



Disponible en ligne sur  
 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
 EM|consulte  
www.em-consulte.com



ÉTAT DES CONNAISSANCES

# Gynécologie, obstétrique et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

## *Inflammatory bowel diseases: Gynecological and obstetrical considerations*

P. Amate<sup>a</sup>, M. Seirafi<sup>b</sup>, Y. Bouhnik<sup>b</sup>, D. Luton<sup>a</sup>, G. Ducarme<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Service de gynécologie obstétrique, hôpital Beaujon, AP–HP, université Paris-VII, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

<sup>b</sup> Service de gastroentérologie, MICI et assistance nutritive, hôpital Beaujon, AP–HP, université Paris-VII, 100, boulevard du Général-Leclerc, 92110 Clichy, France

Reçu le 14 septembre 2010 ; avis du comité de lecture 28 avril 2011 ; définitivement accepté le 27 mai 2011  
Disponible sur Internet le 5 juillet 2011

### MOTS CLÉS

Maladie de Crohn ;  
Rectocolite  
hémorragique ;  
Vie génitale ;  
Grossesse ;  
Traitements

**Résumé** Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), regroupant la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), sont des affections inflammatoires qui évoluent par poussées entrecoupées de phases de rémissions plus ou moins longues. La MC est significativement plus fréquente chez la femme avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. Les risques d'infertilité et de dysfonction sexuelle sont comparables à la population générale alors qu'ils sont augmentés chez les patientes avec MICI active ou après chirurgie colorectale. Les MICI sont bien contrôlées grâce aux traitements médicamenteux et la fréquence des poussées pendant la grossesse est similaire à celle en dehors de la grossesse. Les données concernant le risque de malformations congénitales en cas de MICI sont contradictoires. Le risque de prématurité et d'hypotrophie est significativement augmenté et corrélé à l'activité de la MICI. Lorsqu'un traitement médical assure la quiescence de la MICI avant la grossesse, il convient de le poursuivre au cours de la grossesse car ses bénéfices dépassent largement les risques potentiels. La MICI, les éventuelles lésions anopérinéales et les antécédents de chirurgie colorectale influencent la voie d'accouchement, mais, l'indication de césarienne devra être posée sur des arguments uniquement obstétricaux. Une consultation préconceptionnelle semble souhaitable du fait des risques inhérents à la MICI au cours de la grossesse en fonction du stade de la maladie, des antécédents chirurgicaux et des traitements médicamenteux.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [g.ducarme@gmail.com](mailto:g.ducarme@gmail.com) (G. Ducarme).

**KEYWORDS**

Crohn's disease;  
Ulcerative colitis;  
Sexual function;  
Pregnancy;  
Therapeutic agents

**Summary** Inflammatory bowel diseases (IBD), including Crohn's disease and ulcerative colitis, are invalidating inflammatory affections, which evolve by relapse interrupted with clinical remission. Crohn's disease commonly affects young women in their reproductive years with a peak of incidence between 20 and 30. Infertility and sexual dysfunction are equivalent to that of the general population while they are increasing in patients with active IBD or after colorectal surgery. IBD are well controlled by medical treatments and the frequency of relapse during the pregnancy is similar to that of the non-pregnant IBD patients. The data concerning the risk of congenital malformations in IBD are contradictory. The risk of preterm delivery and low birth weight is significantly increased and correlated to the disease activity. When a medical treatment insures a quiescent disease before the pregnancy, it is advisable to continue it during the pregnancy because the benefits of controlled disease outweigh the risks of medication. IBD, possible perianal lesions and colorectal surgical interventions influence the mode of delivery, but the indication of caesarean section should primarily be governed by obstetric necessity. Preconceptional counseling seems desirable because of the risks during pregnancy, according to the disease activity, the surgical histories and the therapeutic agents.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Introduction**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La MC et la RCH sont des affections inflammatoires chroniques du tube digestif d'étiologie multifactorielle, puisqu'en plus d'une composante génétique certaine [1,2], l'expression de la maladie est fortement modulée par des facteurs environnementaux et immunitaires. Dans la MC, il existe un risque plus élevé d'apparition ou de rechute de la maladie chez les fumeurs actifs. À l'opposé, le tabac a plutôt démontré un effet protecteur sur la survenue et le risque de rechute de la RCH [3].

En France, le registre EPIMAD (étude prospective d'incidence des MICI dans le Nord-Ouest de la France) a montré que la MC était plus fréquente que la RCH avec des incidences respectives de 5,7 et 3,5 pour 100 000 habitants [4,5]. La MC est plus fréquente chez la femme (sex-ratio femme/homme = 1,3), avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. La patiente avec MC pose donc un problème relativement courant en gynécologie et en obstétrique. À l'inverse, la RCH est plus fréquente chez l'homme (sex-ratio femme/homme = 0,8), avec une incidence constante de 20 à 60 ans.

Les MICI évoluent par poussées entrecoupées de phases de rémissions plus ou moins longues. Les symptômes comprennent le plus souvent des douleurs abdominales accompagnées d'une diarrhée chronique, sanglante ou pas, d'une fièvre, d'une altération de l'état général avec asthénie, perte pondérale et dénutrition. De plus, par ces différentes complications, les patientes atteintes de MICI sont à haut risque de chirurgie. Une guérison spontanée étant rare, l'objectif premier chez ces patientes est d'arriver à une rémission clinique prolongée. Le choix du traitement dépend de la sévérité et de la fréquence des poussées, de la localisation des lésions et de la réponse et tolérance aux traitements reçus.

Les MICI sont fréquemment associées à des atteintes extra-intestinales, principalement ostéo-articulaires (20%, rhumatisme axial et périphérique), cutanées (20%, aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum), oculaires (5%, épisclérite et uvéite), hépatobiliaires (lithiase biliaire, cholangite sclérosante primitive) [6].

La vie génitale, la conception et la grossesse sont l'occasion d'interrogations, voire d'angoisses plus ou moins exprimées par les patientes en fonction de l'histoire et du vécu de leur maladie [7,8]. Mais, de façon consensuelle, il existe des facteurs influençant la vie sexuelle, la décision des patientes atteintes de MICI d'avoir des enfants et la grossesse: problèmes d'intimité (stomie), troubles de l'image corporelle, activité de la MICI, antécédents chirurgicaux, douleurs chroniques, dyspareunie, peur de la grossesse, et même parfois, conseil médical inapproprié [9].

**Gynécologie et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)****Dysplasie cervicale et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**

Les données concernant l'augmentation du risque de dysplasie cervicale chez les femmes atteintes de MICI sont controversées. Certaines études ont conclu à une augmentation de ce risque, particulièrement en cas de traitement par immunosuppresseurs ou par anti-TNF  $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ , comme l'infliximab [IFX]) [10,11]. Bien que des études récentes ayant porté sur des cohortes plus larges ou dans des centres de référence n'ont pas confirmé cette hypothèse [12,13], il semble raisonnable d'effectuer un frottis annuel chez les femmes ayant une MICI, quelles que soient les modalités de leur traitement, et de vacciner contre le HPV les jeunes femmes dont l'âge lors du diagnostic de la MICI se situait entre 20 et 30 ans [14,15].

**Contraception orale et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)**

Une méta-analyse rassemblant 75 815 patientes atteintes de MICI issues de 14 études a montré un risque accru de développer une MICI chez les patientes sous une contraception orale, ajustée sur la consommation de tabac. Ce risque augmentait avec la durée d'exposition aux contraceptifs

orales et était réversible en cas d'arrêt de la pilule [16].

### Dysfonction sexuelle et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

La dysfonction sexuelle ne semble pas liée à l'activité de la maladie, un haut niveau socioéconomique semble être un facteur protecteur et la dépression est le principal facteur prédictif de cette dysfonction sexuelle. Un autre facteur majeur est la chirurgie avec une incidence de la dysfonction sexuelle passant de 8 % en préopératoire à 25 % après anastomose iléo-anale (AIA) avec réservoir iléal [17]. Les risques d'infertilité et de dysfonction sexuelle sont donc des éléments à présenter aux patientes dans le cadre de l'information bénéfiques/risques avant toute chirurgie colorectale.

Les données ne sont pas assez nombreuses pour conclure à la supériorité d'une stratégie chirurgicale par rapport à une autre pour préserver au mieux la fertilité et la fonction sexuelle : AIA avec réservoir iléal par coelioscopie, ou colectomie subtotalaire avec conservation de l'ampoule rectale et iléostomie durant la période d'activité génitale. Les difficultés liées à cette dernière technique sont liées aux risques de complication de l'iléostomie durant la grossesse (obstruction et dysfonction au niveau de l'orifice stomiale), et aux difficultés techniques à concevoir un réservoir fonctionnel à distance de la chirurgie initiale et enfin surtout à la réticence des patientes à avoir une stomie pendant une longue période [14].

### Fertilité et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

De façon générale, les femmes ayant une MICI ont une fertilité comparable à la population générale. Certaines études anciennes estimaient le taux d'infertilité entre 32 et 42 % [18–21]. Cependant, d'autres études plus récentes et réalisées en population générale n'ont pas retrouvé ces résultats, avec des taux d'infertilité variant entre 5 et 14 % [22,23].

En revanche, la chirurgie abdomino-pelvienne, parfois nécessaire en cas de MICI sévère, semble diminuer la fertilité, comparés aux traitements médicaux seuls du fait des adhérences postopératoires engendrées et des lésions potentielles sur les organes pelviens [20,24]. Une étude cas-témoins ayant porté sur 290 femmes atteintes de RCH comparées à 661 femmes témoins non atteintes de MICI, a montré un indice de fécondabilité (IF) équivalent. En revanche, il existait une réduction de la fertilité allant jusqu'à 80 % chez les patientes atteintes de RCH en cas d'AIA avec réservoir iléal (IF=0,20 ;  $p < 0,001$ ) [25]. Ce taux d'infertilité était indépendant du délai d'observation après chirurgie. Ces données concernant l'infertilité chez les femmes atteintes de RCH ont été confirmées par une méta-analyse regroupant sept études et ayant porté sur les patientes ayant eu une AIA avec réservoir iléal comparées aux femmes dont la RCH était traitée médicalement. Le risque d'infertilité était multiplié par 3 (48 % vs 15 % ; OR=3,17 ; IC95 % : 2,41–4,18) [26]. Une revue plus récente

de la littérature ayant regroupé les données de 22 études a montré le même résultat : le taux d'infertilité passait de 12 % avant coloproctectomie totale à 26 % après AIA avec réservoir iléal sur une population de 945 patientes [27]. Le risque d'infertilité après AIA doit donc impérativement être discuté avec les patientes en âge de procréer avant la chirurgie. Il est recommandé, si cela est possible, d'attendre que les patientes atteintes de RCH aient eu le nombre d'enfants souhaité pour envisager une AIA avec réservoir iléal. Si l'évolution de la maladie ne permet pas d'attendre, ce qui est le plus souvent le cas, il est alors licite d'adresser les patientes rapidement vers un centre d'AMP pour fécondation in vitro.

L'activité importante de la maladie avec de fréquentes poussées et donc le recours plus fréquents à des interventions chirurgicales chez les patientes atteintes de MICI en âge de procréer constituent donc des biais importants dans l'étude de la fertilité. En effet, les patientes en phase active et/ou opérées, avec des lésions souvent plus importantes et plus développées, ont donc moins souvent tendance à désirer un enfant et à le concevoir dans ce contexte [28–30].

### Grossesse et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

#### Conséquences de la grossesse sur la maladie

Plusieurs études ont montré que le risque de poussée de la MICI n'était pas plus augmenté au cours de la grossesse, aussi bien pour la MC que pour la RCH, avec un taux rapporté d'exacerbation de la MICI de 26 à 34 % par an et cela que ce soit pendant ou en dehors de la grossesse [31–35]. Le niveau d'activité de la maladie au moment de la conception est un facteur pronostique majeur car celui-ci détermine le risque de poussée pendant la grossesse. En effet, si la conception intervient en phase active de la maladie, celle-ci restera active au cours de la grossesse chez 60 à 70 % des patientes, et deux tiers d'entre elles s'aggraveront [30]. Un des facteurs expliquant les résultats de cette relative quiescence de la MICI au cours de la grossesse pourrait être l'immunosuppression maternelle permettant la tolérance des antigènes fœtaux d'origine paternelle de classe HLA II [36], mais également, en ce qui concerne la MC, le sevrage tabagique bien plus fréquent dans cette période de la vie.

Par ailleurs, le risque de rechute est majeur au premier trimestre de la grossesse, probablement en raison de l'interruption spontanée des traitements par beaucoup de patientes. Aucune donnée n'existe sur le délai optimal entre la dernière rechute de la maladie et le début d'une grossesse afin de minimiser les risques obstétricaux au cours de la grossesse [15,28]. Les événements survenus au cours de grossesses précédentes ne sont pas prédictifs des complications potentielles tant au niveau de la maladie que de la grossesse à venir [28].

Dans le post-partum, plusieurs études ont montré une diminution de l'activité de la MICI, du taux de sténose et de résection digestive dans les années suivant la grossesse [37,38]. L'allaitement maternel ne semble pas être un facteur de risque d'exacerbation de la maladie dans les années qui suivent une grossesse [39].

## Conséquences de la maladie sur la grossesse

### Fausses couches spontanées

Les avortements spontanés du premier trimestre sont plus fréquents qu'en population générale, en particulier si la MICI est active. Leur fréquence peut atteindre jusqu'à 35 % avec une augmentation du risque d'un facteur 1,65 (IC95 % : 1,09–2,48) [34,35,40,41].

### Malformations congénitales

Les données concernant le risque de malformations congénitales dans les MICI sont contradictoires. Le rôle des médicaments et l'activité de la maladie sont probablement des facteurs à prendre en compte pour pouvoir préciser plus clairement ce risque. En effet, certaines études ont conclu à un risque significativement augmenté de malformations congénitales (7,9 % vs 1,7 %), mais sans prendre en compte les traitements médicaux [42]. Ce taux global de malformations n'était pas retrouvé dans d'autres études dont les résultats étaient ajustés sur la parité, l'âge et les traitements médicamenteux, que ce soit en considérant les MICI de façon globale, ou en considérant MC et RCH séparément [35,43–45]. Malgré tout, certaines malformations ont été plus fréquemment retrouvées : agénésie de membres (OR = 6,2 ; IC95 % : 2,9–13,1), anomalies congénitales urinaires obstructives (OR = 3,3 ; IC95 % : 1,1–9,5) et syndromes polymalformatifs (OR = 2,6 ; IC95 % : 1,3–5,4) [43].

### Prématurité, hypotrophie et retard de croissance intra-utérin (RCIU)

De nombreuses études en population (registres/cohortes) ont clairement montré un risque globalement multiplié par deux de prématurité (< 37 SA), d'hypotrophie (< 2500 g) et de RCIU (estimation de poids fœtal inférieur au 10<sup>e</sup> percentile) chez les patientes atteintes de MICI, même sans maladie active, que ce soit en cas de MC ou de RCH [42,44–51]. Cette augmentation du risque ne semble pas liée aux traitements médicaux utilisés. En revanche, la MICI et l'activité de la maladie au cours de la grossesse sont retrouvées comme des facteurs indépendants de risque de prématurité et d'hypotrophie [45,50,52].

Ainsi, même si le diagnostic d'une MICI au cours de la grossesse représente un risque en soit, c'est avant tout la présence d'une poussée de la maladie pendant la grossesse, qui déterminera vraiment l'issue de la grossesse et le risque de survenue de ces complications. Un suivi de grossesse renforcé s'avère donc indispensable avec un soin particulier apporté à la surveillance de la croissance fœtale [14].

### Chirurgie colorectale au cours de la grossesse

Les indications de la chirurgie colorectale chez des patientes enceintes atteintes de MICI sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse : occlusion, perforation, hémorragie et abcès [30]. Si nécessaire, une coloscopie reste réalisable et n'altère pas les issues de grossesses tant maternelles que fœtales, mais le risque de complication est sûrement majoré du fait des difficultés techniques et de la nécessité fréquente de recourir à une anesthésie générale [53]. Les interventions chirurgicales décrites dans la littérature sont des coloproctectomie, des hémicolectomies, des résections segmentaires coliques et des iléostomies. La réalisation

d'une iléostomie temporaire est souvent préférée au cours de la grossesse afin de diminuer le risque de complications postopératoires liées à une complication au niveau de l'anastomose [54,55]. Chez les patientes enceintes avec MICI sévère, l'aggravation de la maladie ou de ses complications sont bien plus risquées pour le fœtus (mort fœtale in utero [MFIU]) que le risque lié à une chirurgie colorectale chez la femme enceinte [29,30,56].

### Anticoagulation, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et grossesse

Les MICI sont classées parmi les facteurs favorisants avec un risque élevé de thrombose veineuse [57,58]. Une étude cas-témoins incluant 618 patients ayant une MICI retrouvaient 3,6 fois plus de risque de thrombose veineuse en cas de MICI (IC95 % : 1,7–7,8) [59]. En cas de poussée de MICI en cours de grossesse, il sera alors nécessaire de discuter d'une anticoagulation préventive pour le reste de la grossesse et probablement aussi en post-partum.

### Voie d'accouchement

Concernant le travail, une étude réalisée en Californie en 2007, portant sur 461 patientes atteintes de MICI versus 495 patientes témoins, appariées sur l'âge et la maternité, a montré une augmentation des complications durant le travail (anomalies du rythme cardiaque fœtal, extractions instrumentales, césariennes, hémorragies du post-partum) (OR = 1,78 ; IC95 % : 1,13–2,81) [35]. Une seule étude a rapporté une incidence augmentée de lésions péri-anales après épisiotomie [60], mais ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres [40].

Pour ce qui est des modalités d'accouchement, la présence d'une MICI peut influencer la voie d'accouchement, même si d'une manière générale, l'indication de césarienne devra être posée principalement sur des arguments obstétricaux [14]. Une revue de la littérature récente retrouve un taux de césariennes plus élevé en cas de MICI par rapport à la population générale avec un OR à 1,30 (IC95 % : 0,86–1,96) [44]. Ces résultats sont concordants avec une étude plus récente incluant toutes les patientes recensées enceintes avec MICI aux États-Unis en 2005 (2372 MC et 1368 RCH) et les comparant aux femmes enceintes pendant la même période, soit environ 4,21 millions d'accouchements [61]. Le risque de césarienne était plus élevé en cas de MC avec un OR à 1,72 (IC95 % : 1,44–2,04), et aussi en cas de RCH, avec un OR à 1,29 (IC95 % : 1,01–1,66). De plus, dans une autre étude de cohorte scandinave, Stephansson et al. [45] retrouvaient une augmentation du risque de césarienne supérieur à 8 (OR = 8,09 ; IC95 % : 5,79–11,30) dans le sous-groupe de patientes porteuses de RCH avec antécédents chirurgicaux (AIA ou AIR) par rapport aux patientes avec RCH sans antécédents chirurgicaux. Néanmoins, la césarienne était souvent programmée du fait de ces antécédents.

En fait, il existe deux situations particulières aux MICI qui doivent faire discuter la voie d'accouchement et poser l'indication d'une césarienne préventive : la présence de lésions périnéales actives compliquant une MC, et un antécédent de coloproctectomie avec AIA, le plus souvent réalisé dans le cadre d'une RCH. Il a été montré que les patientes sans antécédent d'atteinte anopérinéale ou avec une maladie anopérinéale inactive, n'étaient pas plus à risque de

lésions anopérinéales après un accouchement par voie basse [62]. Mais en cas de maladie anopérinéale active, il y a un risque majeur d'aggravation des lésions dans les suites d'un accouchement par voie basse, raison pour laquelle une césarienne doit systématiquement être proposée dans cette situation [63].

La seconde situation concerne la présence d'un réservoir iléal avec AIA. Il n'a pas été montré que l'accouchement par voie basse causait des lésions au réservoir iléal lui-même, même si la fonctionnalité de celui-ci a tendance à diminuer durant la grossesse, cet état est réversible et le réservoir retrouve son état fonctionnel antérieur à la grossesse après l'accouchement. Cependant, le risque lié à un accouchement par voie basse lors d'une AIA est le risque de lésions infracliniques au niveau du sphincter anal, et l'âge diminuant la fonctionnalité sphinctérienne, ces facteurs ajoutés pourraient être à long terme à l'origine d'une incontinence anale [64,65]. La décision de la voie d'accouchement en cas d'AIA avec réservoir iléal doit donc être multidisciplinaire et discutée entre la patiente, l'obstétricien, le gastroentérologue et le chirurgien colorectal.

### Enfants et risque de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Une histoire familiale de MICI est le principal facteur de risque de développer une MICI. Pour un enfant dont un parent est atteint de MICI, le risque de développer une MICI est de deux à 12 fois plus élevé que dans la population générale. Lorsque les deux parents sont atteints, ce risque s'élève à 36%. Cette fréquence est d'autant plus élevée que les parents ont déclaré la maladie avant la conception (67%), comparé à un seul parent (50%) ou aucun parent (50%) [14]. Cette prédisposition génétique serait en partie attribuée à une mutation au niveau du gène NOD2/CARD15 situé sur le chromosome 16 et illustrée par des études de jumeaux mono- ou bizygotes ayant une MICI [1,2].

### Traitement médical des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) et grossesse

La majorité des patientes atteintes de MICI sont affectées par la maladie alors qu'elles sont au pic de leur âge de procréation et par conséquent la question d'une grossesse est souvent abordée par les patientes et doit systématiquement l'être par le médecin. Afin de répondre à la crainte légitime de ces patientes liée à l'effet de leur MICI et des traitements sur leurs chances de concevoir, le déroulement de la grossesse et les risques pour le fœtus, une discussion multidisciplinaire et une éducation ciblée sont indispensables afin d'aboutir à une décision éclairée.

Les indications thérapeutiques chez la parturiente avec MICI ont évolué en fonction de l'efficacité, des effets secondaires potentiels et de l'ancienneté des différentes molécules disponibles. Les dernières recommandations de 2010 de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) sont que, lorsqu'un traitement assure le maintien en rémission de la maladie, qu'il y ait projet de grossesse ou

grossesse avérée, il est inopportun de l'interrompre, sauf contre-indication formelle, au risque de voir apparaître une nouvelle poussée, a fortiori si la patiente a présenté des poussées sévères avant l'instauration de cette thérapeutique efficace [30]. Un contrôle efficient de l'activité de la maladie est l'objectif primordial, puisque hautement prédictif du bon déroulement de la grossesse et du développement fœtal. Plusieurs molécules sont aujourd'hui disponibles dans le traitement des MICI (Tableau 1) et différentes combinaisons de traitements sont parfois nécessaires pour assurer la quiescence de la MICI [66].

Les aminosalicylés (sulfasalazine, méسالazine, balsalazide) sont des molécules ayant le plus de recul dans le traitement médical des MICI au cours de la grossesse. Ils n'ont pas montré de risque augmenté de malformations congénitales, mais doivent être utilisés à une dose généralement moindre au cours de la grossesse (<2 g/j pour la méسالazine, sauf si poussée). Les aminosalicylés ayant une activité anti-folique démontrée, il est recommandé d'administrer 2 mg/j d'acide folique dans la période pré-conceptionnelle et cela durant toute la grossesse. L'allaitement est autorisé sous aminosalicylés [67].

En prévision d'une grossesse, il n'est pas justifié de remplacer ou d'arrêter les corticoïdes en cas de MICI. Ils peuvent être utilisés à posologie efficace quels que soient le terme de la grossesse. L'utilisation des corticoïdes, quelle que soit la voie d'administration, est possible en cours d'allaitement [68].

Le méthotrexate est un agent tératogène prouvé et ne doit pas être utilisée chez une femme désireuse de grossesse. De même, il est formellement contre-indiqué au cours de l'allaitement [67].

L'azathioprine est la promolécule de la 6-mercaptopurine. Il est de plus en plus prescrit pour son efficacité sur la prévention des récurrences ou chez les patientes ayant une MICI corticodépendantes ou corticorésistantes [69]. Même s'il reste classé D par la *food and drug administration* (FDA) aux États-Unis, les données s'accumulent et montrent que l'azathioprine et la mercaptopurine sont des médicaments sûrs et bien tolérés au cours de la grossesse en cas de MICI [30].

La plupart des données concernant la ciclosporine sont dérivées des études de cohorte de patientes enceintes transplantées. Au cours de la grossesse, pour contrôler une poussée aiguë sévère et corticorésistante de RCH, la ciclosporine pourrait être une meilleure option que la colectomie en urgence, qui est grevée dans ce contexte particulier et surtout au troisième trimestre d'un taux élevé de morbidité fœtale et de MFIU [15,66,70]. L'allaitement est donc contre-indiqué en cas de traitement maternel par ciclosporine car elle est excrétée dans le lait maternel avec une concentration élevée et est à risque d'immunosuppression et de neutropénie chez l'enfant [67].

Concernant le tacrolimus, la plupart des données viennent d'études concernant les grossesses chez les patientes transplantées avec des issues maternelles et néonatales très rassurantes. Une seule grossesse sous tacrolimus a été rapportée chez une femme atteinte de RCH corticorésistante, avec une issue maternelle et néonatale favorable [71]. L'allaitement est contre-indiqué en cas de traitement par tacrolimus car cette molécule passe dans le lait maternel en concentrations importantes [67].

**Tableau 1** Médicaments utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI).  
*Medications used in the treatment of inflammatory bowel disease.*

| Molécule                      | Catégorie FDA | Recommandations pour la grossesse   | Allaitement |
|-------------------------------|---------------|---|-------------|
| Adalimumab                    | B             | Données limitées chez la femme enceinte ; risque faible   | A           |
| Azathioprine / Mercaptopurine | D             | Faible risque   | A           |
| Balsalazide                   | B             | Faible risque   | A           |
| Corticoïdes                   | C             | Faible risque ; possible augmentation du risque de fentes labio-palatines, d'insuffisances surrénaliennes et de RPM | A           |
| Ciclosporine                  | C             | Faible risque   | CI          |
| Infliximab                    | B             | Faible risque   | A           |
| Mésalazine                    | B             | Faible risque   | A           |
| Méthotrexate                  | X             | Contre-indiqué  | CI          |
| Olsalazine                    | C             | Faible risque   | A           |
| Sulfasalazine                 | B             | Faible risque ; Supplémentation en acide folique  | A           |
| Tacrolimus                    | C             | A n'utiliser que si intérêt maternel majeur   | CI          |
| Thalidomide                   | X             | Contre-indiqué  | CI          |

FDA: *food and drug administration* ; RPM : rupture prématurée des membranes ; A : autorisé ; CI : contre-indiqué.

L'IFX est un anti-TNF- $\alpha$  qui a largement prouvé son efficacité dans le traitement d'induction et le maintien en rémission de la MC d'intensité modérée à sévère, et dans la RCH [72–75]. C'est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 dirigé contre le TNF- $\alpha$ . Il ne traverse pas la barrière placentaire au premier trimestre, mais la traverse plus facilement troisième trimestre [74]. Si la patiente est en rémission sous IFX, les perfusions doivent donc être interrompues au début du troisième trimestre (30 SA) et reprises après l'accouchement. En revanche, si la patiente présente une poussée, le traitement peut être repris et poursuivi jusqu'à l'accouchement [30,66]. L'allaitement n'est pas contre-indiqué si le traitement a été suspendu au troisième trimestre [66,76]. Les effets de l'IFX sur le développement immunitaire du nouveau-né et sa réponse vaccinale ne sont pas formellement connus même si des données limitées n'ont pas montré d'effet délétère. Il est à noter que tout vaccin vivant est à éviter en présence d'une quantité détectable d'IFX dans le sang du nouveau-né [68].

L'adalimumab est un autre anti-TNF- $\alpha$  qui a aussi montré son efficacité dans le traitement d'induction et de maintien en rémission de la MC modérée à sévère [77]. Mais, il existe peu de données concernant l'utilisation de l'adalimumab chez les femmes enceintes avec MICI, avec seulement quelques cas rapportés d'issues maternelles et néonatales favorables [66]. En pratique, par analogie avec l'IFX, l'adalimumab est suspendu au début du troisième trimestre si la patiente est en rémission, sinon il est poursuivi. Enfin, il n'existe aucune information concernant l'allaitement chez les femmes traitées par adalimumab, mais ce médicament n'est pas formellement contre-indiqué en pratique courante [68].

Le certolizumab est la molécule est la plus récente dans la famille des anti-TNF- $\alpha$ . Elle a montré son efficacité dans le traitement de la MC d'intensité modérée à sévère [78]. Le certolizumab diffère de l'IFX et de l'adalimumab car il s'agit de la fraction Fab d'un anti-TNF- $\alpha$  monoclonal plutôt qu'un anticorps entier de type IgG1, ne lui conférant donc

pas la capacité d'un passage transplacentaire. Cette spécificité pourrait conférer un avantage à cette molécule par rapport aux deux autres anti-TNF- $\alpha$  car il peut être poursuivi pendant toute la grossesse. Il existe un seul cas rapporté d'une patiente enceinte traitée par certolizumab au premier et au deuxième trimestre de la grossesse avec une issue favorable néonatale [79].

## Conclusion

La patiente atteinte de MICI, et en particulier de MC, pose un problème relativement courant en gynécologie et en obstétrique. Un suivi gynécologique régulier et une consultation préconceptionnelle sont souhaitables au regard de l'ensemble des risques inhérents à la MICI en fonction du stade de la maladie, des antécédents chirurgicaux et des traitements médicamenteux, dont certains sont contre-indiqués en cas de désir de grossesse.

Au cours de la grossesse, un contrôle efficace de l'activité de la MICI est l'objectif primordial puisque hautement prédictif du bon déroulement de la grossesse et du développement fœtal. Si un traitement assure la quiescence de la maladie, il est alors inopportun de l'interrompre sauf contre-indication formelle. Il existe clairement un risque significativement augmenté de prématurité, de RCIU et d'hypotrophie chez les patientes atteintes de MICI, et il est corrélé à l'activité de la maladie. Un suivi de grossesse renforcé s'avère donc indispensable. La décision de la voie d'accouchement en cas de MICI doit être multidisciplinaire et discutée entre la patiente, l'obstétricien, le gastroentérologue et le chirurgien colorectal.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## Références

- [1] Frankish H. Crohn's gene identified. *Lancet* 2001;357:1678.
- [2] Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:968–76.
- [3] Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:848–59.
- [4] Couve S, Seksik P, Elefant E, Jian R, Marteau P. Maladies inflammatoires de l'intestin et procréation. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:618–26.
- [5] Mottet C, Juillerat P, Gonvers JJ, Froehlich F, Burnand B, Vader JP, et al. Pregnancy and Crohn's disease. *Digestion* 2005;71:54–61.
- [6] Peyrin-Biroulet L, Bigard MA. Circonstances diagnostiques et évolution des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Prat* 2005;55:962–76.
- [7] Mountfield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:720–5.
- [8] Zelinkova Z, Mensink PB, Dees J, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Reproductive wish represents an important factor influencing therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:46–50.
- [9] Trachter AB, Rogers AI, Leiblum SR. Inflammatory bowel disease in women: impact on relationship and sexual health. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:413–21.
- [10] Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2524–33.
- [11] Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:631–6.
- [12] Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* 2009;136:451–8.
- [13] Lees CW, Critchley J, Chee N, Beez T, Gailer RE, Williams AR, et al. Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1621–9.
- [14] Ducarme G, Amate P, Seirafi M, Bouhnik Y, Luton D. Maladies inflammatoires chroniques intestinales et grossesse. In: Daraï E, Lansac J, Luton D, editors. *Mise à jour en gynécologie et obstétrique*. Paris: Vigot; 2010. p. 119–43.
- [15] Mahadevan U. Pregnancy, inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:629–49.
- [16] Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2394–400.
- [17] Timmer A, Bauer A, Dignass A, Rogler G. Sexual function in persons with inflammatory bowel disease: a survey with matched controls. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:87–94.
- [18] Fielding JF. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Ir J Med Sci* 1982;151:194–202.
- [19] Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984;25:52–6.
- [20] Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986;27:821–5.
- [21] Modigliani R. Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin et grossesse. Réalités et préjugés. *Rev Prat* 1993;43:1412–5.
- [22] Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:255–81.
- [23] Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9–17.
- [24] Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:229–37.
- [25] Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15–9.
- [26] Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575–80.
- [27] Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW, et al. The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007;50:1128–38.
- [28] Katz JA. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:328–32.
- [29] Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1736–50.
- [30] Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude J, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63–101.
- [31] Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735–42.
- [32] Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:724–32.
- [33] Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins 3rd WO, Baiocco PJ. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981;75:265–9.
- [34] Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepato-gastroenterology* 2000;47:1595–8.
- [35] Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133:1106–12.
- [36] Kane S, Kisiel J, Shih L, Hanauer S. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1523–6.
- [37] Castiglione F, Pignata S, Morace F, Sarubbi A, Baratta MA, D'Agostino L, 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.
- [38] Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E, et al. 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.
- [39] Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:102–5.
- [40] Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1198–206.
- [41] Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et grossesse. Présentation de 76 observations et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;34:581–8.
- [42] Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:641–8.

- [43] Nørgård B, Puho E, Pedersen L, Czeizel AE, Sørensen HT. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2006–10.
- [44] Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56:830–7.
- [45] Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:795–801.
- [46] Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease – a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942–6.
- [47] Fonager K, Sørensen 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.
- [48] Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sørensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1406–13.
- [49] Elbaz G, Fich A, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:193–7.
- [50] Molnár T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyári T, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:1302–6.
- [51] Lin HC, Chiu CC, Chen SF, Lou HY, Chiu WT, Chen YH. Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population. *Am J Gastroenterol* 2010;105:387–94.
- [52] Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1947–54.
- [53] Cappell MS, Fox SR, Gorrepati N. Safety and efficacy of colonoscopy during pregnancy: an analysis of pregnancy outcome in 20 patients. *J Reprod Med* 2010;55:115–23.
- [54] Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:323–40.
- [55] Takahashi K, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Ogawa H, Kumagai E, et al. Pregnancy and delivery in patients with enterostomy due to anorectal complications from Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:313–8.
- [56] Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, Watson WJ, Drellichman ER, Carne PW, et al. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Dis Colon Rectum* 2006;49:64–73.
- [57] Société française d'anesthésie et de réanimation. Recommandations pour la clinique. Prévention de la maladie thromboembolique veineuse périopératoire et obstétricale. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:952–76.
- [58] Royal College of Obstetricians, Gynaecologists. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery. Guideline No. 37. London: RCOG Press; 2004.
- [59] Miehster W, Reinisch W, Valic E, Osterode W, Tillinger W, Feichtenschlager T, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542–8.
- [60] Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. 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.
- [61] Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:329–34.
- [62] Ilnyckyi A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3274–8.
- [63] Lehur PA, Leroi AM. Incontinence anale de l'adulte. Recommandations pour la pratique clinique. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:299–314.
- [64] Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J, Farouk R, 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.
- [65] Wax JR, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J. Female reproductive health after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:270–4.
- [66] Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:881–95.
- [67] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT). [www.lecrat.org](http://www.lecrat.org).
- [68] Elefant E, Cournot MP, Assari F, Vauzelle C. Immunosuppresseurs utilisés dans les maladies systémiques : que faire en cas de grossesse? *Presse Med* 2008;37:1620–6.
- [69] Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000067.
- [70] Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:607–14.
- [71] Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2005;54:1822–3.
- [72] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541–9.
- [73] Mahadevan U, Kane S. Use of infliximab in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:219.
- [74] Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, et al. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733–8.
- [75] El Mourabet M, El-Hachem S, Harrison JR, Binion DG. Anti-TNF antibody therapy for inflammatory bowel disease during pregnancy: a clinical review. *Curr Drug Targets* 2010;11:234–41.
- [76] Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:613–6.
- [77] Colombel JF. Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of Crohn's disease in adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:163–76.
- [78] Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D, et al. PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:228–38.
- [79] Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut* 2009;58:608.