

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**  
**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Anna TOURNIER**

Le 17 octobre 2016

**ÉTUDE TRANSVERSALE DE L'ÂGE À LA MÉNARCHE ET DE LA**  
**MISE EN PLACE DES PREMIERS CYCLES CHEZ DES FEMMES**  
**SUIVIES POUR MUCOVISCIDOSE DANS LES CENTRES DE**  
**RESSOURCES ET DE COMPÉTENCES DE LA MUCOVISCIDOSE**

Directrice de thèse : Dr Catherine PIENKOWSKI

**JURY :**

<b>Monsieur le Professeur Jean PARINAUD</b>	<b>Président</b>
<b>Madame le Professeur Marie-Thérèse TAUBER</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIÈRE</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur Catherine PIENKOWSKI</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur Marie MITTAINÉ</b>	<b>Assesseur</b>
<b>Madame le Docteur Florence LESOURD</b>	<b>Membre invité</b>

<b>1- INTRODUCTION</b> .....	6
<b>2- MISE AU POINT SUR LA MUCOVISCIDOSE</b> .....	8
<b>2.1- Démographie</b> .....	8
<b>2.2- La mucoviscidose, un large spectre phénotypique</b> .....	9
2.2.1- Physiopathologie	
2.2.2- Dépistage et diagnostic	
2.2.3- Formes cliniques : la forme classique ; les formes à révélation tardive et CFTR-related disease	
2.2.4- Statut nutritionnel	
2.2.5- Minéralisation osseuse	
<b>2.3- Génétique</b> .....	15
2.3.1- Du gène CFTR à la protéine CFTR	
2.3.2- Types de mutations	
2.3.3- Corrélation génotype-phénotype-gènes modulateurs.	
<b>2.4- Stratégies thérapeutiques</b> .....	17
<b>3- LA MUCOVISCIDOSE D'UN POINT DE VUE GYNÉCOLOGIQUE</b> ..	19
<b>3.1- Mucoviscidose et puberté</b> .....	19
3.1.1- Rappels physiologiques sur l'initiation et le déroulement de la puberté	
3.1.1.1- <i>Initiation pubertaire</i>	
3.1.1.2- <i>Influence génétique et rôle des facteurs métaboliques intrinsèques sur le déroulement de la puberté</i>	
3.1.1.3- <i>Influence de facteurs extrinsèques sur le déroulement de la puberté</i>	
3.1.2- Ménarche chez les filles atteintes de mucoviscidose	
3.1.3- La puberté chez les garçons atteints de mucoviscidose	
3.1.4- Croissance pubertaire	
3.1.5- Hypothèses physiopathologiques sur le retard pubertaire dans la mucoviscidose.	
<b>3.2- Caractéristiques gynécologiques et prescription d'une contraception chez les femmes atteintes de mucoviscidose</b> .....	29
3.2.1- Profil gynécologique	
3.2.2- Influences hormonales sur la mucoviscidose (exacerbations, gap gender)	
3.2.3- Quelle contraception en pratique ?	
<b>3.3- Mucoviscidose, fertilité, et grossesse</b> .....	32
3.3.1- Focus sur la fertilité	
3.3.2- Les grossesses	
3.3.3- Education et sexualité	

<b>4- MATÉRIELS ET MÉTHODES</b> .....	37
4.1- Schéma de l'étude.....	37
4.2- Population.....	37
4.3- Déroulement de l'étude.....	38
4.4- Analyse statistique.....	39
<b>5- RÉSULTATS</b> .....	41
5.1- Population.....	41
5.1.1- Caractéristiques de la maladie	
5.1.2- Données anthropométriques	
5.1.3- Mode de vie et éducation	
5.2- Puberté.....	45
5.2.1- Age moyen et âge médian à la ménarche	
5.2.2- Pubertés précoces	
5.2.3- Pubertés retardées	
5.2.4- Paramètres influençant l'âge à la ménarche dans la mucoviscidose	
5.3- Caractéristiques gynécologiques .....	51
5.3.1- Caractéristiques des cycles menstruels	
5.3.2- Contraception	
5.3.3- Sexualité, vaccination HPV	
<b>6- DISCUSSION</b> .....	53
6.1- Population, caractéristiques de la maladie et données anthropométriques.....	53
6.2- Discussion autour de l'âge de la ménarche.....	54
6.2.1- Statut ménarchal	
6.2.2- Influence de la mucoviscidose sur le déroulement pubertaire	
6.2.2.1- <i>La fonction pulmonaire</i>	
6.2.2.2- <i>Le statut nutritionnel</i>	
6.2.2.3- <i>Les troubles du métabolisme glucidique</i>	
6.2.2.4- <i>Le statut génétique</i>	
6.2.3- Influence de la puberté sur la mucoviscidose	
6.3- Caractéristiques gynécologiques.....	57
6.4- Limites de l'étude.....	59
6.5- Perspectives.....	59
<b>7- CONCLUSION</b> .....	62
<b>8- BIBLIOGRAPHIE</b> .....	63
<b>9- ANNEXES</b> .....	70

# INDEX DES TABLEAUX ET FIGURES

## **TABLEAUX**

Tableau 1 – Evolution des données annuelles de 2006 à 2014.....	08
Tableau 2 – Classification des mutations du gène CFTR.....	16
Tableau 3 – Résultats sur la distribution de l'âge à la ménarche (en années) par classe d'âge, Health Behaviour in School-aged Children, France 2005-2006.....	24
Tableau 4 – Données de la littérature sur l'âge à la ménarche chez les patientes atteintes de mucoviscidose.....	25
Tableau 5 – Études traitant des résultats des grossesses des femmes atteintes de mucoviscidose.....	35
Tableau 6 – Rappel des résultats de l'étude HBSC sur l'âge à la ménarche en France.....	39
Tableau 7 – Caractéristiques de notre population au moment de l'interrogatoire.....	42
Tableau 8 – Statut nutritionnel des patientes atteintes par la mucoviscidose : proportion de maigre, surpoids-obésité.....	44
Tableau 9 – Distribution de l'âge à la ménarche (en années) chez les filles atteintes par la mucoviscidose.....	45
Tableau 10 – Distribution de l'âge à la ménarche (en années) par classes d'âge, Health Behaviour in School-aged Children, France 2005-2006.....	46
Tableau 11 – Comparaison des paramètres liés à la mucoviscidose selon l'âge à la ménarche.....	49
Tableau 12 – Evolution du VEMS en période pubertaire sur 3ans, entre l'année précédant la ménarche et l'année la suivant. ....	50
Tableau 13 – Paramètres influençant la durée et la régularité des cycles.....	51
Tableau 14 – VEMS moyen dans les groupes sous contraception estroprogestative, progestative, ou sans contraception.....	52

## **FIGURES**

Figure 1 – Nombre de décès dans l'année de 1992 à 2014.....	08
Figure 2 – Nombre de patients vus d'ans l'année et pourcentage d'adultes, évolution depuis 1992.....	09
Figure 3 – Moyenne des VEMS (%) par tranches d'âge en 1992, 2003, 2014.....	18
Figure 4 – Physiopathologie de l'initiation pubertaire ; d'après Ojeda et Lomniczi.....	21
Figure 5 – Gènes humains impliqués dans le hypogonadisme hypogonadotropes congénitaux, selon les différents étages de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique D'après Marino et al.....	22
Figure 6 – Actions contradictoires de la leptine et de la ghréline sur l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique. D'après Thebaut et al.....	23
Figure 7 – Courbes de croissance et de vitesse de croissance de filles suivies pour mucoviscidose. ....	27
Figure 8 – Z-score de la taille, par classes d'âge, selon le sexe.....	28
Figure 9 – Taux d'exacerbations pulmonaires avant et après la puberté selon le genre...	30
Figure 10 – Nombre de débuts de grossesses et de naissances, évolution depuis 2006.....	33

Figure 11 – Évolution du taux d'accouchements de femmes mucovidosiques aux USA entre 2000 et 2010.....	33
Figure 12 – Répartition des patientes incluses selon les centres.....	41
Figure 13 – Répartition des patientes incluses selon leur âge.....	41
Figure 14 – Score de déviations standards de la taille, par tranches d'âge.....	43
Figure 15 – Score de déviations standards du poids, par tranches d'âge.....	43
Figure 16 – Z-score de l'IMC, par tranches d'âge chez les moins de 20ans.....	44
Figure 17 – Diagramme de flux de la population de l'étude.....	45
Figure 18 – Diagramme de répartition de l'âge à la ménarche chez les filles atteintes de mucoviscidose .....	46
Figure 19 – Courbe de croissance staturale et pondérale de Lisa.....	48
Figure 20 – Courbe d'ajustement pour l'âge des 1ères règles par rapport à l'âge de la ménarche chez la mère ou chez la sœur.....	48
Figure 21 – Distribution du VEMS moyen l'année des règles dans les 2groupes puberté normale et retardée.....	50

## ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ABCD :	Absence bilatérale congénitale des canaux déférents
ADN :	Acide desoxyribonucléique
AFSSAPS :	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ATP :	Adénosine Triphosphate
CFBD :	Cystic fibrosis bone disease
CFF :	Cystic Fibrosis Foundation
CFTR :	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
CNIL :	Commission nationale de l'information et des libertés
CRCM :	Centre de ressources et de compétences de la mucoviscidose
CCP :	Comité de protection des personnes
DIU :	Dispositif intra-utérin
ENaC :	Epithelial Na Channel
FEV1 = VEMS :	Volume expiré maximal seconde
FSH :	Follicle-stimulating hormone
FCV = CVF :	Capacité vitale forcée
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
GnRH :	Gonadotropin-releasing hormone
HDL:	High density lipoproteins
HTAP :	Hypertension artérielle pulmonaire
HGPO :	Hyperglycémie provoquée orale
IGF1 :	Insulin-like growth factor-1
Kb :	Kilobases
LDL :	Low density lipoproteins
LH :	Luteinizing hormone
MKRN3 :	Makorin Ring Finger Protein 3
NPY :	Neuropeptide Y
P.aeruginosa :	Pseudomonas aeruginosa
POMC-N :	Proopiomélanocortine neurons
PTH :	Parathyroid hormone
SHBG :	Sex hormone-binding globulin
TIR :	Trypsine immunoréactive

# 1- INTRODUCTION

La mucoviscidose est, dans les populations d'origine caucasienne, la plus fréquente des maladies génétiques potentiellement graves dès l'enfance.

La maladie se transmet de façon autosomique récessive. Le gène responsable de la maladie a été découvert en 1989 : il est situé sur le bras long du chromosome 7 et code pour la protéine CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) impliquée dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire (1). Plus de 1900 mutations sont actuellement identifiées. Les défaillances sont multi-organiques et variables d'un individu à l'autre, mais c'est la fonction respiratoire qui conditionne majoritairement le pronostic.

Actuellement, la prévalence de la mucoviscidose en France est de 1 pour 4366 naissances (2). Grâce à la systématisation du dépistage néonatal depuis 2002, le diagnostic de cette pathologie est plus précoce permettant une prise adaptée dès le plus jeune âge. C'est principalement l'optimisation de la prise en charge nutritionnelle et respiratoire qui a permis, depuis ces deux dernières décades, une nette amélioration de la survie de ces patients. L'espérance de vie est actuellement de plus de 40 ans dans la plupart des pays occidentaux (3). Ainsi, depuis 2013, le registre français de la mucoviscidose (4) recense autant d'enfants que d'adultes (plus de 18ans) atteints par la maladie, en faisant d'une maladie historiquement pédiatrique, une pathologie d'adulte également, avec tous les enjeux nouveaux que cela implique (parentalité, transplantations, vieillissement...).

Dans ces contextes de maladies chroniques pour lesquelles la survie s'améliore, l'adolescence, transition entre l'enfance de l'âge adulte, devient une période qui doit particulièrement susciter notre intérêt. Pour tous les adolescents, les transformations du corps liées à la puberté sont centrales avec l'accélération de la croissance et la sexualisation. Ces transformations sont accompagnées d'évolutions psychiques, sociales.

L'existence d'une pathologie chronique va venir perturber singulièrement cette période. En contrepartie, la gestion de la maladie va également être modifiée par l'adolescence.

Les adolescents atteints de pathologies chroniques ont souvent beaucoup d'interrogations sur le déroulement et les enjeux de cette période de transition. Les retentissements de la maladie sur la croissance ou encore sur les possibilités de procréation sont des questions cruciales. L'information la plus complète des futurs adolescents apparaît comme essentielle, afin de leur permettre d'anticiper les changements et de vivre au mieux leur puberté.

Nous avons choisi de nous intéresser plus particulièrement au déroulement de la puberté chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose. Un retard pubertaire est rapporté dans la quasi-totalité des études, avec un âge à la ménarche plus tardif que dans la population générale (5–13). Le suivi de la croissance est également intéressant, puisque Becker et al. ont montré que la croissance, notamment pubertaire, était un indicateur pronostique significatif de survie chez patients atteints de mucoviscidose (14). Par ailleurs, chez les filles, la puberté marque un tournant dans l'évolution de la maladie, avec aggravation de la maladie plus rapide(15).

Les caractéristiques gynécologiques sont mal connues et l'espérance de vie de ces jeunes filles augmentant, la prise en charge gynécologique et l'accompagnement des grossesses seront de plus en plus fréquents et feront partie intégrante du suivi médical de ces patientes.

Les objectifs de notre étude sont premièrement l'estimation de l'âge des premières règles chez les jeunes filles atteintes de mucoviscidose et l'identification des paramètres qui influencent la ménarche, deuxièmement la description du déroulement des premiers cycles et des pratiques contraceptives, et enfin l'étude les données anthropométriques des patientes.

## 2- MISE AU POINT SUR LA MUCOVISCIDOSE ;

### 2.1- Démographie :

Les données sont issues du registre français de la mucoviscidose de 2014 (4).

En 2014, 6412 patients atteints de mucoviscidose ont été recensés en France (dont 3066 femmes), avec une prévalence de 1 pour 4366 naissances.

L'âge moyen était de 20.8ans et l'âge médian de 18.9ans.

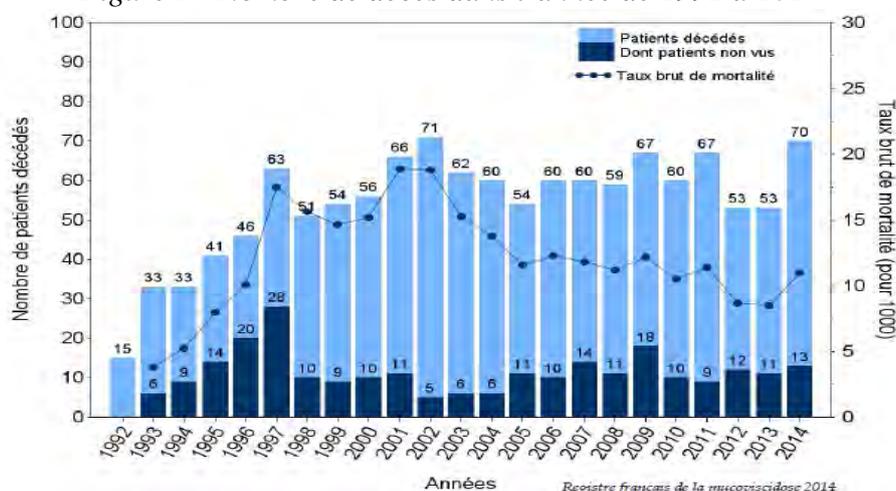
Tableau 1- Evolution des données annuelles de 2006 à 2014

Indicateurs	Années d'enquête								
	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
Patients recensés*	4966	5113	5316	5578	5712	5999	6161	6259	6412
Patients vus dans l'année**	4956	5099	5305	5560	5698	5948	6115	6206	6356
Enfants	2895	2903	2929	2989	2985	3036	3069	3028	3017 (47.5 %)
Adultes	2061	2196	2376	2571	2713	2912	3046	3178	3339 (52.5 %)
+ de 40 ans	193	221	264	325	355	411	464	517	590 (9.3 %)
Hommes	2569	2669	2757	2882	2930	3079	3164	3214	3290 (51.8 %)
Femmes	2387	2430	2548	2678	2768	2869	2951	2992	3066 (48.2 %)
Age moyen (années)	16.9	17.3	17.8	18.3	18.6	19.2	19.7	20.2	20.8
Age médian (années)	15.6	15.9	16.3	16.7	17.1	17.5	17.9	18.4	18.9
Age minimum (années)	0.1	0.1	0	0	0	0	0.1	0.1	0.1
Age maximum (années)	76.7	77.7	78.7	79.7	80	88	86.8	82.5	82.8

Registre français de la mucoviscidose 2014

On constate que le nombre de patients porteurs de mucoviscidose est en augmentation depuis 10 ans. En parallèle, le taux brut de mortalité sur 20 ans a diminué.

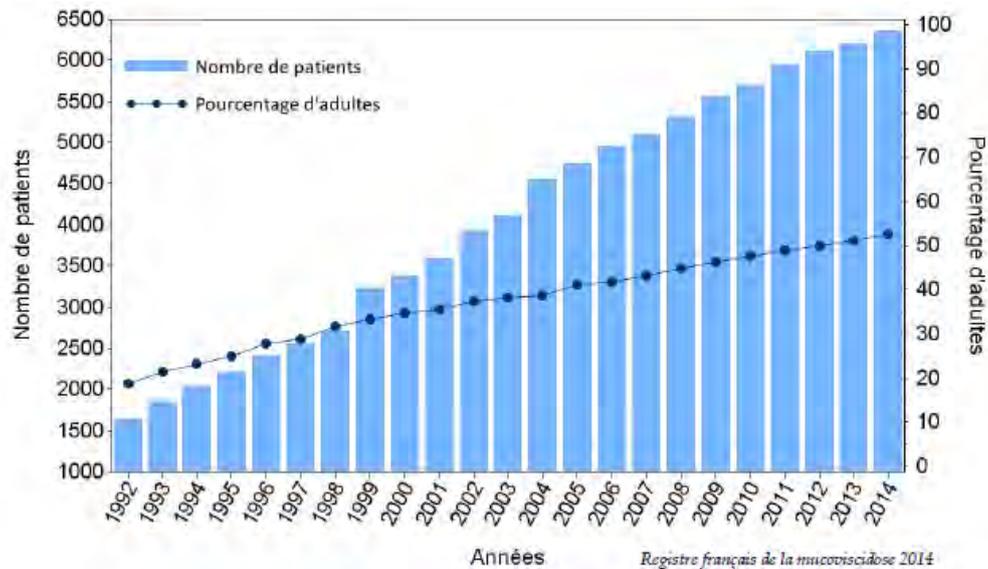
Figure 1 - Nombre de décès dans l'année de 1992 à 2014



Registre français de la mucoviscidose 2014

Sur les 6412 patients recensés, 3339 étaient adultes ( $\geq 18$ ans) soit 52,5%. Les projections démographiques à l'échelle européenne, suggèrent qu'en 2025, le nombre de patients atteints par la maladie aura augmenté de 50% par rapport aux effectifs de 2010, correspondant à une augmentation de 20% dans les effectifs pédiatriques et de 75% chez les adultes (16).

Figure 2 - Nombre de patients vus d'ans l'année et pourcentage d'adultes, évolution depuis 1992



Sur le plan international, environ 70000 individus sont atteints par la mucoviscidose. La plus forte incidence est retrouvée dans la population caucasienne (17).

## **2.2- La mucoviscidose, un large spectre phénotypique :**

### **2.2.1- Physiopathologie :**

Les atteintes dans la mucoviscidose sont liées à des mutations du gène, qui code pour la protéine CFTR.

CFTR est une protéine membranaire ATP-dépendante située au pôle apical de l'ensemble des cellules épithéliales de l'organisme (voies aériennes, épithélium intestinal, pancréas exocrine, voies biliaires, tractus génital, glandes sudorales). Ses fonctions sont multiples et incomplètement connues. La plus importante est le rôle de régulation des échanges hydro-électrolytiques à travers la membrane épithéliale. CFTR est effectivement un canal chlore. Elle est également régulatrice d'autres canaux ioniques comme ENaC (Epithelial Na Channel) ; l'eau suivant les mouvements de chlore et de sel, l'équilibre de ces échanges détermine le degré d'hydratation de la surface des épithéliums. Les autres fonctions sont la régulation du pH des organelles intracellulaires, la stimulation de l'endocytose et de l'exocytose, la régulation de la sécrétion de glycoprotéines et de mucines, le transport de l'ATP et du glutathion, la régulation de la production de certaines cytokines pro- et anti-inflammatoires (18).

Son niveau d'expression est variable selon les tissus et le stade du développement. Les facteurs environnementaux jouent probablement aussi un rôle déterminant dans la physiopathologie de la mucoviscidose. La structure anatomique est également un élément important ; par exemple, les canaux déférents, étroits, sont particulièrement sensibles à la déshydratation du fluide intraluminal.

Ainsi, il existe des formes cliniques très différentes chez les patients atteints de mucoviscidose, que nous décrirons plus tard.

### **2.2.2- Diagnostic et dépistage :**

Les circonstances du diagnostic de la mucoviscidose ont beaucoup changé en France, puisque le dépistage néonatal systématique s'est généralisé depuis 2002 (2). Il est réalisé au troisième jour de vie par prélèvement d'une goutte de sang sur papier buvard, couplé aux autres dépistages. Il repose sur un dosage de trypsine immuno-réactive (TIR) et, lorsque celle-ci est élevée (taux supérieur au seuil de 65 ng/l sur 2 contrôles), sur une étude génétique de l'ADN. La génétique, qui n'est effectuée qu'avec le consentement parental, recherche sur le même échantillon les 34 mutations les plus fréquentes du gène *CFTR*. Le couplage « TIR + recherche génétique *CFTR* » permet d'espérer le repérage de 98% des enfants porteurs d'une mucoviscidose.

Chez les enfants nés avant 2002, les circonstances principales du diagnostic étaient cliniques : infections bronchiques récidivantes avec toux et expectorations, retard de croissance staturo-pondérale et stéatorrhée.

Les critères diagnostiques retenus selon le consensus de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) en 2008 sont basés sur l'association :

- De manifestations cliniques évocatrices
- Et d'un test biologique documentant la dysfonction de *CFTR*.
  - Test de la sueur pathologique, ou
  - Anomalie des différences de potentiel nasal (technique peu développée), ou
  - identification d'une double mutation du gène *CFTR* sur chacun des deux allèles (homozygotie ou hétérozygotie composite) (19).

### **2.2.3- Formes cliniques : la forme classique, les formes à révélation tardive et CFTR-related disease.**

#### ***2.2.3.1- La forme classique et son évolution à l'âge adulte :***

Pour la majorité des patients adultes, le diagnostic a été posé dans l'enfance, avec un âge médian au diagnostic de 2,3ans (20).

- **Les signes respiratoires** sont souvent au premier plan, responsables de plus de 90% de la morbidité et de la mortalité dues à la mucoviscidose.

Sur le plan physiopathologique, l'altération des fonctions de transports ioniques de la protéine *CFTR* au niveau épithélial produit vraisemblablement 2 types d'anomalies au niveau des voies aériennes :

- des modifications des propriétés biophysiques du liquide de surface bronchique qui entraînent une altération de la clairance muco-ciliaire,
- des modifications de la composition ionique de ce liquide qui sont responsables, à leur tour, d'une diminution des défenses naturelles anti-microbiennes de la muqueuse des voies aériennes. En outre, il pourrait exister des anomalies de la composition biochimique des mucines favorisant la fixation de certaines bactéries (21).

Ces mécanismes sont à l'origine de bronchite chronique évoluant progressivement vers une bronchorrhée chronique par dilatation des bronches.

Les sécrétions sont chroniquement colonisées par différents germes : *Pseudomonas aeruginosa* (*P.aeruginosa*), *Staphylococcus Aureus* et/ou *Haemophilus Influenzae* notamment. La colonisation chronique à *P. aeruginosa* (ou apparentés) est la plus fréquente à l'âge adulte avec 70 à 80% des patients adultes qui sont colonisés chroniques par ce germe. Elle correspond souvent à un tournant évolutif de la maladie qui s'accompagne d'une charge thérapeutique plus lourde. Sur ce terrain de colonisation chronique, l'évolution est émaillée d'exacerbations marquées par une majoration de l'encombrement, une détérioration fonctionnelle respiratoire, et une perte de poids.

Les autres complications aiguës sont les hémoptysies et le pneumothorax.

Les patients développent progressivement un trouble ventilatoire mixte à prédominance obstructive ; l'évolution se fait progressivement vers l'insuffisance respiratoire chronique. L'Hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) et le cœur pulmonaire chronique sont rares et très tardifs (22,23).

➤ **Les signes ORL** sont fréquents et souvent invalidants.

Il s'agit de rhino-sinusites récidivantes fréquemment associées à une polypose, de traitement médical et parfois chirurgical.

➤ Sur le plan du tractus digestif, l'anomalie de fonctionnement de la protéine *CFTR*, avec la baisse du flux des bicarbonates pancréatiques et d'autres ions, perturbe les fonctions du tractus intestinal, du pancréas et du foie.

- **Ainsi, l'insuffisance pancréatique exocrine** est présente chez la plupart des patients. Celle-ci est habituellement bien contrôlée par les enzymes pancréatiques gastro-protégées, mais nécessite parfois des doses importantes. L'atrophie pancréatique souvent totale évolue fréquemment vers une **atteinte de la fonction endocrine pancréatique** des îlots de Langerhans et l'apparition d'un **diabète**. La fréquence du diabète augmente régulièrement avec l'âge des patients, concernant près de la moitié des malades entre 30 et 40 ans. Ses caractéristiques sont très spécifiques (24):

- La glycémie à jeun reste très longtemps normal voire basse, avec des glycémies postprandiales élevées ;
- Les décompensations acido-cétosiques sont exceptionnelles devant conduire à rechercher un diabète auto-immun ;

- Sa survenue peut précéder ou accompagner une dégradation clinique, respiratoire ou nutritionnelle. Cela conduit à recommander un dépistage annuel systématique du diabète à partir de l'âge de 10ans, par une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale.

Quelques patients dits « suffisants pancréatiques » ont une fonction pancréatique conservée : ils sont exposés à des poussées de pancréatites aiguës et peuvent évoluer vers une insuffisance pancréatique chronique (25).

- **Les troubles digestifs** sont fréquents (25). Le mauvais contrôle de l'insuffisance pancréatique constitue la première cause d'inconfort digestif ou de diarrhée.

- **L'atteinte hépatique**, chez la plupart des patients, est asymptomatique.

La plus grave mais la plus rare est la cirrhose multi-nodulaire, responsable d'une hypertension portale souvent majeure, alors que l'insuffisance hépatocellulaire est très tardive. Elle apparaît généralement avant l'âge de dix ans et sa fréquence, de l'ordre de 5 %, ne semble pas augmenter avec l'allongement de la survie des patients. Des atteintes hépatiques plus légères avec des aspects radiologiques de cholangite intrahépatique et histologiques de cirrhose biliaire focale sont probablement fréquents, de l'ordre de 40 %, mais très sous-estimés, peu symptomatiques, associés à des anomalies biologiques discrètes et de pronostic peu connu à long terme. La vésicule biliaire est très souvent atrophique, les lithiases sont fréquentes et parfois symptomatiques (25).

- Certaines complications sont liées à la toux chroniques :

La **hernie hiatale avec reflux gastro-œsophagien** est fréquente.

**L'incontinence urinaire** concerne 30 à 69% des femmes adultes (26) et 19 à 49% des adolescentes (27,28). Elle moins fréquente chez les hommes (11%). Cette problématique est peu évoquée en consultation, alors que le retentissement sur la qualité de vie est important (26). C'est l'incontinence d'effort qui est la plus fréquente. Elle est liée à l'hyperpression abdominale lors des efforts de toux, mouchage. La rééducation périnéale est le traitement de première ligne, les traitements chirurgicaux sont réservés aux cas sévères.

- Une autre atteinte quasi-systématique de la mucoviscidose concerne exclusivement les sujets de sexe masculin puisqu'il s'agit de **l'absence bilatérale congénitale des canaux déférents** (ABCD) qui concerne 97 à 98% des hommes (29).

### *2.2.3.2- Les formes à révélation tardive et CFTR-related disease*

Il existe d'authentiques révélations tardives de la maladie, outre les cas de mucoviscidose de diagnostic retardé qui sont désormais rares. Il s'agit classiquement, mais non constamment, de formes cliniques moins sévères (22). Les symptômes respiratoires sont présents, de type bronchite chronique avec colonisation par des germes particuliers ; de même que les symptômes ORL. Les troubles digestifs gastro-intestinaux et l'insuffisance pancréatique sont moins fréquents dans les formes pulmonaires à révélation tardive. L'absence bilatérale des canaux déférents chez les hommes peut révéler tardivement une mucoviscidose.

Indépendamment de ces formes particulières de mucoviscidose, certaines entités pathologiques ont été associées à *CFTR* par la présence anormalement fréquente d'hétérozygotie chez les patients, sans que les critères diagnostiques suffisants soient rassemblés : il s'agit des rhinosinusites et des broncheectasies idiopathiques, des pancréatites idiopathiques, mais également de l'aspergillose broncho-pulmonaire allergique et de la cholangite sclérosante. On évoque la dysfonction de *CFTR* comme facteur associé à des causes environnementales ou à d'autres causes génétiques. La terminologie de *CFTR-related diseases* ou *CFTR-opathies* a été proposée (30). D'un point de vue génétique, ces *CFTR* related disease sont liés à des mutations du *CFTR* différentes, qui permettent un fonctionnement résiduel du canal *CFTR*.

### 2.2.3- Statut nutritionnel

L'état nutritionnel est un élément clinique majeur de la surveillance, du pronostic et de la prise en charge de la maladie (31,32).

Plusieurs facteurs, souvent intriqués, sont responsables d'un déséquilibre de la balance énergétique, menant à la dénutrition chez ces patients :

- Chez l'enfant, la croissance pondérale est liée entre autre à l'insuffisance pancréatique exocrine, qui est responsable d'une carence d'apport par malabsorption
- Chez l'adolescent et l'adulte, l'équilibre pondéral est plutôt lié à la fonction respiratoire et au contrôle des phénomènes inflammatoires et infectieux bronchiques, responsables d'une augmentation des dépenses énergétiques liée au travail ventilatoire et à l'infection chronique.

Lors de la période pubertaire, les dépenses énergétiques augmentent considérablement, du fait notamment de la croissance staturale. Magoffin et al. (33) ont montré que les dépenses énergétiques pendant la puberté étaient plus importantes chez les filles que chez les garçons, dans le cadre de la mucoviscidose.

De nombreuses études ont montré une forte association entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la fonction pulmonaire (32,34,35). Cependant, les résultats sont divergents pour la détermination de l'IMC optimal pour l'obtention d'une fonction pulmonaire optimale. Il est intéressant de remarquer que les bénéfices sur le plan pulmonaire pour un IMC > 25 semblent faibles et compte tenu des risques du surpoids ou de l'obésité connus en population générale, le bénéfice global d'un IMC > 25 n'est pas favorable.

La prise en charge nutritionnelle apparait comme essentielle dans le suivi des patients atteints de mucoviscidose. La surveillance régulière des paramètres anthropométriques permet de repérer précocement les signes de dénutrition, d'en rechercher la cause et d'assurer une prise en charge adaptée.

Les modalités de surveillance sont basées sur l'évolution des paramètres suivants :

- Le rapport périmètre brachial sur périmètre crânien (jusqu'à 4ans),

- Le poids, la taille et l'indice de masse corporelle (IMC en kg/m<sup>2</sup>) sont évalués jusqu'à 18ans, soit en percentiles et reportés sur les courbes de références nationales les plus récentes pour l'âge et le sexe [2, 3], soit évalués en z-scores sur des tables de référence. L'objectif est de maintenir un IMC au 50ème percentile.
- Au-delà de 18ans, on considère la valeur absolue de l'IMC. L'objectif chez l'adulte tend vers un IMC à 22kg/m<sup>2</sup> chez la femme et 23kg/m<sup>2</sup> chez l'homme.

On parle de dénutrition à partir d'un IMC en dessous du 10<sup>e</sup> percentile chez l'enfant et inférieur à 18,5 kg/m<sup>2</sup> chez l'adulte (36).

Un outil d'évaluation du risque nutritionnel a été récemment validé chez l'enfant atteint de mucoviscidose et peut être utilisé en routine : il est basé sur une évaluation du IMC, du gain de poids et de la vitesse de croissance (37).

La prise en charge nutritionnelle est multidisciplinaire, et essentiellement basée sur la supplémentation en extraits pancréatiques et vitaminique, l'utilisation d'une diététique adaptée, voire de compléments nutritionnels, et dans certains cas sur une prise en charge plus agressive avec une nutrition entérale.

Les progrès dans la prise en charge et la surveillance ont réellement permis d'améliorer le statut nutritionnel des patients atteints de mucoviscidose. L'étude de Hanna et Weiner (38) en 2011-2012 aux Etats-Unis montrait ainsi que seulement 7% des enfants atteints par la mucoviscidose étaient dénutris (IMC inférieur au 10<sup>e</sup> percentile) et 12% étaient à risque de dénutrition (IMC entre le 10<sup>e</sup> et 25<sup>e</sup> percentile). Apparaissait également, une population émergente de patients en surpoids ou obèses : 15% étaient en surpoids (IMC entre 85<sup>e</sup> et 95<sup>e</sup> p.) et 8 % étaient obèses (IMC supérieur au 95<sup>e</sup> percentile).

#### **2.2.4- Minéralisation osseuse :**

L'atteinte osseuse de type ostéopénie-ostéoporose est une des complications de la mucoviscidose. Intitulée « *cystic fibrosis bone disease* » (CFBD), sa prévalence est élevée dans les populations de patients atteints par la maladie. Chez l'enfant et l'adolescent, il a été décrit jusqu'à 33 % de patients avec une diminution de la densité osseuse lors d'évaluations systématiques. Une méta-analyse reportant les données chez les adultes rapportait une prévalence de l'ostéopénie à 38 % et celle de l'ostéoporose 23,5 %, une prévalence à 14% de fractures vertébrales et à 19,7% de fractures non-vertébrales (39). Cette prévalence était étroitement liée à la sévérité de l'atteinte pulmonaire et à la dénutrition.

Des études longitudinales suggèrent que le déficit de minéralisation osseuse s'installe très précocement dès l'âge de 5 ans, avec une perte d'environ une déviation standard tous les 6 à 8 ans. L'intensité du déficit minéral osseux s'accroît pendant l'adolescence en raison d'un pic d'acquisition de la masse osseuse insuffisant. À l'âge adulte, le déficit continue de s'accroître (23,24).

La physiopathologie de la CFBD est plurifactorielle. On a mis en évidence un faible *turn-over* avec une diminution de la formation osseuse et parfois une hyper-résorption, surtout chez

l'adulte (40). Les principaux facteurs de risque reconnus sont liés aux complications de la mucoviscidose telles que l'insuffisance pancréatique, la dénutrition, la carence en vitamine D, le retard pubertaire et l'hypogonadisme, l'atteinte hépatique, le diabète, l'inflammation et/ou infections pulmonaires chroniques, l'usage de la corticothérapie et la diminution de l'activité physique. Cependant certaines études suggèrent un rôle direct de *CFTR* dans la formation osseuse, puisqu'il a été mis en évidence un défaut de minéralisation chez les animaux invalidés pour le gène *CFTR* (43).

Les patients avec une atteinte pulmonaire grave ont souvent une CFBD également grave avec un taux élevé de cyphose et de fractures des os longs, des vertèbres ou des côtes. Or une ostéoporose grave et compliquée peut conduire à une contre-indication à la transplantation pulmonaire, seul traitement de l'insuffisance respiratoire chronique terminale de ces patients. Une surveillance régulière de l'ostéodensitométrie et bilan biologique est maintenant proposé dès l'enfance (44).

La prise en charge repose sur la mise en place de mesures hygiéno-diététiques avec une alimentation adaptée et d'une l'activité physique, et d'une supplémentation vitamino-calcique. Les traitements par biphosphonates sont en général réservés aux cas sévères à l'âge adulte.

## **2.3- Génétique :**

La mucoviscidose est une maladie génétique de transmission autosomique récessive. Le gène responsable de la maladie a été découvert en 1989, et code pour la protéine CFTR impliquée dans la régulation du transport des ions chlorures au niveau de la membrane cellulaire (1). Plus de 1900 mutations sont actuellement identifiées (45).

### **2.3.1- Du gène *CFTR* à la protéine CFTR :**

Le gène impliqué est situé sur le bras long du chromosome 7 en 7q31. Il s'étend sur près de 250 kilobases (Kb) d'ADN et comprend 27 exons. Il est transcrit en un ARN-messager de 6,5kb et code pour une protéine transmembranaire de 1480 acides aminés. Il est dénommé gène *CFTR* (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator) du fait du rôle de régulation des canaux chlorures de la protéine pour laquelle il code (46).

La régulation de l'expression du gène *CFTR* est très mal connue, et les éléments qui modulent son expression selon les tissus et les stades de développement ne sont pas encore clairement identifiés. Il semble que l'expression de celui-ci réponde à un modèle complexe de régulation, dépendant d'un grand nombre d'éléments, aussi bien de la séquence ADN au sein du gène ou dans son environnement, que de facteurs protéiques interagissant avec celles-ci.

### **2.3.2- Types de mutations :**

A ce jour, près de 1900 mutations et polymorphismes, répartis tout le long du gène *CFTR*, ont été recensés (45).

La mutation F508del (perte d'un résidu phénylalanine en position 508 de la protéine) est la plus fréquente, puisqu'elle est retrouvée en France, sur 67% des chromosomes mutés chez les patients atteints de mucoviscidose. 42,4% patients portent cette mutation à l'état homozygote et les autres patients sont pour la plupart hétérozygote composites, c'est-à-dire porteurs de 2 mutations différentes.

Tous les types de mutations ont été retrouvés : mutations non-sens, mutations altérant l'épissage, micro-insertions et micro-délétions décalant le cadre de lecture, mutations faux-sens et remaniements de grande taille (délétions, insertions, duplications).

Il existe des disparités de répartition géographiques et ethniques des mutations (46).

### 2.3.3- Corrélation génotype-phénotype-gènes modulateurs.

La corrélation entre le phénotype et le génotype repose principalement sur la nature des mutations. Une classification a été proposée, basée sur les conséquences des mutations du gène *CFTR* sur la structure et la fonction de la protéine CFTR.

Tableau 2 – Classification des mutations du gène *CFTR*

Classe	Niveau d'altération	Effet	Exemples
I	Synthèse de la protéine	Sévère	G542X,I717-IG<A, 2I83AA<G, grandes délétions
II	Maturation de la protéine	Sévère	F508del, NI303K
III	Site de fixation de l'ATP, activation du canal Cl <sup>-</sup>	Sévère	G551D
IV	Conduction des ions Cl <sup>-</sup>	Modéré	R117H
V	Synthèse de la protéine	Modéré	IVS8-5T, 3849+10kbC<T
VI	Stabilité à la membrane de la protéine	Sévère	Q1411X

Ces classes permettent de prédire le niveau d'altération de l'expression du gène. Ainsi les mutations de classe I, II, III et VI ont un effet délétère sévère, alors que les mutations de classe IV et V ont un effet modéré (47) .

Globalement :

- La combinaison de deux mutations « sévères » est habituellement observée dans les cas de mucoviscidose classique de l'enfant, avec insuffisance pancréatique ;
- Celle d'une mutation « sévère » et d'une mutation « modérée » est plutôt associée à une forme modérée de mucoviscidose, de révélation plus tardive, avec conservation de la fonction pancréatique.
- La combinaison d'une mutation « sévère » et d'une mutation « très modérée », ou de deux mutations « modérées », peut être observée chez des patients adultes présentant une stérilité isolée par absence des canaux déférents chez les hommes, ou une atteinte à prédominance respiratoire ou pancréatique.

Il existe un large spectre dans la sévérité de la maladie entre les individus, et la diversité des atteintes cliniques ne s'explique qu'en partie par l'hétérogénéité des mutations et des génotypes. Notamment, la corrélation entre le génotype et la fonction pulmonaire est mauvaise.

## **2.4- Stratégies thérapeutiques :**

La prise en charge des patients atteints par la mucoviscidose est pluridisciplinaire, coordonnée par les CRCM pédiatriques puis adultes. Les objectifs sont l'éducation du patient (et des parents), l'évaluation et l'amélioration de la fonction respiratoire, le maintien d'un bon état nutritionnel, la prévention des complications digestives, rénale, ORL et osseuses, l'amélioration de la qualité de vie et une la prise en charge psychologique.

Les visites au CRCM ont lieu tous les 2 à 3 mois après l'âge de 1 an avec un minimum de 4 visites annuelles systématiques pour les formes typiques de l'enfant et de l'adulte et visites supplémentaires selon la sévérité de la maladie, si événement ou complication ; chez certains patients présentant des formes légères ou pauci-symptomatiques, un rythme inférieur à 4 visites par an est possible. Un bilan détaillé est réalisé au moins 1 fois par an ou plus si signes d'appel. Le suivi régulier se fait en consultation, en hospitalisation de jour ou en hospitalisation programmée de courte durée.

La prise en charge respiratoire est basée sur la kinésithérapie respiratoire (avec une séance quotidienne en moyenne), l'aérosolthérapie et les traitements inhalés, le traitement de l'infection ou la colonisation pulmonaire. La colonisation par *Pseudomonas aeruginosa* marque un tournant dans l'évolution de la maladie. Les cures d'antibiotiques peuvent nécessiter une administration intraveineuse avec la mise en place d'un dispositif veineux central. Ainsi, 18,5% des patients tous âges confondus, sont porteurs d'une chambre implantable.

La prise en charge nutritionnelle est majeure, la dénutrition devant être prévenue et traitée précocement. La consultation diététique est systématique.

Les extraits pancréatiques sont nécessaires pour pallier l'insuffisance pancréatique exocrine. Les compléments nutritionnels oraux peuvent être nécessaires en cas de dégradation des paramètres nutritionnels, la deuxième intention étant l'assistance nutritive par nutrition entérale. La nutrition parentérale reste exceptionnelle.

La prévention et la prise en charge précoce d'autres complications de la maladie notamment digestives, rénales, ou encore osseuses sont importantes.

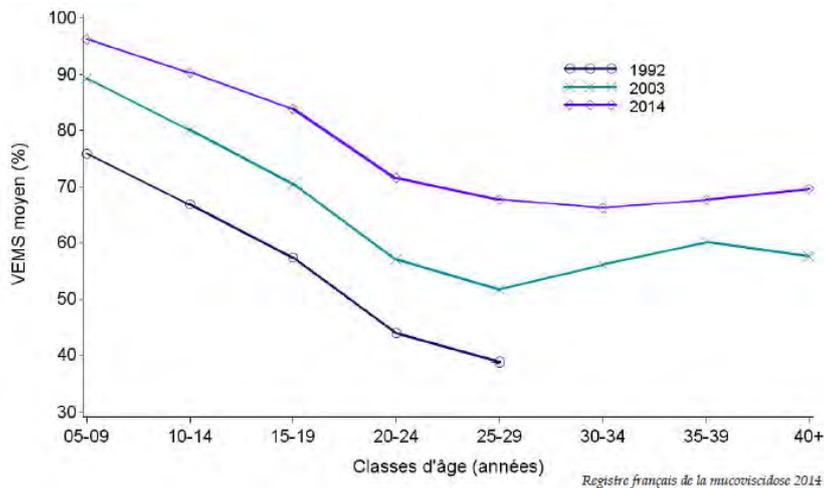
Enfin, l'éducation et l'adaptation du mode de vie font partie intégrante de la prise en charge globale. L'observance des traitements et du suivi doit faire l'objet d'une attention particulière, notamment au moment de l'adolescence.

Les perspectives thérapeutiques nouvelles sont basées sur les progrès en transplantation d'organes et surtout sur des stratégies visant à corriger le défaut fondamental de la protéine CFTR. Depuis 2012, de nouvelles molécules visant à restaurer la fonction de cette protéine, sont disponibles sur le marché pour des patients porteurs de mutations spécifiques. Ce sont les premiers traitements disponibles qui visent à corriger la cause de la maladie.

La recherche actuelle sur les nouvelles thérapeutiques porte sur d'autres petites molécules ciblant la protéine CFTR mais aussi sur la thérapie génique visant à remplacer ou réparer l'ADN ou l'ARNm défectueux.

Les progrès dans la prise en charge sont réels, illustrés notamment par la fonction respiratoire qui évolue favorablement ces 20 dernières années :

Figure 3 – Moyenne des VEMS (%) par tranches d'âge en 1992, 2003, 2014 (4).



Cependant, malgré les importants progrès dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie depuis l'identification du gène en 1989 et la compréhension de la structure et des fonctions de la protéine CFTR, l'essentiel des progrès obtenus sur le pronostic de la maladie est lié à l'intensification de la prise en charge, en termes de surveillance systématique, de stratégies de traitement à visée respiratoire et nutritionnelle, et de dépistage systématique des complications.

L'amélioration de l'espérance de vie est franche, mais la mucoviscidose reste aujourd'hui une maladie incurable.

## **3- LA MUCOVISCIDOSE D'UN POINT DE VUE GYNECOLOGIQUE**

### **3.1- Mucoviscidose et puberté :**

#### **3.1.1- Rappels physiologiques sur l'initiation et le déroulement de la puberté :**

Le développement de la puberté est un phénomène complexe et multifactoriel qui aboutit, après le développement des gonades et des caractères sexuels secondaires, à la capacité de reproduction notamment. C'est une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte, marquée par des changements à la fois somatiques et psychologiques. Sur le plan physiologique, la puberté correspond à un programme précis, somme d'influences inhibitrices et activatrices. Son déclenchement et son déroulement dépendent de facteurs intrinsèques (génétiques, hypothalamiques, ou métaboliques) et extrinsèques (environnementaux, nutritionnels). Cette complexité se traduit par une grande variabilité de l'âge du développement pubertaire selon l'époque, le pays, ou l'état de santé de l'individu.

Sur le plan endocrinien, la puberté est la conséquence de la réactivation progressive de l'axe hypogonadique-hypogonatrope après une période de quiescence durant l'enfance. L'initiation de la puberté est marquée par la reprise d'une sécrétion pulsatile de GnRH (Gonadotropin-releasing hormone) avec augmentation de l'amplitude et de la fréquence des pulses, qui va permettre l'augmentation des sécrétions, également pulsatiles, de la LH (Luteinizing hormone) et de la FSH (Follicle-stimulating hormone). Les gonadotrophines vont aller stimuler la sécrétion de stéroïdes sexuels par les ovaires ou les testicules. L'élévation des taux circulants de stéroïdes sexuels est à l'origine du développement des caractères sexuels secondaires, mais aussi de la régulation de leur production par rétrocontrôle au niveau hypothalamo-hypophysaire.

Sur le plan clinique, la première manifestation de la puberté chez les filles est le développement des seins, à partir de 10,5-11 ans. Ce développement est considéré comme physiologique entre 8 et 13 ans. La pilosité pubienne débute le plus souvent quelques mois après. Les règles apparaissent en moyenne à l'âge de 13 ans, soit 2 à 2,5 ans après l'apparition des premiers signes pubertaires. Leur survenue est physiologique entre 10 et 15 ans. Les cycles deviennent ovulatoires 18 à 24 mois après les premières règles.

On parle de puberté précoce dans les cas de thélarche avant l'âge de 8ans ou de ménarche avant l'âge de 10ans (48).

La puberté est également marquée par le pic de croissance pubertaire, qui est sous la dépendance des stéroïdes sexuels, et s'accompagne d'une acquisition de la masse osseuse. Chez les filles, l'accélération de la croissance pubertaire est synchrone des premiers signes pubertaires et la vitesse de croissance passe de 5 cm/an, avant la puberté, à 8 cm/an (6 à 11 cm) vers l'âge de 12 ans avec une croissance pubertaire totale moyenne de 23 à 25 cm (48).

### ***3.1.1.1- Initiation de la puberté :***

L'initiation de la puberté est longtemps restée un phénomène mystérieux. Les recherches des dernières années ont permis de mieux comprendre les bases moléculaires du démarrage pubertaire. Il est aujourd'hui reconnu que le démarrage de la puberté correspond à une levée des signaux inhibiteurs de sécrétion de GnRH, associée à une augmentation des signaux activateurs. Les kisspeptines sont des composants majeurs de ces signaux activateurs.

- Les kisspeptines sont un des régulateurs majeurs de l'axe gonadotrope. C'est une famille de peptides, codés par le gène Kiss 1, qui agissent après liaison sur leur récepteur GPR54 couplé à la protéine Gq/11. Les neurones exprimant Kiss1 sont essentiellement localisés dans l'hypothalamus antérieur et dans le noyau arqué. L'action des kisspeptines est de stimuler la synthèse et la sécrétion pulsatile de la GnRH. Il a été démontré que des mutations inactivatrices de Kiss1 ou du gène codant pour le récepteur (Kiss1R) sont responsables d'un hypogonadisme hypogonadotrope congénital.

Les corps cellulaires à kisspeptine du noyau arqué co-expriment la neurokinine B, la dynorphine et leurs récepteurs (d'où leur appellation KNDy), qui constitue un système d'autorégulation impliquant de manière alternative la neurokinine B (activatrice du pic) et la dynorphine (inhibitrice du pic) pour expliquer la sécrétion pulsatile de la GnRH (49).

Les neurones à kisspeptines du noyau antéro-ventral péri-ventriculaire hypothalamique ne sont présents que chez les individus de sexe féminin et semblent nécessaires au pic pré-ovulatoire des gonadotrophines.

Il a été montré chez les rats que la transcription du gène Kiss1, nécessaire à l'initiation de la puberté, est soumise à un contrôle inhibiteur avant la puberté par une protéine complexe dite Polycomb group. Cette répression est levée lors du démarrage pubertaire notamment grâce à des phénomènes épigénétiques de méthylation, gains d'histones et d'activations de gènes (50).

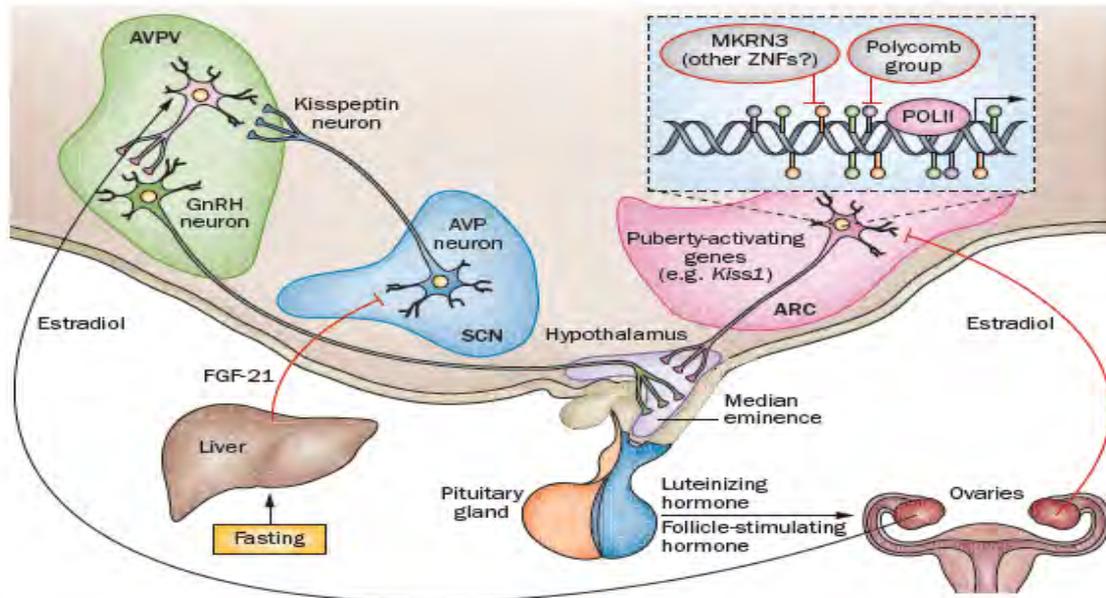
- A mesure que la puberté progresse, d'autres neuromédiateurs sont impliqués dans la régulation complexe, par une combinaison d'effets activateurs ou inhibiteurs, de l'axe gonadotrope.

Par exemple, le neuropeptide Y (NPY) participe à la régulation de la sécrétion de GnRH, avec des différences selon le milieu stéroïdien (51).

L'innervation GABAergique des corps cellulaires à GnRH est importante et joue un rôle majeur dans la régulation de l'axe gonadotrope.

La galanine, les catécholamines, l'histamine, les neurones POMC-N (pro-opiomélanocortine) du noyau arqué semblent également être impliqués dans ces mécanismes de régulation.

Figure 4 – Physiopathologie de l'initiation pubertaire ; d'après Ojeda et Lomniczi (50)



**Figure 1** | The repressive control of puberty. In the ARC, two gene-silencing systems are involved; the polycomb group complex and MKRN3. At the AVPV level, the completion of puberty is delayed by FGF21. Abbreviations: ARC, arcuate nucleus; AVP, vasopressin; AVPV, anteroventral periventricular nucleus; FGF21, fibroblast growth factor 21; MKRN3, makorin ring finger protein 3; SCN, suprachiasmatic nucleus; ZNFs, member of the zinc finger family of proteins.

### 3.1.1.2- Influence génétique et rôle des facteurs métaboliques intrinsèques sur le déroulement de la puberté :

#### ➤ Génétiques :

Le déroulement de la puberté est sous influence génétique. En effet, plusieurs études dont les premières datent de 1928, ont démontré une corrélation de l'âge de la ménarche entre les sœurs, et entre les mères et leurs filles (52). Cette corrélation est plus importante entre jumelles monozygotes par rapport aux dizygotes. La corrélation plus importante entre jumelles dizygotes par rapport à celle observée pour des sœurs non jumelles est peut-être le témoin d'événements partagés durant la vie fœtale (52). Elle pourrait également être due à un environnement postnatal similaire entre frères et sœurs du même âge par rapport à une fratrie étalée sur plusieurs années.

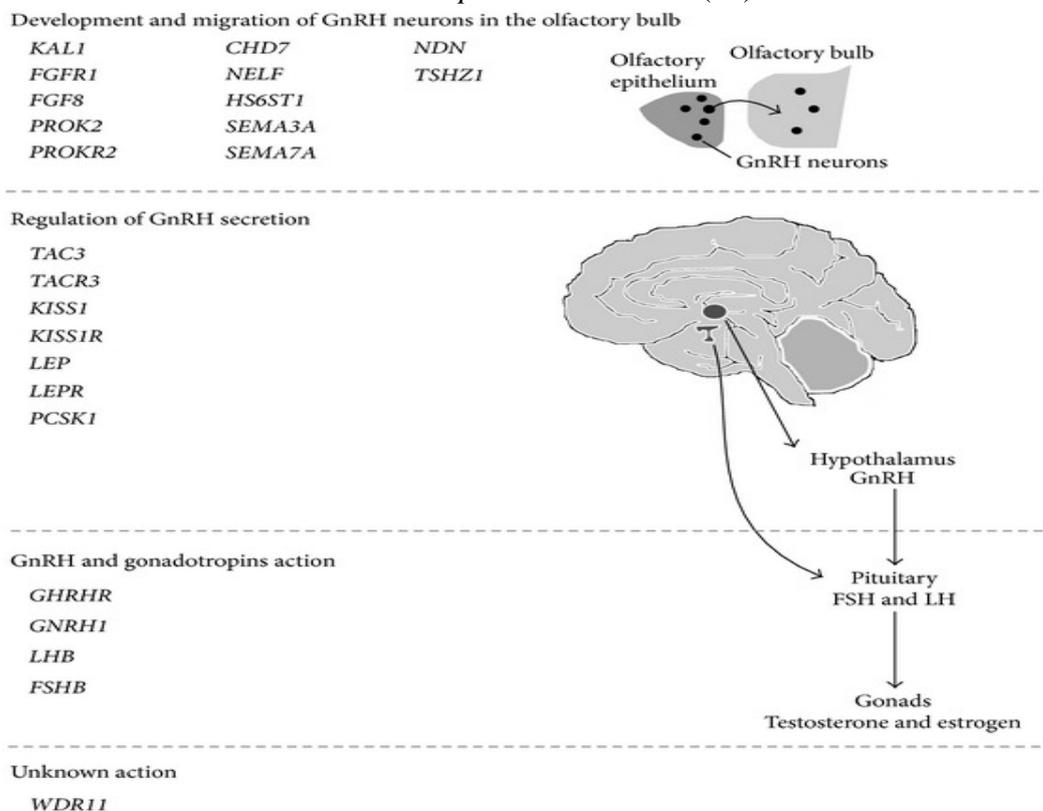
Les modèles génétiques indiquent que l'âge de la puberté dépend de l'interaction de plusieurs gènes. Cette impression a été confirmée par l'étude des affections révélées par une anomalie de l'âge de l'initiation de la puberté. Nous ne parlerons ici que des affections causant des pathologies pubertaires d'origines centrales par dysrégulation du gonadostat. L'avance pubertaire ou bien le retard ou absence de puberté peuvent être isolées ou bien syndromiques.

La génétique du retard pubertaire est plus anciennement connue que celle de la puberté précoce, et le séquençage complet du génome humain depuis le début des années 2000 a fortement aidé à la compréhension des formes familiales de déficit gonadotrope par des approches de gènes candidats ou de cartographie du génome. Ces gènes impliqués dans

l'apparition d'un hypogonadisme hypogonadotrope sont impliqués soit dans la migration des neurones à GnRH (syndrome de Kallman avec anosmie), soit dans la synthèse de GnRH, soit dans la synthèse des hormones hypophysaires ou de leurs récepteurs (53). L'analyse des signes associés ont permis une meilleure identification de ces gènes (consensus 2015) comme les syncinésies dans le Kall1 ou une surdité dans les mutations SOX 10. Plus de 25 gènes ont été identifiés dans les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux, mais ils ne permettent d'identifier l'étiologie génétique chez seulement 50% des patients atteints. La vision initiale d'un désordre monogénique expliquant les hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux a été révisée suite à l'identification de formes oligogéniques (53).

Figure 5 – gènes humains impliqués dans le hypogonadismes hypogonadotropes congénitaux, selon les différents étages de l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique.

D'après Marino et al. (54).



- L'étude d'association entre puberté précoce et gènes candidats a longtemps été faite exclusivement sur un modèle de recherche de polymorphisme de gènes candidats. Cependant récemment, les équipes de Lomniczi (50) et Abreu (55) ont démontré, grâce à l'étude de l'exome, l'implication d'un gène dans l'initiation pubertaire : *MKRN3* (Makorin Ring Finger Protein 3), gène localisé sur le chromosome 15q11-q13, dans la région des gènes impliqués dans le syndrome de Prader-Willi. Ce gène est soumis à l'empreinte parentale et code pour des transcrits réprimant l'initiation pubertaire. Une mutation perte de fonction de ce gène permet la levée d'une inhibition de la sécrétion de GnRH (55). *MKRN3* est donc un frein neurobiologique qui interagit avec d'autres acteurs majeurs de la puberté,

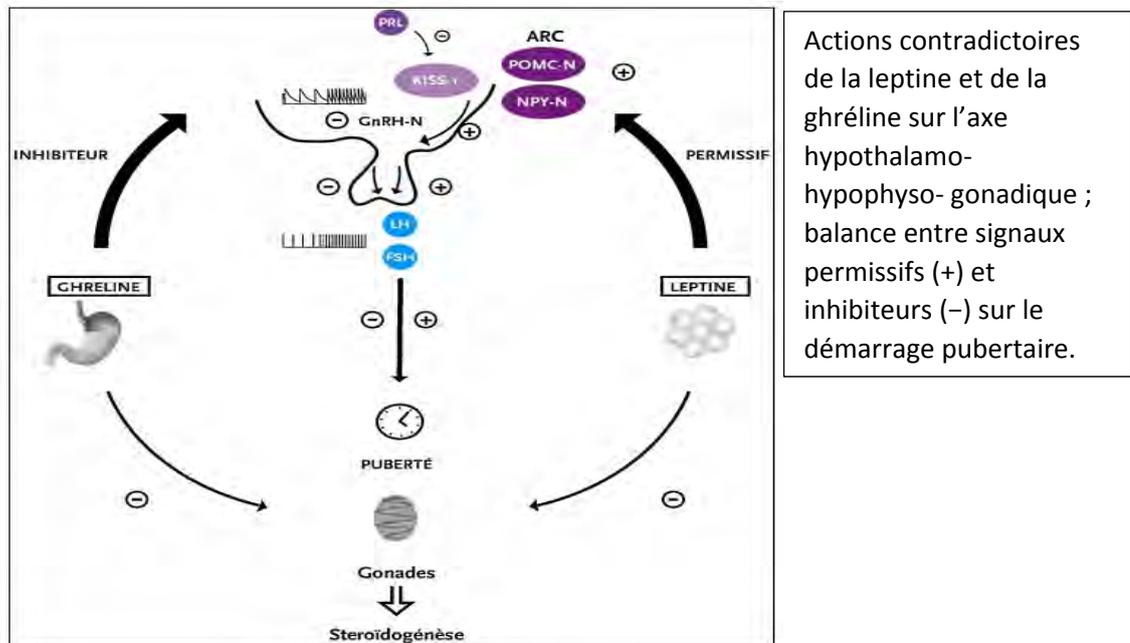
comme kisspeptin, GnRH, la leptine, et d'autres neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs.

➤ **Facteurs métaboliques intrinsèques :**

Certains signaux métaboliques, provenant de tissus autres que le cerveau, modulent directement le système hypothalamo-hypophysaire et influencent le programme du développement pubertaire. Ces signaux inhibent la fonction gonadotrope hypothalamo-hypophysaire en dessous d'un certain seuil d'IMC, en réponse à une perte de poids excessive et brutale ou au cours d'une pathologie somatique ou psychiatrique.

La leptine est une protéine cytokine-like, synthétisée par les cellules du tissu adipeux. Elle possède, en situation physiologique, un effet anorexigène produisant un signal de satiété. Elle aurait un effet permissif sur la sécrétion hypothalamo-hypophysaire de gonadotrophines, grâce à son action au niveau du noyau arqué où elle stimule le système mélanocortine (neurones à POMC et neurones NPY) et les neurones à kisspeptines (56). La ghréline est une hormone produite principalement par les cellules endocrines de la muqueuse gastrique selon un rythme pulsatile nyctéméral et fonction de la prise alimentaire. Schématiquement, ses fonctions sont inverses à celles de la leptine : stimulation de la prise alimentaire et inhibition gonadotrope/gonadique. Elle agit comme un signal de déficience énergétique avec un effet orexigène, et sa sécrétion est stimulée par la carence d'apport alimentaire. Elle inhibe la sécrétion pulsatile de GnRH et de LH/FSH (modèles animaux et humains), et stimule la sécrétion de prolactine, majorant ainsi l'inhibition gonadotrope (57).

Figure 6 – Actions contradictoires de la leptine et de la ghréline sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique. D'après Thebaut et al. (57)



Actions contradictoires de la leptine et de la ghréline sur l'axe hypothalamo-hypophysio-gonadique ; balance entre signaux permissifs (+) et inhibiteurs (-) sur le démarrage pubertaire.

On a vu précédemment que l'initiation pubertaire dépendait d'un fin contrôle hypothalamo-hypophysaire. Les avancées récentes ont permis de mettre en évidence un facteur périphérique qui semble également être impliqué dans le démarrage pubertaire : FGF-21

(Fibroblast growth factor) produit par le foie en réponse à une privation nutritionnelle courte. Il inhibe l'expression de gènes codant pour la vasopressine au niveau de neurones du système nerveux central. Il en résulte une perte de stimulation des neurones kisspeptines du noyau antérieur impliqués dans le premier pic ovulatoire (50).

### 3.1.1.3- Influence de facteurs extrinsèques sur le déroulement de la puberté.

- **La nutrition** : un état nutritionnel correct est nécessaire au bon déroulement de la puberté (58). En effet, en cas de sélection alimentaire ou de dénutrition sévère, il existe un dysfonctionnement hypothalamique avec un défaut de pulsativité de la GnRH et un déficit gonadotrope qui peut être profond. Si l'âge des règles n'est pas corrélé au nombre de calories ingérées quotidiennement avant la puberté, il semble l'être avec la quantité de lipides et avec l'ingestion de fibres (corrélations inverses) (57).  
A l'inverse, une adiposité plus importante est associée à une avance de la maturation pubertaire chez la jeune fille (59).
- **L'activité sportive** intensive peut également être à l'origine d'une aménorrhée hypothalamique fonctionnelle.
- **Les disrupteurs endocriniens** sont des composants chimiques qui présentent des similarités de structure ou de fonction avec certaines hormones et peuvent ainsi interférer avec les systèmes de régulations hormonaux. L'exposition à ce genre de substance pourrait influencer le développement pubertaire.

### 3.1.2- Ménarche dans le cadre de la mucoviscidose :

La première manifestation de la puberté chez les filles est le développement mammaire, la survenue des règles n'apparaissant que 2 à 2.5 ans après le début pubertaire. Toutefois, l'âge à la ménarche est largement utilisé de façon rétrospective comme marqueur pubertaire, l'apparition des premières règles étant considérée comme un événement marquant dans la vie d'une femme, et donc facile à se remémorer.

L'étude française la plus récente sur l'âge à la ménarche a été réalisée par Gaudineau et al. chez 2323 filles scolarisées en 2005-2006 en France. L'âge médian à la ménarche était de 12,8 ans (intervalle interquartile : 12,0-13,6), tout comme l'âge moyen (écart-type : 1,2 ans) (60).

Tableau 3 – Résultats sur la distribution de l'âge à la ménarche (en années) par classe d'âge, *Health Behaviour in School-aged Children, France 2005-2006*. (60)

Classe d'âge (années)	n	Percentiles							
		Filles non réglées n (%)	5 <sup>e</sup>	10 <sup>e</sup>	25 <sup>e</sup>	50 <sup>e</sup>	75 <sup>e</sup>	90 <sup>e</sup>	95 <sup>e</sup>
13	1251	273 (21,8)	11,0	11,3	12,0	12,7	13,5	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
15	1072	13 (1,2)	10,9	11,1	12,0	13,0	13,8	14,4	14,8
13-15	2323	286 (12,3)	11,0	11,2	12,0	12,8	13,6	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Percentiles non estimés, moins de 90 % des filles de la classe d'âge 13 ans étant réglées au moment de l'étude.

Il est admis que les pathologies chroniques peuvent interférer avec le développement pubertaire par les mécanismes d'inflammation chronique, de dénutrition, de traitements prolongés par corticoïdes ou de mécanismes propres à la pathologie.

Dans la mucoviscidose, les études ayant évalué l'âge à la ménarche retrouvent toutes, sauf une (61), un retard pubertaire.

*Tableau 4 – Données de la littérature sur l'âge à la ménarche chez les patientes atteintes de mucoviscidose.*

Références	Nombre de patientes incluses dans l'étude	Age à la ménarche chez les patientes mucoviscidose	Age à la ménarche chez les témoins
1976- Stern (5)	45 patientes	14.2 ans	12.9 ans
1976- Mitchell-Higgs (6)	20 patientes	14.4 ans (Âge moyen)	12.9 ans
1980- Moshang (7)	63 patientes	14.5 ± 1.6 ans (Âge moyen)	12.9 ans ± 1.2
1983- Neinstein (8)	Non connu	14.4 ± 1.4 ans (Âge moyen)	12.9 ans ± 1.2
1995- Sawyer (9)	55 patientes	14.9 ± 2.1 ans (Âge moyen)	12.9 ans ± 1.4
1997- Johannesson (10)	17 patientes	14.9 ± 1.4 ans (Âge moyen)	13 ans ± 1.0
1998- Johannesson (11)	10 patientes	14.5 ans (13-17) (Âge médian)	12 ans (11-14)
2005- Buntain (61)	18 patientes	13 ans (11.3-14.4) (Âge médian)	13 ans (11-16.3)
2005- Stallings (12)	16 patientes	13.9 ± 1.9 ans (Âge moyen)	12.8 ans
2010- Umlawska (13)	20 patientes	14.7 ± 1.2ans (Âge moyen)	12.9 ± 1.2 ans

Dans les études les plus anciennes, l'âge de la ménarche était corrélé à la sévérité de la maladie, mais également à l'IMC. Plus les patientes étaient maigres et plus la maladie était sévère, plus l'âge à la ménarche était retardé. La dénutrition était alors désignée comme le principal facteur expliquant le retard pubertaire. (5–7).

Avec l'amélioration de la prise en charge, le statut nutritionnel des enfants atteints de mucoviscidose s'est considérablement amélioré. Chez les filles, les études les plus récentes de Johannesson en 1997 (10) et Umlawska en 2010 (13) n'ont pas retrouvé de corrélation entre les paramètres nutritionnels (IMC surtout) et l'âge lors des premières règles. Ces résultats confirmaient donc la présence de retard pubertaire en dépit d'un bon statut nutritionnel, suggérant ainsi la présence d'autres mécanismes que la malnutrition pour expliquer le retard pubertaire dans la mucoviscidose.

Sur le plan respiratoire, les données de la littérature sont discordantes. Certaines études établissent un lien entre la fonction respiratoire et l'âge à la ménarche puisque Stallings et al. ont montré que les filles avec une fonction respiratoire très diminuée avaient une puberté plus retardée (12). Umlawska et Al en 2010 ont rapporté une meilleure fonction respiratoire chez les filles réglées (VEMS (volume expiré maximal seconde) meilleur) (13).

A l'inverse, Johannesson n'a pas mis en évidence de lien entre la sévérité de la maladie et la puberté retardée (10).

Deux études ont établi un lien entre le statut génétique et l'âge de la ménarche, avec une puberté plus tardive chez les patientes homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  comparativement au groupe mutées  $\Delta F508$ hétérozygotes et au groupe autres types de mutations (10,13).

Par ailleurs, Johannesson et al. ont montré que les jeunes filles avec une intolérance au glucose (hyperglycémie provoquée orale pathologique sans diabète) avaient une puberté plus retardée (10).

### **3.1.3- Qu'en est-il chez les garçons ?**

L'évaluation du début pubertaire chez les garçons est moins aisée que chez les filles pour lesquelles l'âge de la ménarche est un évènement facile à recueillir. La littérature est plutôt pauvre sur le développement pubertaire chez les garçons atteints par la mucoviscidose.

L'étude de 1998 réalisée par Boas et al. chez les individus de sexe masculin atteints par la mucoviscidose, étaient en faveur d'un retard pubertaire (62). Les paramètres prédictifs d'un retard pubertaires étaient la taille, le poids et le VEMS : plus ces paramètres étaient bas, plus les garçons avaient une puberté retardée. Cependant, 2 études récentes sont en faveur d'un début pubertaire similaire à la population générale chez ces patients. L'étude de Bournez et al. montrait, chez les garçons comme chez les filles, un pic de croissance altéré mais non retardé par rapport à la population générale (63). L'étude de Buntain et al. en 2005 (61) ne retrouvait pas de différence significative sur les stades de Tanner selon l'âge entre les garçons atteints par la mucoviscidose et la population générale.

### **3.1.4- La croissance pubertaire:**

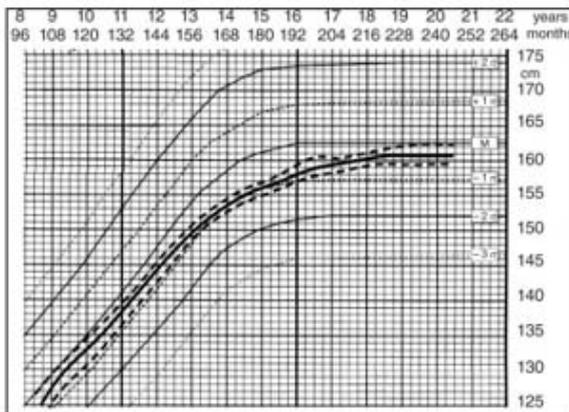
La croissance est un phénomène continu qui débute pendant la vie fœtale et se termine à l'âge adulte. La puberté est une étape particulièrement importante puisqu'elle est marquée par l'accélération de la vitesse de croissance et la soudure des cartilages de croissance sous influence hormonale notamment.

Historiquement, les patients atteints de mucoviscidose avaient une taille adulte inférieure à la population générale, cette observation étant attribuée à la dénutrition, aux traitements prolongés par corticoïdes et à une puberté retardée (64). Beker et al., en , montraient que la croissance, notamment pubertaire, était un indicateur pronostique significatif de survie chez ces patients (14). Il semble en effet que le défaut de croissance survienne surtout durant l'adolescence plus que pendant la période pré-pubertaire. Ainsi, en 2003, Aswani et al. rapportaient un pic de

croissance pubertaire plus bas et retardé chez les patients atteints de mucoviscidose (65), et Arrigo et al. décrivaient une taille finale chez les adultes atteints par la maladie plus petite que la population générale française (66).

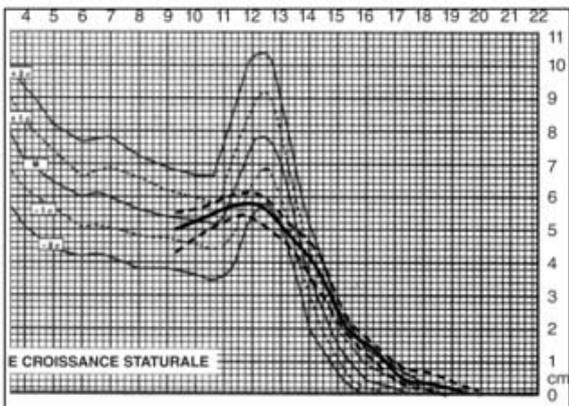
Cependant, l'étude longitudinale de Bournez et al. (63) menée à partir des données du registre français de la mucoviscidose chez 331 filles nées entre 1984 et 1991, a montré un pic de croissance altéré mais non retardé. Ainsi, la croissance pubertaire ne contribuerait que pour 16,7% de la taille adulte chez les patientes atteintes de mucoviscidose contre 18,6% dans la population générale. La taille adulte était atteinte plus tardivement chez ces patients (19 ans versus 16 ans en population générale).

*Figure 7 – courbes de croissance et de vitesse de croissance de filles suivies pour mucoviscidose.*



*Courbe de croissance staturale de 331 filles suivies pour mucoviscidose de 8 à 20 ans au sein du registre français de la mucoviscidose de 1999 à 2004 (lignes noires), comparées aux courbes de références nationales de Sempé (lignes grises).*

*D'après Bournez et Al.*



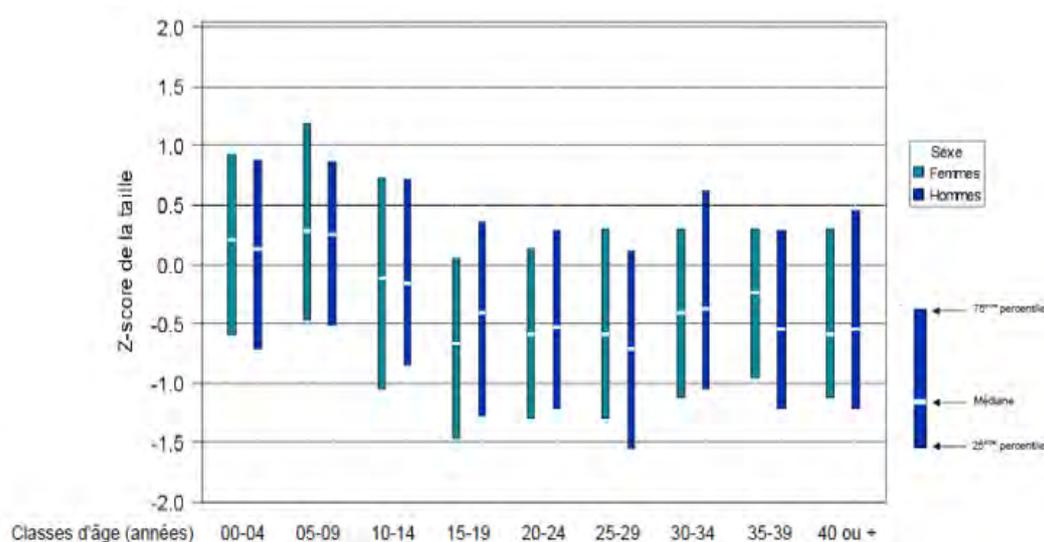
*Courbe de vitesse de croissance de 331 filles suivies pour mucoviscidose de 8 à 20 ans au sein du registre français de la mucoviscidose de 1999 à 2004 (lignes noires), comparées aux courbes de références nationales de Sempé (lignes grises).*

*D'après Bournez et al.*

Yen et al. (31) ont montré que le statut nutritionnel dès l'enfance était corrélé au pic de croissance pubertaire : ainsi les enfants avec un bon statut nutritionnel avaient un pic de croissance plus précoce et plus important que ceux qui avaient un statut nutritionnel altéré.

Les données récentes du registre français de la mucoviscidose de 2014 sur la taille, représentées ci-après, sont cependant rassurantes (4).

Figure 8 – Z-score de la taille, par classes d'âge, selon le sexe.



Un traitement par hormone de croissance (GH) peut être indiqué dans les retards de croissance sévères, puisque des bénéfices à court terme (sur la croissance et sur la progression de la maladie) et à long terme ont été démontrés (64). Il n'existe toutefois pas de recommandations spécifiques de prescription à la mucoviscidose, les indications restant les mêmes qu'en population générale.

### 3.1.5- Hypothèses physiopathologiques sur le retard pubertaire dans la mucoviscidose.

Le retard pubertaire peut être lié à la maladie chronique. En effet, l'état nutritionnel, le défaut de sécrétion d'IGF1 (insulin-like growth factor-1), les atteintes respiratoires sévères, l'hypoxie et l'inflammation chronique sont identifiés comme des facteurs de risque de retard pubertaire.

Comme décrit précédemment, des signaux métaboliques intrinsèques régulent l'axe gonadotrope et il est clair qu'un bon état nutritionnel est nécessaire au bon déroulement pubertaire. La leptine est une protéine qui a un effet permissif sur la sécrétion hypothalamo-hypophysaire de gonatrophines et un effet anorexigène. Son élévation est classique chez les adolescents lors de la puberté. Paradoxalement, chez les adolescents atteints par la mucoviscidose, les taux de leptine sont très élevés, sa sécrétion est stimulée par des cytokines inflammatoires. Ces taux trop élevés pourraient favoriser la dénutrition et paradoxalement par ce mécanisme le retard pubertaire dans la mucoviscidose (67). Cependant Johannesson et al. ont mis en évidence un retard pubertaire en dépit d'un bon statut nutritionnel chez les filles atteintes par la mucoviscidose suggérant ainsi d'autres mécanismes (10).

L'expression de *CFTR* a été documentée dans le cerveau chez la souris (68) et dans l'aire antérieure de hypothalamus chez l'humain (69). Or, comme décrit précédemment, l'aire antérieure hypothalamique est probablement impliquée dans la régulation de la puberté puisque des neurones à kisspeptines y sont présents. L'étude de Weyler et al. suggère l'expression du

gène *CFTR* dans les neurones hypothalamiques GT1-7 chez le rat et chez l'homme. Chez les murins, l'inactivation de *CFTR* au niveau de ces neurones induit un défaut de relargage des vésicules contenant les neuropeptides de type GnRH alors que la synthèse de la molécule n'est pas altérée (70).

Un défaut d'action de *CFTR* au niveau hypothalamique pourrait donc également expliquer le retard pubertaire.

Malgré les hypothèses physiopathologiques énoncées ci-dessus, les mécanismes expliquant le retard pubertaire dans la mucoviscidose décrit dans la littérature sont encore partiellement incompris.

### **3.2- Caractéristiques gynécologiques et prescription d'une contraception chez les femmes atteintes par la mucoviscidose.**

Avec l'amélioration de l'espérance de vie les jeunes femmes atteintes par la mucoviscidose se retrouvent comme les autres jeunes femmes de leur âge face à des questions à propos de leur vie sexuelle et leur fertilité. Elles doivent prendre des décisions quant à leurs relations sexuelles, au contrôle de leur fertilité par une contraception, au moment souhaité pour avoir un enfant.

#### **3.2.1- Profil gynécologique**

Très peu d'études récentes se sont intéressées aux caractéristiques gynécologiques des femmes atteintes par la mucoviscidose. Il semblerait cependant que pour la majorité des femmes les cycles soient réguliers, avec des périodes d'irrégularités voire d'aménorrhée lors de dégradation du contrôle de la maladie et de l'état général. Cependant des études plus anciennes retrouvaient des troubles du cycle puisque Johannesson et al. rapportaient que 50% des femmes de leur étude avaient des cycles irréguliers (11). L'étude ancienne de Stead et al. (71) montrait un lien entre l'IMC, le pourcentage de masse grasse, et les paramètres respiratoires (VEMS et CV) chez ces femmes et la régularité de leurs cycles : plus l'état nutritionnel et la fonction respiratoire se dégradaient, plus les cycles étaient irréguliers et apparaissait une aménorrhée.

Par ailleurs, des particularités échographiques ont été décrites chez les femmes atteintes par la mucoviscidose :

- l'étude de Galli-Tsinopoulou (72) décrit un aspect d'ovaires polykystiques à l'échographie chez 50% des jeunes filles mucoviscidoses de sa cohorte (9/18), sans signe d'hyperandrogénie clinique ou biologique par rapport au groupe contrôle.
- Un risque augmenté de kystes ovariens, le plus souvent d'allure fonctionnelle (72,73) a été décrit : environ 40% des cohortes dans les deux études.

Cependant ces études sont menées sur de faibles effectifs.

Enfin, les femmes atteintes de mucoviscidose sont sujettes plus d'infections génitales mycotiques (candidoses) notamment, ce qui peut être expliqué par la consommation régulière d'antibiotiques ou par la présence d'un diabète (9).

### 3.2.2- Influences hormonales sur la maladie :

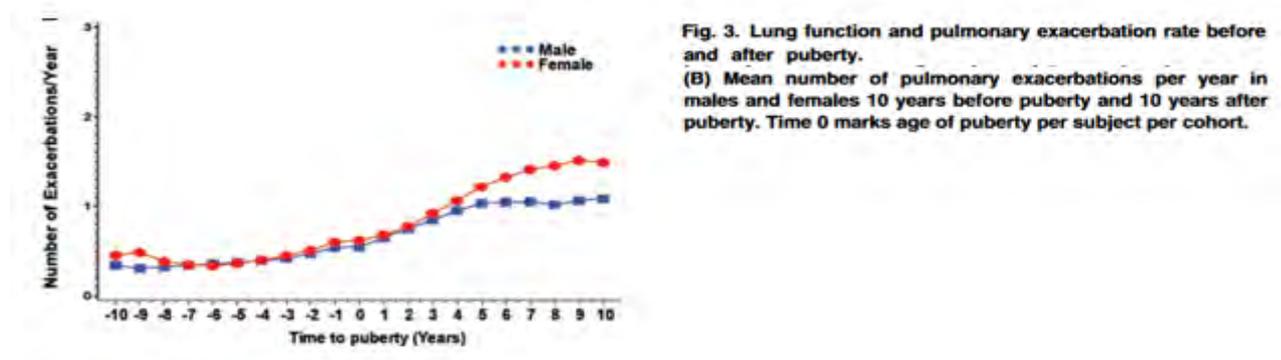
Dans l'expérience des cliniciens, il n'est pas rare que les femmes atteintes de mucoviscidose décrivent une aggravation des symptômes respiratoires pendant leurs règles. Par ailleurs, il est reconnu que le déclin de la fonction pulmonaire chez les femmes atteintes de mucoviscidose est plus rapide que chez les hommes du même âge, avec un taux d'exacerbations pulmonaires après la puberté plus élevé chez les filles relativement aux garçons. L'hypothèse d'une modulation de la fonction pulmonaire par les hormones stéroïdes a donc été posée.

Des études *in vitro* et chez l'animal ont démontré que les hormones sexuelles avaient un impact sur l'expression du mRNA de *CFTR*, sur le tonus des muscles respiratoires et la réactivité des voies aériennes, ainsi que sur la réponse immunitaire.

Johannesson et al ont confirmé des variations de la fonction pulmonaire en fonction du cycle menstruel avec un VEMS significativement plus élevé pendant la phase lutéale par rapport à la période d'ovulation ou folliculaire (74).

L'étude récente de Sutton et al. (15) met en avant une augmentation des exacerbations pulmonaires et de la prévalence de *P.Aeruginosa* chez les femmes mucoviscidosiques après la puberté comparativement aux garçons. Le VEMS n'est pas significativement différent entre les deux genres, mais le déclin est plus rapide en période post-pubertaire chez les filles.

Figure 9 – Taux d'exacerbations pulmonaires avant et après la puberté selon le genre.



Sur le plan physiopathologique, le travail de Chotirmall (75) démontre que les estrogènes sont promoteurs de la conversion de *P.Aeruginosa* du phénotype non-mucoïde en mucoïde *in vitro*, avec une corrélation *in vivo*, puisque les *P aeruginosa* mucoïdes sont plus souvent isolés en phase folliculaire chez les femmes CF (taux d'estrogènes plus élevés). Ainsi, il a mis en évidence une augmentation des exacerbations pulmonaires dans un contexte infectieux en phase folliculaire. L'action de la progestérone au niveau pulmonaire diminue les battements ciliaires des cellules de l'épithélium respiratoire d'environ 40%, ce qui contribue à une diminution de la clairance du mucus.

### **3.2.3- La contraception chez les femmes atteintes de mucoviscidose**

L'étude française récente de Rousset-Jablonski et al. intéressait une cohorte de 155 femmes adultes porteuses d'une mucoviscidose suivies à Lyon et interrogées par questionnaire en 2014 (76). Cette étude mettait en évidence un suivi gynécologique insuffisant et un taux d'utilisation de contraception de 64% chez les femmes atteintes de mucoviscidose, ce qui est similaire aux études internationales. Le détail du type de contraception était bien décrit et suivait les règles de prescription classiques. Dans cette population, le taux de femmes sexuellement actives sans désir de grossesse et n'utilisant pas de contraception était plus élevé que dans la population générale. Deux hypothèses peuvent étayer ce résultat : d'une part les femmes atteintes de mucoviscidose pensent avoir une fertilité réduite du fait d'un défaut d'information incomplète; d'autre part, les comportements à risque, et notamment sur le plan sexuel, sont plus fréquents chez les patients atteints de maladies chroniques telles que la mucoviscidose (77).

Même si les hypothèses physiopathologiques plaident en faveur d'une altération de la fertilité chez les patientes atteintes de mucoviscidose, celle-ci semble modeste et ces femmes sont capables de concevoir. Afin d'éviter des grossesses non planifiées, une information appropriée doit permettre d'introduire une contraception sûre et efficace chez ces patientes.

#### ***3.2.3.1- Efficacité de la contraception***

La seule étude de pharmacocinétique menée chez les femmes atteintes de mucoviscidose et utilisant une contraception estro-progestative était rassurante, mais l'effectif de l'étude était faible. La question de l'insuffisance pancréatique présente chez la majorité des patientes sur l'absorption hormonale est pertinente mais les résultats des études sont également rassurants (78). Les interactions médicamenteuses doivent faire l'objet d'une attention particulière. La littérature montre que finalement peu d'antibiotiques sont une contre-indication absolue à la contraception hormonale et la plupart des antibiotiques utilisés dans les exacerbations pulmonaires ne semblent pas avoir d'interaction négative avec les contraceptions hormonales (79).

Cependant, les nouvelles molécules telles que l'Ivacaftor/Lumacaftor pourraient avoir une interaction avec les contraception orales car ils comprennent des inducteurs enzymatiques (CYP3) (80).

#### ***3.2.3.2- Sûreté de la contraception :***

Les deux revues de la littérature sont en faveur d'une sécurité d'emploi de la contraception chez les femmes atteintes de mucoviscidose (78,80).

La mucoviscidose étant une maladie qui touche plusieurs organes, la prescription de la contraception doit être prudente et individualisée. Le diabète compliqué, les atteintes hépatiques, ou encore l'hypertension artérielle pulmonaire qui peuvent faire partie du spectre de la maladie restent des contre-indications à la prescription d'une contraception estro-progestative.

Chez les patientes transplantées, la prescription d'une contraception sera également adaptée au cas.

En dehors de contre-indications classiques, il n'existe pas de recommandations pour la prescription de contraception chez les patientes atteintes de mucoviscidose. A noter cependant que le risque thromboembolique est augmenté chez ces patients, lié aux cathéter veineux centraux, à une thrombophilie acquise secondaire à l'inflammation ou encore au déficit en protéines anticoagulantes dû à la carence en vitamine K ou aux altérations de la fonction hépatique (81). Cependant aucune étude n'évalue l'impact d'une contraception hormonale sur ce risque.

### ***3.2.3.3- Existe-t-il des bénéfices non contraceptifs ?***

Comme nous l'avons évoqué précédemment, les hormones sexuelles féminines auraient un effet sur la fonction pulmonaire.

L'étude prospective de Chotirmall et al. a montré que l'utilisation d'une contraception orale était significativement associée à une diminution des exacerbations pulmonaires. Par ailleurs, une étude rétrospective menée dans le registre irlandais entre 2006 et 2009, retrouvait une diminution significative des cures d'antibiotiques chez les patientes utilisatrices d'une contraception orale. Malheureusement le type de contraception orale utilisée n'était pas précisé. Ces études sont menées sur de faibles effectifs, ce qui ne permet pas de conclure formellement à un bénéfice réel non contraceptif de ces traitements.

## **3.3- Mucoviscidose, fertilité, et grossesse**

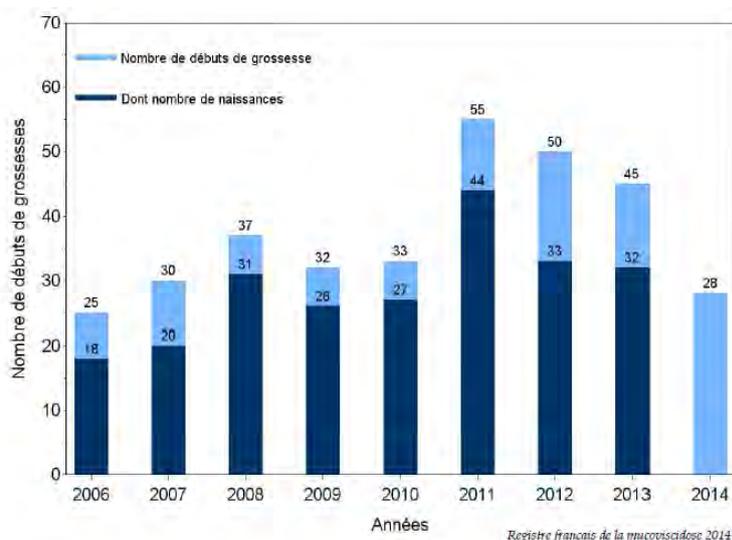
### **3.3.1- Focus sur la fertilité :**

#### ***3.3.1.1- Epidémiologie :***

Malgré de nombreuses causes d'infertilité décrites chez ces patientes, on sait que les femmes atteintes par la mucoviscidose sont capables de concevoir spontanément. La première grossesse chez une femme atteinte par la mucoviscidose a été décrite en 1960.

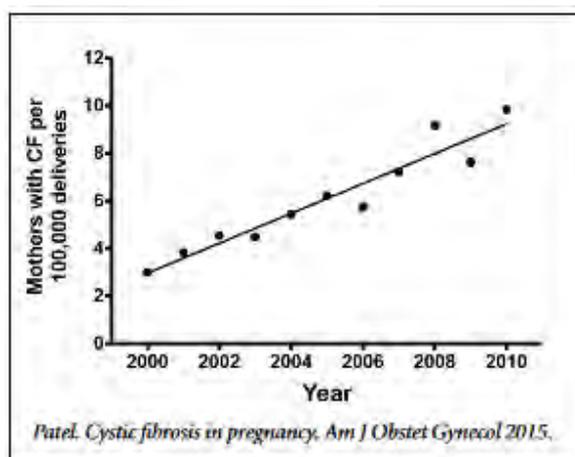
Cependant, contrairement aux hommes pour lesquels la stérilité d'origine obstructive est avérée puisque 97 à 98% d'entre-eux présentent une absence bilatérale des canaux déférents (29), la maladie affecte moins la fertilité féminine. Cette problématique reste également moins bien connue. En 1973, Kopito et al. (82) décrivaient une altération de 20% de la fertilité des femmes atteintes par la mucoviscidose par rapport à un groupe de femmes non atteintes. L'hypothèse physiopathologique principale était une modification de la glaire cervicale. Depuis, d'autres hypothèses physiopathologiques ont été émises, mais peu d'études évaluent la réalité de la fertilité chez ces femmes.

Figure 10 – Nombre de débuts de grossesses et de naissances, évolution depuis 2006.



Avec l'amélioration de la prise en charge de la maladie et donc l'augmentation de l'espérance de vie, une population de femmes adultes atteintes par la mucoviscidose a émergé, avec un désir de parentalité grandissant. Le registre national français recense 30 à 60 grossesses débutées par an, entre 2007 et 2014.

Figure 11 – Évolution du taux d'accouchements de femmes mucoviscidosiques aux USA entre 2000 et 2010.



Aux Etats-Unis, les données issues du registre national indiquent une augmentation linéaire du nombre d'accouchements chez les femmes atteinte par la mucoviscidose, entre 2000 et 2010, avec un nombre d'accouchement qui est passé de 2,99 pour 100000 accouchements en 2000 à 9,84 pour 100000 naissances en 2010 (83).

On peut noter que, dans la population française, l'augmentation du nombre de grossesses est bien moins franche, malgré l'augmentation croissante de la population adulte atteinte par la mucoviscidose.

Concernant la prise en charge en assistance médicale à la procréation (AMP), certaines études internationales décrivent les taux grossesses obtenues par AMP : ces taux sont très variables puisque compris entre 5,4 et 51,5% (84–90). Cependant, aucune étude ne décrit le délai nécessaire à la conception, ou le nombre de femmes atteintes par la mucoviscidose ayant eu recours à l'AMP, avec succès ou échec.

### ***3.3.1.2- Hypothèses physiopathologiques sur l'impact de la maladie sur la fertilité :***

En l'absence de données sur de gros effectifs en population humaine, l'équipe de Hodge (91) a décrit une diminution significative de la fertilité chez les souris mutées pour *CFTR* versus un groupe contrôle de souris non-mutées.

La maladie chronique avec l'inflammation chronique et l'état nutritionnel qui peut être insuffisant est une des hypothèses expliquant ces résultats.

Par ailleurs, on suspecte des anomalies au niveau des sécrétions au niveau de l'appareil génital, car il a été montré que *CFTR* était exprimé au niveau des organes génitaux (col de l'utérus, endomètre, trompes, ovaires) (92). La plus connue est l'anomalie du mucus cervical décrite dès 1973 par Kopito et al. (82). Il semblerait qu'il puisse y avoir également des anomalies des sécrétions au niveau utérin et des trompes à l'origine de défaut de fécondation (93,94). Au niveau ovarien, les études *in vitro* et chez les souris suggèrent que l'intégrité du gène *CFTR* est importante dans le déroulement de la folliculogénèse normale : *CFTR* est exprimé au niveau des cellules de la granulosa et participe à la régulation de leur prolifération et à la régulation de l'expression de l'aromatase (95,96). Par ailleurs, une diminution de l'expression de la protéine *CFTR* dans les cellules de la granulosa était observée chez les femmes (et modèles souris) avec un syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) (96), ce qui pourrait constituer un élément à approfondir pour expliquer certaines similitudes gynécologiques chez les femmes avec une mucoviscidose et les femmes avec un SOPK.

### ***3.3.1.3- Que savent les patientes à propos de leur fertilité ?***

Certaines études se sont intéressées au degré d'information des jeunes femmes atteintes par la mucoviscidose par rapport à leur fertilité.

L'étude de Korzeniewska et Al (77), menée en 2009 en Pologne chez 120 jeunes filles atteintes par la mucoviscidose âgées de plus de 16ans, donne les résultats suivants : 66% des femmes pensent avoir une fertilité normale, 33% une fertilité réduite, 2% être infertile.

Les parents des enfants de sexe féminin atteints de mucoviscidose rapportaient une faible information quant aux possibilités de fertilité et grossesse chez leurs filles puisque seulement 23% des parents avait des notions sur ce sujet (77).

Les sources d'informations relatives à la vie sexuelle et reproductive identifiées par les patientes étaient les suivantes (97): 21% avaient été informées par des gynécologues, 25% par leurs parents, et seulement 17% avaient reçu l'information de leur équipe de prise en charge de la mucoviscidose. Une étude écossaise observe que la plupart des jeunes femmes n'ont jamais discuté sexualité, fertilité ou grossesse avec leur équipe de mucoviscidose (98). Pourtant plus de la moitié des femmes atteintes de mucoviscidose souhaitent avoir un enfant dans le futur (9).

Les jeunes filles dataient l'information vers l'âge de 17ans et identifiaient l'âge idéal pour recevoir cette information à 13.5ans (77).

### 3.3.2- Les grossesses chez les femmes atteintes par la mucoviscidose :

#### 3.3.2.1- Déroulement des grossesses, complications obstétricales, et résultats néonataux :

La grossesse chez les femmes atteintes par la mucoviscidose doit impérativement être planifiée par une équipe multidisciplinaire. En effet, la fonction respiratoire et l'état nutritionnel notamment doivent être optimaux et stabilisés, un éventuel diabète équilibré, les fonctions rénales et hépatiques évaluées, et les médicaments tératogènes remplacés avant de débiter la grossesse. Si la grossesse est planifiée et que les recommandations et contre-indications sont respectées, les résultats sont plutôt rassurants. On note cependant un taux de prématurité augmenté dans cette population. Le tableau ci-dessous rapporte les résultats obstétricaux de grossesses obtenues chez des femmes avec une mucoviscidose.

Tableau 5 – Études traitant des résultats des grossesses des femmes atteintes de mucoviscidose ; d'après Thorpe-Besson (88) et Girault (90).

Référence	Date	Grossesses (n)	Naissances vivantes (%)	Taux de préma. (%)	Age gesta. Moyen (SA)	AVB avec EI (%)	césar. (%)	Poids moy. naissance (Kg)	IP (%)	Diabète (NGD+DG) %
Edenborough	1977-1996	72	70	46	36,9	40,6	31	2,9	89	18,2 (14+4,2)
Goss	1985-1997	680	74	-	-	-	-	-	-	-
Gilljam	1963-1998	92	80	8	40	-	-	3,2	52	13,5 (4+9,5)
Odegaard	1977-1998	33	-	24	37,7	8,6	24	-	91	18,2(6,1+12,1)
Barak	1997-2004	11	100	27,3	-	-	27,3	-	81,8	27,3 (18,2+9,1)
Gillet	1980-1999	75	85	18	-	-	22,4	2,7	68,3	-
Cheng	1989-2004	43	84	43,7	37	-	18,7	3,09	93,7	62,4 (31,2+31,2)
Lau	1995-2009	20	95	26,3	37	-	-	2,78	94,4	55,5 (22,2+33,3)
Thorpe-Besson	1998-2011	48	96	46	35,9	-	50	3	52,1	35,4
Burden	2003-2011	15	93	14,3	38	100	0	3	-	57 (28,5+28,5)
Patel	2008-2010	1119	-	18,7	-	8,9	31,4	-	-	26,3 (13,1+13,2)
Girault	2000-2013	33	-	15,1	38,1	27	21	3	79,3	48,5 (30,3+18,2)

Préma.(prématurité), gesta. (gestationnel), AVB avec EI (accouchement voie basse avec extraction instrumentale), moy.(moyen), IP (insuffisance pancréatique), DNG( non gestationnel) DG (diabète gestationnel).

Les résultats néonataux sont également bons avec une majorité de bébés qui vont bien (90).

#### 3.3.2.2- Impact de la grossesse sur l'évolution de la maladie

La grossesse n'est pas un facteur de surmortalité chez les femmes atteintes de mucoviscidose et plusieurs études sont rassurantes quant aux effets de la grossesse sur l'évolution de la maladie (79,88,89).

### 3.3.3- Education et sexualité :

En 1995, Sawyer et al. (9) ne trouvaient pas de différences entre les jeunes femmes australiennes atteintes de mucoviscidose et les groupes contrôle en termes d'âge des premières relations sexuelles, de proportion de femmes ayant une vie sexuelle active, et de statut marital. L'étude de Korzeniewska en 2009 en Pologne corroborait ces résultats (77).

Les infections sexuellement transmissibles sont un point essentiel à aborder, puisque les patients atteints de mucoviscidose sont susceptibles d'être un jour éligible à des transplantations d'organes, pulmonaires notamment. Or les infections chroniques à HBV, HCV, ou HIV peuvent être des contre-indications à la transplantation. Les papillomavirus et herpès virus peuvent également avoir des conséquences chez les patients immunodéprimés.

Il a été mis en évidence que les adolescents atteints de maladie chronique avaient plus de conduites à risque, et notamment sexuelles (101). Il faut donc être vigilant à une bonne information et éducation sexuelle chez ces jeunes.

L'équipe de Frayman et Sawyer a proposé un modèle de plan d'éducation à propos de la sexualité et reproduction pour les adolescents atteints par la mucoviscidose (102).

La mucoviscidose est une maladie chronique grave au pronostic historiquement très défavorable. Depuis ces 2 dernières décennies, le dépistage néonatal et la prise en charge pluridisciplinaire précoce et adaptée de la maladie ont permis une nette amélioration de l'espérance de vie puisqu'elle est estimée à plus de 40 ans dans la plupart des pays occidentaux (4). Dans ce contexte de population adulte grandissante, l'étude de la puberté chez ces patients apparaît comme essentielle afin de pouvoir accompagner et informer au mieux les futurs adolescents.

Pourtant, les études concernant l'âge à la ménarche chez les femmes atteintes par la mucoviscidose sont peu nombreuses, anciennes, et menées sur de faibles effectifs (5-11,13). En outre, sur l'ensemble des registres de suivi des patients atteints par la mucoviscidose, aucune donnée concernant la puberté des filles ou des garçons n'a fait l'objet d'un recueil.

Nous avons donc réalisée une étude concernant le déroulement de la puberté chez les filles suivies pour mucoviscidose. L'évaluation pubertaire des filles et des garçons nécessite des connaissances de l'évaluation des stades pubertaires de Tanner mais cette expertise n'est pas disponible dans tous les CRCM. L'âge des règles des filles est une donnée facilement repérable et c'est la raison pour laquelle nous avons conçu cette étude uniquement chez les filles, avec pour objectif principal, la description de l'âge à la ménarche chez les filles suivies pour mucoviscidose.

## **4- MATERIELS ET METHODES :**

### **4.1- Schéma de l'étude :**

Nous avons réalisé une étude descriptive transversale, multicentrique, intitulée EPIMUCO. Elle a été conduite chez des jeunes filles atteintes par la mucoviscidose, suivies dans sept centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose (CRCM) français, de mars 2013 à décembre 2015. Le promoteur est le centre hospitalo-universitaire (CHU) des enfants de Toulouse, l'investigateur principal le Dr Catherine PIENKOWSKI. Ce projet d'étude a reçu un financement de la part de l'association Vaincre la mucoviscidose.

Les centres participants étaient : le CHU de Toulouse, le CHU de Bordeaux, le CHU de Dijon, le CHU de Nancy, le CHU de Besançon, le CHU de Reims, et le CHU de Strasbourg.

L'objectif principal de l'étude était de déterminer l'âge des premières règles chez les jeunes filles atteintes par la mucoviscidose en France.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer les caractéristiques pubertaires et gynécologiques, et de recueillir les données anthropométriques de cette population.

Une déclaration à la CNIL (commission nationale de l'information et des libertés) a été obtenue en date du 02/07/2012 (numéro dossier 1598780 v 0), et l'autorisation de l'AFSSAPS le 17/01/2013. Le CCP (comité de protection des personnes) a donné un avis favorable le 07/02/2013. La première patiente a été incluse le 14 Mars 2013.

### **4.2- Population :**

Les critères d'inclusion dans l'étude étaient :

- Patiente de sexe féminin, atteinte de mucoviscidose, âgée de 8 ans révolus, réglée ou non,
- Suivi régulier au Centre de Référence et de Compétence de la Mucoviscidose,
- Affiliée à un régime de sécurité sociale,
- L'acceptation la participation à l'étude avec un consentement éclairé écrit et signé (de la patiente ou de son représentant légal).

Les critères d'exclusion étaient :

- Refus de consentement de la patiente ou de son représentant légal (si patiente mineure),
- Patiente majeure en incapacité juridique ou patiente mineure dont le représentant légal est en incapacité juridique

### **4.3- Déroulement de l'étude :**

Les patientes bénéficiaient préalablement d'une pré-inclusion lors d'une visite de suivi dans leur CRCM. L'étude comprenait une visite qui se déroulait en plusieurs étapes :

- Inclusion de la patiente avec signature du consentement,
- Un interrogatoire détaillant : les antécédents familiaux et personnels, les mensurations de naissance, l'âge au diagnostic de la mucoviscidose et le génotype, les traitements en particulier inducteur ou freinateur de la puberté, les complications et co-morbidités, le mode de vie (scolarité/profession, activité physique, tabagisme, alcool), la vaccination anti-HPV (human papillomavirus), la taille des parents, la ménarche maternelle, et enfin l'âge lors des premières règles et le déroulement détaillé des règles avec à l'aide du calendrier des règles sur les 6 derniers mois, le score de Higham (103), et la contraception éventuelle.  
L'âge déclaré lors des premières règles correspondait à l'année au cours de laquelle les règles étaient apparues (par exemple, pour des règles déclarées à 14ans, cela signifiait que les règles étaient arrivées dans l'année des 14ans) ;
- Un examen clinique comprenant : la mesure de la taille et du poids, le tour de taille à l'ombilic, le stade pubertaire, et le score de Ferriman et Gallwey
- Prescription d'examen complémentaires:
  - o Une échographie pelvienne en complément de l'échographie abdominale de surveillance,
  - o Un bilan biologique sanguin : bilan lipidique (Cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides), glycémique (glycémie à jeun et insulinémie), phosphocalcique (Calcémie, phosphorémie, PTH, vitamine D), LH, FSH, IGF1, œstradiol ; et urinaire (calciurie, créatininurie et phosphaturie sur miction) ;
  - o La fonction respiratoire était évaluée par le Volume Expiré Maximal en une Seconde en valeur brute et en pourcentage de la valeur théorique ;
  - o Un âge osseux pour les filles en période pubertaire : radiographie de la main et du poignet gauche ; évaluation selon l'atlas de Greulich and Pyle.

Dans un second temps, des données dans l'année qui précédait les règles pour les patientes réglées ont été récupérées dans les dossiers des patientes : la taille le poids et l'IMC dans la consultation la plus proche de l'âge de la ménarche, la prise d'extraits pancréatiques, la nécessité d'une nutrition entérale, la présence d'un diabète ou la nécessité d'une corticothérapie de plus de 30jours, pendant l'année précédant les règles. Concernant l'état respiratoire, les VEMS étaient récupérés sur une durée totale de 3 ans autour des règles, et les prélèvements à pyocyanique dans l'année qui précédait les règles, et dans l'année des règles.

Concernant l'évaluation des paramètres respiratoires :

- Le VEMS moyen l'année des règles était recueilli en valeur brute et en % de la valeur théorique pour l'âge.

- La dégradation du VEMS était estimée sur 3ans : l'année qui précède les règles, l'année des règles, et l'année suivant les règles. On réalisait la moyenne sur les valeurs d'un an.
- La colonisation chronique par pyocyanique était affirmée si 50% des prélèvements bactériologiques respiratoires étaient positifs sur au moins 3 prélèvements sur 2ans (l'année avant les règles et l'année des règles).

Concernant l'évaluation des paramètres anthropométriques :

- Les Z-scores de la taille et du poids ont été calculés par rapport à la population de référence française (Sempé M., 1997, *Auxologie – Méthode et séquences*, Méditations, Lyon, 205 p).
- Les Z-scores de l'indice de corpulence ont été calculés par rapport à la population de référence française (Rolland-Cachera MF *et al.* A. Body Mass Index variations: centiles from birth to 87 years. Eur J Clin Nutr 1991 ;45 :13-21).

#### **4.4- Analyse statistique :**

##### **4.4.1- Âge à la ménarche :**

La méthode de Kaplan-Meier a été utilisée pour estimer la médiane et la distribution de l'âge à la ménarche afin de tenir compte des données censurées correspondant aux filles non encore réglées au moment de la passation de la visite.

L'âge moyen de la ménarche et son écart-type (ET) ont été estimés chez les filles âgées de 15 ans et plus au moment de l'inclusion (cohorte 2) afin d'éviter le biais de données censurées correspondant aux filles non encore réglées au moment de l'inclusion.

Le lien entre l'âge des règles et les différents paramètres a été réalisé :

- Avec les résultats du recueil supplémentaire de données qui correspondent aux paramètres présents à l'âge de la ménarche.
- Dans la population des filles âgées de 15 ans et plus au moment de l'inclusion, dans 2 groupes constitués sur l'âge à la ménarche : « puberté normale » et « puberté retardée ».

Nous nous sommes basés sur l'âge à la ménarche dans la population française établis par l'Health Behaviour in School-aged Children Study (HBSC) (60), pour définir les 2 groupes.

*Tableau 6 – Rappel des résultats de l'étude HBSC sur l'âge à la ménarche en France.*

Distribution de l'âge à la ménarche (en années) par classe d'âge, Health Behaviour in School-aged Children France 2005/2006.									
Classe d'âge (années)	n	Percentiles							
		Filles non réglées n (%)	5 <sup>e</sup>	10 <sup>e</sup>	25 <sup>e</sup>	50 <sup>e</sup>	75 <sup>e</sup>	90 <sup>e</sup>	95 <sup>e</sup>
13	1251	273 (21,8)	11,0	11,3	12,0	12,7	13,5	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>
15	1072	13 (1,2)	10,9	11,1	12,0	13,0	13,8	14,4	14,8
13-15	2323	286 (12,3)	11,0	11,2	12,0	12,8	13,6	- <sup>a</sup>	- <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Percentiles non estimés, moins de 90 % des filles de la classe d'âge 13 ans étant réglées au moment de l'étude.

- Le groupe « puberté retardée » était défini par un âge à la ménarche > au 90<sup>e</sup> percentile dans la population générale, soit 14,4ans. Notre étude étant basée sur un âge déclaratif, nous avons arrondi l'âge de la ménarche au supérieur. Le groupe puberté retardée correspondait donc aux filles qui avaient des règles à un âge  $\geq$  à 15ans, ou une absence de règles  $\geq$  15ans.
- Le groupe « puberté normale » était défini par l'âge à la ménarche entre le 10<sup>e</sup> et 90<sup>e</sup> percentile dans la population générale soit 11,2 ans et 14,4 ans. Nous avons également arrondi au supérieur, donc notre groupe prenait en compte les filles réglées entre  $\geq$  12ans et < 15ans.
- Nous avons donc exclu les patientes qui avaient été réglées à un âge < 10<sup>e</sup> percentile de l'étude HBSC, soit 11,2ans, que l'on a arrondi au supérieur <12 ans.

#### **4.4.2- Caractéristiques gynécologiques**

Pour l'analyse des caractéristiques gynécologiques, l'analyse a été réalisée chez toutes les filles réglées.

Les caractéristiques des cycles étaient évaluées chez les filles qui n'avaient pas de contraception. Le lien avec les paramètres liés à la maladie correspondait aux données au moment de la passation du questionnaire.

L'âge médian au premier rapport sexuel était évalué par la méthode de Kaplan Meier afin de tenir compte des données censurées, l'âge moyen était évalué chez les plus de 19ans.

#### **4.4.3- Statistiques :**

Les données ont été recueillies sur un fichier Excel. Les statistiques ont été réalisées avec SAS, version 9.4.

Les données ont été exprimées sous forme de moyenne  $\pm$  écart type, ou de médiane [minimum-maximum]. En fonction de la distribution des variables continues, un test non paramétrique de Wilcoxon a été utilisé lorsque le t test ne pouvait pas l'être.

Les associations entre variables catégorielles ont été testées avec un test de Fisher lorsque les conditions d'utilisation du  $\chi^2$  n'étaient pas réunies.

Les corrélations ont été faites avec le coefficient de Pearson.

Pour toutes ces analyses, une valeur de p inférieure à 0,05 était considérée comme significative.

## 5- RESULTATS :

### 5.1- Description de la population :

Au total, 171 patientes ont été incluses.

La répartition de l'inclusion par centre était la suivante :

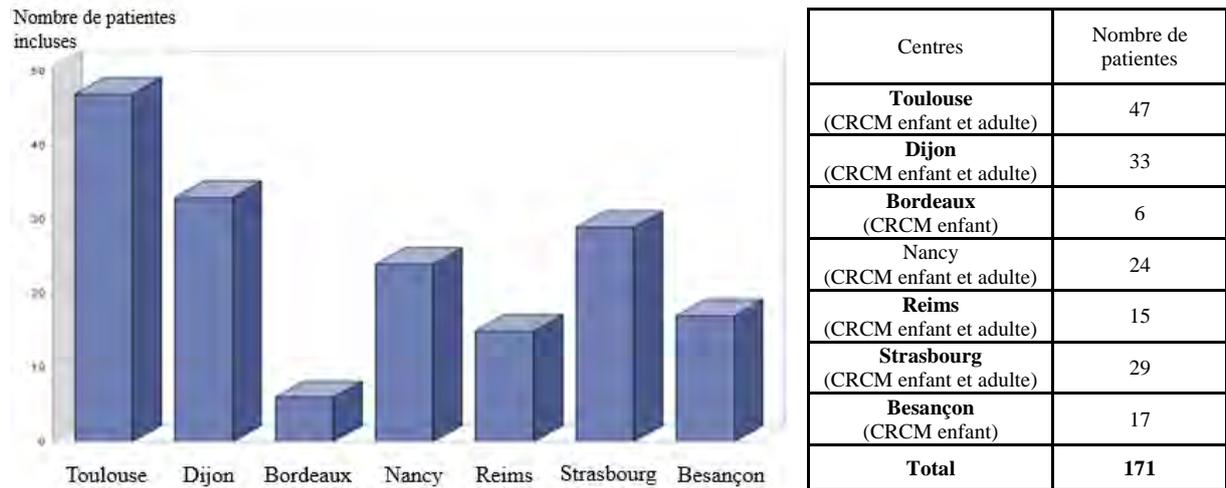


Figure 12 – Répartition des patientes incluses selon les centres

L'âge médian de la population était de 15,1 ans [8,1-47,6ans], et l'âge moyen de 16,6ans (+/- 6,8ans).

La répartition selon les âges était la suivante, avec 116 filles âgées de moins de 18ans (soit 68%) et 55 filles âgées de 18ans et plus (soit 32%).

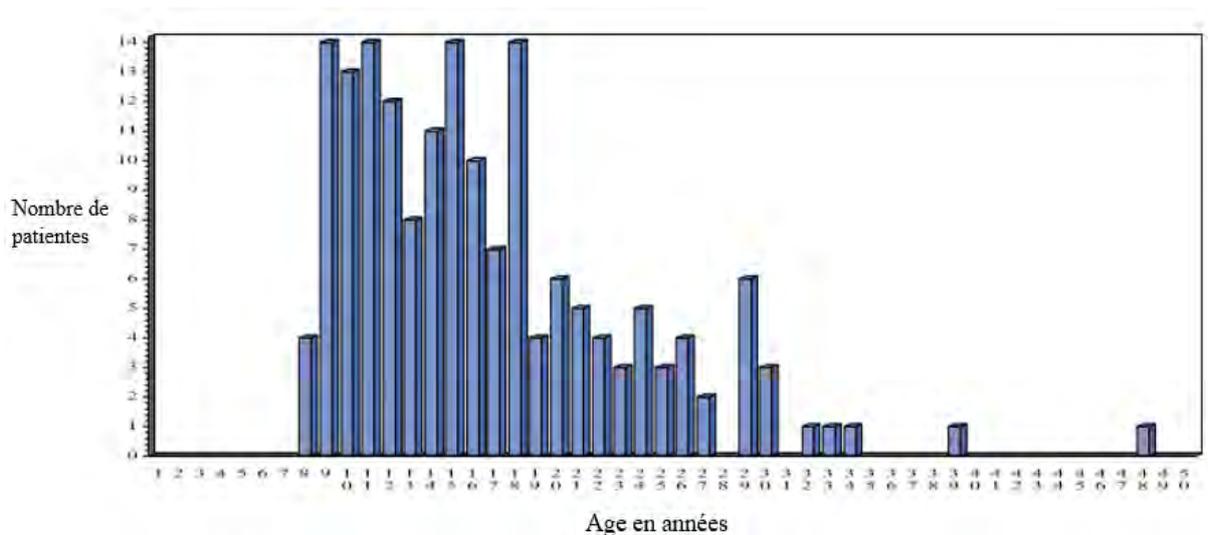


Figure 13 – Répartition des patientes incluses selon leur âge

### 5.1.1- Caractéristiques de la maladie :

Les caractéristiques de la maladie dans notre population, au moment de l'interrogatoire, étaient :

Tableau 7 – Caractéristiques de notre population au moment de l'interrogatoire

	n	%
<b>Age au diagnostic :</b>		
Dépistage	47	28.2
Entre 0-1 ans	63	37.7
Entre 1-5 ans	33	19.7
Entre 6-15 ans	17	10.2
Entre 16-20 ans	4	2.4
Supérieur à 20 ans	3	1.8
DM	4	
<b>Génotype :</b>		
DF508 homozygotes	67	39.6
DF508 hétérozygotes	75	44.4
Autres	24	14.2
DM	3	1.8
<b>Insuffisance pancréatique :</b>	146	85.4
<b>Diabète</b>	28	16.3
Insuliné*	21	12.3
Non insuliné	7	4.1
<b>Corticothérapie orale &gt; 30jours /an</b>	35	23.8
<b>Nutrition entérale</b> (en cours ou antécédent)	23	13.5
<b>Transplantation**</b>	3	1.8
	En Litre	En %
<b>VEMS</b> moyen	1,98 +/- 0,36	83.3 +/- 39,6

\* Age moyen au début de l'insulinothérapie : 18.6 ans +/-6.7

\*\* 2 greffées bi-pulmonaire ; 1 greffée hépatique

### 5.1.2- Données anthropométriques de la population :

L'âge moyen de notre population était de 16,6ans (+/- 6,8ans) et l'âge médian de 15,1 ans [8,1-47,6ans].

12,4 % des patientes avaient un antécédent de retard de croissance intra-utérin (RCIU).

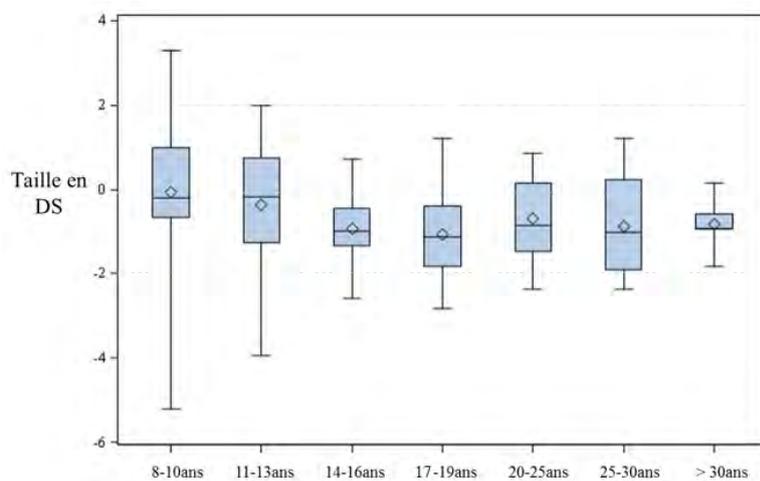
La taille moyenne était de 149cm (+/- 12cm) et la taille médiane à 153cm (109-170cm), avec une moyenne en déviations standards (DS) à -0,6DS (ET 1,2), et une médiane à -0,6DS [-5,2 ; 3,3].

Le poids moyen était de 42,9kg (+/- 12,2Kg), et la médiane à 44kg (17,5-82kg).

L'IMC : - chez les moins de 20ans, la moyenne était à -0,11 DS (ET 1,0);

- chez les 20ans et plus, la moyenne en valeur chiffrée était à 21,2 (ET 2,8).

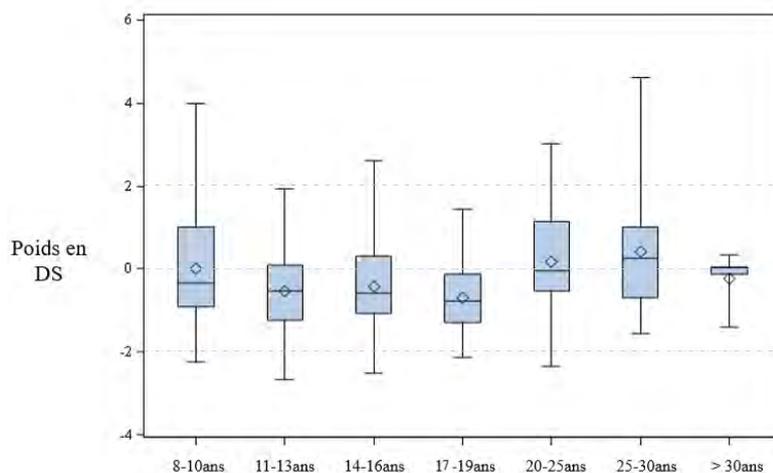
Figure 14 – Score de déviations standards de la taille, par tranches d'âge.



La taille cible moyenne de ces patientes était à 0,03 DS (ET 0,88) et la taille cible médiane à 0,05DS [-2,27 ; 1,75].

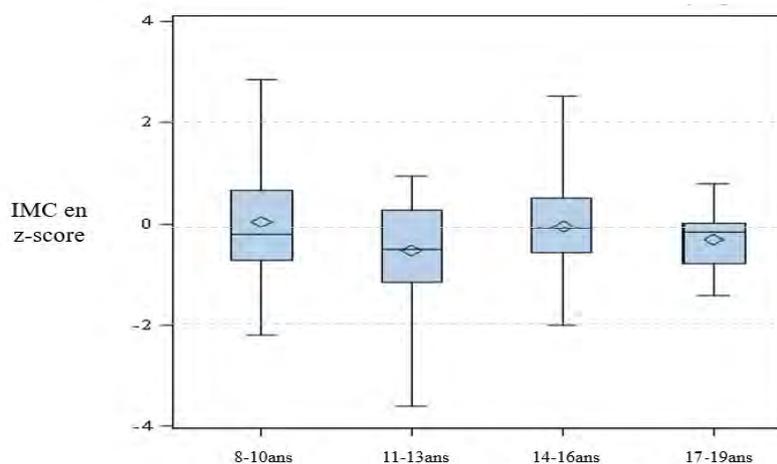
A noter, que 7 patientes avaient bénéficié d'un traitement par hormone de croissance, soit 4,1 %.

Figure 15 – Score de déviations standards du poids, par tranches d'âge.



Le poids moyen en DS était à - 0,22 DS (ET 1,2) et la médiane à -0,4 DS [-2,7 ; 4,6].

Figure 16 – Z-score de l'IMC, par tranches d'âge chez les moins de 20ans.



L'IMC, en z-score chez les 19ans et moins, était en moyenne à -0,11 (ET 1,0); et chez les plus de 19ans, en valeur chiffrée à 21,2 (ET 2,8).

Concernant le statut nutritionnel, on retrouvait 4,1% de patientes maigres (z-score  $\leq -2$  pour les moins de 20ans ; IMC  $\leq 18$  pour les plus de 20ans).

Il est intéressant de relever que certaines patientes (4,1%) étaient obèses ou en surpoids (z-score  $\geq +2$  pour les moins de 20ans ; IMC  $\geq 25$  pour les plus de 20ans)

Tableau 8: Statut nutritionnel des patientes atteintes par la mucoviscidose : proportion de maigre, surpoids-obésité.

	Patientes $\leq 19$ ans n=131	Patientes $> 20$ ans n=40	Total n=171
Maigre n (%)	5 (3,8%)	2 (5%)	<b>7 (4,1%)</b>
IMC en z-score ou valeur brute	- 2,4	16,91	
Etat nutritionnel normal n (%)	121 (92,4%)	36 (90%)	<b>157 (91,8%)</b>
IMC en z-score ou valeur brute	- 0,2	21,15	
Surpoids ou obésité n (%)	5 (3,8%)	2 (5%)	<b>7 (4,1%)</b>
IMC en z-score ou valeur brute	+ 2,5	25,96	

### 5.1.3- Mode de vie et éducation :

La consommation de toxiques était très faible puisque seulement 2 patientes sur 171 étaient tabagiques ; et 1 avait un antécédent d'alcoolisme chronique actuellement sevré.

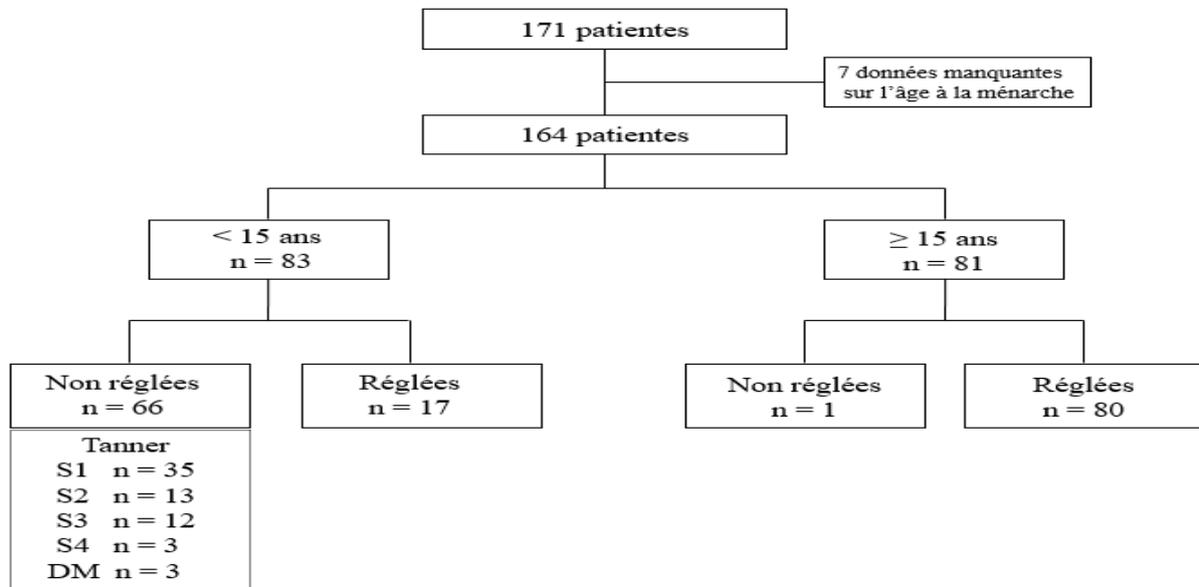
L'activité physique était importante avec 89 % des patientes qui avaient une activité sportive régulière : 4heures par semaine en moyenne pour les filles scolarisées (2 heures en milieu scolaire et 2heures d'activités hors-scolaires), 2heures par semaine en moyenne pour les adultes.

Sur le plan de la scolarisation : les enfants en âge d'être scolarisés l'étaient tous. Pour les plus de 20ans, 79% avaient au moins atteint le niveau baccalauréat.

## 5.2- Puberté :

171 patientes ont été incluses dans l'étude. 7 patientes ont été exclues car l'âge à la ménarche manquait. Parmi les 164 patientes restantes, 97 étaient réglées.

Figure 17 – Diagramme de flux de la population de l'étude



### 5.2.1- Age moyen et âge médian à la ménarche :

L'âge moyen à la ménarche, estimé chez les 80 filles de 15 ans et plus atteintes par la mucoviscidose était de 13,5 ans (ET 1,7 ans).

L'âge médian à la ménarche, estimé par la méthode de Kaplan-Meier pour les 164 filles, était de 13 ans [11-21ans] chez les filles atteintes par la mucoviscidose. La distribution de l'âge à la ménarche selon les classes d'âge est détaillée dans le tableau ci-dessous

Tableau 9 – Distribution de l'âge à la ménarche (en années) chez les filles atteintes par la mucoviscidose

Population	n	Filles non réglées n (%)	Percentiles						
			5è	10è	25è	50è	75è	90è	95è
Population totale	164	67 (40,9)	-*	-*	12	13	14	-*	-*
≥ 15 ans	81	1 (1,3)	12	12	12	13	14	15	16,8

\*- Percentiles non estimées car moins de 90% des filles de la population étaient réglées au moment de l'étude

La comparaison par rapport à la population générale française peut être réalisée sur les résultats de l'étude HBSC relative à l'âge à la ménarche dans la population française (60) :

*Tableau 10 – Distribution de l'âge à la ménarche (en années) par classes d'âge, Health Behaviour in School-aged Children, France 2005-2006*

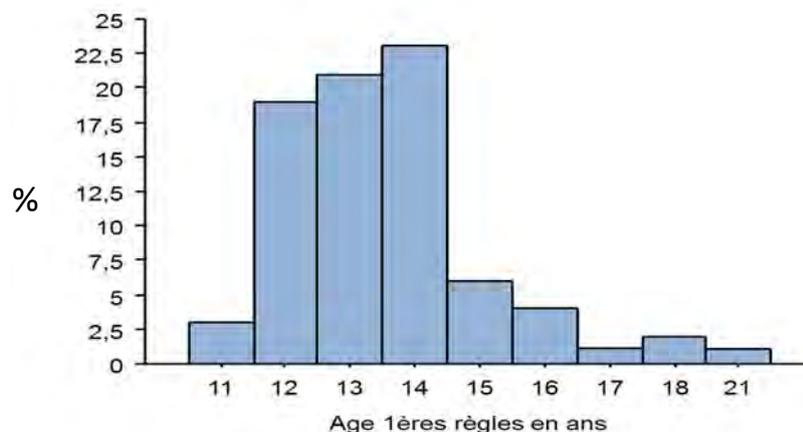
Classe d'âge	n	Filles non réglées n (%)	Percentiles						
			5è	10è	25è	50è	75è	90è	95è
13	1251	272 (21,8)	11.0	11,3	12.0	12,7	13,5	-*	-*
15	1072	13 (1,2)	10,9	11,1	12.0	13.0	13,8	14,4	14,8
13-15	2323	286 (12,3)	11.0	11,2	12.0	12,8	13,6	-*	-*

\*- Percentiles non estimées car moins de 90% de la classe d'âge des 13 ans étaient réglées lors de l'étude

L'âge à la ménarche aux 25è, 50è et 75è percentiles est similaire entre les deux populations. L'âge médian est donc identique, estimé à 13 ans. En outre, les 10è et 90è percentiles sont proches.

On observe cependant une répartition différente au 95è percentile puisque qu'il correspond à 16,8 ans dans notre population versus 14,8 ans dans la population générale.

*Figure 18 – Diagramme de répartition de l'âge à la ménarche chez les filles atteintes de mucoviscidose*



### 5.2.2- Pubertés retardées :

La définition d'une puberté retardée communément admise est l'absence de règle à un âge supérieur ou égal à 15 ans, ce qui est confirmé par l'étude HBSC puisque le 95è percentile est à 14,8 ans.

Dans la population des 81 filles de plus de 15 ans à l'inclusion, 13 étaient réglées à un âge supérieur ou égal à 15ans et une n'était pas encore réglée alors qu'elle avait plus de 15ans. A noter que parmi ces patientes, deux d'entre elles avaient bénéficié d'un traitement hormonal dans le cadre d'une aménorrhée primaire, pour déclencher les règles, à 18 et 21 ans. Pour une

des patientes, un antécédent familial de puberté retardée était rapporté chez son frère. Les autres n'avaient pas d'antécédents familiaux de pathologie pubertaire.

On peut donc considérer que 14 filles sur 81 avaient une puberté retardée, soit 17,3 % versus 5% des filles de la population générale (cf étude HBSC),  $p < 0,001$ . Il existe donc une proportion significativement plus élevée de filles atteintes par la mucoviscidose qui ont une puberté retardée par comparaison avec la population générale française.

### **5.2.3- Pubertés précoces et avancées :**

Dans notre population d'étude, une patiente était en cours de traitement pour puberté avancée ; une autre avait un stade de Tanner S2 à 9 ans et demi. Parmi les patientes réglées, aucune n'avait présenté de puberté précoce ou avancée puisque l'âge minimal à la ménarche rapporté était de 11ans.

On remarque que les 5<sup>e</sup> et 10<sup>e</sup> percentiles dans notre population sont à 12ans, alors qu'ils sont plutôt de 10,9-11ans et 11,1-11,2ans dans la population générale.

#### **Description du cas clinique de la patiente traitée pour puberté précoce :**

Lisa D., née à 39SA avec un poids de naissance à 2630g pour une taille de 46 cm, est diagnostiquée mucoviscidose à la naissance, dans le cadre du dépistage systématisé. Elle est porteuse de la mutation DF508 à l'état homozygote.

Elle consulte à l'âge de 8 ans et 8 mois pour un développement récent des seins, depuis 2-3 mois. Il n'existe pas d'antécédent familial de puberté précoce. Elle n'a pas d'antécédents particuliers hormis une insuffisance pancréatique et un RGO dans le cadre de la maladie. Elle traitée par Créon®, Ursolvan®, Pulmozyme®, Forlax®, Mucomys®t, Ogastoro®, Selenium®, Zythromax®, Dermorelle®. Elle a alors un VEMS à 114% de la valeur théorique pour l'âge. L'examen clinique retrouve un stade pubertaire selon la classification de Tanner S2 P1 A1. Elle mesure 126,5cm (0,8DS) et pèse 25kg (-0,3DS), soit un IMC à 15,9 kg/m<sup>2</sup> (z-score à 0,1). La croissance est régulière sans accélération de la vitesse de croissance. Sa taille cible est de 156cm soit -1,2DS.

Les examens complémentaires retrouvent :

- Radiologiques :
- Echographie pelvienne : un utérus mesuré à 40mm de long, et des ovaires de 3,0 et 2,0 cm<sup>3</sup>.  
L'âge osseux est de 9ans. Il n'existe donc pas d'avance de la maturation osseuse
- Biologiques :  
Sur le plan gonadotrope : le test au LH-RH est positif avec une LH de base inférieure au seuil et un pic de LH à 5,1mUI/mL ; une FSH de base à 7 mUI/mL et un pic de FSH à 27,5 mUI/mL.  
Sur le plan somatotrope, l'IGF-1 est dosé à 230 ng/mL.

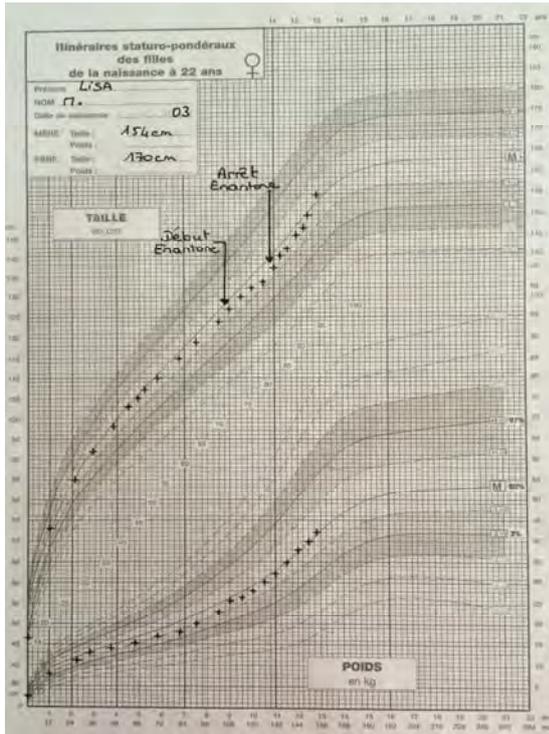


Figure 19 – Courbe de croissance staturale et pondérale de Lisa

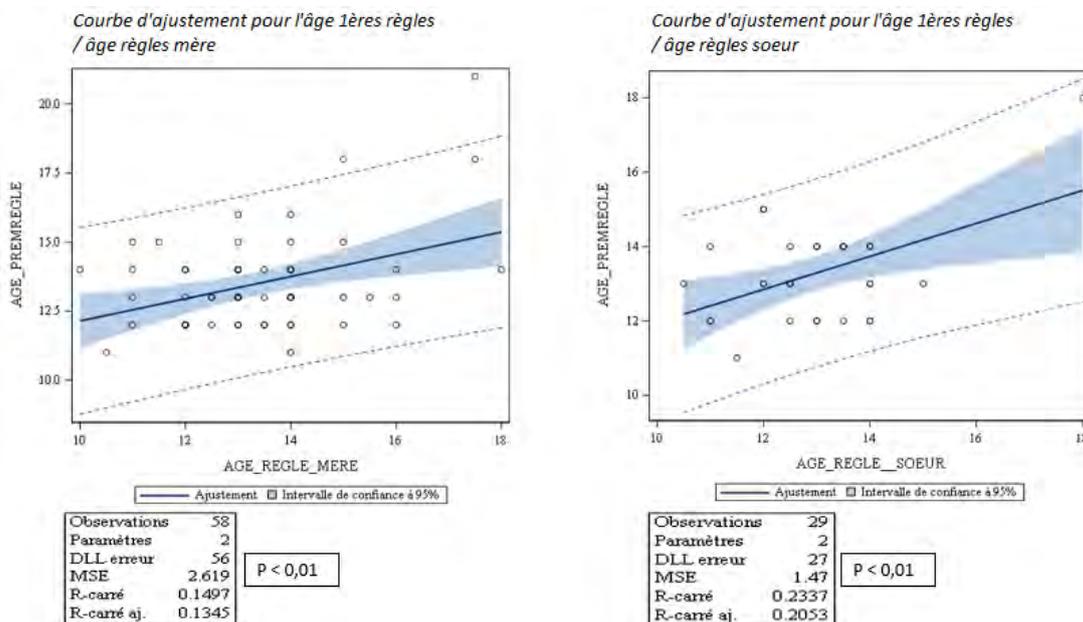
Le développement mammaire ainsi que le test au LHRH positif amène à poser un diagnostic de puberté avancée sans accélération de la vitesse de croissance ni d'avance de la maturation osseuse. Un traitement par agoniste de la GnRH est mis en place (ENANTONE 11,25mg, une injection toutes les 12 semaines). Le traitement est poursuivi sur une durée de 2ans. Elle l'intrompt à l'âge de 10ans et 8mois. Le stade pubertaire est stable S2P1A1, et l'âge osseux est de 11ans. On observe une accélération de la vitesse de croissance à partir de l'âge de 11ans et demi, et la jeune fille a ses premières règles à 12ans.

Actuellement âgée de 13ans, elle mesure 155,5cm (0 DS, et + 1,2 DS par rapport à sa taille cible). Elle a un VEMS à 102%.

#### 5.2.4- Paramètres influençant l'âge à la ménarche dans la mucoviscidose :

Nous avons cherché à savoir si certains paramètres connus en population générale ou liés à la maladie influençaient l'âge à la ménarche chez les filles atteintes par la mucoviscidose. Il semble exister une légère tendance à un lien entre l'âge aux premières règles de la mère ou de la sœur et celui des patientes atteintes par la mucoviscidose, sans corrélation franche.

Figure 20 - Courbe d'ajustement pour l'âge des 1ères règles par rapport à l'âge de la ménarche chez la mère ou chez la sœur.



La comparaison des différents paramètres liés à la mucoviscidose (marqueurs de l'évolution de la maladie sur le plan respiratoire, nutritionnel, présence d'un diabète et le génotype) ou non liés à la maladie (RCIU) a été réalisée entre le groupe avec un âge normal à la ménarche (66 patientes) et le groupe avec une puberté retardée (14 patientes).

Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

*Tableau 11 – Comparaison des paramètres liés à la mucoviscidose selon l'âge à la ménarche.*

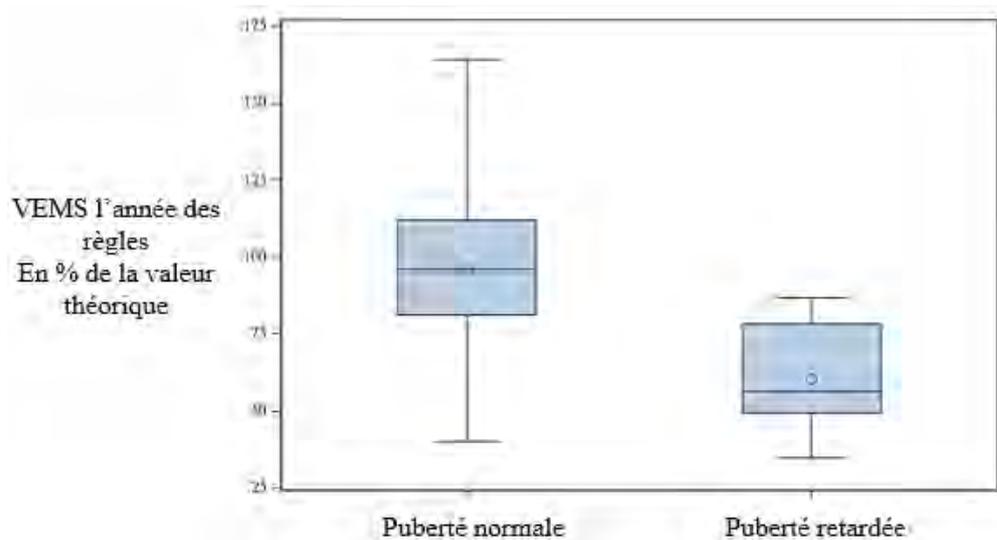
	Age pubertaire normal (≥ 12ans et < 15ans) n = 64	Puberté retardée (≥ 15 ans) n = 14	p
IMC moyen l'année des règles (en Z-score)	n = 35 -0,14 (±1,0)	n = 9 -1,06 (±0,9)	p = ns
VEMS moyen l'année des règles ( en %)	n = 31 95,7 % ( ±4,7)	n = 6 60,5 % ( ±8,0)	p < 0,05
Dégradation du VEMS sur 3 ans encadrant l'âge à la ménarche ( en %)	n = 27 6,9% (±3,6)	n = 7 0,85% (±5,7)	p = ns
Colonisation chronique par pyocyanique* n ( en %)	n = 23 4 (21%)	n = 5 1 (20%)	p = ns
Corticothérapie orale > 30jours / an l'année des règles n ( en %)	n = 44 3 (6,8%)	n = 9 1 ( 11,1%)	p = ns
Diabète (insuliné ou non) l'année des règles n ( %)	n = 44 1 ( 2,3%)	n = 9 2 ( 22,2%)	p = ns
Nutrition entérale n (%)	n = 44 1 (2.2%)	n = 9 0	p = ns
Génotype:	n = 63	n = 13	
DF 508 homozygote n ( %)	23 ( 37% )	6 ( 46% )	p = ns
DF 508 hétérozygote n ( %)	29 ( 46% )	5 ( 38% )	p = ns
autre n ( %)	11 ( 18% )	2 ( 16% )	p = ns
RCIU n ( %)	n = 49 6 ( 12 %)	n = 13 2 ( 15%)	p = ns

\* Colonisation chronique par pyocyanique : Plus de 50% des prélèvements positifs à *P.aeruginosa* sur au moins 3 prélèvements sur 2 ans (année avant les règles et année des règles)

Il existe une différence significative entre les 2 groupes pour le VEMS moyen lors de l'année des règles puisqu'il est significativement plus bas dans le groupe « puberté retardée », 60,5% versus 95,7% ( $p < 0,05$ ). Cependant cette différence n'est pas retrouvée pour les autres paramètres marqueurs de la sévérité de la maladie sur le plan respiratoire (évolution du VEMS sur 3 ans, colonisation chronique par pyocyanique, corticothérapie orale prolongée). Il n'existe pas de différence significative sur l'IMC, ni sur la présence de diabète, ni sur le génotype, ni l'antécédent de RCIU.

Concernant le VEMS moyen l'année des règles, la distribution au sein des deux groupes de puberté était la suivante :

Figure 21 – Distribution du VEMS moyen l'année des règles dans les 2 groupes puberté normale et retardée



Concernant l'évolution du VEMS entre l'année qui précède la ménarche et l'année qui a suivi cet évènement, la majorité des filles avait une fonction pulmonaire stable (80,6%), 8,3% avaient une perte modérée, et 11,1 % avaient une perte sévère.

Tableau 12 – Evolution du VEMS en période pubertaire sur 3ans, entre l'année précédant la ménarche et l'année la suivant

Perte $\leq$ 5 % ou gain du VEMS n (%)	Perte entre 5 et 10% du VEMS n (%)	Perte $\geq$ 10% du VEMS n (%)
29 (80,6%)	3 (8,3%)	4 (11,1%)

## 5.3- Caractéristiques gynécologiques :

### 5.3.1- Cycles menstruels :

Parmi les 164 patientes analysées, 97 étaient réglées. Nous avons étudié les caractéristiques des cycles chez les patientes qui n'étaient pas sous contraception, soit 48 patientes.

31,3% (15 sur 48) des patientes décrivaient des dysménorrhées.

L'examen clinique retrouvait un hirsutisme chez 7,8 % des patientes (7 sur 90), avec un score de Ferriman > 8.

Concernant la durée des cycles :

- 64% décrivaient des cycles d'une durée entre 26 et 34 jours (23/36)
- 22,2% avaient des cycles de plus de 34 jours (8/36)
- 5,5 % avaient des cycles raccourcis de moins de 26 jours (2/36)
- 8,3% étaient en aménorrhée secondaire (3/36)

Cependant ces données sont difficiles à interpréter car 63% étaient réglées depuis moins de 3ans.

Nous avons regardé si certains paramètres liés à la maladie pouvaient influencer les cycles :

Tableau 13 – Paramètres influençant la durée et la régularité des cycles

	Durée des cycles			p
	Normaux* n = 23	Longs** ou aménorrhée n = 11	Courts*** n = 2	
<b>VEMS médian en % [min-max]</b>	86 [40-146]	82,7 [35-116]	94 [85-104]	p = ns
<b>IMC médian en z-score [min-max]</b>	0,1 [-1,4;2,1]	-0,4 [-1,9;0,1]	0,1 [-0,2;0,4]	<b>p &lt; 0,05</b>
<b>Diabète insuliné (n (%))</b>	3 (13%)	0	1 (50%)	p = ns
<b>Nutrition entérale (n (%))</b>	2 (8,7%)	0	1 (50%)	p = ns
<b>Corticothérapie &gt; 30j./an (n (%))</b>	4 (17,4%)	3 (27,3%)	0	p = ns

\* Cycles réguliers entre 26 et 34 jours ; \*\* Long > 34 jours ; \*\*\* Courts < 26 jours

On observait un IMC en z-score plus bas chez les filles avec des cycles longs ou en aménorrhée, par rapport aux filles avec des cycles normaux ou courts (p<0,05).

Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le VEMS, le diabète, la corticothérapie prolongée ou la nutrition entérale.

### 5.3.2- Contraception :

Dans notre population de filles réglées, 49 patientes sur 97 (47,8%) utilisaient une contraception, Les données sur le type de contraception utilisée manquaient chez 6 filles :

- 34 sur 43 (79,1%) utilisaient une contraception estroprogestative depuis une durée moyenne de 3,6ans (ET 3,7ans) ; et médiane de 2,6ans [0,17-16].
- 5 sur 43 (11,6%) une contraception progestative (2 sous microprogestatifs, 1 sous macroprogestatifs, et 2 implants),
- 4 sur 43 (9,3 %) une contraception mécanique par dispositif intra-utérin (DIU hormonal et cuivre).
- On ne recensait pas de ligature tubaire.

Certaines études suggérant un impact des estrogènes sur la fonction pulmonaire (75,104), nous avons évalué le VEMS moyen selon les deux types de contraception hormonale et entre les groupes contraception estroprogestative versus pas de contraception :

*Tableau 14 – VEMS moyen dans les groupes sous contraception estroprogestative, progestative, ou sans contraception*

	Contraception			Absence de contraception n = 48	P
	Estroprogestative n=34	Progestative n=5	DIU n=4		
VEMS moyen (% de la valeur théorique ; ET)	93,1 (+/- 16,1)	107,1 (+/- 80,5)	88,9 (+/- 17,3)	85,4 (+/- 28,1)	p = ns

On n'observe pas de différence significative en termes de VEMS entre le groupe sous contraception estroprogestative, le groupe sous contraception progestative, le groupe avec DIU et le groupe sans contraception.

### 4.3.3- Sexualité et vaccination papillomavirus

Dans la population des 11-25ans, seulement 24% des filles étaient vaccinées contre le papillomavirus.

L'âge moyen du premier rapport sexuel était de 16,8ans (ET 2,0ans), et l'âge médian de 17ans [17-21].

## **6- DISCUSSION :**

### **6.1- Population, caractéristiques de la maladie et données anthropométriques**

Notre étude a permis d'inclure 171 patientes atteintes par la mucoviscidose dont 97 étaient réglées, ce qui correspond au plus grand effectif traitant de cette problématique décrit dans la littérature, et constitue un des points forts de notre étude. Nous avons choisi comme limite inférieure d'âge à l'inclusion 8 ans, car c'est la limite inférieure actuellement admise de l'âge d'apparition du développement des caractères sexuels secondaires chez la fille (105). L'analyse des paramètres liés à l'âge à la ménarche n'a pu être réalisée que chez les patientes de 15 ans et plus (n=81) afin d'éviter le biais de données censurées correspondant aux filles non encore réglées au moment de l'inclusion.

La population de l'étude comprenait plus d'enfants que d'adultes  $\geq 18$ ans (respectivement 116 enfants soit 68% et 55 adultes soit 32%), ce qui ne reflète pas la répartition actuelle de la population atteinte par la mucoviscidose (48% d'enfants et 52% d'adultes). Il s'agit là d'un biais de recrutement. D'une part, moins de CRCM adultes participaient à l'inclusion des patientes que de CRCM pédiatriques (5 CRCM adultes et 7 CRCM enfants), d'autre part, les pédiatres exerçant au sein des CRCM enfants sont peut-être plus sensibles à cette problématique, l'évaluation de la croissance et de la puberté étant inhérente à l'évaluation globale pédiatrique, et encore plus à l'adolescence. Pour la population adulte, les troubles des règles et de la fertilité sont plus souvent adressés aux gynécologues qui ne sont pas forcément en contact avec les CRCM, pouvant expliquer une inclusion plus difficile des patientes suivies dans les CRCM adultes.

Les caractéristiques de notre population incluse concernant les paramètres de la maladie tels que l'insuffisance pancréatique, le diabète (sous insuline ou non), la répartition selon le génotype, le VEMS moyen, taux de transplantation, corticothérapie orale sont similaires aux données du registre français de la mucoviscidose (4). On relève cependant un taux de nutrition entérale plus élevé dans notre population, 13,5% versus 5,2% dans le registre français. Cependant notre groupe intitulé « nutrition entérale ou antécédent » comprend les patientes sous nutrition entérale au moment de la consultation ou ayant déjà bénéficié d'une nutrition entérale, ce qui explique le taux plus élevé dans notre étude.

Les données anthropométriques de notre population d'étude sont rassurantes tant sur le plan de statural que pondéral. La taille moyenne en score de déviations standards à -0,6DS est un peu inférieure à la population générale et à leur taille cible (moyenne à 0,03DS [ET 0,88]), ce qui est en accord avec la littérature puisque l'étude de Bournez et al. rapportaient un pic de croissance altéré chez les adolescents mucoviscidosiques (63), avec un pronostic statural un peu inférieur à la population générale.

Comme décrit dans les études récentes, le statut nutritionnel de notre population est bon puisque seulement 7 patientes (4,1 %) étaient dénutries. Dans notre étude de l'IMC selon les tranches d'âge, on peut observer un écart qui se creuse par rapport à la population générale entre 11 et

13 ans. Cette période correspond à l'initiation pubertaire, avec le début de la croissance staturale. Magoffin et al. (33) ont montré que les dépenses énergétiques pendant la puberté étaient plus importantes chez les filles que chez les garçons, dans le cadre de la mucoviscidose, ce qui peut expliquer ces variations. Il est intéressant de noter une population émergente de patientes obèses ou en surpoids, 7 filles soit 4,1% de notre population d'étude. La prévalence de l'obésité chez les enfants en population générale en France est estimée entre 15 et 19% sur la période de 1999-2007 (106). Les patients suivis pour mucoviscidose sont très surveillés sur le plan nutritionnel avec des pesées et des consultations diététique régulières, permettant un contrôle du poids. Outre la maladie chronique, cela peut expliquer une faible prévalence du surpoids et de l'obésité dans cette population, alors que les problèmes de surpoids augmentent dans la population générale. Aux Etats-Unis en 2015, Hanna et Weiner ont rapporté une prévalence du surpoids et de l'obésité chez les enfants mucoviscidosiques à 23%, soit bien plus élevée que dans notre étude (38). Les bénéfices sur le plan pulmonaire pour un IMC en z-score supérieur à +2DS ou un IMC supérieur à 25 semblent faibles et compte tenu des risques du surpoids ou de l'obésité connus en population générale (cardio-vasculaires, diabète, ...), on doit être vigilant à la prévention et prise en charge du surpoids et de l'obésité chez ces patientes (38).

## **6.2- Discussion autour de l'âge à la ménarche :**

### **6.2.1- Statut ménarchal :**

Cette étude, avec un âge médian et un âge moyen à la ménarche chez les jeunes filles atteintes par la mucoviscidose similaire à celui de la population générale, amène une observation nouvelle puisque toutes les études réalisées jusqu'à présent (hormis l'étude de Buntain (61)) décrivaient un âge moyen ou un âge médian à la ménarche retardé de 1,1 à 2,5 ans chez les filles malades par rapport à leur population de référence. Dans notre étude, l'âge moyen retrouvé est de 13,5 ans (ET 1,7 ans) et l'âge médian est de 13 ans [11-21ans]. Dans la population générale française, l'étude HSBC décrivait un âge à la ménarche moyen à 12,8ans (ET 1,2 ans) et un âge médian à 12,8ans. L'utilisation de l'âge moyen dans notre étude ne semble pas optimale car, du fait d'un âge déclaratif d'apparition des règles, nous sommes en présence d'une variable discontinue ce qui biaise la détermination de l'âge moyen. Il paraît donc plus juste de raisonner en âge médian. L'âge médian à la ménarche est similaire chez les patientes atteintes par la mucoviscidose en 2013-2014 en France à l'âge médian des filles de la population générale, mais on note néanmoins une distribution d'âge différente, qui doit nuancer le résultat précédent. En effet, on constate une proportion significativement plus importante de pubertés retardées (17,3% versus 5%,  $p < 0,001$ ) chez les filles atteintes de mucoviscidose comparativement à la population générale.

Il est indéniable que, lors de ces vingt dernières années, la prise en charge des patients atteints de mucoviscidose et donc leur état de santé se sont considérablement améliorés. L'amélioration des paramètres de la maladie chronique ainsi que de l'état nutritionnel sont autant de facteurs

qui influent positivement sur l'âge de la ménarche. La survenue de la ménarche à un âge physiologiquement normal est également un marqueur de bonne santé. Ces évolutions thérapeutiques expliquent probablement l'âge à la ménarche majoritairement normal dans notre étude par rapport aux études plus anciennes.

En outre, les résultats de l'étude de Bournez et al. (63) corroborent ces données puisqu'ils montrent un pic de croissance pubertaire non retardé bien qu'altéré chez les adolescents atteints par la mucoviscidose, contrairement aux études plus anciennes (65).

Il persiste malgré les progrès de prise en charge, une part importante de filles avec une puberté retardée (17,3%). Patel suggère que le retard pubertaire dans cette population est lié à l'action délétère de la dénutrition, de la maladie chronique avec l'inflammation chronique, et des corticothérapies répétées sur l'initiation pubertaire, marquée par la réactivation d'une sécrétion pulsatile de GnRH (64). Cette hypothèse est supportée par l'absence d'anomalie significative des taux de gonadotrophines et d'hormones stéroïdiennes chez les patients mucoviscidose aux stades prépubères et pubères comparativement aux enfants non malades qui présentaient un retard pubertaire (7,107). Dans notre étude nous ne notons pas de différence significative d'indice de masse corporelle dans le groupe des pubertés retardées ni de différence dans la survenue de comorbidité.

A l'inverse, un taux particulièrement faible de puberté précoce ou avancée est observé dans cette population. En effet, sur les 97 patientes réglées, on relève seulement une patiente présentant une puberté avancée. Alors que l'on observe dans la population générale une avance séculaire de l'âge de la puberté et une augmentation des pubertés précoces avec des hypothèses environnementales et épigénétiques (108), cette tendance n'est pas observée dans la population de cette étude des jeunes filles atteintes par la mucoviscidose. Il faut cependant modérer cette affirmation, car cette étude montre tout de même un âge à la ménarche plus jeune chez ces jeunes filles par rapport aux données bibliographiques plus anciennes (5–13). La question d'une part imputable à l'avancée séculaire de l'âge de puberté, outre l'amélioration de la prise en charge de la maladie, pourrait ici se poser.

### **6.2.2- Influence de la mucoviscidose sur le déroulement pubertaire ?**

Plusieurs résultats de notre étude laissent penser que la maladie chronique reste tout de même influente sur l'âge à la ménarche chez ces filles :

- Le fait que l'on observe une faible corrélation entre l'âge des premières règles chez les filles malades et celui de leur mère ou de leur sœur, alors que ce lien est clairement démontré en population générale (52),
- Bien que le RCIU soit habituellement un facteur de risque de puberté précoce ou avancée, nous ne retrouvons pas, dans cette étude, de lien entre le RCIU et l'âge à la ménarche. Cependant ce résultat peut être discuté car le RCIU est plus fréquent chez les enfants atteints par la mucoviscidose (109) ;
- Enfin, surtout, nos résultats retrouvent une différence significative de VEMS, marqueur de la fonction respiratoire, selon l'âge à la ménarche.

### **6.2.2.1- L'état pulmonaire**

Dans notre étude, le VEMS moyen lors de l'année des premières règles est significativement plus bas dans le groupe qui avait une puberté retardée, par rapport au groupe avec une puberté normale (respectivement 60,5% versus 95,7%,  $p < 0,05$ ). Cependant nous ne retrouvons pas de différence significative entre les deux groupes sur les autres paramètres de la fonction respiratoire tels que l'évolution du VEMS sur les 3 ans entourant l'âge de la ménarche, sur le taux de colonisation par pyocyanique, ou encore la corticothérapie prolongée. Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre la fonction respiratoire et l'âge de ménarche : Stallings et al. ont montré que les filles avec une fonction respiratoire très diminuée avaient une puberté plus retardée (12) ; Umlawska et al. en 2010 ont décrit un meilleur VEMS chez les filles réglées par rapport à celles du même âge non réglées (13). Des études plus anciennes ont également retrouvé un lien entre la sévérité de la maladie et l'âge à la ménarche (5–8). A l'inverse, Johannesson n'a pas démontré de corrélation entre la sévérité de la maladie (VEMS et score de Swachman) et la puberté retardée, mais l'étude était menée sur un très faible effectif (10).

### **6.2.2.2- Le statut nutritionnel**

Notre étude ne retrouve pas de différence significative d'IMC entre le groupe de puberté retardée et le groupe puberté normale, ce qui est en accord avec les études récentes (10,13). On peut cependant noter une tendance à un z-score d'IMC plus bas dans notre groupe de puberté retardée. Les études anciennes décrivaient un statut nutritionnel moins bons chez les filles avec une puberté plus tardive (5–7), et Neinstein et al., en 1983, définissaient l'IMC comme principal facteur prédictif de l'âge à la ménarche chez les filles atteintes par la mucoviscidose. Depuis ces dix dernières années, la mise en place de bilans annuels et l'optimisation de la prise en charge nutritionnelle et vitaminiques ont permis d'améliorer le statut nutritionnel de ces patientes. Les données du registre français montrent des z-scores médians d'IMC chez les adolescents mucoviscidosiques qui sont compris entre 0 et -0,5 (4). Le bon état nutritionnel des patientes n'est donc probablement pas discriminatif dans le déroulement de la puberté.

### **6.2.2.3- Les perturbations du métabolisme glucidique :**

Le taux de diabète n'apparaissait pas comme significativement différent dans nos 2 groupes. Toutes les patientes diabétiques étaient sous insuline. Cependant, le début de l'insulinothérapie dans notre population totale était rapporté à 18,6ans, donc la plupart des adolescentes n'étaient pas diabétique lors de la ménarche, ce qui explique nos très faibles effectifs et nos résultats non significatifs pour ce paramètre.

L'étude de Johannesson et al. suggérait un rôle de l'insulinorésistance puisque les patientes avec une HGPO pathologique (de type insulinorésistance sans diabète déclaré) étaient significativement plus âgées à la ménarche que les patientes avec une HGPO normale. Il est décrit que l'insulinorésistance altère la sécrétion pulsatile de GnRH, diminue la SHBG (sex Hormone-Binding Globulin), et favorise les dysfonctionnements ovariens (110).

### **6.2.2.4- Le statut génétique :**

Deux études ont établi un lien entre le statut génétique et l'âge de la ménarche, avec une puberté plus tardive chez les patientes homozygotes pour la mutation  $\Delta F508$  comparativement aux groupes mutées  $\Delta F508$  hétérozygotes ou autres types de mutations (10,13). Notre étude ne

retrouve pas de différence significative selon le génotype dans nos deux groupes avec une même répartition des mutations dans les 2 groupes.

### **6.2.3- Influence de la puberté sur la mucoviscidose ?**

Le déclin de la fonction pulmonaire chez les femmes atteintes de mucoviscidose est plus rapide que chez les hommes du même âge, avec un taux d'exacerbations pulmonaires après la puberté plus élevé chez les filles relativement aux garçons (15). Les patients de sexe féminin ont un pronostic clairement plus défavorable que les sujets de sexe masculin, sous-tendant la théorie du « cystic fibrosis gender gap » (111,112). L'hypothèse d'une modulation de la fonction pulmonaire par les hormones stéroïdes, et notamment les estrogènes a donc émergée, basée sur ces observations. Plusieurs études suggèrent le rôle des estrogènes dans la dégradation de la fonction pulmonaire (75,104,111), avec un rôle sur les échanges ioniques au niveau de l'épithélium respiratoire, dans les infections et les processus inflammatoires.

Notre étude ne retrouve pas d'évolution défavorable de la fonction pulmonaire (VEMS), sur les 3 ans de période pubertaire, entre l'année qui précède et l'année qui suit l'année des règles. On peut supposer que le déclin de la fonction pulmonaire se fait plus à distance de l'âge des premières règles.

L'adolescence est une période à risque de désinvestissement dans la prise en charge et le suivi des maladies (101). L'éducation et la considération de l'adolescent lors de cette période sont donc particulièrement importantes afin de ne pas risquer une dégradation de la maladie liée à une moins bonne observance.

### **6.3- Caractéristiques gynécologiques :**

Dans notre population de filles réglées sans contraception (n=36), la majorité (n= 23 soit 64 %) décrivaient des cycles entre 26 et 34 jours, et 36 % (n=13) rapportaient des cycles perturbés (raccourcis <21jours ; spanioménorrhée ; ou aménorrhée). L'étude suédoise de Johannesson et al. en 1998 retrouvaient 50% des femmes mucoviscidosiques avec des cycles perturbés. Les données récentes sont plutôt en faveur de cycles réguliers chez ces femmes, les troubles du cycle voire l'aménorrhée pouvant apparaître lors des périodes d'aggravation sévère de la maladie.

Nos résultats recensaient 2 patientes avec des cycles courts, mais probablement en rapport avec l'immaturité de leur axe hypothalamo-hypophyso-gonadique plus qu'évocateurs d'une insuffisance ovarienne précoce, car les deux patientes avaient moins de 3 ans de règles.

Certaines études évoquaient un profil gynécologique proche des femmes avec un syndrome des ovaires polykystiques, notamment sur le plan échographique (72). Notre étude ne retrouve pas, au niveau clinique, une proportion exagérée de filles avec un hirsutisme (7,8%). La spanioménorrhée est un peu plus fréquente avec 22,2% des filles qui rapportent des cycles supérieurs à 34 jours.

L'étude ancienne de Stead et al. (71) montrait un lien entre l'IMC, le pourcentage de masse grasse, et les paramètres respiratoires (VEMS et CV) chez les femmes mucoviscidiques et la régularité de leurs cycles : plus l'état nutritionnel et la fonction respiratoire se dégradaient, plus les cycles étaient irréguliers et apparaissait une aménorrhée. Nous n'avons pas retrouvé dans notre étude de différence significative pour le VEMS entre le groupe de femmes avec des cycles normaux et le groupe avec des cycles perturbés. L'IMC apparaissait comme significativement plus bas chez les patientes avec des cycles long ou en aménorrhée, sans qu'il soit question de dénutrition (z-score moyen dans ce groupe  $-0,6DS$ ). On précisera que les 3 patientes en aménorrhée, ne présentaient pas un état de dénutrition sévère (z-score moyen de l'IMC  $-0,53$ ).

Ces résultats sont à interpréter avec précaution car ils sont réalisés sur de petits effectifs et, surtout, la majorité des filles étaient réglées depuis moins de 3 ans ( $n=30$ , soit 63%). Or il est démontré que la maturation de l'axe hypothalamo-hypophyso-gonadique s'installe au cours des 2 à 3 premières années de règles, avec comme conséquences des irrégularités menstruelles (113).

Sur le plan de la contraception, le jeune âge de notre cohorte (âge moyen 16,6ans $\pm$  6,8ans) peut expliquer le faible taux de filles utilisant une contraception, 49 sur 97 filles réglées (47,8%). Une très grande majorité utilise une contraception orale ( $n=34$ , 79,1%), ce qui est supérieur aux résultats de l'étude française de Rousset-Jablonski et al. (55%) qui était menée dans une cohorte d'adultes (76). La contraception orale est en effet majoritairement prescrite en France, en première intention, chez les jeunes filles sans contre-indication. En découle une faible proportion de contraception par DIU ( $n=4$ , 9,3%). La pose d'un dispositif intra-utérin reste en effet souvent pratiquée chez des femmes, multipares ou qui ont une relation de couple stable, malgré les recommandations (114). La ligature tubaire n'est pas proposée chez les très jeunes femmes du fait de son caractère définitif (hors cas exceptionnels), ce qui explique nos résultats.

L'âge moyen du premier rapport sexuel à 16,8 ans (ET 2) est similaire à la population générale, comme décrit par Sawyer et al. en 1995 (9).

Comme nous l'avons évoqué précédemment, la théorie du gap gender dans la mucoviscidose a amené à poser l'hypothèse d'une action des estrogènes sur la fonction pulmonaire, avec des mécanismes physiopathologiques plausibles (75,104,111).

Une étude avait montré que les femmes mucoviscidoses sous contraception orale avaient moins d'exacerbations pulmonaires et utilisaient moins d'antibiotiques que les femmes mucoviscidoses sans contraception (75). A l'inverse, Kernan et al. en 2013, sur une cohorte de 680 patientes, ne retrouvaient pas de différence significative entre le groupe sous contraception orale et le groupe sans contraception, en terme de VEMS, de nombre de cures d'antibiotiques et d'IMC (115). Dans ces 2 études, le type de contraception orale utilisée n'était malheureusement pas précisé.

Une des nouveautés dans notre étude est que nous avons détaillé le type de contraception, mais nous n'avons pas retrouvé de différence significative de la fonction respiratoire sur le VEMS chez les femmes sous contraception estroprogestative ( $n=34$ ) versus les femmes sans

contraception (n=53) (respectivement VEMS : 93% versus 85%, p = non significatif). Les patientes étaient pourtant depuis une durée significative (3,6ans en moyenne, ET 3,7) sous pilule estroprogestative.

#### **6.4- Limites de l'étude :**

Premièrement, les limites de l'étude sont liées au faible effectif de population, notamment sur les paramètres présents à l'âge à la ménarche, car ils avaient nécessité un recueil de données rétrospectif. L'étude des caractéristiques gynécologiques a été également limitée, car les patientes étaient jeunes donc réglées depuis peu de temps, et les effectifs réduits après exclusion des patientes sous contraceptifs.

Par ailleurs, l'âge des règles était déclaratif, et en faisait une variable discontinue avec une précision moindre. Plusieurs raisons à cela : d'une part le caractère rétrospectif de l'information rendait difficile la déclaration d'une date précise, d'autre part, la préservation de l'anonymat a nécessité la suppression de la date de naissance des patientes dans le recueil de données, ce qui nous a limité pour le calcul précis de l'âge à la ménarche en fonction de la date de ménarche déclarée.

Le calendrier de règles, destiné à recueillir des informations plus précises sur les cycles, n'a été complété que chez un nombre minime de patientes. Nous n'avons pas pu interpréter les données du bilan hormonal (FSH-LH-E2) car nous n'avions pas la date précise du cycle menstruel.

Enfin, les données échographiques n'ont pu être exploitées pour plusieurs raisons : l'examen n'a été réalisé que chez un faible effectif de patientes, l'échographie n'est possible que par voie sus-pubienne chez les patientes jeunes, et manque donc de précision pour l'exploration des ovaires, et, enfin, en raison d'un nombre d'opérateurs différents trop important, les comptes-rendus n'étaient pas assez reproductibles et homogènes pour être interprétables.

#### **6.5- Perspectives :**

L'âge à la ménarche, ainsi que les paramètres de croissance, sont des indicateurs du déroulement de la puberté chez les filles. Dans les maladies chroniques, outre des mécanismes propres aux pathologies, l'âge aux premières règles peut refléter un état de santé général et notamment un bon contrôle de la maladie. Par ailleurs, l'âge à la ménarche est, en consultation de gynécologie, toujours recensé, car il peut être un facteur de risque ou protecteur vis-à-vis de certaines pathologies. En France, les CRCM tiennent à jour des fiches individuelles des patients atteints par la mucoviscidose avec différentes données qui sont intégrées au registre national. Les paramètres de croissance sont déjà intégrés au registre.

La première perspective réside en la sensibilisation des équipes de CRCM à intégrer les paramètres gynécologiques physiologiques dans le suivi des patientes. Nous proposons d'intégrer les paramètres pubertaires, et notamment l'âge à la ménarche ainsi que l'âge de la première prise de pilule contraceptive chez les filles, dans les registres de suivi des CRCM et

le registre national, ce qui sera un excellent mémo et une bonne introduction pour parler de la vie féminine. Cela permettra d'observer l'évolution de ces paramètres sur des cohortes nationales et faciliter les études sur des échantillons de plus grande ampleur. Au niveau du CRCM pédiatrique de Toulouse, ces données sont désormais intégrées.

Une des retombées de l'étude est la mise en place récente, au CHU des enfants de Toulouse, de consultations proposées aux adolescents et adolescentes atteints par la mucoviscidose, avec une gynécologue pédiatre. Cette consultation peut permettre d'aborder les questions diverses que peuvent se poser les jeunes patients lors de cette période de transition qu'est l'adolescence. Il y est souvent question du développement pubertaire, de contraception pour les jeunes filles, de questions sur les possibilités de fertilité ultérieure, ou encore d'éducation sexuelle et de prévention. Les objectifs de cette consultation sont :

- Un échange sur le développement pubertaire dans ce contexte de maladie chronique
- Une information sur les possibilités de fertilité ultérieure, en partenariat avec l'équipe du CRCM. La littérature met en évidence que les femmes atteintes par la maladie ne sont majoritairement pas satisfaites de l'information reçue sur les possibilités de parentalité future (9,77). Les garçons souffrent de troubles sévères de la fertilité puisque 97-98% d'entre-eux ont une azoospermie obstructive par absence bilatérale des canaux déférents (29).
- La proposition d'éducation à la contraception et de l'utilisation de moyens de contraception adaptés, basés sur la double protection (préservatif et contraception féminine) dès l'entrée dans la vie sexuelle des jeunes filles. En effet, Rousset-Jablonski et al. ont rapporté que le taux de patientes mucoviscidosiques ayant une vie sexuelle active, ne souhaitant pas de grossesse et ne prenant pas de contraception était plus important que dans la population générale. Le taux de grossesses non planifiées est également plus important (76,97)
- La prévention des maladies sexuellement transmissibles est majeure. Certaines études ont montré que les patients atteints par des maladies chroniques avaient des conduites plus à risque, et notamment sur le plan sexuel (101). La proposition de vaccination contre le papilloma-virus, recommandée en France entre 11-14 ans (116), peut être particulièrement intéressante chez les jeunes filles, si un jour elles sont éligibles à un projet de transplantation. Notre étude n'a établi qu'un faible taux de vaccination contre le HPV (24%).

Une dernière perceptive sera la prise de conscience de la nécessité d'inclure le suivi gynécologique dans le suivi des femmes suivies pour mucoviscidose, afin d'améliorer la prise en charge globale. Pour l'instant, il semble que cela ne soit pas mis en place en France, puisque l'équipe de Rousset Jablonski a décrit, en 2016, une moins bonne observance du suivi gynécologique chez ces femmes: seulement 43% des femmes avaient eu un frottis-cervico-vaginal (FCV) dans les 3ans, et 58% des femmes transplantées avaient déjà eu un FCV dans leur vie (76).

Nous proposons que le suivi de ces femmes s'effectue par des gynécologues impliqués dans des centres spécialisés dans le cadre du CRCM, car, même si le suivi gynécologique de base ne comporte pas de difficultés particulières, se posera tôt ou tard la question de la programmation

d'une grossesse avec le bilan pré-conceptionnel et le suivi spécialisé, ou encore le suivi de patientes greffées.

## 7- CONCLUSION :

La mucoviscidose est une maladie chronique dont le pronostic s'est considérablement amélioré avec la systématisation du dépistage néonatal et les progrès accomplis dans sa prise en charge. Historiquement exclusivement pédiatrique, la population atteinte par la mucoviscidose est aujourd'hui pour moitié adulte et l'un des enjeux actuels est de nous adapter à cette nouvelle situation. La période de l'adolescence, transition entre l'enfance et l'âge adulte doit recueillir toute l'attention des professionnels de santé. Les études récentes sur le déroulement pubertaire des patients atteints par la mucoviscidose sont plutôt axées sur la croissance pubertaire et les études sur l'âge à la ménarche sont anciennes.

Notre étude, menée chez 171 filles atteintes par la mucoviscidose, a mis en évidence un âge médian lors des premières règles à 13ans [11-21ans], ce qui correspond à la situation observée dans la population générale française. En revanche, la distribution de l'âge à la ménarche est significativement différente de la population générale avec une proportion plus importante de pubertés retardées (17,3% versus 5%,  $p < 0,001$ ). La fonction pulmonaire, reflétée par le VEMS, est significativement plus altérée en cas de puberté retardée. L'IMC et les autres comorbidités de la maladie ne semblent pas avoir d'influence sur l'âge de la ménarche.

Les données anthropométriques sont rassurantes, avec une taille moyenne un peu inférieure à la population générale et un état nutritionnel tout à fait correct pendant l'adolescence.

On recense une proportion importante de patientes avec des cycles menstruels perturbés (36%) sans que l'on puisse le relier à certains paramètres de la maladie. La contraception orale, majoritairement utilisée, ne paraît pas avoir d'influence sur la fonction pulmonaire.

Grâce à cette étude, nous souhaitons sensibiliser les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la mucoviscidose à l'importance du suivi pubertaire et gynécologique de ces jeunes femmes. Une des applications consisterait à généraliser l'intégration des données concernant l'âge à la ménarche et les pratiques contraceptives chez les filles dans le registre de suivi des CRCM.

Enfin, nous espérons que notre étude permettra aux femmes atteintes de mucoviscidose de bénéficier d'un suivi gynécologique expert, intégré à leur prise en charge globale au sein des CRCM.

**Pr Jean PARINAUD**  
*Médecine de la reproduction*  
Hôpital Paule de Vigulier  
330, avenue de Grande Bretagne  
TSA 70034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9  
Tél. 05 67 77 10 02 - Fax 05 67 77 10 15

*Vu permis d'imprimer*  
*Le Doyen de la Faculté*  
*de Médecine Toulouse - Purpan*

  
**Didier CARRIÉ**

## 8- BIBLIOGRAPHIE :

1. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 9 août 1989;245(4922):1073-80.
2. Rapport\_Dépistage néonatal systématique de la mucoviscidose en France - rapport\_depistage\_neonatal\_systematique\_de\_la\_mucoviscidose\_en\_france.pdf [Internet]. [cité 20 déc 2015]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport\\_depistage\\_neonatal\\_systematique\\_de\\_la\\_mucoviscidose\\_en\\_france.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-04/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf)
3. 2014-Annual-Data-Report.pdf [Internet]. [cité 18 sept 2016]. Disponible sur: <https://www.cff.org/2014-Annual-Data-Report.pdf>
4. couv registre\_2014 3.indd - rapport\_registre\_2014.pdf [Internet]. [cité 23 mars 2016]. Disponible sur: [http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport\\_registre\\_2014.pdf](http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/rapport_registre_2014.pdf)
5. Stern RC, Boat TF, Doershuk CF, Tucker AS, Primiano FP, Matthews LW. Course of cystic fibrosis in 95 patients. *J Pediatr*. sept 1976;89(3):406-11.
6. Mitchell-Heggs P, Mearns M, Batten JC. Cystic fibrosis in adolescents and adults. *Q J Med*. juill 1976;45(179):479-504.
7. Moshang T, Holsclaw DS. Menarchal determinants in cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1960. déc 1980;134(12):1139-42.
8. Neinstein LS, Stewart D, Wang CI, Johnson I. Menstrual dysfunction in cystic fibrosis. *J Adolesc Health Care Off Publ Soc Adolesc Med*. sept 1983;4(3):153-7.
9. Sawyer SM, Phelan PD, Bowes G. Reproductive health in young women with cystic fibrosis: knowledge, behavior and attitudes. *J Adolesc Health Care Off Publ Soc Adolesc Med*. juill 1995;17(1):46-50.
10. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed Puberty in Girls With Cystic Fibrosis Despite Good Clinical Status. *Pediatrics*. 1 janv 1997;99(1):29-34.
11. Johannesson M, Landgren BM, Csemiczky G, Hjelte L, Gottlieb C. Female patients with cystic fibrosis suffer from reproductive endocrinological disorders despite good clinical status. *Hum Reprod Oxf Engl*. août 1998;13(8):2092-7.
12. Stallings VA, Tomezsko JL, Schall JI, Mascarenhas MR, Stettler N, Scanlin TF, et al. Adolescent development and energy expenditure in females with cystic fibrosis. *Clin Nutr Edinb Scotl*. oct 2005;24(5):737-45.
13. Umlawska W, Sands D, Zielińska A. Age of menarche in girls with cystic fibrosis. *Folia Histochem Cytobiol Pol Acad Sci Pol Histochem Cytochem Soc*. janv 2010;48(2):185-90.
14. Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc*. avr 2001;101(4):438-42.
15. Sutton S, Rosenbluth D, Raghavan D, Zheng J, Jain R. Effects of puberty on cystic fibrosis related pulmonary exacerbations in women versus men. *Pediatr Pulmonol*. janv 2014;49(1):28-35.

16. Burgel P-R, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J.* juill 2015;46(1):133-41.
17. Monaghan KG, Feldman GL. The risk of cystic fibrosis with prenatally detected echogenic bowel in an ethnically and racially diverse North American population. *Prenat Diagn.* juill 1999;19(7):604-9.
18. Mehta A. CFTR: more than just a chloride channel. *Pediatr Pulmonol.* avr 2005;39(4):292-8.
19. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr.* avr 1998;132(4):589-95.
20. couv registre\_12.indd - registre-2013.pdf [Internet]. [cité 5 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.vaincrelamuco.org/sites/default/files/registre-2013.pdf>
21. Chinet T. [Physiopathology of cystic fibrosis lung disease]. *Rev Mal Respir.* juin 1999;16(3):339-45.
22. Durieu I, Nove Josserand R. La mucoviscidose en 2008. *Rev Médecine Interne.* nov 2008;29(11):901-7.
23. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 22 févr 2003;361(9358):681-9.
24. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D, et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract.* août 1999;45(1):61-73.
25. Munck A, Languépin J, Debray D, Lamireau T, Abely M, Huet F, et al. Management of pancreatic, gastrointestinal and liver complications in adult cystic fibrosis. *Rev Mal Respir.* juin 2015;32(6):566-85.
26. Reichman G, De Boe V, Braeckman J, Michielsen D. Urinary incontinence in patients with cystic fibrosis. *Scand J Urol.* 2016;50(2):128-31.
27. Nixon GM, Glazner JA, Martin JM, Sawyer SM. Urinary incontinence in female adolescents with cystic fibrosis. *Pediatrics.* août 2002;110(2 Pt 1):e22.
28. Nankivell G, Caldwell P, Follett J. Urinary incontinence in adolescent females with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* juin 2010;11(2):95-9.
29. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw KT, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 11 juill 1968;279(2):65-9.
30. Southern KW. Cystic fibrosis and formes frustes of CFTR-related disease. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 2007;74(3):241-51.
31. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* mars 2013;162(3):530-535.e1.
32. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(6):583-91.

33. Magoffin A, Allen JR, McCauley J, Gruca MA, Peat J, Van Asperen P, et al. Longitudinal analysis of resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* mai 2008;152(5):703-708.
34. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: a population-based cohort study. *Am J Clin Nutr.* avr 2013;97(4):872-877.
35. Pedreira CC, Robert RGD, Dalton V, Oliver MR, Carlin JB, Robinson P, et al. Association of body composition and lung function in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* mars 2005;39(3):276-280.
36. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc.* mai 2008;108(5):832-839.
37. McDonald CM. Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2-20 years. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* avr 2008;46(4):438-446.
38. Hanna RM, Weiner DJ. Overweight and obesity in patients with cystic fibrosis: a center-based analysis. *Pediatr Pulmonol.* janv 2015;50(1):35-41.
39. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* janv 2010;86(1):1-7.
40. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Souberbielle J-C, Mallet E. Minéralisation osseuse et mucoviscidose. *Arch Pédiatrie.* juin 2009;16(6):616-618.
41. Henderson RC, Madsen CD. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr.* janv 1996;128(1):28-34.
42. Sermet-Gaudelus I, Castanet M, Retsch-Bogart G, Aris RM. Update on cystic fibrosis-related bone disease: a special focus on children. *Paediatr Respir Rev.* sept 2009;10(3):134-142.
43. Dif F, Marty C, Baudoin C, de Vernejoul M-C, Levi G. Severe osteopenia in CFTR-null mice. *Bone.* sept 2004;35(3):595-603.
44. Sermet-Gaudelus I, Nove-Josserand R, Loeille G-A, Dacremont G, Souberbielle J-C, Fritsch J, et al. [Recommendations for the management of bone demineralization in cystic fibrosis]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* mars 2008;15(3):301-312.
45. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. [cité 5 janv 2016]. Disponible sur: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/Home.html>
46. Girodon-Boulandet E, Costa C. Génétique de la mucoviscidose. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 31 mai 2005;8(3):126-134.
47. Kerem B, Kerem E. The molecular basis for disease variability in cystic fibrosis. *Eur J Hum Genet EJHG.* 1996;4(2):65-73.
48. Brauner R. [Normal and pathologic puberty]. *Rev Prat.* 1 janv 2003;53(1):81-87.

49. Roa J, Navarro VM, Tena-Sempere M. Kisspeptins in reproductive biology: consensus knowledge and recent developments. *Biol Reprod.* oct 2011;85(4):650-60.
50. Ojeda SR, Lomniczi A. Puberty in 2013: Unravelling the mystery of puberty. *Nat Rev Endocrinol.* févr 2014;10(2):67-9.
51. Sisk CL, Foster DL. The neural basis of puberty and adolescence. *Nat Neurosci.* oct 2004;7(10):1040-7.
52. Towne B, Czerwinski SA, Demerath EW, Blangero J, Roche AF, Siervogel RM. Heritability of age at menarche in girls from the Fels Longitudinal Study. *Am J Phys Anthropol.* sept 2005;128(1):210-9.
53. Boehm U, Bouloux P-M, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, et al. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* sept 2015;11(9):547-64.
54. Marino M, Moriondo V, Vighi E, Pignatti E, Simoni M. Central Hypogonadotropic Hypogonadism: Genetic Complexity of a Complex Disease. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:1-13.
55. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, Noel SD, Brito VN, Gill JC, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med.* 27 juin 2013;368(26):2467-75.
56. Campfield LA. Central mechanisms responsible for the actions of OB protein (leptin) on food intake, metabolism and body energy storage. *Front Horm Res.* 2000;26:12-20.
57. Thébaut A, Amouyal M, Besançon A, Collet M, Selbonne E, Valentin C, et al. Puberté, fertilité et maladies chroniques. *Arch Pédiatrie.* juin 2013;20(6):673-84.
58. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of critical body weights and adolescent events. *Science.* 24 juill 1970;169(3943):397-9.
59. Ribeiro J, Santos P, Duarte J, Mota J. Association between overweight and early sexual maturation in Portuguese boys and girls. *Ann Hum Biol.* févr 2006;33(1):55-63.
60. Gaudineau A, Ehlinger V, Vayssière C, Jouret B, Arnaud C, Godeau E. [Age at onset of menarche: Results from the French Health Behaviour in School-aged Children study]. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* juin 2010;38(6):385-7.
61. Buntain HM, Greer RM, Wong JCH, Schluter PJ, Batch J, Lewindon P, et al. Pubertal development and its influences on bone mineral density in Australian children and adolescents with cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* juill 2005;41(7):317-22.
62. Boas SR, Fulton JA, Koehler AN, Orenstein DM. Nutrition and pulmonary function predictors of delayed puberty in adolescent males with cystic fibrosis. *Clin Pediatr (Phila).* sept 1998;37(9):573-6.
63. Bournez M, Bellis G, Huet F. Growth during puberty in cystic fibrosis: a retrospective evaluation of a French cohort. *Arch Dis Child.* août 2012;97(8):714-20.
64. Patel L, Dixon M, David TJ. Growth and growth charts in cystic fibrosis. *J R Soc Med.* 2003;96 Suppl 43:35-41.

65. Aswani N, Taylor CJ, McGaw J, Pickering M, Rigby AS. Pubertal growth and development in cystic fibrosis: a retrospective review. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 2003;92(9):1029-32.
66. Arrigo T, Rulli I, Sferlazzas C, De Luca F. Pubertal development in cystic fibrosis: an overview. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. mars 2003;16 Suppl 2:267-70.
67. Ahme ML, Ong KK, Thomson AH, Dunger DB. Reduced gains in fat and fat-free mass, and elevated leptin levels in children and adolescents with cystic fibrosis. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. sept 2004;93(9):1185-91.
68. Johannesson M, Bogdanovic N, Nordqvist AC, Hjelte L, Schalling M. Cystic fibrosis mRNA expression in rat brain: cerebral cortex and medial preoptic area. *Neuroreport*. 20 janv 1997;8(2):535-9.
69. Mulberg AE, Weyler RT, Altschuler SM, Hyde TM. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression in human hypothalamus. *Neuroreport*. 5 janv 1998;9(1):141-4.
70. Weyler RT, Yurko-Mauro KA, Rubenstein R, Kollen WJ, Reenstra W, Altschuler SM, et al. CFTR is functionally active in GnRH-expressing GT1-7 hypothalamic neurons. *Am J Physiol*. sept 1999;277(3 Pt 1):C563-571.
71. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC, Adams J, Jacobs HS. Amenorrhoea in cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. févr 1987;26(2):187-95.
72. Galli-Tsinopoulou A, Moudiou T, Mamopoulos A, Karamouzis M, Nousia-Arvanitakis S. Multifollicular ovaries in female adolescents with cystic fibrosis. *Fertil Steril*. mai 2006;85(5):1484-7.
73. Shawker TH, Hubbard VS, Reichert CM, Guerreiro de Matos OM. Cystic ovaries in cystic fibrosis: an ultrasound and autopsy study. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. oct 1983;2(10):439-44.
74. Johannesson M, Lúdvíksdóttir D, Janson C. Lung function changes in relation to menstrual cycle in females with cystic fibrosis. *Respir Med*. nov 2000;94(11):1043-6.
75. Chotirmall SH, Smith SG, Gunaratnam C, Cosgrove S, Dimitrov BD, O'Neill SJ, et al. Effect of estrogen on pseudomonas mucoidy and exacerbations in cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 24 mai 2012;366(21):1978-86.
76. 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 Oxf Engl*. nov 2015;30(11):2547-51.
77. 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*. mars 2009;6(3):770-6.
78. Roe AH, Traxler S, Schreiber CA. Contraception in women with cystic fibrosis: a systematic review of the literature. *Contraception*. janv 2016;93(1):3-10.
79. Thorpe-Beeston JG. Contraception and pregnancy in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 1 juill 2009;102(Suppl 1):3.

80. Whiteman MK, Oduyebo T, Zapata LB, Walker S, Curtis KM. Contraceptive safety among women with cystic fibrosis: a systematic review. *Contraception*. 7 juin 2016;
81. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. févr 2012;47(2):105-12.
82. Kopito LE, Kosasky HJ, Shwachman H. Water and electrolytes in cervical mucus from patients with cystic fibrosis. *Fertil Steril*. juill 1973;24(7):512-6.
83. Patel EM, Swamy GK, Heine RP, Kuller JA, James AH, Grotegut CA. Medical and obstetric complications among pregnant women with cystic fibrosis. *Am J Obstet Gynecol*. janv 2015;212(1):98.e1-9.
84. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, Dupuis A, Corey M, Tullis DE. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest*. juill 2000;118(1):85-91.
85. Ødegaard I, Stray-Pedersen B, Hallberg K, Haanaes OC, Storrøsten OT, Johannesson M. Maternal and fetal morbidity in pregnancies of Norwegian and Swedish women with cystic fibrosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. août 2002;81(8):698-705.
86. Barak A, Dulitzki M, Efrati O, Augarten A, Szeinberg A, Reichert N, et al. Pregnancies and outcome in women with cystic fibrosis. *Isr Med Assoc J IMAJ*. févr 2005;7(2):95-8.
87. Gillet D, de Braekeleer M, Bellis G, Durieu I, French Cystic Fibrosis Registry. Cystic fibrosis and pregnancy. Report from French data (1980-1999). *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. août 2002;109(8):912-8.
88. Thorpe-Beeston JG, Madge S, Gyi K, Hodson M, Bilton D. The outcome of pregnancies in women with cystic fibrosis--single centre experience 1998-2011. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. févr 2013;120(3):354-61.
89. Burden C, Ion R, Chung Y, Henry A, Downey DG, Trinder J. Current pregnancy outcomes in women with cystic fibrosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. oct 2012;164(2):142-5.
90. Girault A, Blanc J, Gayet V, Goffinet F, Hubert D. Maternal and perinatal outcomes of pregnancies in women with cystic fibrosis - A single centre case-control study. *Respir Med*. avr 2016;113:22-7.
91. Hodges CA, Palmert MR, Drumm ML. Infertility in females with cystic fibrosis is multifactorial: evidence from mouse models. *Endocrinology*. juin 2008;149(6):2790-7.
92. 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*. mai 1994;144(5):906-14.
93. Chen MH, Chen H, Zhou Z, Ruan YC, Wong HY, Lu YC, et al. Involvement of CFTR in oviductal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion and its effect on soluble adenylate cyclase-dependent early embryo development. *Hum Reprod Oxf Engl*. juill 2010;25(7):1744-54.
94. Chan HC, Shi QX, Zhou CX, Wang XF, Xu WM, Chen WY, et al. Critical role of CFTR in uterine bicarbonate secretion and the fertilizing capacity of sperm. *Mol Cell Endocrinol*. 16 mai 2006;250(1-2):106-13.

95. Chen H, Guo JH, Lu YC, Ding GL, Yu MK, Tsang LL, et al. Impaired CFTR-dependent amplification of FSH-stimulated estrogen production in cystic fibrosis and PCOS. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2012;97(3):923-32.
96. Chen H, Guo JH, Zhang XH, Chan HC. Defective CFTR-regulated granulosa cell proliferation in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Camb Engl.* mai 2015;149(5):393-401.
97. Gatiss S, Mansour D, Doe S, Bourke S. Provision of contraception services and advice for women with cystic fibrosis. *J Fam Plan Reprod Health Care Fac Fam Plan Reprod Health Care R Coll Obstet Gynaecol.* juill 2009;35(3):157-60.
98. 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.* août 2000;55(8):672-7.
99. Ahluwalia M, Hoag JB, Hadeh A, Ferrin M, Hadjiliadis D. Cystic fibrosis and pregnancy in the modern era: a case control study. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* janv 2014;13(1):69-73.
100. McMullen AH, Pasta DJ, Frederick PD, Konstan MW, Morgan WJ, Schechter MS, et al. Impact of pregnancy on women with cystic fibrosis. *Chest.* mars 2006;129(3):706-11.
101. Withers AL, Withers AL. Management Issues for Adolescents with Cystic Fibrosis, Management Issues for Adolescents with Cystic Fibrosis. *Pulm Med Pulm Med.* 6 sept 2012;2012, 2012:e134132.
102. Frayman KB, Sawyer SM. Sexual and reproductive health in cystic fibrosis: a life-course perspective. *Lancet Respir Med.* janv 2015;3(1):70-86.
103. Higham JM, O'Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol.* août 1990;97(8):734-9.
104. Chotirmall SH, Greene CM, McElvaney NG. Immune, inflammatory and infectious consequences of estrogen in women with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med.* 1 déc 2012;6(6):573-5.
105. Herman-Giddens ME, Slora EJ, Wasserman RC, Bourdony CJ, Bhapkar MV, Koch GG, et al. Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network. *Pediatrics.* avr 1997;99(4):505-12.
106. Lioret S, Touvier M, Dubuisson C, Dufour A, Calamassi-Tran G, Lafay L, et al. Trends in child overweight rates and energy intake in France from 1999 to 2007: relationships with socioeconomic status. *Obes Silver Spring Md.* mai 2009;17(5):1092-100.
107. Reiter EO, Stern RC, Root AW. The reproductive endocrine system in cystic fibrosis: 2. Changes in gonadotrophins and sex steroids following LHRH. *Clin Endocrinol (Oxf).* févr 1982;16(2):127-37.
108. Mogensen SS, Aksglaede L, Mouritsen A, Sørensen K, Main KM, Gideon P, et al. Diagnostic work-up of 449 consecutive girls who were referred to be evaluated for precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab.* mai 2011;96(5):1393-401.
109. Hsia DY. Birth weight in cystic fibrosis of the pancreas. *Ann Hum Genet.* juill 1959;23:289-99.

110. Bouzas IC da S, Cader SA, Leão L, Kuschnir MC, Braga C. Menstrual cycle alterations during adolescence: early expression of metabolic syndrome and polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* déc 2014;27(6):335-41.
111. Saint-Criq V, Harvey BJ. Estrogen and the cystic fibrosis gender gap. *Steroids.* mars 2014;81:4-8.
112. Harness-Brumley CL, Elliott AC, Rosenbluth DB, Raghavan D, Jain R. Gender differences in outcomes of patients with cystic fibrosis. *J Womens Health* 2002. déc 2014;23(12):1012-20.
113. Legro RS, Lin HM, Demers LM, Lloyd T. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* mars 2000;85(3):1021-5.
114. La crise de la pilule en France : vers un nouveau modèle contraceptif ? [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 22 sept 2016]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/publications/population-et-societes/crise-pilule-france-nouveau-modele-contraceptif/>
115. Kernan NG, Alton EFWF, Cullinan P, Griesenbach U, Bilton D. Oral contraceptives do not appear to affect cystic fibrosis disease severity. *Eur Respir J.* janv 2013;41(1):67-73.
116. Heard I, Floret D. [Age for HPV vaccination: recommandations from the French high council of public health]. *Médecine Sci MS.* déc 2013;29(12):1161-6.

**ÉTUDE TRANSVERSALE DE L'ÂGE À LA MÉNARCHE ET DE LA MISE EN PLACE DES PREMIERS CYCLES CHEZ DES FEMMES SUIVIES POUR MUCOVISCIDOSE DANS LES CENTRES DE RESSOURCES ET DE COMPÉTENCES DE LA MUCOVISCIDOSE**

Toulouse, le 17 octobre 2016

---

**RÉSUMÉ :**

La mucoviscidose est une maladie chronique dont le pronostic s'est considérablement amélioré avec la systématisation du dépistage néonatal et les progrès de prise en charge.

Nous avons réalisé une étude transversale, multicentrique, chez 171 jeunes filles suivies pour mucoviscidose dans sept CRCM français, avec pour objectif de déterminer l'âge à la ménarche et décrire le déroulement pubertaire.

L'âge médian aux premières règles chez les filles atteintes par la mucoviscidose est estimé à 13ans [11-21ans], ce qui est similaire à la population générale française. En revanche, la distribution de l'âge à la ménarche était significativement différente de la population générale avec une proportion plus importante de pubertés retardées (17,3% versus 5%,  $p < 0,001$ ). La fonction pulmonaire, reflétée par le VEMS, était significativement plus altérée en cas de puberté retardée. Les données anthropométriques étaient rassurantes. On recensait une proportion importante de patientes avec des cycles menstruels perturbés (36%) sans que l'on puisse le relier à certains paramètres de la maladie. L'utilisation d'une contraception orale, majoritairement utilisée, ne semblait pas avoir d'influence sur la fonction pulmonaire.

I. Les perspectives de notre étude sont de sensibiliser les professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la mucoviscidose à l'importance du suivi pubertaire et gynécologique de ces jeunes femmes. Une des applications est l'intégration au registre de suivi des CRCM de l'âge à la ménarche pour les filles et des pratiques contraceptives.

II. Enfin, nous espérons que notre étude permettra aux femmes atteintes de mucoviscidose de bénéficier d'un suivi gynécologique expert, intégré à leur prise en charge globale au sein des CRCM.

---

TITRE EN ANGLAIS : Age at menarche and assessment of menstrual cycles in girls with cystic fibrosis.

---

MOTS CLES : cystic fibrosis, menarche, delayed puberty, menstrual cycle, contraception.

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE: Médecine spécialisée clinique, gynécologie médicale.

---

Université Toulouse III-Paul Sabatier, Faculté de Médecine PURPAN  
37 allées Jules Guesde – 31000 TOULOUSE

---

Directrice de thèse : Dr PIENKOWSKI Catherine