

## Chapitre 13

# Gynécologie et maladies chroniques

Maud Bidet,  
Elisabeth Thibaud,  
Michel Polak

## Points essentiels

☞ La puberté survient spontanément chez la majorité des malades chroniques, sous réserve que leur prise en charge permette un bon contrôle de la maladie, le rétablissement de la fonction de l'organe défaillant et un état nutritionnel satisfaisant.

☞ La puberté peut survenir avec retard et se dérouler plus lentement que dans la population générale. Cela peut nécessiter un traitement spécifique.

☞ Les cycles menstruels peuvent être plus fréquemment perturbés que dans une population de référence, dans la majorité des cas par dysovulation ou anovulation.

☞ Les grossesses chez ces patientes sont dans la majorité des cas à risques maternels et/ou fœtaux, voire dans certains cas contre-indiquées. Les risques liés à ces grossesses peuvent être en général diminués par une prise en charge préconceptionnelle et un suivi pluridisciplinaire. Les patientes doivent être informées et une contraception efficace si besoin proposée.

☞ L'utilisation de préservatifs doit être encouragée dans le cadre de la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST). Cependant, le taux d'échec élevé de son usage contraceptif chez les populations jeunes en début de vie sexuelle doit faire proposer une autre méthode en complément.

☞ La contraception proposée à ces jeunes patientes doit être sans conséquences sur l'évolution de la maladie et tenir compte des interactions potentielles avec les traitements.

☞ Dans la majorité des maladies abordées dans ce chapitre, les risques de ces jeunes patientes sont essentiellement vasculaires et thromboemboliques.

*De nombreuses maladies chroniques, de gravité et de fréquence inégales, sont susceptibles de toucher l'enfant. Elles ont en commun les progrès dans leur prise en charge qui ont transformé le pronostic vital et la qualité de vie des enfants et adolescentes atteintes.*

*Cependant ces maladies peuvent interférer avec le déroulement de la puberté, la fonction ovarienne, la fertilité, l'indication d'une contraception ou le déroulement d'une grossesse. Accompagner ces jeunes adolescentes au cours de la puberté, lors de leur entrée dans la vie sexuelle, répondre à leurs questions sur leur fertilité est une part importante des soins à leur apporter à cette période sensible, rendue plus complexe par la maladie chronique.*

## I Gynécologie et greffe d'organes solides

Les succès dans la transplantation d'organes et la prévention des rejets ont permis non seulement une amélioration de l'espérance de vie des patients mais également de leur qualité de vie. Nous nous intéresserons tout particulièrement au déroulement de la puberté, des cycles menstruels, et à la prescription d'une contraception chez ces jeunes patientes.

### A Puberté

Comparativement aux études consacrées à la croissance staturale, peu de données sont rapportées sur le déroulement de la puberté (thélarche, ménarche, cycles menstruels) chez les adolescentes greffées.

Les études portant sur un petit nombre de patientes décrivent un retard pubertaire avec un âge à la ménarche d'environ 1 à 2 ans supérieur aux populations témoins ou de référence. Récemment, Ghanem *et al.* ont décrit la puberté de 18 filles et 21 garçons ayant reçu une greffe rénale avant l'âge de 16 ans. L'âge à la ménarche était en moyenne de  $14,7 \pm 1,7$  ans *versus*  $13,3 \pm 1,5$  ans dans un groupe témoin [13.1]. Dans une autre étude plus ancienne, portant sur 18 filles greffées rénales en moyenne à l'âge de 10 ans, la ménarche survenait en moyenne à 15,3 ans, avec un âge osseux de 12,9 ans, comparable à la population générale [13.2]. En ce qui con-

cerne les adolescents greffés hépatiques, des données similaires sont rapportées. Viner *et al.* ont décrit le déroulement pubertaire chez 17 garçons et 18 filles greffés hépatiques à un âge moyen de 10,6 ans. Le début de la puberté était retardé avec un âge moyen à la ménarche de 14,4 ans, soit 1 an de plus que la population de référence [13.3]. Nous manquons de données au sujet des adolescentes ayant reçu une greffe pulmonaire et/ou cardiaque. Cependant, il est probable que la puberté soit également retardée chez ces jeunes filles.

Ainsi chez les adolescentes greffées, si la puberté semble débiter avec retard, elle se poursuit ensuite normalement, seulement parfois plus lentement, sous réserve d'une bonne fonction du greffon [13.2, 13.3].

### B Cycles menstruels et fertilité

Les connaissances des cycles menstruels des adolescentes greffées sont essentiellement extrapolées des données connues chez les femmes adultes. Les troubles des cycles menstruels sont fréquents avant greffe d'organe et s'amendent dans leur majorité après la greffe.

Ainsi Kim *et al.* rapportent que seulement 24 % des patientes ont des cycles réguliers avant greffe rénale, et que le cycle menstruel se rétablit en moyenne 5 mois après la greffe, avec des cycles réguliers en moyenne 7 mois après [13.4]. Ghazizadeh *et al.*, dans une étude portant sur 114 femmes greffées en moyenne à 36,4 ans, indiquent que 59 % d'entre elles ont des cycles réguliers 1 à 2 ans après la greffe, 18 % présentent une oligoménorrhée et 23 % une polyménorrhée [13.5].

Encore plus fréquemment, la greffe hépatique est suivie d'une récupération des cycles menstruels de manière relativement précoce, 35 % des femmes présentant des cycles menstruels réguliers 3 mois après la greffe [13.6]. Les causes de dysfonctionnement de la fonction gonadotrope avant greffe sont multiples : un hypogonadisme hypogonadotrope semble être la règle, lié notamment à une corticothérapie souvent présente, une

malnutrition et des facteurs propres à chaque pathologie : hyperprolactinémie pour l'insuffisance rénale, modification des taux de stéroïdes sexuels en cas d'atteinte hépatique. Certains de ces facteurs perturbateurs persistent après la greffe. Cependant, une récupération de la fonction gonadotrope semble être la règle après greffe d'organe solide, sous réserve d'une bonne fonction des greffons. Les patientes le désirant ne semblent pas rencontrer de difficultés à concevoir et de nombreuses grossesses sont rapportées après greffe rénale ou hépatique [13.7].

## C Contraception

La prescription d'une contraception chez une patiente greffée doit prendre en compte la pathologie sous-jacente, les traitements immunosuppresseurs et les interactions éventuelles entre contraception et traitements. Les principaux effets secondaires des traitements immunosuppresseurs sont résumés dans le *tableau 13.1*.

### 1 Contraception hormonale

#### a Contraception œstroprogestative (COP)

Quelle que soit leur forme, orale, patch, anneau, ces contraceptifs contiennent de l'éthinylœstradiol et un progestatif de synthèse. Ils sont tous associés à un risque vas-

culaire et métabolique. La COP est contre-indiquée en cas de greffe hépatique du fait d'un potentiel de toxicité hépatique, bien que de récentes études rapportent une bonne tolérance des COP à faible doses. Elle est formellement contre-indiquée en cas de greffe cardiaque, du fait du risque coronarien. En cas de greffe rénale, la contraception œstroprogestative n'est pas formellement contre-indiquée en l'absence d'autres facteurs de risques et d'un respect des interactions avec les immunosuppresseurs. Cependant, d'autres contraceptions efficaces associées à un moindre risque vasculaire sont disponibles, qu'il semble justifié de proposer en première intention.

#### b Contraception progestative

Pilules microprogestatives et implants peuvent être utilisés sans restriction chez l'adolescente greffée.

Parmi les macroprogestatifs, les pregnancies, hors AMM, selon un schéma contraceptif, peuvent être utilisés sans restriction. Dénués d'effets métaboliques, permettant un bon contrôle du cycle menstruel, ils constituent une contraception de premier choix chez les adolescentes greffées [13.8].

### 2 Dispositif intra-utérin (DIU)

La nulliparité n'est pas une contre-indication à la contraception par DIU [13.9]. Cependant, chez les patientes greffées, il

**Tableau 13.1** Effets secondaires des immunosuppresseurs

| Traitement                                       | Interactions                     | Effets secondaires                                |
|--|----------------------------------|---|
| Corticothérapie                                  |                                  | HTA<br>Diabète<br>Prise pondérale<br>Ostéoporose  |
| Azathioprine (Imuran <sup>®</sup> )              |                                  | Toxicité hépatique                                |
| Mycophénolate mofétile (Cellcept <sup>®</sup> )  |                                  | Diarrhée, vomissements                            |
| Cyclosporine, tacrolimus (Prograf <sup>®</sup> ) | Concentration $\uparrow$ par COP | HTA<br>Hyperlipidémie<br>Diabète<br>Hyperkaliémie |
| Sirolimus (Rapamune <sup>®</sup> )               | Concentration $\uparrow$ par COP | Hyperlipidémie                                    |

existe un risque théorique infectieux pour les 2 types de DIU (en cuivre et au lévonorgestrel) et de moindre efficacité (essentiellement pour le DIU au cuivre) secondaire aux traitements immunosuppresseurs. Selon les recommandations de l'OMS revues en 2009, les immunosuppresseurs ne constituent pas une contre-indication formelle au DIU, cependant nous ne disposons pas d'études chez des patientes greffées [13.10, 13.11]. En ce qui concerne le DIU au lévonorgestrel, il peut être une alternative chez des patientes greffées présentant des ménorragies, et n'est pas contre-indiqué si besoin selon les recommandations de l'ANAES [13.12]. Cependant les ménorragies des adolescentes greffées sont le plus souvent fonctionnelles et bien contrôlées par les traitements progestatifs. De plus, il ne semble pas indiqué de proposer à des adolescentes aux conduites sexuelles potentiellement à risque ce type de contraception. En cas d'oubli de prise orale, l'implant peut être proposé en deuxième intention.

### 3 Contraception d'urgence

Il n'existe aucune contre-indication à la contraception hormonale d'urgence. Comme chez toutes les adolescentes, ses conditions de prises, de délivrance seront rappelées et une prescription remise. Ella One<sup>®</sup>, modulateur sélectif des récepteurs de la progestérone, nouvelle contraception d'urgence pouvant être utilisée jusqu'à 5 jours après un rapport à risque, n'est pas recommandée en cas d'insuffisance hépatique et de prise d'inducteurs enzymatiques.

Enfin, comme chez toutes les adolescentes, l'utilisation du préservatif est recommandée dans la prévention du risque d'infections sexuellement transmissibles.

### D Suivi gynécologique

Dysplasie cervicovaginale et condylomes génitaux sont plus fréquents et plus précoces chez ces jeunes filles immunodéprimées. La vaccination anti-HPV chez ces jeunes filles est donc recommandée dès l'âge

pubertaire. Cette vaccination ne dispense toutefois pas de la surveillance par un examen gynécologique et la réalisation d'un frottis cervicovaginal annuel, après le début de l'activité sexuelle.

Les infections sexuellement transmissibles peuvent être plus fréquentes, plus sévères mais aussi moins symptomatiques chez ces jeunes patientes greffées. Afin de préserver leur fertilité future, les équipes soignantes qui les ont en charge doivent porter une attention particulière à la prévention des IST, à leur dépistage et à leur traitement, au cours des consultations mais aussi dans les programmes d'éducation thérapeutique.

### E Grossesse

Dans le cadre d'un suivi pluridisciplinaire les patientes greffées rénales et hépatiques peuvent être rassurées dans leur capacité à mener une grossesse à terme. Ces grossesses restent toutefois des grossesses à risques maternels (hypertension, prééclampsie, infection) et fœtaux (prématurité). Elles doivent donc être anticipées et préparées. Malheureusement, actuellement plus de la moitié des grossesses postgreffe ne sont pas planifiées. Selon les recommandations européennes, les conditions suivantes doivent être réunies pour une grossesse après greffe rénale : greffe datant d'au moins 2 ans, fonction rénale stable et créatinine < 130 µmol/L, TA < 140/90 mmHg, protéinurie < 500 mg/j.

Une plus grande réserve s'impose en ce qui concerne les grossesses postgreffe pulmonaire et/ou cardiaque [13.7].

## II Gynécologie et insuffisance rénale

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est à l'origine de troubles de la fonction gonadotrope. Selon le degré et l'âge de survenue de l'insuffisance rénale, celle-ci peut être à l'origine d'un retard, d'une stagnation de la puberté, de troubles menstruels et/ou de la fertilité.

Un *retard pubertaire* est habituel chez les patientes en insuffisance rénale, sans qu'il existe d'étude établissant une corrélation précise entre le degré d'insuffisance rénale et le retard pubertaire. Les patientes en insuffisance rénale préterminale semblent être réglées à un âge normal, alors qu'un retard pubertaire semble fréquent chez les patientes en insuffisance terminale.

Les *troubles des cycles menstruels* sont constants lorsque la clairance rénale est inférieure à 4 mL/min et apparaissent pour une clairance inférieure à 10-15 mL/min [13.13]. Ces troubles sont essentiellement une aménorrhée ou une spanioménorrhée par hypogonadisme hypogonadotrope. La dialyse permet un retour dans l'année des menstruations chez plus de la moitié des femmes en aménorrhée avant dialyse. Les cycles ne sont pas pour autant ovulatoires et/ou réguliers. En dialyse, selon les études, 25 à 40 % des patientes présentent des cycles réguliers, 50 % présentent une aménorrhée et/ou une oligoménorrhée, les patientes restantes une polyménorrhée et/ou des ménorragies [13.14, 13.15].

La *fertilité* de ces patientes est diminuée mais non nulle pour un certain nombre d'entre elles, en particulier les adolescentes. Une contraception doit donc leur être proposée. Ces adolescentes présentent un risque vasculaire lié à la maladie rénale, et les traitements comme la corticothérapie ont leurs propres risques métaboliques. La contraception œstroprogestative n'est pas recommandée. Les patientes en IRC non dialysées peuvent se voir proposer une contraception macro ou microprogestative, ou un DIU. Chez les patientes en dialyse à risque de ménorragies, le DIU au cuivre et les pilules microprogestatives ne sont pas recommandés, mais une contraception macroprogestative ou un DIU au lévonorgestrel peuvent être prescrits. Les grossesses chez les patientes dialysées sont des grossesses à très haut risque, avec un risque d'aggravation de la maladie rénale pour la mère, de RCIU, de prématurité pour le conceptus. Dans 75 à 80 % des cas, ces grossesses aboutissent à une fausse

couche précoce ou tardive ou une mort néonatale pour l'enfant [13.7].

### III Gynécologie et diabète sucré

La *puberté* est à peine retardée chez les jeunes filles diabétiques de type 1. Les grandes séries récentes rapportent un retard significatif mais de seulement quelques mois par rapport à une population témoin et/ou de référence pour la thélarche et la ménarche. Ainsi, Rorher *et al.* en 2007 rapportent chez 643 filles diabétiques de type 1 un âge à la thélarche de  $11,4 \text{ ans} \pm 1,2$  et un âge à la ménarche de  $13,2 \pm 1,31$  [13.16]. Ces dernières années, plusieurs études chez des jeunes filles diabétiques de type 1 ont rapporté l'existence d'une hyperandrogénie, plus ou moins associée à des troubles du cycle, qui peut s'intégrer à un syndrome des ovaires polykystiques [13.17, 13.18].

Sous réserve d'une absence de complications du diabète et/ou de facteurs de risque associés, aucune *contraception* n'est contre-indiquée chez la jeune fille diabétique. Pour la SFD (Société française de diabétologie) et la SFE (Société française d'endocrinologie), la rétinopathie diabétique non proliférante isolée n'est pas une contre-indication à la contraception œstroprogestative [13.19].

La *grossesse* chez une femme diabétique représente un risque potentiel pour la future mère et pour l'enfant :

- risques maternels : instabilité métabolique, complications dégénératives (aggravation d'une rétinopathie, risque d'HTA), infections urinaires, menace d'accouchement prématuré ;
- risque foetaux : le risque de malformations graves est estimé à 4-10 % chez les patientes diabétiques *versus* 2,1 % dans la population générale. Ce risque est corrélié à l'hyperglycémie maternelle durant les 8 premières semaines de grossesse. Les autres risques foetaux sont les fausses couches, la souffrance foetale chronique,

la macrosomie, l'hypotrophie fœtale, la prématurité, les détresses respiratoires, les troubles métaboliques néonataux.

Au cours de ces dernières décennies, on a assisté à une régression spectaculaire de la mortalité et de la morbidité fœtale chez les patientes diabétiques. Ces grossesses demeurent toutefois des grossesses à haut risque, qu'il convient de minimiser au maximum par une programmation la plus rigoureuse possible. Ces grossesses nécessitent une normalisation de la glycémie de la période périconceptionnelle à l'accouchement et un suivi rigoureux par une équipe multidisciplinaire habituée à la prise en charge de ces femmes.

Enfin, le risque de transmission du diabète de type 1 aux descendants est faible, inférieur à 5 % sur toute la durée de leur vie mais reste une question qui préoccupe fortement ces jeunes femmes [13.20].

#### IV Gynécologie et épilepsie

Les troubles du cycle menstruel sont plus fréquents chez les patientes épileptiques. Ainsi, chez 265 femmes *versus* 142 témoins, Svalheim *et al.* rapportaient des troubles du cycle chez 48 % des femmes épileptiques *versus* 30,7 % chez les femmes témoins. La prévalence des troubles du cycle est augmentée en cas de polythérapie *versus* mono-

thérapie, et chez les femmes présentant plus de 5 crises par an [13.21]. La part de ces troubles attribuables à l'épilepsie en particulier temporelle et aux traitements antiépileptiques, en particulier au valproate, est encore l'objet de débat. Il apparaît cependant que le valproate soit en cause dans la plus grande prévalence du SOPK chez les femmes épileptiques quand celui-ci a été introduit à un jeune âge [13.22].

La prescription d'une contraception chez une patiente épileptique doit répondre à un double enjeu : l'interaction médicamenteuse potentiellement responsable d'une diminution de l'efficacité de la contraception hormonale, et l'importance d'une contraception, car la programmation d'une grossesse est hautement souhaitable chez les patientes épileptiques afin de diminuer les risques de malformations fœtales.

On distingue les antiépileptiques inducteurs enzymatiques (augmentation de l'activité du cytochrome P450), à même de diminuer l'efficacité des contraceptions hormonales, des antiépileptiques non inducteurs enzymatiques [13.23] (*tab. 13.2*). Si l'antiépileptique est non inducteur enzymatique, le choix de la contraception est libre. Avec un antiépileptique inducteur enzymatique, il faut privilégier une contraception non hormonale (COP quelle que soit sa forme et implants sont soumis à cette restriction). Si la pilule semble la seule contra-

**Tableau 13.2** Interactions entre contraception hormonale et antiépileptiques

| Antiépileptiques inducteurs enzymatiques                          |                                 | Antiépileptiques non inducteurs enzymatiques |                        |
|---|---------------------------------|--|------------------------|
| DCI   | Nom commercial                  | DCI  | Nom commercial         |
| Carbamazépine*  | Tégréto <sup>®</sup>            | Acide valproïque                             | Dépakine <sup>®</sup>  |
| Oxcarbazépine*  | Trileptal <sup>®</sup>          | Gabapentin                                   | Neurontin <sup>®</sup> |
| Phénobarbital*  | Gardéna <sup>®</sup>            | Lévétiracétam                                | Keppra <sup>®</sup>    |
| Phénytoïne*   | Dilantin <sup>®</sup>           | Prégabaline                                  | Lyrica <sup>®</sup>    |
| Topiramate  | Topamax <sup>®</sup> (≥ 200 mg) |  |                        |
| Felbamate   | Taloxa <sup>®</sup> (faible)    |  |                        |
| Vigabatrine   | Sabril <sup>®</sup> (faible)    |  |                        |
| <b>Risque de réduction de l'activité antiépileptique sous COP</b> |                                 |  |                        |
| Lamotrigine   | Lamictal <sup>®</sup>           |  |                        |

\* Diminution de plus de 50 % des concentrations d'éthinylestradiol et du progestatif.

ception envisageable dans un premier temps, il convient de prescrire une pilule à 50 µg d'éthinylœstradiol (Stédiril®). Notons cependant que les premiers cas de grossesse avec antiépileptiques ont été rapportés avec ce dosage. Dans ce cas, les anomalies du cycle menstruel (*spottings* et métrorragies) doivent alerter sur une possible diminution d'efficacité de la pilule et faire proposer une prise continue, ou un doublement des doses réparties dans la journée.

*Au cours de la grossesse*, la fréquence des crises n'est pas modifiée dans la moitié des cas. Elle est augmentée ou diminuée dans les mêmes proportions pour les cas restants. Chez les patientes épileptiques traitées, le risque de malformations fœtales est augmenté de 2 à 3 fois par rapport à la population générale. Les thérapeutiques jouent un rôle certain dans cette augmentation des malformations fœtales, en particulier l'acide valproïque et la polythérapie. Toutefois, ce risque tératogène ne justifie ni une interdiction de la grossesse, ni un arrêt intempestif des traitements antiépileptiques. Le traitement antiépileptique doit être éventuellement adapté en vue d'une grossesse. Un diagnostic anténatal pourra être réalisé si besoin. Enfin, l'acide folique est classiquement recommandé en préconceptionnel, à la dose de 5 mg, un mois avant la conception et pendant les 2 premiers mois de grossesse. Toutefois, celui-ci n'a pas fait la preuve de son efficacité pour diminuer le risque malformatif dans cette population.

## V Gynécologie et cardiopathies congénitales (CC)

Un grand nombre de patientes prises en charge pour des cardiopathies congénitales dans leur enfance arrivent aujourd'hui à l'âge adulte et posent des questions spécifiques en termes de suivi gynécologique, d'accès à la grossesse et de contraception.

*L'âge de la ménarche* chez les patientes avec CC est légèrement augmenté par rap-

port à la population de référence [13.24]. Cela est essentiellement secondaire à l'augmentation de la fréquence des aménorrhées primaires chez les jeunes filles présentant une CC cyanogène. Les cycles menstruels des jeunes filles avec cardiopathies congénitales sont globalement comparables à ceux de la population générale [13.25]. Cependant, les patientes porteuses de CC complexes (cyanogènes) sont les plus susceptibles de présenter des troubles du cycle menstruel et celles sous anticoagulants sont plus à risque de ménorragies (risque multiplié par 3) [13.26].

*La contraception* chez ces patientes doit tenir compte de la cardiopathie sous-jacente, de sa réparation et des traitements prescrits. La majorité des patientes avec cardiopathie congénitale ont un risque thromboembolique supérieur à la moyenne, et de ce fait la contraception œstroprogestative est contre-indiquée ou déconseillée chez ces patientes. Par ailleurs, le risque d'endocardite lié à certaines cardiopathies (valvulopathies, antécédent d'endocardite, de cardiopathie congénitale complexe, de shunts et de cyanose) contre-indique la pose de DIU.

La contraception par macroprogestatifs prégnanes, hors AMM, et la contraception par progestatifs microdosés sont les seules possibles dans toutes les cardiopathies congénitales. Cependant, la contraception par progestatifs microdosés expose à un mauvais contrôle du cycle menstruel, avec des métrorragies pouvant être abondantes chez les jeunes filles sous anticoagulants.

Selon les recommandations de l'HAS (*tab. 13.3*), la contraception œstroprogestative en l'absence de facteurs de risques vasculaires associés peut être prescrite en cas de risque thromboembolique faible. Les pilules œstroprogestatives les moins thrombogènes seront privilégiées : 20 gammas ou moins d'éthinylœstradiol et un progestatif de deuxième génération. En cas de risque thromboembolique plus élevé, certaines équipes, lorsque la patiente est sous traitement AVK efficace, autorisent la prescription d'une COP faiblement dosée [13.27].

**Tableau 13.3** Contraception en cas de cardiopathies congénitales, selon les recommandations de l'HAS

| <b>Cardiopathies en fonction du risque thromboembolique</b>       | <b>COP</b> | <b>Microprogestatifs</b> | <b>Implant</b> | <b>Macroprogestatifs</b> | <b>DIU cuivre</b> | <b>DIU Mirena®</b> |
|---|------------|--------------------------|----------------|--------------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Risque thromboembolique faible</b>                             |            |                          |                |                          |                   |                    |
| Vavulopathie non opérée   | SC         | ++                       | ++             | ++                       | --                | -                  |
| CIV restrictive   | ++         | ++                       | ++             | ++                       | --                | -                  |
| Coarctation opérée  | SC         | ++                       | ++             | ++                       | +                 | ++                 |
| Tube VD-AP  | ++         | ++                       | ++             | ++                       | -                 | +                  |
| CIA, CA, CIV sans HTAP résiduelle                                 | ++         | ++                       | ++             | ++                       | ++                | ++                 |
| Pacemaker endocavitaire   | ++         | ++                       | ++             | ++                       | -                 | +                  |
| Switch atrial ou artériel   | ++         | ++                       | ++             | ++                       | ++                | ++                 |
| Marfan sans valve mécanique                                       | ++         | - (*)                    | ++             | ++                       | ++                | ++                 |
| <b>Risque thromboembolique modéré</b>                             |            |                          |                |                          |                   |                    |
| Valve mécanique   | -          | +                        | ++             | ++                       | --                | -                  |
| <b>Risque thromboembolique élevé</b>                              |            |                          |                |                          |                   |                    |
| Fontan  | SC si AVK  | +                        | ++             | ++                       | ++                | ++                 |
| Fibrillation auriculaire  | -          | +                        | ++             | ++                       | ++                | ++                 |
| CIA ou PFO avec risque de thrombose veineuse profonde             | SC si AVK  | +                        | ++             | ++                       | ++                | ++                 |
| Dysfonction ventriculaire et/ou dilatation des cavités cardiaques | SC si AVK  | +                        | ++             | ++                       | ++                | ++                 |
| Cyanose sans HTAP   | SC si AVK  | +                        | ++             | ++                       | -                 | +                  |
| Syndrome d'Eisenmenger  | --         | --*                      | ++             | ++                       | -                 | +                  |
| Risque élevé d'endocardites                                       |            |                          |                |                          |                   |                    |
| Prothèses mécaniques  | SC si AVK  | ++                       | SC avec AB     | ++                       | --                | -                  |

SC : sous conditions ; AB : antibiotiques ; CIV : communication interventriculaire ; VD-AP : XXXXXX ; CIA : communication interauriculaire ; CA : XXXXX ; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire ; PFO : XXXXX.

-- : à proscrire ; - : inconvénients > avantages ; + : inconvénients < avantages ; ++ : aucune restriction. \* Une restriction a été émise par l'HAS pour la prescription de pilules microprogestatives chez les patientes atteintes de la maladie de Marfan et du syndrome d'Eisenmenger. Le risque évoqué est celui d'une rétention hydrique sous microprogestatifs. Cela ne nous semble pas justifié.

La pose de DIU est contre-indiquée en cas de risque d'endocardite. Le risque de pathologies inflammatoires du pelvis semble plus faible avec le DIU au lévonorgestrel (LVN). Cela explique une tolérance plus grande à la pose du DIU au LVN. Enfin, il existe un risque de réaction vagale à l'insertion du DIU à craindre chez les patientes avec bradycardie et troubles du rythme [13.27].

Chez un certain nombre de patientes, la grossesse est à haut risque de mortalité maternelle et donc contre-indiquée :

- patientes en stade fonctionnel NYHA III ou IV ;
- hypertension artérielle pulmonaire ;
- syndrome d'Eisenmenger ;
- obstructions sévères du ventricule gauche ;

- dysfonction du ventricule avec une fraction d'éjection < 40 % ;
- cardiopathies cyanogènes si saturation en O<sub>2</sub> < 85 % ;
- dilatation de l'aorte ascendante (au-delà de 45 mm).

## VI Gynécologie et maladies de malabsorption

La maladie cœliaque est l'exemple typique de la maladie de malabsorption. Si la maladie est diagnostiquée avant la puberté et le régime sans gluten bien suivi, la puberté se déroule normalement. Si la maladie n'a pas été diagnostiquée et/ou le régime non suivi, il existe un retard statur pondéral et un retard pubertaire.

La maladie cœliaque peut être une cause d'infertilité inexplicée. Des études mettent en évidence des taux d'anticorps de la maladie cœliaque 6 à 10 fois supérieurs chez les patientes infertiles que dans un groupe contrôle [13.28]. En l'absence de suivi du régime sans gluten, le taux de fausses couches chez des patientes porteuses d'une maladie cœliaque est supérieur à celui des patientes sous régime sans gluten (20 % *versus* 7 %).

Le régime sans gluten doit être poursuivi au cours de la grossesse.

## VII Gynécologie et drépanocytose

Il existe classiquement un *retard pubertaire et de croissance* chez les adolescentes drépanocytaires. Sur une étude cas-témoins portant sur 99 adolescentes drépanocytaires homozygotes (SS) et 100 adolescentes sans hémoglobinopathie, il est retrouvé un retard à l'âge de la ménarche de 2,4 ans en moyenne pour les adolescentes drépanocytaires homozygotes. Le poids et donc l'état nutritionnel apparaissent comme le principal facteur prédictif [13.29].

Selon les recommandations de l'HAS publiées en 2010, *toutes les formes de contraception* peuvent être prescrites en respectant les contre-indications habituelles [13.30]. Selon l'OMS, COP et DIU au cuivre appartiennent à la catégorie 2 des contraceptions possibles chez les patientes drépanocytaires homozygotes (SS). Cela signifie que les avantages de ce type de contraception sont supérieurs aux inconvénients. Les contraceptions progestatives et les DIU au lévonorgestrel appartiennent à la première catégorie, ce qui signifie qu'il n'y a aucune restriction à leur prescription. Il n'existe malheureusement pas d'études bien conduites sur l'effet des stéroïdes sur l'évolution de la maladie, à l'exception d'une étude sur l'acétate de médroxyprogestérone (DMPA) [13.31]. Le risque théorique chez ces patientes est un risque thromboembolique accru sous COP.

En cas de prescription de COP, en l'absence de facteurs vasculaires surajoutés, une contraception minidosée contenant un progestatif de 2<sup>e</sup> génération semble adaptée. Les contraceptions progestatives (macrodosée, microdosée, implant) sont recommandées. L'étude sur le DMPA suggère une amélioration des crises vaso-occlusives [13.32]. Les DIU ne sont pas contre indiqués. Cependant, le DIU au LVN semble plus adapté à ces patientes à risque d'anémie. Il n'y a pas de contre-indication à la contraception d'urgence.

*L'IVG médicamenteuse* n'est pas recommandée chez ces patientes. Des crises vaso-occlusives graves ont été décrites après la prise de mifépristone.

La drépanocytose augmente le risque de *complications obstétricales* et, inversement, la *grossesse* favorise la survenue de complications de la drépanocytose. Chez ces patientes, la grossesse doit être encadrée par une équipe multidisciplinaire et bénéficier d'un suivi rapproché. Une consultation pré-conceptionnelle avec étude de l'hémoglobine du conjoint est recommandée.

## VIII Gynécologie et maladies héréditaires du métabolisme

Les maladies héréditaires du métabolisme (MHM) résultent le plus souvent d'un déficit enzymatique sur l'une des nombreuses voies métaboliques, dérivées des glucides, protéides ou acides gras ou du trafic intracellulaire. Un déficit enzymatique entraîne l'absence d'un composé situé en aval du déficit et/ou l'accumulation d'un composé potentiellement toxique situé en amont du déficit. On distingue les maladies d'intoxication comme la phénylcétonurie ou la galactosémie, les maladies énergétiques comme les maladies mitochondriales, les anomalies de synthèse et de catabolisme des molécules complexes comme les syndromes CDG (*Congenital Disorders of Glycosylation*). Les organes cibles de ces pathologies sont le système nerveux central, le foie, le cœur, les reins et, pour certaines, les gonades [13.33].

Le dépistage de la *phénylcétonurie* (depuis 1972 en France) et sa prise en charge par un régime strict permettent aux jeunes enfants de se développer normalement et d'abandonner le régime des premières années. Cependant, ce régime strict devra être repris en période préconceptionnelle et au cours de la grossesse. En effet, en l'absence de régime, le risque de malformations sévères du fœtus est quasi constant. Aucune contraception n'est contre-indiquée chez ces jeunes femmes. Cependant, celle-ci doit être efficace au vu des risques encourus en cas de grossesse non programmée [13.34].

La *galactosémie* est une maladie autosomique récessive d'une fréquence de 1/40 000 naissances. Une insuffisance ovarienne prématurée est relativement fréquente et doit être recherchée et prise en charge à partir de l'âge pubertaire. La physiopathogénie de cette atteinte ovarienne est encore mal connue. La puberté est cependant souvent spontanée. Cinquante grossesses spontanées ou sous traitement ont été rapportées entre 1971 et 2007, survenues après des périodes d'aménorrhée, chez des

femmes en moyenne très jeunes. Une contraception peut donc être proposée. En cas de grossesse, le régime devra être poursuivi de façon très stricte du fait de la possible intoxication du fœtus par le galactose-1-phosphate qui s'accumule dans cette pathologie [13.35].

Les *syndromes CDG* sont des maladies autosomiques récessives rares, d'une fréquence de 1/50 000 à 1/100 000. Il existe 23 types de syndromes CDG (15 de type I et 8 de type II). Le type I, dû à un déficit en phosphomannomutase, représente 70 % des cas. Les jeunes filles atteintes présentent une insuffisance ovarienne prématurée, qu'il convient de diagnostiquer et de prendre en charge. L'hémostase est très souvent perturbée : allongement du TCA, diminution franche de la concentration en facteur XI et plus modérée en facteur IX, parfois en facteur XII (types Ix et II), des protéines S, C et de l'antithrombine III. Aux facteurs thrombogènes déjà cités, s'ajoute généralement une mobilité réduite. Le traitement hormonal substitutif de ces jeunes filles doit donc être adapté et la voie cutanée privilégiée pour l'administration d'un traitement oestrogénique [13.35].

## Conclusion

Du fait des progrès dans la qualité des soins apportés aux enfants et adolescentes atteintes de maladie chronique, la majorité des jeunes femmes porteuses de telles pathologies vont être concernées par les questions liées à l'évolution de la puberté, la sexualité et à la fertilité. Chez ces adolescentes, en dehors des pathologies à l'origine d'une atteinte ovarienne, la puberté est le plus souvent complète même si elle est parfois plus tardive et d'évolution plus lente. Dans la majorité des cas, ces jeunes filles sont fertiles et une contraception adaptée à la pathologie est à envisager. Enfin, malgré des exceptions (telles que cardiopathies sévères, retard mental...), la grossesse est

souvent possible, et une prise en charge spécifique dès avant la conception est alors recommandée. C'est dire qu'un accompagnement pluridisciplinaire comprenant spécialiste de la pathologie, gynécologue, psychologue, généticien doit être proposé *dès l'entrée dans l'adolescence*, et adapté à la spécificité des besoins et des enjeux selon l'âge et la pathologie.

## Remerciements

Les auteurs remercient les équipes de pédiatrie médicales ou chirurgicales qui leur adressent leurs jeunes patientes.

## Références

- [13.1] Ghanem ME, Emam ME, Albaghdady LA, Bakr NI, Helal AS, Sadek EE *et al.* Effect of childhood kidney transplantation on puberty. *Fertil Steril* 2010 ; 94 : 2248-52.
- [13.2] Van Diemen-Steenvoorde R, Donckerwolcke RA, Brackel H, Wolff ED, de Jong MC. Growth and sexual maturation in children after kidney transplantation. *J Pediatr* 1987 ; 110 : 351-6.
- [13.3] Viner RM, Forton JT, Cole TJ, Clark IH, Noble-Jamieson G, Barnes ND. Growth of long-term survivors of liver transplantation. *Arch Dis Child* 1999 ; 80 : 235-40.
- [13.4] Kim JH, Chun CJ, Kang CM, Kwak JY. Kidney transplantation and menstrual changes. *Transplant Proc* 1998 ; 30 : 3057-9.
- [13.5] Ghazizadeh S, Lessan-Pezeshki M, Mahdavi M, Razeghi E, Seifi S. Menstrual problems among kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2003 ; 35 : 2720-1.
- [13.6] Jabiry-Zieniewicz Z, Kaminski P, Bobrowska K, Pietrzak B, Wielgos M, Smoter P *et al.* Menstrual function in female liver transplant recipients of reproductive age. *Transplant Proc* 2009 ; 41 : 1735-9.
- [13.7] Hadaya K, Vial Y. Transplantation d'organe solide et planning. Berne : 6<sup>e</sup> Symposium pour transplantés, 2009.
- [13.8] HAS. Suivi ambulatoire de l'adulte transplanté rénal au-delà de 3 mois après transplantation. Recommandations professionnelles. Paris : HAS, 2007.
- [13.9] Browne H, Manipalviratn S, Armstrong A. Using an intrauterine device in immunocompromised women. *Obstet Gynecol* 2008 ; 112 : 667-9.
- [13.10] WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 3rd edition. Genève : WHO, 2005.
- [13.11] Gaffield ME, Culwell KR. Nouvelles recommandations sur la sécurité des méthodes contraceptives pour les femmes ayant des problèmes de santé : critères de recevabilité médicale pour l'adoption et l'utilisation continue de méthodes contraceptives. 4<sup>e</sup> édition. Bulletin médical de l'IPPF 2010 ; 44 : 1.
- [13.12] AFSSAPS, ANAES, INPES. Stratégies de choix des méthodes contraceptives chez la femme. Recommandations, décembre 2004.
- [13.13] Handelsman DJ. Hypothalamic-pituitary gonadal dysfunction in renal failure, dialysis and renal transplantation. *Endocr Rev* 1985 ; 6 : 151-82.
- [13.14] Matuszkiewicz-Rowinska J, Skórzewska K, Radowicki S, Niemczyk S, Sokalski A, Przedlacki J *et al.* Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis – A multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 2074-7.
- [13.15] Holley JL, Schmidt RJ, Bender FH, Dumler F, Schiff M. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997 ; 29 : 685-90.
- [13.16] Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO *et al.* Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes : cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol* 2007 ; 157 : 647-53.
- [13.17] Codner E, Escobar-Morreale HF. Clinical review : hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 1209-16.

- [13.18] Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, Dabbas M, Beltrand J, Caron V *et al.* High prevalence of hirsutism and menstrual disorders despite different hormonal profiles in adolescent girls with obesity or insulin-dependent type 1 diabetes [submitted].
- [13.19] Recommandations SFE 2011. Contraception hormonale chez la femme à risque métabolique et/ou vasculaire [à paraître en 2012].
- [13.20] Bleich D, Polak M, Eisenbarth GS, Jackson RA. Decreased risk of type I diabetes in offspring of mothers who acquire diabetes during adrenarchy. *Diabetes* 1993 ; 42 : 1433-9.
- [13.21] Svalheim S, Taubøll E, Bjørnenak T, Røste LS, Mørland T, Saetre ER *et al.* Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances ? *Seizure* 2003 ; 12 : 529-33.
- [13.22] Morrell MJ, Hayes FJ, Sluss PM, Adams JM, Bhatt M, Ozkara C *et al.* Hyperandrogenism, ovulatory dysfunction, and polycystic ovary syndrome with valproate *versus* lamotrigine. *Ann Neurol* 2008 ; 64 : 200-11.
- [13.23] Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011 ; 83 : 16-29.
- [13.24] Drenthen W, Hoendermis ES, Moons P, Heida KY, Roos-Hesselink JW, Mulder BJ *et al.* Menstrual cycle and its disorders in women with congenital heart disease. *Congenit Heart Dis* 2008 ; 3 : 277-83.
- [13.25] Canobbio MM, Perloff JK, Rapkin AJ. Gynecological health of females with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 2005 ; 98 : 379-87.
- [13.26] Vigl M, Kaemmerer M, Seifert-Klaus V, Niggemeyer E, Nagdlyman N, Trigas V *et al.* Contraception in women with congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2010 ; 106 : 1317-21.
- [13.27] Protocole national de diagnostic et de soins. Cardiopathies congénitales complexes. Prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire. Paris : HAS, juin 2008.
- [13.28] Kumar A, Meena M, Begum N, Kumar N, Gupta RK, Aggarwal S *et al.* Latent celiac disease in reproductive performance of women. *Fertil Steril* 2011 ; 95 : 922-7.
- [13.29] Serjeant GR, Singhal A, Hambleton IR. Sickle cell disease and age at menarche in Jamaican girls : observations from a cohort study. *Arch Dis Child* 2001 ; 85 : 375-8.
- [13.30] Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes drépanocytaires majeurs de l'adulte. Paris : HAS, janvier 2010.
- [13.31] Manchikanti A, Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF. Steroid hormones for contraception in women with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 18 : CD006261.
- [13.32] De Abood M, de Castillo Z, Guerrero F, Espino M, Austin KL. Effect of Depo-Provera or Microgynon on the painful crises of sickle cell anemia patients. *Contraception* 1997 ; 56 : 313-6.
- [13.33] Saudubray JM, Sedel F. Ce qui n'est pas une maladie métabolique. Classification et circonstances de découverte des maladies héréditaires du métabolisme. *In* : Chabrol B, de Lonlay P, eds. Progrès en pédiatrie. Maladies métaboliques héréditaires. Paris : Doin éditions, 2011 : 3-9.
- [13.34] Feillet F, Bonnemains C. Phénylcétonurie. *In* : Chabrol B, de Lonlay P, eds. Progrès en pédiatrie. Maladies métaboliques héréditaires. Paris : Doin éditions, 2011 : 104-8.
- [13.35] De Lonlay P, Dubois S, Valayannopoulos V. Prise en charge des maladies métaboliques. Paris : Springer éditions, 2012.