

*Inflammatory bowel
disease and
pregnancy*

Catherine Le Berre
Arnaud Bourreille

CHU Nantes, Institut des Maladies de
l'Appareil Digestif, université de
Nantes, 1 place Alexis-Ricordeau, 44000
Nantes

@ Correspondance : A. Bourreille
arnaud.bourreille@chu-nantes.fr

Maladies inflammatoires chroniques intestinales et grossesse

▼ Résumé

Parce que nos patients sont principalement des adultes jeunes, les projets de grossesse sont un sujet de préoccupation fréquent que nous nous devons d'aborder pour ne pas les retarder. Nous devons au contraire expliquer les enjeux concernant l'activité de la maladie sur le bon déroulement de la grossesse et gérer les traitements et leurs potentiels effets secondaires pour éviter des situations compliquées mettant en péril à la fois les mères et leurs nouveau-nés. Mener une grossesse lorsque la maladie est en rémission ne devrait pas poser de problème ; l'anticipation d'une grossesse future lors de l'initiation des traitements permet d'éviter les risques obstétricaux et fœtaux.

- **Mots clés** : grossesse, maladie de Crohn, rectocolite hémorragique

▼ Abstract

Because our patients are mainly young adults, pregnancy projects are a frequent concern that we must address in order not to delay it. On the contrary, we must explain the issues concerning the activity of the disease on the progress of the pregnancy and manage the treatments and their potential side effects to avoid complicated situations putting at risk both the mothers and their newborns. Pregnancy when the disease is in remission should not be a problem; the anticipation of a future pregnancy during the initiation of treatments avoids obstetric and fetal risks.

- **Key words**: pregnancy, Crohn's disease, ulcerative colitis

Introduction

La grossesse est une préoccupation majeure des jeunes patientes suivies pour une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Les questions auxquelles les gastro-entérologues doivent répondre sont multiples et concernent, entre autres, le risque de survenue d'une poussée au cours de la grossesse et son impact sur son bon déroulement, les risques induits par la prise de médicaments, le mode de délivrance, les risques de transmission de la maladie aux enfants, les possibilités d'allaitement etc.

Une conséquence de ces interrogations multiples et du stress induit par l'incertitude des réponses est de repousser l'âge d'une première grossesse ou de repousser celui d'une seconde ou d'une troisième grossesse après une expérience plus ou moins heureuse. En apportant des réponses adaptées, nous pouvons aider nos patients à réaliser leur projet dans les meilleures conditions, sans retard excessif et sans prise de risque inconsidérée pour les enfants. La gestion du bon moment et l'anticipation d'effets secondaires potentiels des traitements permettent de maintenir la maladie quies-

Pour citer cet article : Le Berre C, Bourreille A. Maladies inflammatoires chroniques intestinales et grossesse. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 17-24. doi : 10.1684/hpg.2019.1873

cente pendant la grossesse qui est l'élément principal pour son bon déroulement et la santé du nouveau-né.

La gestion du bon moment et l'anticipation d'effets secondaires potentiels des traitements permettent de maintenir la maladie quiescente pendant la grossesse

Existe-t-il une diminution de la fertilité au cours des MICI ?

Hormis certaines situations particulières post-chirurgicales et en particulier les colo-proctectomies avec anastomose iléo-anale réalisées par laparotomie, il est globalement admis que la fertilité des patientes atteintes de MICI en phase quiescente est comparable à celle de la population générale. Cependant, il existe une diminution de la fécondité plutôt d'origine volontaire que d'origine organique en raison des craintes sur l'évolution de la grossesse chez les patientes atteintes de maladie de Crohn (MC) [1].

La fertilité des patientes atteintes de MICI en phase quiescente est comparable à la population générale

Il n'est cependant pas totalement exclu que l'inflammation digestive puisse impacter la fertilité en diminuant les réserves ovariennes chez certaines patientes âgées [2, 3]. Allant dans le même sens, il a été démontré récemment que la fréquence d'un délai de conception supérieur à un an était significativement plus élevée chez les patientes atteintes de MICI et, en particulier, chez les patientes atteintes de MC ayant été déjà opérées [4]. Il faut ajouter que l'âge moyen de la première maternité (28,5 ans en 2015) augmente régulièrement dans la population générale depuis trois décennies de façon parallèle à une baisse physiologique de la fertilité avec l'âge [5]. Enfin, il semble que les techniques de procréation médicalement assistée et notamment de fécondation *in vitro* soient moins efficaces chez les patientes atteintes de rectocolite hémorragique (RCH) et chez les patientes atteintes de MC et ayant été opérées [6].

Concernant les traitements utilisés en pratique courante, il n'y a pas d'argument pour une diminution de la fertilité induite chez les femmes. Chez les hommes, la sulfasalazine pourrait induire une oligospermie réversible [7].

Ces données doivent être intégrées dans notre prise en charge pour ne pas retarder les projets de maternité quand les conditions cliniques le permettent.

Il n'y a pas d'argument pour une diminution de la fertilité induite par les médicaments chez les femmes

Quel est le risque de rechute en cas de grossesse ?

Le risque de rechute dépend de l'activité de la maladie au moment de la conception et du type de MICI. Dans une étude de cohorte européenne, les patientes atteintes de MC en rémission au moment de la conception n'avaient pas d'augmentation du risque de rechute pendant leur grossesse et en post-partum comparativement à une population similaire de femmes non enceintes [8]. Quatre-vingt pour cent d'entre elles étaient en rémission pendant toute leur grossesse [8]. À l'inverse, le risque de récurrence chez les patientes suivies pour une RCH en rémission au moment de la conception était de 35 %, significativement plus élevé que le risque de rechute observé sur une durée similaire chez des patientes non enceintes [8]. Aucun facteur associé au risque élevé de rechute chez les femmes atteintes de RCH n'a été identifié dans cette étude.

Une maladie active au moment de la conception augmente le risque de rechute au cours de la grossesse. Dans une méta-analyse ayant colligé 16 études correspondant à 590 patientes atteintes de MC et 1 130 de RCH, le risque relatif (RR) de maladie active pendant la grossesse était doublé comparativement à celui de patientes en rémission au moment de la conception quel que soit le type de MICI [9]. Le risque d'avoir une RCH restant active pendant la grossesse était de 55 % comparativement à un risque de rechute de 29 % en cas de rémission initiale ($P < 0,001$). Concernant la MC, le risque d'avoir une maladie restant active était de 46 % comparativement à un risque de rechute de 23 % en cas de rémission initiale ($P = 0,006$).

Le risque de rechute de la maladie de Crohn en rémission n'est pas augmenté en cas de grossesse, alors que les femmes souffrant de rectocolite hémorragique ont un risque accru de rechute, aussi bien durant la grossesse qu'après l'accouchement

Le risque de rechute ou de maladie chronique active est augmenté chez les patientes ayant une MICI non contrôlée à la conception

Quel est l'impact de l'activité de la maladie sur la grossesse ?

De nombreuses études confirment l'impact négatif de l'activité de la maladie sur le déroulement de la grossesse quel que soit le type de MICI. Dans une étude de registre suédois ayant colligé 470 110 grossesses simples dont 1 833 chez des patientes atteintes de RCH et 1 220 de MC, le pronostic fœtal était impacté par la maladie, l'activité de la maladie et le trimestre pendant lequel survenaient les rechutes [10].

Les risques de prématurité et de petit poids de naissance (< 2 500 g) étaient augmentés chez les patientes atteintes de MICI comparativement à la population générale et le risque de mort à la naissance était augmenté chez les patientes atteintes de MC. Les risques liés à l'activité de la maladie sont résumés dans le **tableau 1**.

De plus, les risques de prématurité et de faible poids de naissance sont d'autant plus élevés que la rechute de la maladie survient tard au cours de la grossesse (**tableau 2**).

Dans une seconde étude de registre menée en Australie, l'augmentation du risque de prématurité et de faible poids de naissance avait été confirmée chez 1 960 patientes comparativement à 630 114 femmes non malades [11]. Dans cette étude, il était également montré que le fait d'avoir une MICI était significativement associé à une augmentation du risque de césarienne programmée ou non, une plus longue durée d'hospitalisation, une fréquence augmentée d'admission en milieu obstétrical avant l'accouchement et une fréquence plus élevée d'admission en secteur gastro-entérologique après l'accouchement. Le risque de thrombose veineuse profonde ajusté sur le mode d'accouchement n'était pas modifié par le fait d'avoir une MICI [11].

/// L'activité de la maladie augmente le risque de prématurité et de faible poids de naissance ///

Quels sont les traitements utilisables en pratique ?

Traitements conventionnels

La plupart des traitements conventionnels sont utilisables pendant la grossesse avec un faible risque. Les données suivant les recommandations européennes sont résumées dans le **tableau 3** [12].

• 5-amino-salicylés [5-ASA] et sulfasalazine

Les 5-ASA sont autorisés pendant la grossesse à une dose ≤ 2 g/j. Une dose supérieure nécessite, en théorie, une surveillance échographique rénale rapprochée du fait d'un risque théorique de malformation rénale. La sulfasalazine interférant avec l'absorption des folates, il est recommandé de donner une supplémentation à une dose plus élevée que chez les femmes non traitées par cette molécule.

/// Les 5-ASA sont autorisés pendant la grossesse à une dose maximale de 2 g/j ///

• Corticoïdes

Tous les corticoïdes oraux ou topiques peuvent traverser la barrière placentaire mais ils sont dégradés rapidement par le placenta en métabolites moins actifs en particulier pour la prednisone, la prednisolone et la méthylprednisolone qui seront les formulations préférentiellement choisies chez la femme enceinte. Il existe un risque exceptionnel d'insuffisance surrénalienne à la naissance chez des patientes traitées à de fortes doses à la fin de leur grossesse. Le risque incertain d'hypertension, de diabète et de pré-éclampsie doit faire limiter leur utilisation lorsqu'une alternative est possible.

/// Le risque d'hypertension artérielle, de diabète et de pré-éclampsie doit faire limiter l'utilisation des corticoïdes lorsqu'une alternative est possible ///

• Thiopurines

L'azathioprine et son dérivé, la 6-mercaptopurine, traversent la barrière placentaire et sont officiellement

TABLEAU 1 • Risque fœtal en fonction du type de MICI et de l'activité de la maladie [10].

	Maladie quiescente	Activité stable	Rechute
	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)
Rectocolite hémorragique			
Prématurité	1,30 (0,89-1,90)	1,26 (0,89-1,79)	2,72 (2,12-3,48)
Poids de naissance < 2 500 g	1,28 (0,82-2,01)	1,45 (0,98-2,14)	2,10 (1,51-2,90)
Mort à la naissance	2,02 (0,65-6,28)	1,18 (0,29-4,73)	0,57 (0,08-4,06)
Maladie de Crohn			
Prématurité	1,05 (0,70-1,58)	1,68 (1,12-2,52)	2,66 (1,89-3,74)
Poids de naissance < 2 500 g	1,24 (0,79-1,97)	1,47 (0,89-2,43)	3,30 (2,29-4,74)
Mort à la naissance	1,95 (0,63-6,05)	3,06 (1,00-9,49)	4,48 (1,67-11,9)

IC, intervalle de confiance, OR : odds ratio, MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique.

TABLEAU 2 • Risque foetal en fonction du délai de survenue de la rechute [10].

	Activité précoce ^a	Activité tardive ^b	Activité continue
	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)	OR (IC 95 %)
Rectocolite hémorragique			
Prématurité	2,60 (1,66-4,07)	2,12 (1,38-3,26)	3,62 (2,40-5,45)
Poids de naissance < 2 500 g	1,46 (0,75-2,83)	1,98 (1,18-3,35)	2,90 (1,70-4,95)
Maladie de Crohn			
Prématurité	1,26 (0,58-2,72)	2,41 (1,23-4,73)	4,43 (2,76-7,11)
Poids de naissance < 2 500 g	1,54 (0,67-3,50)	3,96 (2,07-7,55)	4,67 (2,77-7,89)

^aPoussée survenant dans les trois mois précédant la conception ou durant la premier trimestre de grossesse ; ^bPoussée survenant durant le deuxième ou le troisième trimestre. IC, intervalle de confiance, OR : odds ratio, MC : maladie de Crohn, RCH : rectocolite hémorragique.

contre-indiqués au cours de la grossesse. Cependant, de nombreuses études ont confirmé le faible risque à poursuivre ces traitements pendant la grossesse. En 2013, une méta-analyse de neuf études a évalué le risque foetal chez des patientes atteintes de MICI traitées par thiopurines comparativement à des patientes atteintes de MICI ne recevant pas ce type de traitement [13]. Il existait un risque accru de malformation congénitale et de prématurité en comparaison à la population générale mais ces risques n'étaient pas différents comparativement à des patientes enceintes traitées par d'autres molécules pour une MICI, suggérant que c'est la maladie elle-même qui impacte le pronostic et non la prise de thiopurines [13].

/// De nombreuses études ont confirmé le faible risque à poursuivre l'azathioprine et son dérivé, la 6-mercaptopurine, pendant la grossesse ///

Un cas de lymphopénie sévère < 300 lymphocytes T CD3+ a été décrit chez un nouveau-né dont la mère recevait de l'azathioprine pendant sa grossesse. La lymphopénie a été rattachée à une double mutation homozygote 3A sur le gène codant la thiopurine S-méthyltransférase (TPMT),

une mutation hétérozygote préexistant chez la mère [14]. Malgré ce risque exceptionnel soulevant la question de la recherche de mutation du gène codant la TPMT chez nos patients, le bénéfice à maintenir une maladie quiescente avec des thiopurines reste supérieur au risque induit par une récurrence de la maladie en cas d'arrêt systématique.

Les données concernant la sécurité d'emploi de l'utilisation de la thioguanine au cours de la grossesse sont moins connues. Une série de 19 grossesses chez 13 femmes traitées par thioguanine suggère que ce traitement pourrait être continué chez les femmes enceintes [15].

• Méthotrexate et thalidomide

Ces deux drogues sont tératogènes et contre-indiquées pendant toute la durée de la grossesse. Il n'y a pas de recommandation sur le délai d'arrêt de la thalidomide à respecter avant d'envisager une grossesse. Concernant le méthotrexate, chez la mère, la durée d'interruption du traitement recommandée par la *European Crohn and Colitis Organization* (ECCO) est de trois à six mois avant la conception [12]. Cependant, selon les recommandations du Centre de Référence

TABLEAU 3 • Niveau de risque des traitements conventionnels suivant les recommandations européennes [12].

	Niveau de risque pendant la grossesse	Niveau de risque pendant l'allaitement
5-amino-salicylés	Faible	Faible
Sulfasalazine	Faible	Faible
Corticoïdes	Faible	Faible, un délai de 4 heures avant l'allaitement est préférable
Thiopurines	Faible	Probablement faible
Méthotrexate	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Thalidomide	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Métronidazole	À éviter au premier trimestre	À éviter
Ciprofloxacine	À éviter au premier trimestre	À éviter

TABLEAU 4 • Principales biothérapies disponibles, structure et demi-vie.

	Structure	Demi-vie (jours)
Infliximab	Anti-TNF, IgG1	9,5
Adalimumab	Anti-TNF, IgG1	10-20
Golimumab	Anti-TNF, IgG1	7-20
Certolizumab	Anti-TNF, Fab	14
Védolizumab	Anti-a4b7, IgG1	25
Ustékinumab	Anti-IL12/23, IgG1	24

TNF, *Tumour Necrosis Factor*.

sur les Agents Tératogènes (CRAT¹), la demi-vie d'élimination plasmatique du méthotrexate est courte, de l'ordre de trois à quatre heures, permettant d'arrêter une contraception au moment de l'arrêt du traitement. En cas de grossesse sous méthotrexate, il faut envisager une interruption et en discuter avec l'équipe obstétricale en charge de la patiente. Certaines grossesses ont été menées sans constatation de malformation chez l'enfant. En cas de poursuite de la grossesse, un dépistage prénatal ciblé sur les malformations décrites est nécessaire.

Chez l'homme, les données sont divergentes. On peut retenir que le méthotrexate peut entraîner une oligo- ou azoospermie temporaire et proposer une conservation des spermatozoïdes avant de débuter un traitement. Il faut aussi envisager le risque théorique mutagène du méthotrexate et recommander l'utilisation d'une contraception pendant trois mois suivant l'arrêt du traitement. En cas de grossesse débutée pendant le traitement, il faudra rassurer le couple et envisager une surveillance échographique de bonne qualité.

/// Méthotrexate et thalidomide sont tératogènes et contre-indiquées pendant toute la durée de la grossesse ///

• Ciclosporine

La ciclosporine passe la barrière placentaire. Les données concernant son utilisation au cours de la grossesse concernent majoritairement les patientes transplantées. Les données concernant son utilisation chez des patientes atteintes de MICI au cours de la grossesse sont limitées. Une méta-analyse de 15 études concernant 490 patientes traitées par ciclosporine suggère l'absence de sur-risque de malformation, de prématurité et de faible poids de naissance et confirme son utilisation possible au cours de la grossesse [16]. Un risque accru d'infection materno-fœtale (en particulier à CMV) est possible en raison de

l'immunosuppression induite par le traitement par voie générale. Aussi, si la ciclosporine est poursuivie par voie générale jusqu'à l'accouchement, les intervenants prenant en charge le nouveau-né devront en être avertis.

Biothérapies

La plupart des biothérapies disponibles sont des immunoglobulines de type G (IgG) (tableau 4). Les IgG passent la barrière placentaire par un transport actif impliquant la fixation du fragment Fc γ sur un récepteur exprimé sur le versant maternel du placenta permettant le passage des IgG dans des vésicules les protégeant d'une dégradation lors du passage transplacentaire avant leur libération dans le sang fœtal. Les IgG sont alors fixées sur un récepteur fœtal (FcRn) qui augmente significativement leur demi-vie, expliquant une concentration plus élevée des IgG dans le sang fœtal que dans le sang maternel [17]. Les fragments Fab traversent également la barrière placentaire mais de façon moindre, ce qui explique des concentrations de certolizumab plus faibles chez le nouveau-né que pour les autres anti-TNF (*Tumour Necrosis Factor*).

Le passage transplacentaire des IgG débute à partir de la 17^e semaine de gestation et augmente linéairement jusqu'à la 41^e semaine. Il est supérieur pour les IgG de type 1, qui correspondent à la majorité des biothérapies disponibles, comparativement aux IgG4, IgG3 et IgG2 [16].

Le transport actif et l'augmentation de la demi-vie des IgG chez le fœtus expliquent les concentrations élevées d'anti-TNF constatées à la naissance et leur persistance pendant plusieurs mois après la naissance, à l'exception du certolizumab.

Les IgG sont retrouvées en faible concentration dans le lait maternel mais sont dégradées par la digestion de l'enfant, ce qui explique l'absence probable d'effet des biothérapies de type IgG au cours de l'allaitement.

/// Les biothérapies traversent la barrière placentaire dès la 17^e semaine de la grossesse par un mécanisme actif ///

¹ <http://www.lecrat.fr>

Les biothérapies correspondant à des IgG sont retrouvées en faible concentration dans le lait maternel et sont dégradées par la digestion du nouveau-né

• Anti-TNF-alpha

Les études de registre ou de cohorte confirment le passage transplacentaire des anti-TNF et n'ont pas montré de signal inquiétant chez le fœtus permettant leur utilisation quand la situation le nécessite [18, 19]. L'existence de taux résiduels élevés chez le nouveau-né nécessite de prévenir les parents et l'équipe médicale en charge des enfants exposés *in utero* pour repousser la date des vaccins vivants au-delà d'un an. Pour minimiser les taux résiduels à la naissance, il a été suggéré d'interrompre, quand la situation clinique le permet, les anti-TNF avant la 24^e semaine de grossesse [12], cependant, seule une interruption avant la 17^e semaine permet d'éviter le passage transplacentaire de la biothérapie [17].

Une étude récente provenant des données de l'Assurance-Maladie a confirmé l'absence de signal d'alerte chez les enfants exposés *in utero* mais a soulevé le problème de potentiels effets secondaires chez la mère [20]. Dans cette étude, les données concernant 11 275 grossesses dont 8 726 chez des femmes atteintes de MICI ont été analysées. Mille cinq cent quarante-sept femmes avaient reçu un anti-TNF pendant leur grossesse et la majorité (n = 1 457) des prescriptions était motivée par une MICI. Les patientes exposées à un anti-TNF ont significativement reçu plus de corticoïdes que les patientes non exposées. La prise d'anti-TNF était significativement associée à un risque plus élevé de complications liées à la maladie et liées aux traitements dont une augmentation des infections communautaires et hospitalières [20]. L'exposition à un anti-TNF était indépendamment associée à un risque plus élevé d'infection avec un odds ratio ajusté de 1,31 [Intervalle de confiance à 95 % : 1,16-1,47].

• Anti- $\alpha 4\beta 7$ et anti-IL-12/23

Les données publiées concernant ces deux biothérapies sont beaucoup moins nombreuses et ne permettent pas d'avoir une opinion définitive sur leur innocuité.

Les premières études concernant l'utilisation du védolizumab n'ont pas montré de signal d'alerte concernant les nouveau-nés exposés au védolizumab [21, 22]. Le védolizumab traverse la barrière placentaire mais contrairement à ce qui a été observé avec les anti-TNF, les concentrations sériques à la naissance semble moins importante que chez la mère [23]. Cependant, les faibles concentrations ne reflètent pas le degré de saturation des intégrines par le védolizumab et son impact potentiel sur le développement du système immunitaire des enfants. Les données concernant la toxicité du védolizumab chez l'animal n'ont pas montré d'impact sur le cours de la

grossesse et sur les animaux nouveau-nés malgré les fortes doses administrées [24].

La première étude multicentrique, rétrospective menée en Belgique a analysé les données de 34 grossesses dont 23 ont été menées à terme [21] et la seconde a permis la comparaison de 24 grossesses sous védolizumab à 82 grossesses sous anti-TNF [22]. Les données du registre européen ont été actualisées et présentées au dernier congrès ECCO en 2019 [25]. Le registre a permis la comparaison de 89 grossesses menées sous védolizumab à 186 grossesses sous anti-TNF et 184 grossesses sans exposition à une biothérapie. Il n'existait pas de différence concernant le nombre de fausses-couches et il existait une augmentation du taux de prématurité dans le groupe védolizumab comparativement au groupe non exposé possiblement lié à l'activité de la maladie plus qu'au traitement [25].

Les données concernant l'utilisation de l'ustékinumab sont encore plus limitées et proviennent principalement des patientes suivies en dermatologie ou rhumatologie. L'ustékinumab est une IgG1, traverse le placenta et des taux résiduels significatifs sont retrouvés chez les nouveau-nés [26]. Le nombre limité de cas publiés chez des patientes atteintes de MICI ne permet pas d'avoir une opinion éclairée concernant l'utilisation de l'ustékinumab au cours de la grossesse.

Les données de sécurité d'emploi de l'ustékinumab et du védolizumab sont insuffisantes pour affirmer leur innocuité au cours de la grossesse

Peut-on faire une endoscopie au cours de la grossesse ?

Malgré l'utilisation de marqueurs biologiques d'inflammation et notamment de la calprotectine fécale, il peut parfois être nécessaire de pratiquer une endoscopie au cours de la grossesse. Une revue de la littérature concernant 82 études dont principalement des séries de cas a évalué le risque chez des patientes ayant eu une endoscopie basse quel que soit le trimestre comparativement à des patientes chez qui une endoscopie était indiquée mais non faite en raison de la grossesse. Les résultats suggéraient que l'endoscopie basse n'augmente pas le risque fœtal [27]. Dans une étude de cohorte en population générale, 3 052 grossesses au cours desquelles une endoscopie haute (n = 2 025) et/ou basse (n = 1 109) a été pratiquée, ont été identifiées. En comparaison à la population générale, la réalisation d'une endoscopie était associée à risque relatif (RR) élevé de prématurité : RR = 1,54 [IC 95 % : 1,36-1,75] et de faible poids de naissance : RR = 1,30 [IC 95 % : 1,07-1,57] indépendamment du trimestre de grossesse [28]. La même analyse chez des patientes n'ayant pas de MICI, de maladie cœliaque ou de maladie du foie montrait que la pratique d'une endoscopie n'était pas associée à

un sur-risque fœtal. Le pronostic fœtal n'était pas non plus impacté par l'endoscopie chez les patientes ayant eu plusieurs grossesses dont l'une avait nécessité la réalisation d'une endoscopie [28].

Ces données sont rassurantes mais confirment la nécessité de trouver des solutions alternatives à la réalisation des endoscopies au cours de la grossesse.

Quand faut-il proposer un accouchement par césarienne ?

Il s'agit avant tout d'une décision obstétricale. D'un point de vue gastro-entérologique, une césarienne est recommandée en cas de maladie périnéale et/ou rectale active [11]. Le risque de développer ou de récidiver une atteinte périnéale n'est pas augmenté par un accouchement par voie basse [29].



TAKE HOME MESSAGES

- La fertilité des patientes atteintes de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) en phase quiescente est comparable à la population générale.
- Il semble que les techniques de procréation médicalement assistée et notamment de fécondation *in vitro* soient moins efficaces chez les patientes atteintes de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn et ayant été opérées.
- Le risque de rechute dépend de l'activité de la maladie au moment de la conception et du type de MICI.
- Une maladie active au moment de la conception augmente le risque de rechute au cours de la grossesse.
- Les risques de prématurité et de faible poids de naissance sont d'autant plus élevés que la rechute de la maladie survient tard au cours de la grossesse.
- De nombreuses études ont confirmé le faible risque à poursuivre l'azathioprine et son dérivé, la 6-mercaptopurine, pendant la grossesse.
- La durée d'interruption du méthotrexate recommandée est de trois à six mois avant la conception.
- Le transport actif et l'augmentation de la demi-vie des IgG chez le fœtus expliquent les concentrations élevées d'anti-TNF constatées à la naissance et leur persistance pendant plusieurs mois après la naissance.
- Une césarienne est recommandée en cas de maladie périnéale et/ou rectale active.

/// D'un point de vue gastro-entérologique, une césarienne est recommandée en cas de maladie périnéale et/ou rectale active ///

En cas d'antécédent de colo-proctectomie avec anastomose iléo-anale, il existe un risque incertain d'aggravation de l'incontinence fécale après un accouchement par voie basse mais les données publiées sont discordantes. Dans ce cas, une décision au cas par cas avec la patiente et l'équipe obstétricale doit être prise en prenant en compte l'état du plancher pelvien, le degré de continence anale et les préférences de la patiente. Chez les patientes atteintes de RCH, le risque potentiel d'avoir besoin d'une anastomose iléo-anale au cours de leur maladie doit être pris en compte pour éviter le plus possible un traumatisme obstétrical avant cette issue.

L'existence d'une stomie ne contre-indique pas un accouchement par voie basse.

Conclusion

Les projets de grossesse de nos patients ne doivent pas être repoussés inutilement. Ils doivent être anticipés et discutés chez les adultes jeunes pour les amener à le concevoir lors d'une période de rémission. Il est primordial de discuter des traitements et de leur sécurité d'utilisation pour évaluer les bénéfices et les risques en tenant compte de leur avis.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, *et al.* Systematic review: Fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38 : 847-53.
- 2 • Fréour T, Miossec C, Bach-Ngohou K, *et al.* Ovarian reserve in young women of reproductive age with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012 ; 18 (8) : 1515-22.
- 3 • Şenates E, Çolak Y, Erdem ED, *et al.* Serum anti-Müllerian hormone levels are lower in reproductive-age women with Crohn's disease compared to healthy control women. *J Crohns Colitis* 2013 ; 7(2) : e29-34.
- 4 • Friedman S, Nielsen J, Nøhr EA, *et al.* Comparison of Time to Pregnancy in Women With and Without Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 Aug 22. pii : S1542-3565 (19)30906-1. doi : 10.1016/j.cgh.2019.08.031.[Epub ahead of print].
- 5 • <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2668280>.
- 6 • Nørgård BM, Larsen PV, Fedder J, *et al.* Live birth and adverse birth outcomes in women with ulcerative colitis and Crohn's disease receiving assisted reproduction: A 20-year nationwide cohort study. *Gut* 2016 ; 65 (5) : 767-76.
- 7 • Banerjee A, Scarpa M, Pathak S, *et al.* Inflammatory bowel disease therapies adversely affect fertility in men- A systematic review and meta-analysis. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2019 Mar 12. doi : 10.2174/1871530319666190313112110.[Epub ahead of print].
- 8 • Pedersen N, Bortoli A, Duricova D, *et al.* European Crohn-Colitis Organisation-ECCO-Study Group of Epidemiology Committee-EpiCom. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum : a

prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38(5) : 501-12.

9 • Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: The impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013 ; 38(5) : 460-6.

10 • Bröms G, Granath F, Linder M, et al. Birth outcomes in women with inflammatory bowel disease: Effects of disease activity and drug exposure. *Inflamm Bowel Dis* 2014 ; 20(6) : 1091-8.

11 • Shand AW, Chen JS, Selby W, et al. Inflammatory bowel disease in pregnancy : a population-based study of prevalence and pregnancy outcomes. *BJOG* 2016 ; 123(11) : 1862-70.

12 • van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. ; European Crohn's and Colitis Organization. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 (2) : 107-24.

13 • Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, et al. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2013 ; 33(1) : 1-8.

14 • Thomas C, Monteil-Ganieri C, Mirallié S, et al. A Severe Neonatal Lymphopenia Associated With Administration of Azathioprine to the Mother in a Context of Crohn's Disease. *J Crohns Colitis* 2018 ; 12(2) : 258-61.

15 • van den Berg SA, de Boer M, van der Meulen-de Jong AE, et al. Safety of tioguanine during pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis* 2016 ; 10(2) : 159-65.

16 • Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy : a meta-analysis. *Transplantation* 2001 ; 71(8) : 1051-5.

17 • Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: A clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 (1) : 228-33.

18 • Seirafi M, de Vroey B, Amiot A, et al. Factors associated with pregnancy outcome in anti-TNF treated women with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 40(4) : 363-73.

19 • Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-term safety of in utero exposure to anti-TNF α drugs for the treatment of Inflammatory Bowel Disease: Results from the multicenter european TEDDY Study. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113(3) : 396-403.

20 • Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous anti-TNF α use throughout pregnancy: Possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 (11) : 1669-1677.

21 • Moens A, van Hoeve K, Humblet E, et al. Belgian IBD Research and Development group (BIRD). Outcome of pregnancies in female patients with Inflammatory Bowel Diseases treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis* 2019 ; 13(1) : 12-8.

22 • Bar-Gil Shitrit A, Ben Ya'acov A, Livovsky DM, et al. Exposure to vedolizumab in IBD pregnant women appears of low risk for mother and neonate: A first prospective comparison study. *Am J Gastroenterol* 2019 ; 114(7) : 1172-5.

23 • Mahadevan U, Martin C, Kane SC, et al. Do infant serum levels of biologic agents at birth correlate with risk of adverse outcomes? Results from the PIANO registry. *Gastroenterology* 2016 ; 150 : S91-2.

24 • Crawford D, Friedman M. Evaluation of the developmental toxicity of vedolizumab, an $\alpha(4)\beta(7)$ receptor antagonist, in rabbit and nonhuman primate. *Int J Toxicol* 2019 ; 38(5) : 395-404.

25 • Moens A, van der Woude C, Julsgaard M, et al. Pregnancy outcomes in IBD patients treated with vedolizumab, anti-TNF, or conventional therapy. *J Crohns Colitis* 2019 ; DOP 29.

26 • Klenske E, Osaba L, Nagore D, et al. Drug Levels in the maternal serum, cord blood and breast milk of a ustekinumab-treated patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2019 ; 13(2) : 267-9.

27 • De Lima A, Galjart B, Wisse PH, et al. Does lower gastrointestinal endoscopy during pregnancy pose a risk for mother and child? – a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2015 ; 15 : 15.

28 • Ludvigsson JF, Lebowitz B, Ekbohm A, et al. Outcomes of Pregnancies for Women Undergoing Endoscopy While They Were Pregnant : A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology* 2017 ; 152(3) : 554-63.

29 • Smink M, Lotgering FK, Albers L, et al. Effect of childbirth on the course of Crohn's disease ; results from a retrospective cohort study in the Netherlands. *BMC Gastroenterol* 2011 ; 11 : 6.