

# Grossesse et MICI

## Objectifs pédagogiques

- Connaître le risque familial
- Décrire les conséquences de la MICI sur la fertilité, la grossesse et le nouveau-né
- Décrire les conséquences de la grossesse sur l'évolutivité de la MICI
- Connaître les traitements pendant la grossesse
- Savoir quand proposer une césarienne

## Introduction

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) ont une prévalence élevée chez les patients en âge de procréer. Avec une prévalence estimée à 1 pour 1 000 habitants en France et en Europe, la MC atteint les deux sexes mais est légèrement plus fréquente chez la femme (sex ratio égal à 1,2) avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. La RCH est quant à elle plus fréquente chez l'homme (sex ratio égal à 0,8) et son incidence est constante entre 20 et 60 ans. De ce fait, un certain nombre de questions et d'incertitudes émanent de cette population à propos du risque de transmission de la MICI à la descendance, de l'impact de la maladie et des traitements sur la fertilité et la

capacité à concevoir un enfant sain, de l'influence de la maladie sur le cours de la grossesse et le mode d'accouchement, et enfin de l'effet des traitements sur la grossesse, le développement fœtal et l'allaitement. Il est intéressant de noter que ces incertitudes amènent les patientes à préférer parfois s'abstenir d'une grossesse en comparaison aux populations contrôles non atteintes. Ces questions sont essentielles et nous y sommes en tant que soignants de plus en plus confrontés, ce d'autant que l'incidence des MICI tend à croître depuis ces dernières décennies et que l'avancée dans des traitements d'induction et de maintien en rémission de plus en plus efficaces permet actuellement d'encourager bon nombre des patientes à ne pas réfréner leur désir de grossesse. Cette mise au point, conforme aux recommandations du consensus de l'European Crohn's and Colitis Organisation [1], passe en revue les données récentes de la littérature sur le sujet afin de nous permettre d'apporter une information éclairée à nos patientes.

## MICI et hérédité

Un souci majeur exprimé par les patientes désirant une grossesse est le risque de transmission de la MICI à la

---

M. Seirafi, Y. Bouhnik

---

descendance. Les études de cohorte et registres familiaux ont permis d'observer que l'histoire familiale est le principal facteur de risque de développer une MICI. Lorsqu'un parent est atteint, les risques pour la descendance sont de 2 à 13 fois plus importants que dans la population générale [2, 3, 4]. Ces risques de transmission sont plus importants dans la MC que dans la RCH et ont été estimés à 5,2 % et 1,6 % pour la survenue respectivement d'une MC ou d'une RCH chez les descendants au premier degré d'un parent atteint. Ces risques sont encore plus importants dans la population juive et passent à 7,8 % et 4,5 % respectivement en cas de MC ou de RCH. Si les deux parents sont atteints, le risque de survenue d'une MICI au cours de la vie s'élèverait à 36 % [5].

## MICI et fertilité

La plupart des études ont montré que les hommes et les femmes atteints de MICI en phase quiescente et avant une chirurgie ont une fertilité égale à celle de la population générale. La réduction des taux de natalité observés au sein de la population MICI résulterait plus vraisemblablement d'un choix délibéré de la part des patients que d'une baisse de fertilité liée à la MICI. Dans la MC, selon les études de populations [6, 7], on estime le taux d'infertilité féminine à 5-14 % chez les patientes en rémission, ce qui est

---

■ M. Seirafi (✉)  
Division de Gastroentérologie et d'Hépatologie, Hôpitaux Universitaires de Genève,  
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1211 Genève 14, Suisse,  
Email : seirafi.mariam@gmail.com

■ Y. Bouhnik (✉)  
Gastroentérologie, MICI et Assistance Nutritive, Pôle des maladies de l'appareil digestif (PMAD),  
www.institut-digestif.com, Hôpital Beaujon - AHP - Université Paris VII, 100 bd du général Leclerc,  
92110 Clichy  
Email : yoram.bouhnik@gmail.com

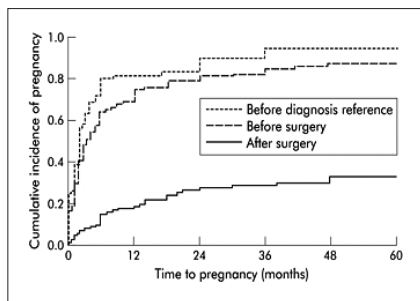


Figure 1. Ratio de fécondité chez des patients atteints de RCH avant et après le diagnostic, et après AIA, comparé aux contrôles sains [8]

similaire aux taux observés dans la population générale. En revanche, une maladie active diminue significativement la fertilité, par le biais de l'inflammation qui peut toucher l'appareil ovarien et les annexes, d'éventuelles séquelles chirurgicales (adhérences) au niveau de la région pelvienne, d'une aménorrhée secondaire qu'il n'est pas rare de rencontrer chez les patientes en poussée prolongée, mais aussi de troubles sexuels (dyspareunie, troubles érectiles) fréquents en présence de lésions ano-périnéales. Dans la RCH, une chute significative du taux de fertilité est observée après une coloproctectomie chez la femme. Une méta-analyse [8] a montré en effet une baisse importante du ratio de fécondité (RF) (capacité à concevoir par cycle menstruel en ayant des rapports sexuels non protégés) après confection d'un réservoir iléal en J et anastomose iléo-ano (AIA), ce ratio passant de 1,01 (égal à la population générale avant chirurgie) à 0,20 ( $p < 0,001$ ) après chirurgie (Fig. 1). Ces résultats sont confirmés par d'autres études [9] qui montrent un taux d'infertilité passant de 13,3 % à 38,6 % ( $p < 0,001$ ) après AIA. Néanmoins, il s'agit principalement d'infertilité mécanique et la grossesse est finalement possible après recours à la fécondation in vitro. Le choix logique d'un abord par voie laparoscopique dans le but de réduire le risque d'adhérences au niveau du pelvis a récemment démontré son efficacité par rapport à la laparotomie [10].

Chez l'homme, une chirurgie avec AIA peut mener dans certains cas à des éjaculations rétrogrades et plus rarement à des troubles érectiles. Il est donc conseillé chez ces patients de faire préserver le sperme avant le geste chirurgical. Certains médicaments aussi, notamment la sulfasalazine, peuvent interférer avec la fertilité masculine, par le biais d'une baisse réversible de la motilité et du compte de spermatozoïdes. Cet effet est dose-dépendant et en général complètement réversible après 6 mois d'arrêt du traitement. Les autres classes d'aminosalicylés ne sont pas concernées par cet effet. Le méthotrexate (MTX) est quant à lui à l'origine d'une oligospermie également réversible après arrêt du traitement, qui devrait avoir lieu au moins 4 mois avant la conception. Il n'a pas été décrit d'effet tératogène sur la descendance d'hommes sous MTX à la conception.

### Conséquence de la MICI sur le cours de la grossesse, l'évolution fœtale et le pronostic néo-natal

De multiples études de populations suggèrent que la présence d'une MICI *per se*, indépendamment du niveau d'activité, s'accompagne chez la femme d'un risque accru de complications liées à la grossesse [11, 12, 13, 14]. En effet, le risque de prématurité (naissance avant 37 SA), de petit poids à la naissance (poids  $< 2500$  g) et de retard de croissance intra-utérin semble augmenté chez les patientes avec une MC ou une RCH comparativement à la population générale, il en est de même que pour les pertes fœtales (fausses-couches spontanées ou thérapeutiques) [15]. À noter qu'il n'a pas été décrit de sur-risque de malformations congénitales chez ces patientes [16]. Une chirurgie de résection antérieure et une atteinte iléale seraient également des facteurs prédictifs de complications durant la grossesse [17, 18]. Il est donc primordial d'assurer à ces

patientes un suivi obstétrical et un monitoring foetal régulier, particulièrement si la conception est survenue en période d'activité de la maladie.

Concernant le risque de complications maternelles liées à la grossesse et au travail (détachement placentaire, éclampsie, placenta praevia, chorio-amnionite, ...), les données à disposition ne sont pas assez concordantes pour permettre une conclusion claire.

Quant au pronostic néo-natal des enfants nés à terme, il ne semble pas altéré par la présence d'une MICI chez la mère comme en témoignent les scores APGAR, le taux de mortalité néonatale, d'hospitalisation en unités de réanimation néonatale, qui sont égaux comparé à la descendance des patientes non atteintes de MICI [17]. Toute grossesse survenant chez une patiente atteinte de MICI doit être considérée comme pouvant être une grossesse à risque, il est de ce fait essentiel d'assurer un encadrement rapproché à ces patientes, composée d'une équipe multidisciplinaire (gastro-entérologue, obstétricien, voire chirurgien colorectal ou proctologue) (Fig. 2).

### Conséquence de la grossesse sur l'évolution de la MICI

Quand la conception a lieu en période de quiescence de la MICI, le risque de survenue d'une poussée en cours de grossesse est le même que celui attendu chez une patiente MICI non enceinte [1] sur une période de neuf mois. Ainsi, dans la RCH, une étude [19] a rapporté un taux annuel d'exacerbation de 34 % pendant la grossesse *vs* 32 % en dehors de la grossesse. Dans la MC également le taux d'exacerbation pendant et en dehors de la grossesse était similaire [20]. En revanche, quand la grossesse survient en période d'activité de la maladie, il est estimé que 2/3 des patientes vont garder une maladie active pendant la période gestationnelle, parmi lesquelles 2/3 vont présenter une aggravation de la poussée. Il est donc

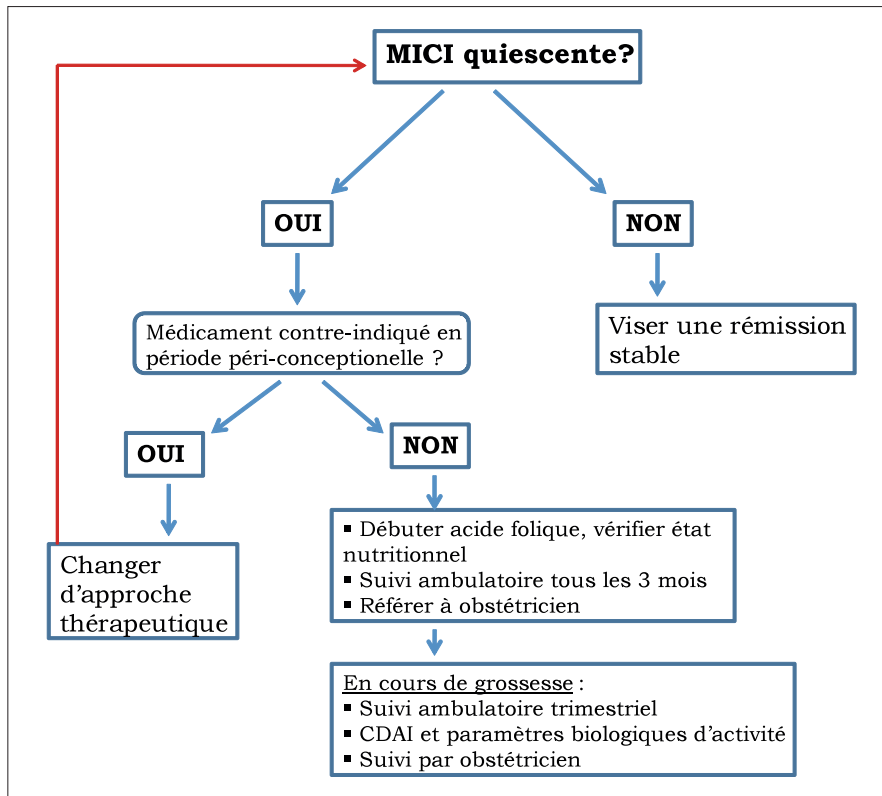


Figure 2. Algorithme d'information et de conseil pour les patientes avec souhait de grossesse (Recommandations ECCO [1])

primordial de sensibiliser les patientes à ce risque et de les convaincre d'attendre une période de rémission avant d'envisager une grossesse.

### Impact de la MICI sur le mode d'accouchement

Les patientes atteintes de MICI ont un risque augmenté de césarienne [13]. Bien que la décision d'avoir recours à une césarienne doit reposer sur des indications strictement obstétricales, certaines conditions liées à la MICI (la présence de lésions ano-périnéales actives, une atteinte rectale active, une AIA), représentent une contre-indication à un accouchement par voie basse. Ces situations sont donc une indication à la césarienne. Cette décision doit être prise de façon concertée avec le gastroentérologue ou le chirurgien colorectal, de façon à fournir à l'obstétricien et à la patiente

une connaissance précise des risques de complications encourus au niveau du plancher pelvien et de l'appareil sphinctérien. La présence de lésions ano-périnéales actives et/ou d'une atteinte rectale d'activité modérée ou sévère risquent en effet d'être aggravées lors d'un accouchement par voie basse. Une épisiotomie devrait par ailleurs être évitée autant que possible étant donné le risque rapporté par une étude [21] d'apparition secondaire de LAP. L'existence d'une AIA représente aussi une contre-indication à un accouchement par voie basse [1, 22, 23], pas tant en regard au risque de dommage au niveau du réservoir iléal mais au risque de survenue de lésions au niveau du sphincter anal, dont l'intégrité est déterminante pour une bonne continence du réservoir. À noter que la présence d'une colostomie ou d'une iléostomie ne représentent pas de contre-indication à un accouchement par voie basse.

## MICI et médicaments pendant la grossesse et l'allaitement

La survenue d'une poussée en cours de grossesse est grevée d'un risque significatif de complications materno-fœtales, principalement de prématurité et de petit poids de naissance, c'est pourquoi l'induction et le maintien d'une rémission pendant la conception et la période gestationnelle doit être la priorité absolue en utilisant un traitement approprié, même si celui-ci doit être intensif. Il est maintenant communément admis que les traitements médicamenteux associés aux MICI devraient être en général poursuivis pendant la grossesse [1], étant donné que les bénéfices pour la mère et le fœtus d'un maintien en rémission dépassent largement les risques liés aux traitements (tableau 1). Une mise à jour régulière des effets des traitements au cours de la grossesse est facilement disponible sur le site [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org).

### Aminosalicylés et sulfasalazine

Tous les aminosalicylés (sulfasalazine, mesalamine, balsalazine) sont considérés comme étant sans risque pour la grossesse jusqu'à une dose de 3 g/j. En effet des études de cohorte et deux larges méta-analyses [24] n'ont pas démontré à ces doses de risque accru en termes de complications de grossesse ou de tératogénicité. Une étude [25] a toutefois rapporté un cas de néphropathie fœtale avec insuffisance rénale chez un nouveau-né dont la mère avait reçu un traitement de mésalazine à la dose de 4 g/j puis 2 g/j entre la 4<sup>e</sup> et la 25<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée. Les auteurs ont de ce fait proposé de faire une surveillance échographique des reins du fœtus et l'arrêt du traitement en cas d'anomalie. Parmi les aminosalicylés la sulfasalazine, composé d'un acide 5-aminosalicylique (5-ASA) associé à un sulfamide

Tableau 1. Sécurité d'emploi des traitements MICI en cours de grossesse (Recommandations ECCO [1])

Sans risque démontré	Probablement sans risque	Contre-indiqué
Aminosalicylés	Infliximab	Methotrexate
Sulfasalazine	Adalimumab	Thalidomide
Corticostéroïdes	Certolizumab	
Azathioprine	Budesonide	
6-Mercaptopurine		

Tableau 2. Sécurité d'emploi des traitements MICI pendant l'allaitement (Recommandations ECCO [1])

Sans risque	Probablement sans risque	Risque peu connu	Contre-indiqué
Aminosalicylés	Infliximab	Budesonide	Methotrexate
Sulfasalazine	Adalimumab		Thalidomide
Corticostéroïdes	Certolizumab		
	Azathioprine/ 6-mercaptopurine		

la sulfapyridine, a un effet anti-folates potentiel pour lequel il est indiqué d'initier dès la période pré-conceptionnelle et pendant toute la durée de la grossesse une supplémentation en acide folique (2 mg/jour). Les aminosalicylés sont compatibles avec l'allaitement (tableau 2), cependant de rares associations avec une diarrhée chez le nourrisson ont été observées qui indiqueraient dans ces cas l'arrêt du traitement.

## Corticostéroïdes

Tous les corticostéroïdes qu'ils soient systémiques, oraux ou topiques, peuvent traverser le placenta. Ils sont toutefois rapidement métabolisés par le 11-hydroxygénase placentaire et convertis en métabolites moins actifs qui atteignent des concentrations moindres au niveau du sang fœtal. Globalement, leur utilisation est considérée compatible avec la grossesse, de préférence les formes à courte durée de vie (prednisone, prednisolone et méthylprednisolone) qui doivent être préférées aux formes à longue durée de vie (dexaméthasone et betaméthasone). Cependant des risques de malformation oro-faciale (bec de

lièvre) ont été rapportés dans certaines études chez les enfants de patientes ayant reçu des corticoïdes durant le premier trimestre de grossesse [26]. Ce risque est toutefois très faible et n'est pas confirmé par toutes les études. Un risque accru de rupture prématurée des membranes ainsi que d'insuffisance cortico-surrénalienne chez le nouveau-né lorsque le traitement a eu lieu au dernier trimestre a également été rapporté. Bien que ces risques soient très faibles, il convient néanmoins d'en informer la mère et de lui expliquer qu'ils sont largement contre-balançés par les bénéfices à sortir d'une poussée. La prednisone et la prednisolone sont compatibles avec l'allaitement. Concernant le budesonide oral, il n'y a pas beaucoup de données disponibles sur la sécurité de son emploi pendant la grossesse ou l'allaitement, mais il est couramment utilisé.

## Azathioprine, 6-mercaptopurine

Le 6-mercaptopurine (6-MP) et son précurseur l'azathioprine (AZA) sont des analogues de purine qui passent le placenta. Des études faites sur l'animal ont mis en évidence un risque

de tératogénéité avec une fréquence augmentée de becs de lièvre, d'anomalies squelettiques ou urogénitales. Cependant, la faible biodisponibilité orale de ces médicaments (47 % pour l'AZA et 16 % pour le 6-MP) associée au fait que le foie immature du fœtus manque de l'enzyme inosinate pyrophosphorylase nécessaire pour convertir l'AZA en son métabolite actif le 6-MP, sont deux éléments qui confèrent au fœtus une protection par rapport à un potentiel risque de toxicité pendant la période d'organogénèse. D'ailleurs, le recul considérable que nous donnent les larges et rassurantes études effectuées sur les populations de transplantés et les populations rhumatologiques au bénéfice d'AZA, nous permet raisonnablement de considérer ces médicaments compatibles avec une utilisation pendant la grossesse. Dans la population de patientes MICI, les différentes études de populations [27] et principalement la cohorte de 215 grossesses de l'étude CESAME [28] n'ont pas mis en évidence de sur-risque des thiopurines pendant la grossesse notamment en ce qui concerne les malformations congénitales. L'allaitement sous analogues de purine est théoriquement contre-indiqué en raison du risque potentiel de myélotoxicité, d'infections et de pancréatite chez le nourrisson. Étant donné que la majeure partie du 6-MP est excrétée dans le lait maternel dans les 4 heures qui suivent la prise du traitement, certains auteurs ont proposé de décaler l'allaitement de 6 heures par rapport à la prise du traitement mais pas de le contre-indiquer étant donné les effets bénéfiques potentiels de l'allaitement. Chez l'homme, il n'est pas nécessaire d'interrompre le traitement avant la conception étant donné l'absence d'anomalie observée sur le spermogramme [29].

## Methotrexate (MTX)

Ce médicament est hautement tératogène et formellement contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Le MTX est un antagoniste de l'acide

folique et son utilisation pendant la phase d'organogénèse fœtale (6-8 semaines à partir de la conception) est associée à des malformations congénitales multiples (embryopathie au MTX). Une exposition plus tardive pendant le 2<sup>e</sup> et le 3<sup>e</sup> trimestre peut être associée à une toxicité et une mortalité fœtale. Chez une patiente qui nourrit des projets de grossesse, le traitement devrait être arrêté au moins 6 mois avant la conception en raison de la longue demi-vie du métabolite actif. Sinon, une méthode contraceptive fiable doit être de rigueur chez ces patientes. Si néanmoins une conception devait avoir lieu accidentellement, une interruption thérapeutique de grossesse doit être proposée.

## Thalidomide

La thalidomide, de par ses effets anti-TNF et anti-angiogéniques peut être une alternative thérapeutique dans la MC réfractaire aux traitements classiques. Il est toutefois hautement tératogène et formellement contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement. Une double méthode contraceptive doit être prescrite chez ces patientes et débutée au moins un mois avant le début du traitement et poursuivi au moins un mois après l'arrêt du traitement.

## Ciclosporine

Nous avons peu de recul par rapport à l'utilisation de la ciclosporine pendant la grossesse dans la population MICI. La plupart des données nous sont fournies par les études sur les transplantés, qui reportent un taux augmenté de prématurité et de petit poids de naissance. Les études de petits effectifs à disposition sur des patientes atteintes de RCH [30] vont dans ce sens, mais il est difficile de faire la part des choses entre l'effet propre du médicament et la conséquence de la poussée sévère ayant motivé ce traitement. Il est en tous les cas admis qu'en situation de colite

aigüe grave en cours de grossesse, ce traitement représente une meilleure alternative que celle d'une colectomie qui est grevée d'un risque de mortalité fœtale significatif.

## Les anti-TNF $\alpha$

L'infliximab (IFX) et l'adalimumab (ADA) sont des anticorps monoclonaux anti-IgG1 (chimérique pour IFX et humanisé pour ADA) qui peuvent traverser activement la barrière placentaire via des récepteurs fœtaux spécifiques (FcRns). Ce transport débute dès la fin du premier trimestre, mais il est de faible efficacité au début de sorte que les taux fœtaux d'IgG totaux restent très faibles jusqu'à la fin du 2<sup>e</sup> trimestre. À partir de la 30<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée [31], le transport s'intensifie et le passage placentaire devient important. Deux études de cas dont une récente [32] ont permis de détecter des taux thérapeutiques d'IFX chez les nouveau-nés de mères chez qui le traitement avait été arrêté à la 26<sup>e</sup> semaine, et il est intéressant de noter que chez ces nouveau-nés, les taux d'IFX à la naissance dépassaient ceux mesurés chez la mère. Il faut également tenir compte du fait que ces anticorps peuvent rester dans le sang du nouveau-né jusque 6 mois après la naissance, contre-indiquant formellement tout vaccin à base de microorganismes vivants ou atténués, tels que la rougeole, la rubéole, les oreillons, la varicelle et le BCG. Il est recommandé dans ces cas d'attendre au moins 6 mois avant de procéder à ces vaccinations ou après un dosage négatif d'anticorps dans le sang du nouveau-né. Bien qu'à 7 mois de vie, des taux normaux de lymphocytes B et T et une réponse vaccinale normale ont été mis en évidence chez ces nouveau-nés, l'effet à long terme des anti-TNF sur le développement du système immunitaire n'est pas connu. Concernant les risques de complications materno-fœtales, les principaux registres à disposition [33, 34, 35, 36] comprenant

notamment l'étude récente du GETAID comportant la population MICI la plus large étudiée à ce jour (136 grossesses directement exposées aux anti-TNF et 118 naissances vivantes), ne rapportent pas de surrisque lié aux anti-TNF. Le taux de grossesses compliquées (pertes fœtales par fausses-couches ou interruption thérapeutique de grossesse, prématurité, complications métaboliques/infectieuses) est de 30 % comprenant principalement des fausses-couches (9 %) et d'accouchements prématurés (20 %) parmi les grossesses menées à terme, ce qui est comparable aux cohortes historiques de patientes MICI sans anti-TNF. Les complications néo-natales varient entre 3 et 20 % dans ces études. Sur la base de ce qui précède, il est recommandé pendant la grossesse de suspendre le traitement d'IFX ou d'ADA à la 30<sup>e</sup> semaine d'aménorrhée si et seulement si la patiente est en rémission [1]. Dans le cas contraire, le traitement peut être poursuivi jusqu'à l'accouchement, avec les précautions qui s'imposent concernant la vaccination de l'enfant.

Le certolizumab (CTZ) est quant à lui un fragment PEGylé Fab d'un anticorps monoclonal humanisé anti-TNF $\alpha$  et non un anticorps humain entier IgG1. Il ne peut donc traverser le placenta que par diffusion passive. Son utilisation peut donc être en théorie poursuivie pendant toute la grossesse, d'autant qu'aucune issue de grossesse défavorable ou effet tératogène n'ont été rapportés à ce jour. Toutefois, étant donné sa récente mise sur le marché, l'expérience avec cette molécule pendant la grossesse est limitée.

Concernant l'allaitement, il n'est pas clairement établi si les anti-TNF sont excrétés dans le lait maternel ou s'ils sont absorbés en cas d'ingestion du lait maternel. Néanmoins les études disponibles ne semblent pas rapporter de toxicité des anti-TNF liée à l'allaitement, ce qui les rend compatibles avec l'allaitement.

## Conclusion

Les avancées thérapeutiques majeures observées dans le domaine des MICI permettent à une large majorité de patientes de concevoir et de mener une grossesse à terme dans de bonnes conditions de sécurité. La condition requise à cela, et qui doit être au centre de nos préoccupations, est de sensibiliser les patientes à n'envisager une grossesse qu'en période de rémission, et à mettre tous les moyens en œuvre pour maintenir une rémission pendant la période gestationnelle. Le principal facteur de risque d'évolution défavorable pour la mère et le fœtus étant la survenue d'une poussée en cours de grossesse, il est licite de traiter ces patientes de façon intensive si nécessaire, les bénéfices attendus dépassant largement les risques potentiels liés aux effets des traitements sur le cours de la grossesse et le fœtus. Comme nous venons de le voir, la majorité des traitements utilisés dans l'induction et le maintien d'une rémission dans les MICI sont considérés comme étant à risque faible pour la mère et le fœtus. Il persiste néanmoins la question de l'effet des traitements immunomodulateurs et anti-TNF sur le développement immunitaire à long terme du nouveau-né.

## Références

1. Van der Woude JC, Kolacek S, Dotan I et al. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010;4:493-510.
2. Mahadevan U. Fertility and Pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55(8):1198-206.
3. Orholm M, Fonager K, Sorensen HT et al. Risk of ulcerative colitis and Crohn's diseases among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3236-8.
4. Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
5. Bennet RA, Rubin PH, Present H et al. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991;100:1638-43.
6. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS et al. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:987-94.
7. Hudson M, Flett G, Sinclair TS et al. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:229-37.
8. Olsen KO, Juul S, Berndtsson I et al. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
9. Johnson P, Richard C, Ravid A et al. Female infertility after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1119-26.
10. Bartels SA, D'Hoore A, Cuesta MA et al. Better fertility preservation after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Gut* 2011;60(suppl 3):A48.
11. Fonager K, Sorensen HT, Olsen J et al. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2426-30.
12. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT et al. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3165-70.
13. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942.
14. Cornish J, Tan E, Teare J et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56:830.
15. Morales M, Berney T, Jenny A et al. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepato-gastroenterology* 2000;47:1595-8.
16. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clinical Gastroenterol Hepatol* 2010;8:509.
17. Mahadevan U, Hakimian S. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a population based cohort study. *Gastroenterol* 2005;128 (suppl 2):A322-3.
18. Moser MA, Okun NB, Mayes DC et al. Crohn's disease, pregnancy and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1021-6.
19. Nielsen OH, Andreassen B, Bondesen S et al. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735-42.
20. Nielsen OH, Andreassen B, Bondesen S et al. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:724-32.
21. Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF et al. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1918-22.
22. Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG et al. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1127-35.
23. Polle SW, Vlug MS, Slors JF et al. Effect of vaginal delivery on long term pouch function. *Br J Surg* 2006;93:1394-401.
24. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2004;99:656-61.
25. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine. *Lancet* 1994;344:620-1.
26. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pas-tuszak A et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
27. Norgard B, Pedersen L, Fonager K et al. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:827-34.

28. Coelho J, Beaugerie L, Colombel J-F et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut* 2010;222893.
29. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;121:1048-53.
30. Branche J, Cortot A, Boureille A et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1044-8.
31. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologist who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009;104:228-3.
32. Zelinkova Z, de Haar C, Pierik MJ et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2011.
33. Seirafi M, De Vroey B, Cosnes J et al (Getaid). Anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a prospective cohort study from the GETAID. *Gut* 2011;60(Suppl. 3):A34.
34. Lichtenstein G, Feagan B, Russel D et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT Registry. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2006;4:621-30.
35. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1846-54.
36. Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J gastroenterol* 2004;99:2385-92.

## Les 6 points forts

- ❶ Anastomose iléo-anale au cours de la RCH : diminution de la fertilité.
- ❷ Une MICI même quiescente est un facteur de risque de complications (prématurité, petit poids de naissance, hypotrophie fœtale).
- ❸ Une MICI active justifie d'attendre une période de rémission avant d'envisager une grossesse.
- ❹ Les lésions anopérinéales actives ou séquellaires sévères et l'anastomose iléoanale sont des indications de césarienne.
- ❺ Le methotrexate et la thalidomide sont strictement contre-indiqués pendant la grossesse.
- ❻ Si un anti-TNF a été poursuivi au-delà du 3<sup>e</sup> trimestre de la grossesse, l'enfant ne doit pas recevoir de vaccin vivant avant au moins l'âge de 6 mois.

## Questions à choix unique

### Question 1

Parmi les affirmations suivantes, laquelle est exacte ?

- A. Les femmes atteintes de MICI en phase quiescente ont un taux de fertilité inférieur à la population générale
- B. Une chirurgie pelvienne, si elle est faite par voie laparoscopique, ne réduit pas le taux de fertilité chez les patientes MICI
- C. Une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale diminue significativement le taux de fertilité chez une femme
- D. Aucun traitement dans les MICI n'est connu pour conduire à une baisse de la fertilité masculine
- E. Le risque de MICI pour la descendance est plus fortement augmenté dans la RCH comparé à la MC

### Question 2

Une des affirmations suivantes concernant le traitement des MICI est exacte :

- A. Les thiopurines peuvent conduire à une oligospermie chez l'homme
- B. La sulfasalazine peut mener à une baisse irréversible du compte de spermatozoïdes chez l'homme
- C. L'azathioprine est formellement contre-indiqué pendant l'allaitement en raison du risque de myélotoxicité chez le nourrisson
- D. Le certolizumab traverse activement la barrière placentaire
- E. Un traitement par sulfasalazine doit être accompagné en période pré-conceptionnelle et gestationnelle, d'une supplémentation en acide folique

### Question 3

Toutes les affirmations suivantes sont bonnes sauf une :

- A. Il est strictement contre-indiqué de poursuivre l'infliximab et l'adalimumab à partir du 3<sup>e</sup> trimestre de grossesse, étant donné qu'ils traversent le placenta
- B. Il n'a pas été observé de sur-risque lié aux traitements anti-TNF en terme de complications au cours de la grossesse
- C. En cas de poussée grave cortico-résistante de RCH survenant au cours de la grossesse, un traitement par ciclosporine est licite
- D. Une exposition in utero aux anti-TNF nécessite un délai minimum de 6 mois à partir de la naissance avant une vaccination par des micro-organismes vivants chez le nouveau-né
- E. L'allaitement sous anti-TNF n'est pas contre-indiqué