaincre la Mucoviscidose and Institut national d'études démographiques (Ined). French Cystic Fibrosis Registry. Annual Data Report 2017. May 2019.
- (2) Andersen, D. H. CYSTIC FIBROSIS OF THE PANCREAS AND ITS RELATION TO CELIAC DISEASE: A CLINICAL AND PATHOLOGIC STUDY. *American Journal of Diseases of Children* **1938**, *56* (2), 344. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1938.01980140114013>.
- (3) Parkins, M. D.; Parkins, V. M.; Rendall, J. C.; Elborn, S. Changing Epidemiology and Clinical Issues Arising in an Ageing Cystic Fibrosis Population. *Thorax* **2011**, *5* (2), 105–119. <https://doi.org/10.1177/1753465810386051>.
- (4) Bellis, G.; Cazes, M.-H.; Parant, A.; Gaimard, M.; Travers, C.; Le Roux, E.; Ravilly, S.; Rault, G. Cystic Fibrosis Mortality Trends in France. *J. Cyst. Fibros.* **2007**, *6* (3), 179–186. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2006.07.001>.
- (5) Burgel, P.-R.; Bellis, G.; Olesen, H. V.; Viviani, L.; Zolin, A.; Blasi, F.; Elborn, J. S.; ERS/ECFS Task Force on Provision of Care for Adults with Cystic Fibrosis in Europe. Future Trends in Cystic Fibrosis Demography in 34 European Countries. *Eur. Respir. J.* **2015**, *46* (1), 133–141. <https://doi.org/10.1183/09031936.00196314>.
- (6) Mahadeva, R.; Webb, K.; Westerbeek, R. C.; Carroll, N. R.; Dodd, M. E.; Bilton, D.; Lomas, D. A. Clinical Outcome in Relation to Care in Centres Specialising in Cystic Fibrosis: Cross Sectional Study. *BMJ* **1998**, *316* (7147), 1771–1775. <https://doi.org/10.1136/bmj.316.7147.1771>.
- (7) Farrell, P. M.; Kosorok, M. R.; Rock, M. J.; Laxova, A.; Zeng, L.; Lai, H. C.; Hoffman, G.; Laessig, R. H.; Splaingard, M. L. Early Diagnosis of Cystic Fibrosis through Neonatal Screening Prevents Severe Malnutrition and Improves Long-Term Growth. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Pediatrics* **2001**, *107* (1), 1–13. <https://doi.org/10.1542/peds.107.1.1>.
- (8) Smyth, A. R.; Bell, S. C.; Bojcin, S.; Bryon, M.; Duff, A.; Flume, P.; Kashirskaya, N.; Munck, A.; Ratjen, F.; Schwarzenberg, S. J.; et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines. *J. Cyst. Fibros.* **2014**, *13* Suppl 1, S23-42. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>.
- (9) Bulletin Officiel n°2001-50. Circulaire DHOS/O/DGS/SD5/2001 N°502 Du 22 Octobre 2001 Relative à l'organisation Des Soins Pour La Prise En Charge Des Patients Atteints de Mucoviscidose.
- (10) Diaz, A.; Kang, J.; Moore, S. P.; Baade, P.; Langbecker, D.; Condon, J. R.; Valery, P. C. Association between Comorbidity and Participation in Breast and Cervical Cancer Screening: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Epidemiol* **2017**, *47*, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2016.12.010>.
- (11) Constantinou, P.; Dray-Spira, R.; Menvielle, G. Cervical and Breast Cancer Screening Participation for Women with Chronic Conditions in France: Results from a National Health Survey. *BMC Cancer* **2016**, *16* (1). <https://doi.org/10.1186/s12885-016-2295-0>.
- (12) Pujol, T. A.; Serban, N.; Swann, J.; Kottke, M. Medicaid Claims for Contraception Among Women With Medical Conditions After Release of the US Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. *Prev Chronic Dis* **2019**, *16*, E03. <https://doi.org/10.5888/pcd16.180207>.
- (13) DeNoble, A. E.; Hall, K. S.; Xu, X.; Zochowski, M. K.; Piehl, K.; Dalton, V. K. Receipt of Prescription Contraception by Commercially Insured Women with Chronic Medical Conditions. *Obstet Gynecol* **2014**, *123* (6), 1213–1220. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000279>.
- (14) Schwarz, E. B.; Manzi, S. Risk of Unintended Pregnancy among Women with Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheum.* **2008**, *59* (6), 863–866. <https://doi.org/10.1002/art.23712>.
- (15) Rasmussen, P. V.; Magyari, M.; Moberg, J. Y.; Bøgelund, M.; Jensen, U. F. A.; Madsen, K. G. Patient Awareness about Family Planning Represents a Major Knowledge Gap in Multiple

- Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* **2018**, *24*, 129–134.
<https://doi.org/10.1016/j.msard.2018.06.006>.
- (16) Yazdany, J.; Trupin, L.; Kaiser, R.; Schmajuk, G.; Gillis, J. Z.; Chakravarty, E.; Schwarz, E. B. Contraceptive Counseling and Use among Women with Systemic Lupus Erythematosus: A Gap in Health Care Quality? *Arthritis Care Res (Hoboken)* **2011**, *63* (3), 358–365.
<https://doi.org/10.1002/acr.20402>.
- (17) Birru Talabi, M.; Clowse, M. E. B.; Blalock, S. J.; Moreland, L.; Siripong, N.; Borrero, S. Contraception Use Among Reproductive-Age Women With Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* **2019**, *71* (8), 1132–1140. <https://doi.org/10.1002/acr.23724>.
- (18) Burgner, A.; Hladunewich, M. A. Women’s Reproductive Health for the Nephrologist. *Am. J. Kidney Dis.* **2019**, *74* (5), 675–681. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.04.017>.
- (19) Østensen, M. Sexual and Reproductive Health in Rheumatic Disease. *Nat Rev Rheumatol* **2017**, *13* (8), 485–493. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.102>.
- (20) Alpizar-Rodríguez, D.; Pluchino, N.; Canny, G.; Gabay, C.; Finckh, A. The Role of Female Hormonal Factors in the Development of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)* **2017**, *56* (8), 1254–1263. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew318>.
- (21) Parks, C. G.; de Souza Espindola Santos, A.; Barbhuiya, M.; Costenbader, K. H. Understanding the Role of Environmental Factors in the Development of Systemic Lupus Erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol* **2017**, *31* (3), 306–320.
<https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.09.005>.
- (22) Mishra, G. D.; Anderson, D.; Schoenaker, D. A. J. M.; Adami, H.-O.; Avis, N. E.; Brown, D.; Bruinsma, F.; Brunner, E.; Cade, J. E.; Crawford, S. L.; et al. InterLACE: A New International Collaboration for a Life Course Approach to Women’s Reproductive Health and Chronic Disease Events. *Maturitas* **2013**, *74* (3), 235–240.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.12.011>.
- (23) Meguerditchian, A.-N.; Dauphinee, D.; Girard, N.; Eguale, T.; Riedel, K.; Jacques, A.; Meterissian, S.; Buckeridge, D. L.; Abrahamowicz, M.; Tamblyn, R. Do Physician Communication Skills Influence Screening Mammography Utilization? *BMC Health Serv Res* **2012**, *12*, 219. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-219>.
- (24) Jensen, L. F.; Pedersen, A. F.; Andersen, B.; Vestergaard, M.; Vedsted, P. Non-Participation in Breast Cancer Screening for Women with Chronic Diseases and Multimorbidity: A Population-Based Cohort Study. *BMC Cancer* **2015**, *15*, 798. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1829-1>.
- (25) Makedonov, I.; Gu, S.; Paszat, L. F.; investigators of Ontario Cancer Screening Research Network. Organized Breast Screening Improves Reattendance Compared to Physician Referral: A Case Control Study. *BMC Cancer* **2015**, *15*, 315. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1346-2>.
- (26) Lofters, A.; Guilcher, S.; Glazier, R. H.; Jaglal, S.; Voth, J.; Bayoumi, A. M. Screening for Cervical Cancer in Women with Disability and Multimorbidity: A Retrospective Cohort Study in Ontario, Canada. *CMAJ Open* **2014**, *2* (4), E240–247.
<https://doi.org/10.9778/cmajo.20140003>.
- (27) Curtis, K. M.; Tepper, N. K.; Marchbanks, P. A. U.S. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, 2010. *J Womens Health (Larchmt)* **2011**, *20* (6), 825–828.
<https://doi.org/10.1089/jwh.2011.2851>.
- (28) Champaloux, S. W.; Tepper, N. K.; Curtis, K. M.; Zapata, L. B.; Whiteman, M. K.; Marchbanks, P. A.; Jamieson, D. J. Contraceptive Use Among Women With Medical Conditions in a Nationwide Privately Insured Population. *Obstet Gynecol* **2015**, *126* (6), 1151–1159.
<https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000001134>.
- (29) Fleming, S. T.; Pursley, H. G.; Newman, B.; Pavlov, D.; Chen, K. Comorbidity as a Predictor of Stage of Illness for Patients with Breast Cancer. *Med Care* **2005**, *43* (2), 132–140.
<https://doi.org/10.1097/00005650-200502000-00006>.

- (30) Bernard, C.; Pekny, C.; Omukagah, C. O.; Bernard, C. O.; Manji, I.; Pastakia, S. D.; Christoffersen-Deb, A. Integration of Contraceptive Services into Anticoagulation Management Services Improves Access to Long-Acting Reversible Contraception. *Contraception* **2018**, *98* (6), 486–491. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.07.139>.
- (31) Heflin, M. T.; Pollak, K. I.; Kuchibhatla, M. N.; Branch, L. G.; Oddone, E. Z. The Impact of Health Status on Physicians' Intentions to Offer Cancer Screening to Older Women. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* **2006**, *61* (8), 844–850. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.8.844>.
- (32) Haute Autorité de Santé (HAS). Etat Des Lieux et Recommandations Pour Le Dépistage Du Cancer Du Col de l'utérus En France. 2010.
- (33) Haute Autorité de Santé (HAS). Référentiel de Pratiques Pour La Prévention et Le Dépistage Du Cancer Du Col de l'utérus. 2013.
- (34) Institut National du Cancer (INCa). Dépistage Du Cancer Du Col de l'utérus. Organisation et Mise En Place Du Programme de Dépistage Organisé. March 2019.
- (35) ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé). Conduite à Tenir Devant Une Patiente Ayant Un Frottis Cervico-Utérin Anormal. Actualisation. Recommandations Pour La Pratique Clinique. Paris 2002.
- (36) Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français(CNGOF). Prévention Du Cancer Du Col de l'utérus. Recommandations Pour La Pratique Clinique. 2007.
- (37) Institut National du Cancer (INCa). Conduite à Tenir Devant Une Femme Ayant Une Cytologie Cervico-Utérine Anormale. 2017.
- (38) Haute Autorité de Santé (HAS). Evaluation 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. July 2019.
- (39) Rousset Jablonski, C.; Reynaud, Q.; Perceval, M.; Nove-Josserand, R.; Durupt, S.; Lega, J. C.; Durieu, I. Contraceptive Practices and Cervical Screening in Women with Cystic Fibrosis. *Hum. Reprod.* **2015**, *30* (11), 2547–2551. <https://doi.org/10.1093/humrep/dev217>.
- (40) Kazmerski, T. M.; Borrero, S.; Tuchman, L. K.; Weiner, D. J.; Pilewski, J. M.; Orenstein, D. M.; Miller, E. Provider and Patient Attitudes Regarding Sexual Health in Young Women With Cystic Fibrosis. *Pediatrics* **2016**, *137* (6). <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4452>.
- (41) Kazmerski, T. M.; Sawicki, G. S.; Miller, E.; Jones, K. A.; Abebe, K. Z.; Tuchman, L. K.; Ladores, S.; Rubenstein, R. C.; Sagel, S. D.; Weiner, D. J.; et al. Sexual and Reproductive Health Care Utilization and Preferences Reported by Young Women with Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **2018**, *17* (1), 64–70. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.08.009>.
- (42) Britto, M. T.; Garrett, J. M.; Dugliss, M. A.; Daeschner, C. W.; Johnson, C. A.; Leigh, M. W.; Majure, J. M.; Schultz, W. H.; Konrad, T. R. Risky Behavior in Teens with Cystic Fibrosis or Sick Cell Disease: A Multicenter Study. *Pediatrics* **1998**, *101* (2), 250–256.
- (43) Fair, A.; Griffiths, K.; Osman, L. M. Attitudes to Fertility Issues among Adults with Cystic Fibrosis in Scotland. The Collaborative Group of Scottish Adult CF Centres. *Thorax* **2000**, *55* (8), 672–677. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.8.672>.
- (44) Kazmerski, T. M.; Tuchman, L. K.; Borrero, S.; Weiner, D.; Pilewski, J. M.; Orenstein, D. M.; Miller, E. Cystic Fibrosis Program Directors' Attitudes toward Sexual and Reproductive Health in Young Women with CF. *Pediatr. Pulmonol.* **2016**, *51* (1), 22–27. <https://doi.org/10.1002/ppul.23321>.
- (45) Frayman, K. B.; Sawyer, S. M. Sexual and Reproductive Health in Cystic Fibrosis: A Life-Course Perspective. *Lancet Respir Med* **2015**, *3* (1), 70–86. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70231-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70231-0).
- (46) Havermans, T.; Abbott, J.; Colpaert, K.; De Boeck, K. Communication of Information about Reproductive and Sexual Health in Cystic Fibrosis. Patients, Parents and Caregivers' Experience. *J. Cyst. Fibros.* **2011**, *10* (4), 221–227. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2011.04.001>.

- (47) Frayman, K. B.; Cerritelli, B.; Wilson, J.; Sawyer, S. M. Reproductive and Sexual Health in Boys with Cystic Fibrosis: What Do Parents Know and Say? *Pediatr. Pulmonol.* **2008**, *43* (11), 1107–1116. <https://doi.org/10.1002/ppul.20911>.
- (48) Kazmerski, T. M.; Nelson, E. B.; Newman, L. R.; Haviland, M. J.; Luff, D.; Leichtner, A. M.; Hayes, M. M.; Miller, E.; Emans, S. J.; Sawicki, G. S. Interprofessional Provider Educational Needs and Preferences Regarding the Provision of Sexual and Reproductive Health Care in Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **2019**, *18* (5), 671–676. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.01.015>.
- (49) Kazmerski, T. M.; Borrero, S.; Sawicki, G. S.; Abebe, K. Z.; Jones, K. A.; Tuchman, L. K.; Weiner, D. J.; Pilewski, J. M.; Orenstein, D. M.; Miller, E. Provider Attitudes and Practices toward Sexual and Reproductive Health Care for Young Women with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Adolesc Gynecol* **2017**, *30* (5), 546–552. <https://doi.org/10.1016/j.jpag.2017.01.009>.
- (50) Mittal, P. Use of a Modified Reproductive Life Plan to Improve Awareness of Preconception Health in Women with Chronic Disease. *The Permanente Journal* **2014**, *18* (2), 28–32. <https://doi.org/10.7812/TPP/13-146>.
- (51) Sotolongo, J.; House, L. D.; Swanson, S.; Davis, S. E. H. Integrated Community Strategies for Linking Youth to Adolescent Reproductive Health Services: A Case Study. *J Adolesc Health* **2017**, *60* (3S), S45–S50. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2016.11.026>.
- (52) Korzeniewska-Eksterowicz, A.; Majak, P.; Grzelewski, T.; Stelmach, W.; Stelmach, I. Impact of an SRH Education Programme on Cystic Fibrosis Patients in Poland. *J Fam Plann Reprod Health Care* **2013**, *39* (1), 60–61. <https://doi.org/10.1136/jfprhc-2012-100432>.
- (53) Charron-Prochownik, D.; Sereika, S. M.; Becker, D.; White, N. H.; Schmitt, P.; Powell, A. B.; Diaz, A. M.; Jones, J.; Herman, W. H.; Fischl, A. F. R.; et al. Long-Term Effects of the Booster-Enhanced READY-Girls Preconception Counseling Program on Intentions and Behaviors for Family Planning in Teens with Diabetes. *Diabetes Care* **2013**, *36* (12), 3870–3874. <https://doi.org/10.2337/dc13-0355>.
- (54) Charron-Prochownik, D.; Ferons-Hannan, M.; Sereika, S.; Becker, D. Randomized Efficacy Trial of Early Preconception Counseling for Diabetic Teens (READY-Girls). *Diabetes Care* **2008**, *31* (7), 1327–1330. <https://doi.org/10.2337/dc07-1266>.
- (55) Insinga, R. P.; Glass, A. G.; Rush, B. B. Diagnoses and Outcomes in Cervical Cancer Screening: A Population-Based Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **2004**, *191* (1), 105–113. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2004.01.043>.
- (56) Hamers, F. F.; Dupont, N.; Beltzer, N. Population-Based Organized Cervical Cancer Screening Pilot Program in France: *European Journal of Cancer Prevention* **2018**, *27* (5), 486–492. <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000365>.
- (57) Clavel, C.; Masure, M.; Bory, J. P.; Putaud, I.; Mangeonjean, C.; Lorenzato, M.; Nazeyrollas, P.; Gabriel, R.; Quereux, C.; Birembaut, P. Human Papillomavirus Testing in Primary Screening for the Detection of High-Grade Cervical Lesions: A Study of 7932 Women. *Br. J. Cancer* **2001**, *84* (12), 1616–1623. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.1845>.
- (58) Monsonego, J.; Zerat, L.; Syrjänen, K.; Zerat, J.-C.; Smith, J. S.; Halfon, P. Prevalence of Type-Specific Human Papillomavirus Infection among Women in France: Implications for Screening, Vaccination, and a Future Generation of Multivalent HPV Vaccines. *Vaccine* **2012**, *30* (35), 5215–5221. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.013>.
- (59) Baussano, I.; Franceschi, S.; Gillio-Tos, A.; Carozzi, F.; Confortini, M.; Dalla Palma, P.; De Lillo, M.; Del Mistro, A.; De Marco, L.; Naldoni, C.; et al. Difference in Overall and Age-Specific Prevalence of High-Risk Human Papillomavirus Infection in Italy: Evidence from NTCC Trial. *BMC Infect. Dis.* **2013**, *13*, 238. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-238>.
- (60) on behalf of the ARTISTIC Study Group; Sargent, A.; Bailey, A.; Almonte, M.; Turner, A.; Thomson, C.; Peto, J.; Desai, M.; Mather, J.; Moss, S.; et al. Prevalence of Type-Specific HPV Infection by Age and Grade of Cervical Cytology: Data from the ARTISTIC Trial. *British Journal of Cancer* **2008**, *98* (10), 1704–1709. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604324>.

- (61) Meeuwis, K. a. P.; Hilbrands, L. B.; IntHout, J.; Slangen, B. F. M.; Hendriks, I. M. P.; Hinten, F.; Christiaans, M. H. L.; Quint, W. G. V.; van de Kerkhof, P. C. M.; Massuger, L. F. a. G.; et al. Cervicovaginal HPV Infection in Female Renal Transplant Recipients: An Observational, Self-Sampling Based, Cohort Study. *Am. J. Transplant.* **2015**, *15* (3), 723–733. <https://doi.org/10.1111/ajt.13053>.
- (62) Aggarwal, R.; Suri, V.; Awasthi, S.; Naru, J.; Nijhawan, R.; Minz, M.; Jha, V. Prevalence and Genotypes of HPV in Female Renal Transplant Recipients in North India. *Int. J. Gynecol. Pathol.* **2014**, *33* (5), 537–542. <https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3182a54ada>.
- (63) Dalstein, V.; Riethmuller, D.; Pr  tet, J.-L.; Le Bail Carval, K.; Sauti  re, J.-L.; Carbillet, J.-P.; Kantelip, B.; Schaal, J.-P.; Mougin, C. Persistence and Load of High-Risk HPV Are Predictors for Development of High-Grade Cervical Lesions: A Longitudinal French Cohort Study: HPV Persistence and Load for HGSIL Development. *International Journal of Cancer* **2003**, *106* (3), 396–403. <https://doi.org/10.1002/ijc.11222>.
- (64) Rositch, A. F.; Koshiol, J.; Hudgens, M. G.; Razzaghi, H.; Backes, D. M.; Pimenta, J. M.; Franco, E. L.; Poole, C.; Smith, J. S. Patterns of Persistent Genital Human Papillomavirus Infection among Women Worldwide: A Literature Review and Meta-Analysis: Meta-Analysis of HPV Persistence. *International Journal of Cancer* **2013**, *133* (6), 1271–1285. <https://doi.org/10.1002/ijc.27828>.
- (65) Carcopino, X.; Bolger, N.; Henry, M.; Mancini, J.; Boubli, L.; Olive, D.; Cleary, S.; Prendiville, W.; Tamalet, C. Evaluation of Type-Specific HPV Persistence and High-Risk HPV Viral Load Quantitation in HPV Positive Women under 30 with Normal Cervical Cytology. *J. Med. Virol.* **2011**, *83* (4), 637–643. <https://doi.org/10.1002/jmv.22022>.
- (66) Schmitt, M.; Depuydt, C.; Benoy, I.; Bogers, J.; Antoine, J.; Arbyn, M.; Pawlita, M.; VALGENT Study Group. Multiple Human Papillomavirus Infections with High Viral Loads Are Associated with Cervical Lesions but Do Not Differentiate Grades of Cervical Abnormalities. *J. Clin. Microbiol.* **2013**, *51* (5), 1458–1464. <https://doi.org/10.1128/JCM.00087-13>.
- (67) Detournay, B.; Granados-Canal, D.; El-Hasnaouil, A. [Assessing the incidence of papillomavirus infections in France]. *Gynecol Obstet Fertil* **2009**, *37* (2), 125–130. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2008.11.012>.
- (68) Casalegno, J.-S.; Benchaib, M.; Le Bail Carval, K.; Piaton, E.; Mathevet, P.; Mekki, Y. Human Papillomavirus Genotype Distribution among French Women with and without Cervical Abnormalities. *Int J Gynaecol Obstet* **2011**, *114* (2), 116–119. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2011.01.030>.
- (69) Pannier-Stockman, C.; Segard, C.; Bennamar, S.; Gondry, J.; Boulanger, J.-C.; Sevestre, H.; Castelain, S.; Duverlie, G. Prevalence of HPV Genotypes Determined by PCR and DNA Sequencing in Cervical Specimens from French Women with or without Abnormalities. *J. Clin. Virol.* **2008**, *42* (4), 353–360. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.03.022>.
- (70) de Villiers, E.-M.; Fauquet, C.; Broker, T. R.; Bernard, H.-U.; zur Hausen, H. Classification of Papillomaviruses. *Virology* **2004**, *324* (1), 17–27. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2004.03.033>.
- (71) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 90, Human Papillomaviruses: This Publication Represents the Views and Expert Opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Which Met in Lyon, 15 - 22 February 2005*; International Agency for Research on Cancer, Ed.; IARC: Lyon, 2007.
- (72) Solomon, D.; Davey, D.; Kurman, R.; Moriarty, A.; O’Connor, D.; Prey, M.; Raab, S.; Sherman, M.; Wilbur, D.; Wright, T.; et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA* **2002**, *287* (16), 2114–2119. <https://doi.org/10.1001/jama.287.16.2114>.
- (73) Bouvard, V.; Baan, R.; Straif, K.; Grosse, Y.; Secretan, B.; El Ghissassi, F.; Benbrahim-Tallaa, L.; Guha, N.; Freeman, C.; Galichet, L.; et al. A Review of Human Carcinogens--Part B: Biological Agents. *Lancet Oncol.* **2009**, *10* (4), 321–322. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(09\)70096-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(09)70096-8).

- (74) Tanton, C.; Soldan, K.; Beddows, S.; Mercer, C. H.; Waller, J.; Field, N.; Clifton, S.; Copas, A. J.; Panwar, K.; Manyenga, P.; et al. High-Risk Human Papillomavirus (HPV) Infection and Cervical Cancer Prevention in Britain: Evidence of Differential Uptake of Interventions from a Probability Survey. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2015**, *24* (5), 842–853. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1333>.
- (75) Mzarico, E.; Gómez-Roig, M. D.; Guirado, L.; Lorente, N.; Gonzalez-Bosquet, E. Relationship between Smoking, HPV Infection, and Risk of Cervical Cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* **2015**, *36* (6), 677–680.
- (76) Feng, R. M.; Hu, S. Y.; Zhao, F. H.; Zhang, R.; Zhang, X.; Wallach, A. I.; Qiao, Y. L. Role of Active and Passive Smoking in High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 or Worse. *J Gynecol Oncol* **2017**, *28* (5), e47. <https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e47>.
- (77) Kjaer, S. K.; van den Brule, A. J.; Bock, J. E.; Poll, P. A.; Engholm, G.; Sherman, M. E.; Walboomers, J. M.; Meijer, C. J. Determinants for Genital Human Papillomavirus (HPV) Infection in 1000 Randomly Chosen Young Danish Women with Normal Pap Smear: Are There Different Risk Profiles for Oncogenic and Nononcogenic HPV Types? *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **1997**, *6* (10), 799–805.
- (78) Chan, P. K. S.; Chang, A. R.; Cheung, J. L. K.; Chan, D. P. C.; Xu, L. Y.; Tang, N. L. S.; Cheng, A. F. Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection: Differences between High- and Low-Oncogenic Risk Types. *J. Infect. Dis.* **2002**, *185* (1), 28–35. <https://doi.org/10.1086/338010>.
- (79) Vaccarella, S. Sexual Behavior, Condom Use, and Human Papillomavirus: Pooled Analysis of the IARC Human Papillomavirus Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* **2006**, *15* (2), 326–333. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-05-0577>.
- (80) Deacon, J. M.; Evans, C. D.; Yule, R.; Desai, M.; Binns, W.; Taylor, C.; Peto, J. Sexual Behaviour and Smoking as Determinants of Cervical HPV Infection and of CIN3 among Those Infected: A Case-Control Study Nested within the Manchester Cohort. *Br. J. Cancer* **2000**, *83* (11), 1565–1572. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1523>.
- (81) Winer, R. L.; Lee, S.-K.; Hughes, J. P.; Adam, D. E.; Kiviat, N. B.; Koutsky, L. A. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am. J. Epidemiol.* **2003**, *157* (3), 218–226. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf180>.
- (82) Muñoz, N.; Méndez, F.; Posso, H.; Molano, M.; van den Brule, A. J. C.; Ronderos, M.; Meijer, C.; Muñoz, A.; Instituto Nacional de Cancerología HPV Study Group. Incidence, Duration, and Determinants of Cervical Human Papillomavirus Infection in a Cohort of Colombian Women with Normal Cytological Results. *J. Infect. Dis.* **2004**, *190* (12), 2077–2087. <https://doi.org/10.1086/425907>.
- (83) Herrero, R.; Castle, P. E.; Schiffman, M.; Bratti, M. C.; Hildesheim, A.; Morales, J.; Alfaro, M.; Sherman, M. E.; Wacholder, S.; Chen, S.; et al. Epidemiologic Profile of Type-Specific Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *J. Infect. Dis.* **2005**, *191* (11), 1796–1807. <https://doi.org/10.1086/428850>.
- (84) Green, J.; Berrington de Gonzalez, A.; Smith, J. S.; Franceschi, S.; Appleby, P.; Plummer, M.; Beral, V. Human Papillomavirus Infection and Use of Oral Contraceptives. *Br. J. Cancer* **2003**, *88* (11), 1713–1720. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600971>.
- (85) Manhart, L. E.; Koutsky, L. A. Do Condoms Prevent Genital HPV Infection, External Genital Warts, or Cervical Neoplasia? A Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* **2002**, *29* (11), 725–735. <https://doi.org/10.1097/00007435-200211000-00018>.
- (86) Vaccarella, S.; Herrero, R.; Dai, M.; Snijders, P. J. F.; Meijer, C. J. L. M.; Thomas, J. O.; Hoang Anh, P. T.; Ferreccio, C.; Matos, E.; Posso, H.; et al. Reproductive Factors, Oral Contraceptive Use, and Human Papillomavirus Infection: Pooled Analysis of the IARC HPV Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2006**, *15* (11), 2148–2153. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0556>.

- (87) Muñoz, N.; Franceschi, S.; Bosetti, C.; Moreno, V.; Herrero, R.; Smith, J. S.; Shah, K. V.; Meijer, C. J. L. M.; Bosch, F. X.; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of Parity and Human Papillomavirus in Cervical Cancer: The IARC Multicentric Case-Control Study. *Lancet* **2002**, *359* (9312), 1093–1101. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08151-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08151-5).
- (88) Casalegno, J.; Le Bail Carval, K.; Eibach, D.; Valdeyron, M.-L.; Lamblin, G.; Jacquemoud, H.; Mellier, G.; Lina, B.; Gaucherand, P.; Mathevet, P.; et al. High Risk HPV Contamination of Endocavity Vaginal Ultrasound Probes: An Underestimated Route of Nosocomial Infection? *PLoS ONE* **2012**, *7* (10), e48137. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048137>.
- (89) Guan, P.; Howell-Jones, R.; Li, N.; Bruni, L.; de Sanjosé, S.; Franceschi, S.; Clifford, G. M. Human Papillomavirus Types in 115,789 HPV-Positive Women: A Meta-Analysis from Cervical Infection to Cancer. *Int. J. Cancer* **2012**, *131* (10), 2349–2359. <https://doi.org/10.1002/ijc.27485>.
- (90) Strickler, H. D.; Palefsky, J. M.; Shah, K. V.; Anastos, K.; Klein, R. S.; Minkoff, H.; Duerr, A.; Massad, L. S.; Celentano, D. D.; Hall, C.; et al. Human Papillomavirus Type 16 and Immune Status in Human Immunodeficiency Virus-Seropositive Women. *J. Natl. Cancer Inst.* **2003**, *95* (14), 1062–1071. <https://doi.org/10.1093/jnci/95.14.1062>.
- (91) Tizzano, E. F.; Silver, M. M.; Chitayat, D.; Benichou, J. C.; 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), 906–914.
- (92) Oppenheimer, E. A.; Case, A. L.; Esterly, J. R.; Rothberg, R. M. Cervical Mucus in Cystic Fibrosis: A Possible Cause of Infertility. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **1970**, *108* (4), 673–674. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(70\)90254-1](https://doi.org/10.1016/0002-9378(70)90254-1).
- (93) Kopito, L. E.; Kosasky, H. J.; Shwachman, H. Water and Electrolytes in Cervical Mucus from Patients with Cystic Fibrosis. *Fertil. Steril.* **1973**, *24* (7), 512–516.
- (94) Hayslip, C. C.; Hao, E.; Usala, S. J. The Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator Gene Is Expressed in the Human Endocervix throughout the Menstrual Cycle. *Fertil. Steril.* **1997**, *67* (4), 636–640. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(97\)81358-1](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(97)81358-1).
- (95) Schoyer, K. D.; 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* (4), 1201.e19-22. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.063>.
- (96) Iwata, T.; Fujii, T.; Morii, K.; Saito, M.; Sugiyama, J.; Nishio, H.; Morisada, T.; Tanaka, K.; Yaguchi, T.; Kawakami, Y.; et al. Cytokine Profile in Cervical Mucosa of Japanese Patients with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Int. J. Clin. Oncol.* **2015**, *20* (1), 126–133. <https://doi.org/10.1007/s10147-014-0680-8>.
- (97) Azar, K. K.; Tani, M.; Yasuda, H.; Sakai, A.; Inoue, M.; Sasagawa, T. Increased Secretion Patterns of Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor-Alpha in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions. *Hum. Pathol.* **2004**, *35* (11), 1376–1384. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.08.012>.
- (98) Système National Des Données de Santé (SNDS).
- (99) Gaudineau, A.; Ehlinger, V.; Vayssière, C.; Jouret, B.; Arnaud, C.; Godeau, E. Âge à la ménarche : résultats français de l'étude Health Behaviour in School-aged Children. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* **2010**, *38* (6), 385–387. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2010.01.014>.
- (100) Johannesson, M.; Gottlieb, C.; Hjelte, L. Delayed Puberty in Girls with Cystic Fibrosis despite Good Clinical Status. *Pediatrics* **1997**, *99* (1), 29–34.
- (101) Umławska, W.; Sands, D.; Zielińska, A. Age of Menarche in Girls with Cystic Fibrosis. *Folia Histochem. Cytobiol.* **2010**, *48* (2), 185–190. <https://doi.org/10.2478/v10042-010-0051-x>.
- (102) 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), 714–720. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2011-301069>.

- (103) Kazmerski, T. M.; Sawicki, G. S.; Miller, E.; Jones, K. A.; Abebe, K. Z.; Tuchman, L. K.; Ladores, S.; Rubenstein, R. C.; Sagel, S. D.; Weiner, D. J.; et al. Sexual and Reproductive Health Behaviors and Experiences Reported by Young Women with Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **2018**, *17* (1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.07.017>.
- (104) Jin, R. The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Cftr) Modulates the Timing of Puberty in Mice. *Journal of Medical Genetics* **2006**, *43* (6), e29–e29. <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.032839>.
- (105) Galli-Tsinopoulou, A.; Moudiou, T.; Mamopoulos, A.; Karamouzis, M.; Nousia-Arvanitakis, S. Multifollicular Ovaries in Female Adolescents with Cystic Fibrosis. *Fertility and Sterility* **2006**, *85* (5), 1484–1487. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.10.051>.
- (106) Rousset-Jablonski, C.; Reynaud, Q.; Nove-Josserand, R.; Ray-Coquard, I.; Mekki, Y.; Golfier, F.; Durieu, I.; Study conducted in Lyon France. High Proportion of Abnormal Pap Smear Tests and Cervical Dysplasia in Women with Cystic Fibrosis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* **2018**, *221*, 40–45. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2017.12.005>.
- (107) Nixon, G. M.; Glazner, J. A.; Martin, J. M.; Sawyer, S. M. Urinary Incontinence in Female Adolescents with Cystic Fibrosis. *Pediatrics* **2002**, *110* (2 Pt 1), e22.
- (108) McVean, R. J.; Orr, A.; Webb, A. K.; Bradbury, A.; Kay, L.; Philips, E.; Dodd, M. E. Treatment of Urinary Incontinence in Cystic Fibrosis. *J. Cyst. Fibros.* **2003**, *2* (4), 171–176. [https://doi.org/10.1016/S1569-1993\(03\)00088-2](https://doi.org/10.1016/S1569-1993(03)00088-2).
- (109) Sawyer, S. M.; Bowes, G.; Phelan, P. D. Vulvovaginal Candidiasis in Young Women with Cystic Fibrosis. *BMJ* **1994**, *308* (6944), 1609.
- (110) Webb, A. K.; Woolnough, E. Candida Albicans Infection in Adults with Cystic Fibrosis. *J R Soc Med* **2006**, *99 Suppl 46*, 13–16.
- (111) Arbyn, M.; Bryant, A.; Beutels, P.; Martin-Hirsch, P. P.; Paraskevidis, E.; Van Hoof, E.; Steben, M.; Qiao, Y.; Zhao, F.-H.; Schneider, A.; et al. Prophylactic Vaccination against Human Papillomaviruses to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *Cochrane Database Syst Rev* **2011**, *2011* (4). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009069>.
- (112) Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Calendrier Des Vaccinations et Recommandations Vaccinales 2019. 2019.
- (113) Herweijer, E.; Sundström, K.; Ploner, A.; Uhnoo, I.; Sparén, P.; Arnheim-Dahlström, L. Quadrivalent HPV Vaccine Effectiveness against High-Grade Cervical Lesions by Age at Vaccination: A Population-Based Study. *Int. J. Cancer* **2016**, *138* (12), 2867–2874. <https://doi.org/10.1002/ijc.30035>.
- (114) McCormack, P. L. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. *Drugs* **2014**, *74* (11), 1253–1283. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0255-z>.
- (115) Garland, S. M.; Kjaer, S. K.; Muñoz, N.; Block, S. L.; Brown, D. R.; DiNubile, M. J.; Lindsay, B. R.; Kuter, B. J.; Perez, G.; Dominiak-Felden, G.; et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-World Experience. *Clin. Infect. Dis.* **2016**, *63* (4), 519–527. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw354>.
- (116) Haut Conseil de la santé publique. Avis Relatif à La Place Du Vaccin GARDASIL 9® Dans La Stratégie Actuelle de Prévention Des Infections à Papillomavirus Humains. 2017.
- (117) Petrosky, E.; Bocchini, J. A.; Hariri, S.; Chesson, H.; Curtis, C. R.; Saraiya, M.; Unger, E. R.; Markowitz, L. E.; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Use of 9-Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* **2015**, *64* (11), 300–304.
- (118) Giuliano, A. R.; Jaura, E. A.; Garland, S. M.; Huh, W. K.; Iversen, O.-E.; Kjaer, S. K.; Ferenczy, A.; Kurman, R. J.; Ronnett, B. M.; Stoler, M. H.; et al. Nine-Valent HPV Vaccine Efficacy against Related Diseases and Definitive Therapy: Comparison with Historic Placebo

- Population. *Gynecol. Oncol.* **2019**, *154* (1), 110–117.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.253>.
- (119) Gaudelus, J.; Cohen, R.; Martinot, A.; Stahl, J.-P.; Lery, T.; Le Danvic, M.; Denis, F. [HPV vaccination is still difficult to implement]. *Med Mal Infect* **2014**, *44* (7), 289–291.
<https://doi.org/10.1016/j.medmal.2014.07.005>.
- (120) Kumar, D.; Unger, E. R.; Panicker, G.; Medvedev, P.; Wilson, L.; Humar, A. Immunogenicity of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Organ Transplant Recipients. *Am. J. Transplant.* **2013**, *13* (9), 2411–2417. <https://doi.org/10.1111/ajt.12329>.
- (121) Haesebaert, J.; Lutringer-Magnin, D.; Kalecinski, J.; Barone, G.; Jacquard, A.-C.; Régnier, V.; Leocmach, Y.; Vanhems, P.; Chauvin, F.; Lasset, C. French Women’s Knowledge of and Attitudes towards Cervical Cancer Prevention and the Acceptability of HPV Vaccination among Those with 14 - 18 Year Old Daughters: A Quantitative-Qualitative Study. *BMC Public Health* **2012**, *12*, 1034. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-1034>.
- (122) Haesebaert, J.; Lutringer-Magnin, D.; Kalecinski, J.; Barone, G.; Jacquard, A.-C.; Leocmach, Y.; Régnier, V.; Vanhems, P.; Chauvin, F.; Lasset, C. Disparities of Perceptions and Practices Related to Cervical Cancer Prevention and the Acceptability of HPV Vaccination According to Educational Level in a French Cross-Sectional Survey of 18-65 Years Old Women. *PLoS ONE* **2014**, *9* (10), e109320. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109320>.
- (123) Lutringer-Magnin, D.; Kalecinski, J.; Barone, G.; Leocmach, Y.; Regnier, V.; Jacquard, A. C.; Soubeyrand, B.; Vanhems, P.; Chauvin, F.; Lasset, C. Human Papillomavirus (HPV) Vaccination: Perception and Practice among French General Practitioners in the Year since Licensing. *Vaccine* **2011**, *29* (32), 5322–5328. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.05.006>.
- (124) Lutringer-Magnin, D.; Cropet, C.; Barone, G.; Canat, G.; Kalecinski, J.; Leocmach, Y.; Vanhems, P.; Chauvin, F.; Lasset, C. HPV Vaccination among French Girls and Women Aged 14-23 Years and the Relationship with Their Mothers’ Uptake of Pap Smear Screening: A Study in General Practice. *Vaccine* **2013**, *31* (45), 5243–5249. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.08.068>.
- (125) Rousset-Jablonski, C.; Reynaud, Q.; Nove-Josserand, R.; Durupt, S.; Durieu, I. Suivi et prise en charge gynécologique chez les femmes atteintes de mucoviscidose. *Revue des Maladies Respiratoires* **2018**, *35* (6), 592–603. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2017.08.004>.
- (126) Centre de référence Mucoviscidose. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. Filière Muco CFTR July 2017.
- (127) Formation En Ligne EduMuco.

ANNEXES

ANNEXE 1

SENSIBILITE ANALYTIQUE de la méthode **CLART HUMAN PAPILLOMAVIRUS 2-GENOMICA**

HPV GENOTYPE	10 ² copies	50 copies*	10 copies
6	100%		40%
11	100%		60%
16	100%	100%	80%
18		100%	
26	100%		80%
31	100%		80%
33	100%		80%
35			100%
39			100%
45	100%		60%
51	100%		80%
52	100%		80%
53	100%		80%
56			100%
58			100%
59	100%		80%
66			100%
68	100%		80%
82			100%

N=95 * Data expressed in genome equivalents.

Table 1. Analytical sensitivity of **CLART[®] HPV 2** kit

ANNEXE 2

Liste des actes et remboursements relevés dans le cadre de l'étude de croisement des données du SNIIRAM et du Registre de la Mucoviscidose

Suivi et prise en charge gynécologique

Consultations recherchées :

Consultation auprès d'un médecin spécialiste en gynécologie

Consultation auprès d'une sage-femme

Actes recherchés :

JKHD001 : Prélèvement cervicovaginal

JKQP008 : Examen cytopathologique en phase liquide [technique monocouche] de prélèvement [frottis] du col de l'utérus

JKQX001 : Examen cytopathologique de dépistage de prélèvement (frottis) du col de l'utérus

QEQK004 : Mammographie de dépistage

QEQK001 : mammographie bilatérale

Remboursements recherchés :

Vaccination HPV (Gardasil/Cervarix)

Contraception/IVG

Contraception et interruption volontaire de grossesse

Actes relevés :

- JNJD002 : Évacuation d'un utérus gravidé par aspiration et/ou curetage, au 1er trimestre de la grossesse

- JNJP001 : Évacuation d'un utérus gravidé par moyen médicamenteux, au 1er trimestre de la grossesse

Remboursements :

- G03A : contraceptifs hormonaux à usage systémique

- G03D : progestatif

- G03H : anti-androgènes
- G02BA : contraceptifs intra-utérins
- G02BB : contraceptifs intravaginaux
- Médicaments de l'IVG

Hospitalisations :

- IVG

Pathologie cervicale et risque de cancer du col

Actes recherchés :

JLQE002 : Colposcopie

JLQE001 : Vaginoscopie

JMHA001 : Biopsie de la vulve

JKHA002 : Biopsie du col de l'utérus

JKFD002 : Exérèse de lésion du col de l'utérus, par voie vaginale

JKFE003 : Exérèse de lésion du col de l'utérus, par colposcopie

JKFA031 : Conisation du col de l'utérus

JKND002 : Destruction de lésion du col de l'utérus, du vagin, de la vulve, du périnée et de la région périnéale, avec laser

JKND003 : Destruction de lésion du col de l'utérus par colposcopie, avec laser

JKND004 : Destruction de lésion du col de l'utérus par colposcopie, sans laser

JLND002 : Destruction de lésion du vagin, avec laser

JZNP001 : Destruction de 10 à 50 lésions périnéales

JKQX007 : Examen anatomopathologique à visée carcinologique de pièce de conisation du col de l'utérus

JKQP002 : Examen anatomopathologique d'une pièce de conisation du col de l'utérus ou de mastectomie partielle

ZZQP173 : Test de détection du génome des papillomavirus humains oncogènes

Hospitalisations :

- Pathologie cervicale

ANNEXE 3 :

Poster présenté à l'European Cystic Fibrosis Society 2018 : Etude Vaccin-HPV-MUC1

Human Papilloma Virus Vaccination among Female Patients attending the Auvergne-Rhône Alpes pediatric Cystic Fibrosis Centers

P273

Rousset-Jablonski C^{1,2,3,4}, Reix P⁵, Pin I⁶, Reynaud Q^{1,4}, Llerena C⁶, Perceval M^{1,5}, Touzet S^{4,7}, Labbe A⁸, Durieu I^{1,4}.



1. Cystic Fibrosis Adult Reference Center, Department of internal medicine, Groupe Hospitalier Sud, Hospices Civils de Lyon, France
2. Department of Obstetrics and Gynecology, Groupe Hospitalier Sud, 69495 Pierre Benite cedex, Hospices Civils de Lyon, France
3. Department of Surgical Oncology, Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69008 Lyon, France
4. EA 7425 HESPER- Health Services and Performance Research- Lyon 1 Claude Bernard University, Lyon, France
5. Cystic Fibrosis Pediatric Reference Center, Groupe Hospitalier Est, Hospices Civils de Lyon, France
6. Pédiatrie, Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble Alpes, Grenoble, France
7. Hospices Civils de Lyon, Pôle Information Médicale Evaluation Recherche, Lyon, France.
8. Adult and Pediatric Cystic Fibrosis Reference Center, CHU d'Estaing, 63003 Clermont-Ferrand, France



BACKGROUND

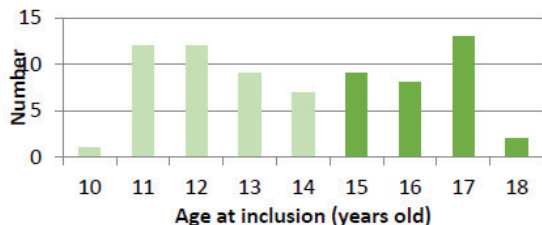
- Transplanted and non-transplanted women with cystic fibrosis (CF) might be at high risk for Human Papilloma Virus (HPV) -related cervical dysplasia (Rousset-Jablonski C, *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018).
- Transplantation and immunosuppressive treatments use are associated with a higher risk of cervical dysplasia (Aggarwal R, *Int J Gynecol Pathol* 2014)
- HPV-vaccination is an efficient mean to prevent high grade cervical dysplasia. Decreases in CIN prevalence were observed in vaccinated patients in countries having a National Vaccination Program.
- The efficiency of HPV-vaccination is depending on the age at vaccination : at a population scale, a reduction of 75% of the incidence of cervical intra-epithelial neoplasia grade 2 and 3 is observed if girls are vaccinated before 17. This reduction is only of 22 % if women are vaccinated after the age of 20. (Herweiger E, *Int J Cancer* 2016)
- In France, the target population is girls aged 11-14 : HPV-vaccination is recommended to all girls between 11 and 14, and proposed to girls aged 15 to 19 still not vaccinated. (HAS recommandations2013)

OBJECTIVES

- This study aimed at describing HPV vaccination practice among young CF patients and at identifying reasons for non-vaccination.

RESULTS : PATIENTS

- A total of 74 patients (80%) answered the questionnaires.
- None of the patients underwent transplantation.
- **Mean age at study was 14.0** (range 10-18).
- 33 patients (44.6%) were ≥ 15 years old.



- **The main justifications for non-vaccination were**
 - Lack of knowledge about HPV vaccine (40%)
 - Concerns about potential side effects (19%)
 - Uncertain opinion due to the too recent introduction of the vaccine (11%).
- 52% patients declared that they did not receive any information about this vaccine by any health care provider
- 7% declared that they received an opposed opinion by a health care provider.

DISCUSSION

- Proportion of vaccinated girls among girls aged 15 or older (who should have been vaccinated, as older than the target population for vaccination) was only 30%.
- This proportion is slightly higher than that described in the general population. HPV vaccination coverage rate in French general population was of 23.4% in 2009 for girls aged 14-15, and then decreased regularly until 10.7% in 2015 (Gaudelus J, *Med Mal Infect* 2014).
- However, this proportion remains insufficient regarding to the high risk of cervical dysplasia in this population.
- Reasons for non-vaccination in our study were quite similar than those described in adolescents and young women among french general population (doubts about efficiency of the vaccine, doubts about its necessity, concerns about potential side effects, lack of long term data on these vaccines). (Holman DM *JAMA Pediatr* 2014, Haesebert J, *BMC Public Health* 2012)
- Lack of information given by health care provider was not rare among our population.
- Further studies are conducted to describe HPV vaccination coverage among female patients with Cystic Fibrosis in other regions in France, and to identify more precisely reasons for non-vaccination given by the patients and their parents.

CONCLUSION

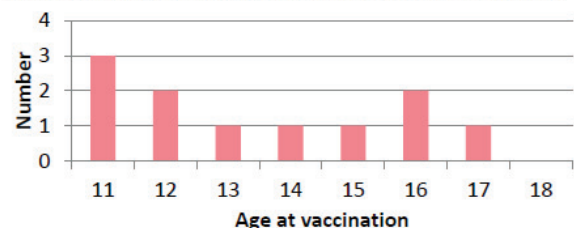
- Despite a target age for vaccination between 11 and 14 years, the rate of HPV vaccination among our population was low, even among girls older than 15 years.
- Sensitisation of health care professionals taking care of CF patients on HPV vaccination and cervical cancer prevention is mandatory.

METHODS

- A self-report written questionnaire was proposed to all the 92 female patients, aged 10 to 18, attending the Auvergne-Rhone Alpes pediatric CF centres (Lyon, Grenoble, Clermont-Ferrand) between September and December 2017.
- Transplanted status, age, HPV vaccination status (including type of vaccine, number and dates of injections), and reasons for non-vaccination were recorded.

RESULTS : VACCINATION

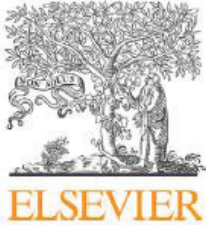
- A total of **14 (18%) patients** declared they had received HPV vaccination.
- **Among the 33 girls aged 15 or older, 10 (30%) were vaccinated.**
- **Mean age at vaccination was 13.6.**
- Three on 11 (27%) patients did not have an adequate vaccination schedule (number of injection or interval between two injections).



ANNEXE 4

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

Revue des Maladies Respiratoires (2018) 35, 592–603



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-Revoyet, 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, hypertension 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 minime 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 contrôle 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 : *Papillomavirus* 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, Int'Hout 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.

ANNEXE 5:

Support en e-learning eduMuco

<https://muco-cftr.fr/index.php/fr/la-formation/elearning-edumuco>

The screenshot shows the top navigation bar of the eduMuco website. It features the 'em eduMuco' logo on the left and four menu buttons: 'ACCUEIL', 'PRÉ-TESTS', 'MODULES' (highlighted in pink), and 'TÉLÉCHARGEMENTS'. Below the navigation bar, a light blue banner displays the title of the module: 'Module 14 : Prise en charge gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose, Christine Rousset-Jablonski, Centre Hospitalier Lyon Sud, Centre Léon Bérard'. Underneath, three circular icons represent available resources: a video icon labeled 'VIDEO Disponible dès maintenant', a diaporama icon labeled 'DIAPORAMA Téléchargez le diaporama au format pdf Disponible dès maintenant', and a post-test icon labeled 'POST-TEST Re-testez vos connaissances et obtenez les réponses. Disponible dès maintenant'. At the bottom right, there are logos for 'SOCIÉTÉ FRANÇAISE MUCOVISCIDOSE Fédération des C.R.C.M.' and 'Avec le soutien institutionnel de VERTEX'.



Prise en charge gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose

Christine Rousset-Jablonski, Centre Hospitalier Lyon Sud, Centre Léon Bérard



FR-20-1900001



ANNEXE 6 :**Liste des publications**

Titre de la revue	Impact Factor	Rang	Place d'auteur	Type d'article	Statut
Human Reproduction	4.6	A	1/7	Original research	Publié
Contraception	2.8	B	1/8	Original research	Sous presse (accepté)
European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology	1.8	D	1/7	Original research	Publié
Revue des Maladies Respiratoires	0.58	E	1/5	Revue	Publié
<i>Article Vaccination</i>		<i>Original research</i>			<i>Soumis</i>

RESUME

L'espérance de vie des patients atteints de mucoviscidose s'est améliorée grâce à différents types d'interventions thérapeutiques et organisationnelles. En conséquence, des problématiques et questions nouvelles émergent, comme celles de la prise en charge gynécologique et de la santé sexuelle des femmes adultes atteintes de mucoviscidose.

L'objectif de ce travail de thèse a été d'évaluer la prise en charge gynécologique des femmes atteintes de mucoviscidose, de décrire leurs comorbidités gynécologiques, et de proposer des pistes d'amélioration de prise en charge et de prévention.

Une première étude descriptive, réalisée au sein du CRCM de Lyon, a mis en évidence une prise en charge gynécologique insuffisante (proportion et fréquence des femmes suivies, couverture contraceptive et dépistage cervical). L'impact d'une offre de consultation gynécologique sur le site du CRCM a ensuite été évalué deux ans après sa mise en place, avec une amélioration significative de la prise en charge (selon les trois mêmes indicateurs).

Des comorbidités gynécologiques particulières à la mucoviscidose ont été mises en évidence, notamment une fréquence élevée de pathologie cervicale liée au papillomavirus (HPV) (chez les femmes transplantées, et les femmes non transplantées). Une étude prospective a ensuite été menée afin de mieux comprendre le lien physiopathologique entre mucoviscidose et pathologie cervicale, en explorant l'histoire naturelle de l'infection à HPV dans cette population spécifique. Le lien épidémiologique entre mucoviscidose et pathologie cervicale est également en cours d'évaluation par le biais d'une étude à l'échelle nationale de croisement de données du Système National des Données de Santé et du Registre français de la mucoviscidose.

Enfin, le recours à la vaccination HPV, méthode de prévention efficace, a été évalué chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose dans le cadre d'une étude multicentrique. Une couverture vaccinale insuffisante et les freins à cette vaccination ont été identifiés.

Une sensibilisation des soignants et des femmes sur l'intérêt d'une prise en charge gynécologique régulière et adaptée au contexte particulier de la mucoviscidose devrait permettre une amélioration des pratiques.

Mots clés :

mucoviscidose, gynécologie, dépistage, contraception, papillomavirus, HPV, vaccination