

Maladies inflammatoires de l'intestin et fertilité ou grossesse

Introduction

Les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI) atteignent souvent des personnes jeunes, aussi les questions sur l'interférence éventuelle entre ces maladies ou leur traitement et la procréation sont-elles fréquentes. Nous résumons ici les connaissances permettant au thérapeute d'informer la malade et de lui proposer le traitement le plus adapté pour sa MICI en cas de désir de grossesse, de grossesse en cours ou de lactation. Le niveau de preuve des études est souvent assez faible et on manque notamment d'études contrôlées incluant de grands nombres de malades.

Fertilité [1]

La fertilité des femmes souffrant de MICI non sélectionnées est habituellement normale [1]. Un risque accru de stérilité est observé chez les femmes atteintes de maladie de Crohn (MC) active. Une stérilité tubaire peut être observée chez des femmes atteintes de MC et présentant des adhérences intra abdominales notamment post-opératoires. Plusieurs études ont montré que la colectomie totale avec anastomose iléo-anale réduisait fortement (jusqu'à 80%) la fertilité [1]. Ce risque

semble nettement moindre après anastomose iléo-rectale. Les recommandations de pratique clinique conseillent d'informer les femmes avant d'envisager une anastomose iléo-anale et de discuter la réalisation préférentielle d'une anastomose iléo-rectale chez celles désireuses d'avoir des enfants [2].

Effets des MICI sur la grossesse

Risques d'avortement et de mort fœtale [1, 3]

Les avortements semblent plus fréquents chez les femmes atteintes de MICI, tout particulièrement quand la maladie est active (jusqu'à 35% des conceptions) [1, 3] (niveau de preuve bas). Le risque de mort fœtale (au-delà de la 16^e semaine) est d'environ 1% dans la population générale et 2% en cas de MC active [1]. Une étude a montré une augmentation significative du risque de mort fœtale au cours de la RCH chez les femmes recevant une association de corticoïdes et d'aminosalicylés (Odds ratio -OR- 6,4), sans qu'il soit possible de déterminer si le risque accru était favorisé par les traitements ou la seule maladie.



Ph. MARTEAU,
Elisabeth ELEFANT
(Paris)

Risques de prématurité et d'hypotrophie

Malgré les progrès des traitements, un risque accru de prématurité et d'hypotrophie est toujours observé au cours de la MC et de la RCH [1, 3]. Un suivi attentif, notamment pendant le 3^e trimestre, et l'arrêt du tabagisme doivent être conseillés [2]. Une étude [3] basée sur la confrontation des registres danois de sujets atteints de MICI et des naissances a montré que le risque de prématurité (< 37^e semaine) était significativement augmenté au cours de la MC (OR 1,6; intervalle de confiance 95%-IC- 1,1-2,3). Le risque d'hypotrophie également (OR 2,4; IC1,6-3,7). Le poids moyen des nouveau-nés de mères porteuses de MC était inférieur de 185 g à celui de la population générale chez les primipares et de 134 g chez les multipares.

Risques de malformations congénitales

L'ensemble des publications disponibles à ce jour ne montre aucune augmentation significative de l'incidence des malformations (dont la prévalence dans la population générale en France est de 3,2%) [1, 4]. Les malades doivent être informés de ces risques naturels.

Tirés à part : Philippe Marteau, Département Médico-Chirurgical de Pathologie Digestive, Hôpital Lariboisière, AP-HP, 2, rue Ambroise Paré, 75010 Paris.

Influence de la grossesse sur l'histoire naturelle des MICI

Pendant la grossesse

L'activité de la MICI au moment de la conception augmente le risque d'activité persistante pendant la grossesse [1]. Ainsi, le risque de rechute au cours de la grossesse est d'environ 20-25% si la RCH ou la MC sont inactives au moment de la conception, mais d'au moins 50% si la maladie est active au moment de la conception [1]. Les femmes atteintes de MICI doivent donc être informées d'éviter si possible une conception pendant une phase active de leur maladie. L'arrêt du tabac explique probablement certaines améliorations de MC [5]. Une étude a montré que l'incompatibilité du système HLA II augmentait les chances de rémission de la MICI pendant la grossesse (OR 8.4, p = 0.01) [6].

Après la grossesse

Il est habituellement considéré que la grossesse n'influence pas de manière significative l'histoire naturelle des MICI. Trois études ouvertes et limitées (niveau de preuve bas) ont cependant suggéré que la grossesse pourrait diminuer l'activité ultérieure des MICI [7-9]. Le biais possible de ces travaux est que les femmes envisagent probablement plus facilement une grossesse quand elles sentent que la MICI s'améliore.

Sécurité des médicaments durant la grossesse [1, 10, www.lecrat.org]

Pratiquement tous les médicaments utilisés pour traiter les MICI traversent le placenta. Les informations sur la sécurité d'emploi des médicaments usuels sont résumées sur le tableau I et pour beaucoup sur le site internet du centre de renseignement sur les agents tératogènes (CRAT) : www.lecrat.org. Cette base de données indépendante de l'industrie pharmaceutique est destinée aux professionnels de santé et

renseigne sur les risques en cours de grossesse des médicaments, vaccins, radiations et autres.... Sur la base des connaissances actuelles sur chaque exposition, l'objectif du site est de répondre de façon pratique aux situations cliniques suivantes :

- Une femme sous traitement chronique peut-elle envisager une grossesse ?
- Que peut-on prescrire à une femme enceinte ?
- Une femme découvre une grossesse alors qu'elle était traitée, quel est le risque attendu et la conduite à tenir ?

Le site se consulte par médicament (nom de spécialité ou nom de substance), par classe thérapeutique (antalgiques, anti-histaminiques...) et par exposition non médicamenteuse (alcool, cannabis, radiations...).

Corticostéroïdes

La prednisone et la prednisolone peuvent être utilisées sans restriction particulière pour traiter les MICI chez la femme enceinte [1, 10]. On ne considère pour l'instant pas qu'ils augmentent le risque de malformations bien que de fortes doses de corticostéroïdes puissent induire des fentes palatines chez les rongeurs et qu'une méta-analyse de mauvaise qualité méthodologique, suggérait qu'il puisse en être de même chez l'humain [1]. La 11- β -hydroxygénase placentaire métabolise la prednisone et la prednisolone, aussi le fœtus n'est-il exposé qu'à environ 10% de la dose maternelle en cas de traitement par ces deux stéroïdes [1]. En revanche, la bétaméthasone et la dexaméthasone traversent largement le placenta. On ne dispose pas à ce jour d'informations sur le budésonide à libération intestinale et colique.

Sulfasalazine et acide 5 aminosalicylique (5-ASA)

La sulfasalazine et le 5-ASA administrés à des doses inférieures à 3 g/j n'ont aucun effet indésirable spécifique au cours de la grossesse [1, 10]. La sulfasalazine majore le risque de déficit en folates. Compte tenu des besoins accrus en folates au cours de la grossesse et du risque d'anomalie du tube neural en cas de déficit en folates, une supplémentation en acide folique (1 mg x 2/j) est nécessaire chez les femmes traitées par sulfasalazine désireuses d'avoir un enfant et pendant la grossesse. En 1994, Colombel et al. rapportaient un cas de néphropathie fœtale sévère chez un nouveau né dont la mère avait reçu 4 g de mésalazine pendant la période de néphrogenèse fœtale [11]. Aucun autre cas n'a été rapporté mais peu de femmes ont reçu de telles doses pendant la grossesse. En pratique, il est recommandé d'utiliser des doses < 3g/j et si cette posologie est insuffisante soit d'avoir recours à une alternative soit de contrôler les reins du fœtus par échographie [2, 12].

Antibiotiques [1]

Les quinolones, notamment la ciprofloxacine, sont contre-indiquées au cours de la grossesse du fait de leur arthropathogénicité chez l'animal [1]. Le métronidazole en prescription de courte durée (de 7 à 10 j) est sans danger [10].

Azathioprine et 6-mercaptopurine [1, 13, 14]

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine (6-MP) sont responsables de lésions chromosomiques et de malformations

TABLEAU I
TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DES MICI PENDANT LA GROSSESSE

Autorisés	Innocuité moins bien établie	Contre-indiqués
Prednisone-Prednisolone Sulfasalazine 5-ASA < 3 g/j	Budésonide 5-ASA \geq 3 g/j Azathioprine Ciclosporine Infliximab	Méthotrexate Thalidomide
Lopéramide Métronidazole	Ciprofloxacine*	

* Une utilisation courte est possible dans les cas l'imposant.

et pertes fœtales chez l'animal. Ces risques n'ont pas été confirmés chez la femme ; aussi l'azathioprine est-elle largement utilisée chez les femmes enceintes transplantées ou atteintes de lupus érythémateux disséminé ou de MICI. A partir de 700 cas, Roubennof et coll. [14] ont calculé que le taux de malformations congénitales était de 4,3% (intervalle de confiance à 95% 2,7-6,6%). La plus grande série de la littérature portant sur analogues des purines – grossesse et MICI [13] concernait 79 femmes et 76 hommes. Aucune augmentation des risques d'avortement, malformations ou infections n'était observée [13]. L'azathioprine et la 6-MP peuvent exceptionnellement entraîner une immuno-suppression chez le nouveau-né et notamment quelques cas d'infection néo-natale à cytomegalovirus ont été rapportés. Dans une courte série, une leucopénie maternelle à la 32^e semaine de grossesse était bien corrélée avec la survenue d'une leucopénie chez le nouveau né au moment de la naissance. Certains experts proposent de diminuer de moitié la posologie d'azathioprine à la 32^e semaine de grossesse en cas de leucopénie maternelle [15].

Au total, quand cela est possible (par exemple après 4 ans de rémission), il est idéal d'éviter la 6-MP et l'azathioprine chez les femmes désireuses de grossesse et de les stopper dans la mesure du possible 3 mois avant la conception. Les risques iatrogènes sont néanmoins faibles (imperceptibles par les tests statistiques) et ils doivent être mis en balance avec ceux pour la mère et son fœtus de rechute de la MICI pendant la grossesse. Si une grossesse se déclare chez une femme traitée pour une indication légitime, ce médicament peut (cf. recommandations publiées [2, 10, 16]) être maintenu sous réserve d'une surveillance notamment de la leucocytose maternelle.

Méthotrexate

Le méthotrexate est tératogène et responsable d'anomalies chromosomiques et d'avortements [1, 10]. Des malformations sévères ont été rapportées chez des nouveaux nés exposés pendant le

1^{er} trimestre de grossesse ; cependant, des grossesses normales ont également été rapportées. Il y a un consensus pour contre-indiquer formellement le méthotrexate au cours de la grossesse et discuter un avortement eugénique si une grossesse se déclare chez une femme recevant ce médicament. Les femmes traitées par méthotrexate doivent être informées de la nécessité d'utiliser une contraception efficace. Plusieurs études incluant plus de 350 patients au total ont montré que le risque de malformation n'était pas augmenté quand la mère avait arrêté le méthotrexate avant la conception [10].

Autres immunosuppresseurs et immunomodulateurs

La ciclosporine n'est pas tératogène mais elle expose à un risque de néphropathie tubulaire chez le fœtus comme chez la mère [10]. Dans une méta-analyse de quinze études totalisant 410 malades appariés à des contrôles ayant les mêmes maladies, la prévalence globale des malformations majeures (4,1%) ne différait pas significativement de celle rapportée dans la population générale.

Chez la souris, l'analogue murin de l'anticorps anti-TNF- α ne présente ni toxicité maternelle, ni embryotoxité, ni tératogénicité. Environ 200 cas de grossesse chez des femmes traitées par infliximab ont été rapportés et leur devenir ne montrait pas de risque particulier. Une étude chez 96 femmes enceintes (82 avec MC) exposées à l'infliximab dans les 3 mois précédant la conception et/ou pendant le premier trimestre concluait à l'absence de toxicité du produit avec un taux de naissance de 66%, un taux d'avortement spontané de 14% et un taux d'arrêt thérapeutique de 19% (comparables à ceux attendus dans la population générale et dans la population atteinte de MICI). Cinq complications à la naissance étaient décrites sans argument pour une toxicité directe du produit : ictère avec détresse respiratoire, naissance prématurée à 24 semaines, une tétralogie de Fallot, une mal rotation

intestinale et un retard au développement avec hypothyroïdie chez un jumeau [17]. Le passage transplacentaire de l'infliximab a été suggéré dans un cas où le nouveau né avait des taux détectables de ce médicament dans le sang [10].

La thalidomide (utilisée de manière très exceptionnelle et très surveillée au cours des MICI) entraîne très fréquemment des malformations sévères. Les patients des deux sexes recevant un traitement par thalidomide doivent utiliser un moyen de contraception efficace et les femmes doivent se soumettre régulièrement (tous les deux mois) à des tests de grossesse [6].

Agents anti-diarrhéiques

Le loperamide peut donc être prescrit au cours de la grossesse mais il faut éviter de le prescrire à forte dose les jours précédents l'accouchement du fait d'un risque d'occlusion chez le nouveau né [1].

Accouchement [1, 16]

Accouchement chez les femmes avec atteinte périnéale de maladie de Crohn [16]

L'épisiotomie peut être dangereuse chez des patientes atteintes de MC, exposant particulièrement au risque de fistule recto-vaginale. La présence de lésions ano-périnéales de MC actives au moment de l'accouchement est une indication à un accouchement par césarienne. Par contre, pour les femmes sans antécédents de lésions périnéales ou avec une atteinte périnéale quiescente, le risque de rechute périnéale et l'indication d'une césarienne préventive sont controversés. Une équipe new-yorkaise a réalisé une étude par questionnaire adressé à 80 femmes atteintes de MC sans atteinte périnéale préexistante et qui avaient eu 179 grossesses [1]. Le taux de lésions périnéales après accouchement par voie basse (généralement associé à une épisiotomie) était de 18%. Une autre série étudiait la voie d'accouchement et ses conséquences pour 64 grossesses chez

des patientes atteintes de MICI et dans la population générale entre 1985 et 1995 au Manitoba [1]. Quinze des 54 accouchements par voie basse étaient précédés d'une atteinte périnéale et les symptômes péri-anaux s'étaient alors aggravés dans tous les cas. À l'opposé, parmi les 11 femmes avec une maladie périnéale inactive au cours de la grossesse, il n'y avait aucune rechute au cours de l'année suivant l'accouchement. Sur les 39 patientes sans atteinte périnéale qui accouchaient par voie basse, une seule développait une atteinte périnéale au cours de l'année qui suivait l'accouchement.

Les patientes atteintes de MICI peuvent donc accoucher par les voies naturelles; cependant, en cas de MC avec des lésions ano-périnéales actives, il ne faut pas hésiter à réaliser une césarienne.

Accouchement chez les femmes avec anastomose iléo-anale

Un accouchement par les voies naturelles est possible mais compte tenu des conséquences d'un accouchement par voie basse sur la physiologie ano-rectale, certains recommandent une césarienne systématique. La présence d'un chirurgien digestif est nécessaire car ces césariennes peuvent être plus complexes du fait des interventions antérieures. Cependant, plusieurs études ne retrouvent pas de différence entre la voie basse et la césarienne et beaucoup proposent que les modalités d'accouchement soient décidées sur la base des considérations obstétricales (l'accouchement par voie basse devant être évité chez les femmes avec un périnée non compliant et/ou rigide).

Médicaments au cours de l'allaitement maternel

Presque tous les médicaments utilisés pour traiter les MICI sont sécrétés dans le lait maternel. La décision d'autoriser l'allaitement maternel ou de conseiller un allaitement artificiel dépend de risques spécifiques. Les

TABLEAU II
TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DES MICI ET ALLAITEMENT

Médicament	Recommandation	Risques pour le nourrisson
Prednisone-prednisolone	Attendre 4 heures après la prise si > 20 mg/j*	
Budésonide	?	
Sulfasalazine, 5-ASA	Surveiller éventuelle diarrhée	Diarrhée
Azathioprine	Contre-indiqué	Immunosuppression
Méthotrexate, Ciclosporine	Contre-indiqués	Immunosuppression
Infliximab	Contre-indiqué	
Thalidomide	Contre-indiquée	?
Lopéramide	A éviter	Constipation - occlusion
Métronidazole	A éviter (possible pour 1 à 2 j)	Troubles digestifs
Ciprofloxacine	Contre-indiquée	Arthropathogénicité

* Pour certains auteurs.

recommandations générales (qui reflètent habituellement l'opinion d'experts mais n'ont que très rarement été établies à partir de séries cliniques) sont indiquées sur le tableau II. Les corticostéroïdes peuvent être utilisés mais certains recommandent que les mères attendent 4 heures entre la prise du médicament et l'allaitement [1]. Les traitements immunosuppresseurs doivent inciter à un allaitement artificiel du fait du risque d'immunosuppression chez le nourrisson [1]. Les quinolones contre-indiquent l'allaitement maternel du fait de leur arthropathogénicité chez l'animal immature [1]. Le passage de l'infliximab dans le lait maternel n'a pas été démontré [10].

RÉFÉRENCES

- Couve S, Seksik P, Elefant E, Jian R, Marteau P. Maladie inflammatoires de l'intestin et grossesse. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 618-26.
- Marteau P, Seksik P, Beaugerie L, Bouhnik Y, Reimund JM, Gambiez L, Flourie B, Godeberge P. Recommandations pour le traitement de la rectocolite hémorragique. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 955-60.
- Fonager K, Sorensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. 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.
- De Vigan C, Khoshnood B, Lhomme A, Vodovar V, Goujard J, Goffinet F. Prévalence et diagnostic prénatal des malformations en population parisienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005; 34: 8-16.
- Agret F, Cosnes J, Hassani Z, Gornet JM, Gendre JP, Lemann M, Beaugerie L. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21: 509-13.
- Kane S, Kisiel J, Shih L et al. HLA Disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1523-26.
- Nwokolo CU, Tan Wc, Andrews Ha et al. Surgical resections in parous patients with distal ileal and colonic Crohn's disease. *Gut* 1994; 35: 220-3.
- Castiglione F, Pignata S, Morace F et al. Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996; 28: 199-204.
- Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, Freitas J, Mouzas I, Ruiz Ochoa V, O'Morain C, Odes S, Binder V, Moum B, Stockbrugger R, Langholz E, Munkholm P, European Collaborative study group on Inflammatory Bowel Disease. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1539-45.
- Mahadevan U, Kane S. American gastroenterological association institute technical review on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. *Gastroenterology* 2006; 131: 283-311.
- Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, Locquet A, Comes MC, Dehennault M, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994; 344: 620-1
- Marteau P, Seksik P, Couve S, Jian R. Safety of high doses of mesalazine



- during pregnancy. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1897-8.
13. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for child-bearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. Gastroenterology 2003; 124: 9-17.
 14. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. Semin Arthritis Rheum 1988; 18: 88-110.
 15. Davison JM, Dellagrammatikas H, Parkin JM. Maternal azathioprine therapy and depressed haemopoiesis in the babies of renal allograft patients. Br J Obstet Gynaecol 1985; 92: 233-9.
 16. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Chowers Y, Forbes A, D'Haens G, Kitis G, Cortot A, Prantera C, Marteau P, Colombel JF, Gionchetti P, Bouhnik Y, Tiret E, Kroesen J, Starlinger M, Mortensen NJ; European Crohn's and Colitis Organisation. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. Gut 2006; 55: i16-35.
 17. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, Binion DG. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther 2005; 21: 733-8.

RÉSUMÉ

Ce qu'il faut retenir



- La fertilité des femmes est fortement diminuée après coloproctectomie totale et anastomose iléo-anale
- Les risques de prématurité et d'hypotrophie sont significativement augmentés au cours des MICI
- Le risque de malformation n'est pas modifié
- L'activité de la MICI au moment de la conception augmente le risque d'activité persistante pendant la grossesse
- Les médicaments des MICI peuvent pratiquement tous être employés chez une femme enceinte sauf le méthotrèxate et la thalidomide
- Des informations actualisées sur médicaments et grossesse sont disponibles sur le site: www.lecrat.org
- Les analogues des purines n'induisent pas d'augmentation perceptibles des risques

