



Maladie chronique inflammatoire de l'intestin et grossesse : de la conception à la naissance

A. Foulon, J. Chevreau, C. Yzet, J. Gondry, Mathurin Fumery

► To cite this version:

A. Foulon, J. Chevreau, C. Yzet, J. Gondry, Mathurin Fumery. Maladie chronique inflammatoire de l'intestin et grossesse : de la conception à la naissance. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*, 2020, 48, pp.514 - 519. <10.1016/j.gofs.2020.02.013>. <hal-03491110>

HAL Id: hal-03491110

<https://hal.science/hal-03491110v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

MICI et grossesse : de la conception à la naissance

IBD and pregnancy : from conception to birth

Arthur FOULON¹, Julien CHEVREAU¹, Clara YZET^{2,3}, Jean GONDRY^{1,3}, Mathurin FUMERY^{2,3}

1. Centre de Gynécologie-Obstétrique, CHU Amiens Picardie, 1 rue du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens
2. Service de Gastro-entérologie, CHU Amiens Picardie, 1 rue du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens
3. Université Picardie Jules Vernes, UFR de médecine, 3 rue des louvels, 80000 Amiens

Auteur correspondant : Arthur FOULON, 03 22 08 73 82, foulon.arthur@chu-amiens.fr

MICI et grossesse : de la conception à la naissance

IBD and pregnancy: from conception to birth

Abréviations :

5-ASA : 5-aminosalicylé

AIA : Anastomose-Iléoanale

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

FCS : Fausse Couche Spontanée

FIV : Fécondation InVitro

HR : *Hazard Ratio*

MC : Maladie de Crohn

MFIU : Mort Foetale In Utero

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

OR : *Odd Ratio*

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RCH : Rectocolite Hémorragique

RGTF : Ratio Global du Taux de Fertilité

RR : Risque Relatif

TNF : *Tumor Necrosis Factor*

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies touchant les patientes en âge de procréer. Le défaut d'information de ses patientes est responsable d'une infertilité volontaire mais aussi d'une mauvaise observance des traitements en cours de grossesse. L'objectif de ce travail est de faire une mise au point sur les liens entre les MICI et la grossesse de la conception à l'accouchement. L'activité de la maladie joue un rôle majeur. En cas de maladie non active, la fertilité n'est pas diminuée et la grossesse se déroulera sans sur-risque de complications. La plupart des traitements, à l'exception du thalidomide et du méthotrexate, sont compatibles avec la grossesse et l'allaitement. Toute poussée doit être prise en charge de façon optimale. Un accouchement par les voies naturelles n'est pas contre-indiqué sauf en cas de lésions anopérinéales actives. Un accouchement par césarienne est à discuter systématiquement en cas d'anastomose iléo-anale.

Mots-clefs : Maladie de Crohn, grossesse, recto-colite hémorragique, fertilité

Abstract:

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are chronic conditions affecting young people in their reproductive age. Patient misinformation can be responsible for a self-imposed infertility as well as a suboptimal observance during pregnancy. The aim of this work was to review the influence of IBD and pregnancy on one another at each gestational stage and according to current literature. IBD activity is a major influential factor. In case of a well-controlled IBD, fertility won't be affected and pregnancy will take place without increase risk of complications. With the exception of thalidomide and methotrexate, most of treatments used in IBD are compatible with pregnancy and breastfeeding. Each flare should be optimally managed. Vaginal delivery is a safe option except for patients with active anoperineal lesions. Cesarean section should be systematically discuss in patient with ileal pouch anal anastomosis.

Mesh terms : Crohn disease, ulcerative colitis, pregnancy, fertility

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des affections chroniques du tube digestif qui touchent majoritairement les personnes de moins de 40 ans [1]. Les MICI touchent environ 0.3% de la population dans les pays industrialisés avec une incidence croissante notamment chez les adolescents [2]. En cas de rémission, la MICI ne semble pas altérer le bon déroulement d'une grossesse. De plus, l'expérience accumulée permet d'utiliser la majorité des traitements des MICI pendant la grossesse ou l'allaitement. Cependant, plus d'un tiers des patientes atteintes de MICI refusent volontairement de devenir mère par peur des effets de leur maladie ou de leur traitement sur la grossesse ainsi que sur l'enfant à naître. L'information des patientes atteintes de MICI est donc essentielle, même en dehors de l'expression d'un désir de grossesse. L'objectif de ce travail est de faire une mise au point sur la prise en charge des MICI pendant et après la grossesse.

Méthodes

Une recherche bibliographique à partir de la base de données pubmed, a été effectuée de façon indépendante par deux des auteurs (AF et MF) avec les mots clefs suivants : « MICI », « maladie de Crohn », « rectocolite hémorragique », « fertilité », « infertilité », « grossesse », « chirurgie », « colectomie », « anastomose iléoanale », « prééclampsie », « retard de croissance intra-utérin », « petit poids pour l'âge gestationnel », « mort fœtale in utero », « malformation fœtale », « poussée », « thalidomide », « biothérapie », « anti-TNF », « infliximab », « adalimumab », certolizumab », « golimumab », « 5-ASA », « tofacitnib », « vedolizumab », « ustekinumab », « voie d'accouchement », « continence ».

82 Infertilité et MICI

83 La diminution de la fertilité des patientes atteintes de maladie de Crohn (MC) varie entre 17%
84 et 44% par rapport à un groupe de patientes sans MICI [3]. Trois études ont montré que le taux
85 d'infertilité était plus élevé après le diagnostic de MC alors qu'il était similaire au groupe
86 contrôle avant le diagnostic [4-6]. La MC pourrait diminuer la fertilité de façon directe en
87 induisant une inflammation des trompes de Fallope et des ovaires ou par les lésions périnéales
88 responsable de dyspareunie, et indirectement par le biais d'interventions chirurgicales et
89 d'adhérences tubaires secondaires. La principale raison de l'augmentation du risque d'infertilité
90 est finalement liée à une augmentation du risque d'infertilité volontaire, qui est
91 significativement plus élevée chez les patientes atteintes de MC et de rectocolite hémorragique
92 (RCH) (18-36% *vs* 6-7%, $p = 0,001$) [3]. La crainte d'une aggravation de la MICI pendant la
93 grossesse, de l'impact de la MICI et de ses traitements sur l'enfant et de transmettre la maladie
94 pourraient expliquer cette observation. Par contre, l'infertilité involontaire n'est pas plus
95 fréquente chez les patientes atteintes de MICI.

96 Dans une cohorte anglaise de 9639 patientes atteintes de MICI *versus* 2 131 864 patientes
97 témoins l'utilisation d'un contraceptif était significativement plus élevée dans le groupe MICI
98 pour toutes les tranches d'âge étudiées (52,1% *vs* 43,4%, $p < 0,001$) [6]. Cependant, après l'arrêt
99 de la contraception les taux de fertilité étaient similaires dans les deux groupes (62,8 naissances
100 pour 1000 personnes-années pour le groupe MICI *vs* 63,4 pour le groupe témoin). Dans cette
101 même cohorte, le taux de fertilité était inférieur pour les patientes atteintes de MICI ayant eu
102 une résection digestive par rapport aux patientes avec MICI sans geste chirurgical (41,8 *vs* 47,2
103 naissances pour 1000 personnes-années). En comparant par rapport aux patientes sans MICI, le
104 taux de fertilité est 16% inférieur pour le groupe MICI avec résection digestive (taux de fertilité
105 = 0,84 ; IC95% (0,77 – 0,92)). Ces différences sont encore plus marquées lorsque l'on distingue
106 les taux de fertilité au sein des MC et des RCH. En effet, le ratio global du taux de fertilité

107 (RGTF) est 15% inférieur pour le groupe MC avec geste chirurgical (RGTF = 0,85 ; IC95%
108 (0,77 – 0,94)) et 21% inférieur pour le groupe RCH avec résection digestive (RGTF = 0,79 ;
109 IC95% (0,65 – 0,96)) par rapport aux patientes sans MICI [6]. Une méta-analyse ancienne avait
110 montré un sur-risque d'infertilité après coloproctectomie et anastomose-iléoanale (AIA) pour
111 RCH par rapport aux patientes ayant une RCH traitée médicalement (RR = 3,17 ; IC95%, 2,41
112 – 4,18) [7], cependant la majorité de ces études étaient réalisées avant l'ère de la coelioscopie.
113 Une étude portant sur une cohorte de 50 patientes ayant bénéficié de cette chirurgie retrouvait
114 que le temps avant de pouvoir obtenir une grossesse spontanée était significativement inférieur
115 pour les patientes opérées par coelioscopie par rapport à celles opérées par laparotomie [8]. Une
116 autre étude de 2013 ne retrouve pas de différences significatives sur le taux de grossesse
117 cumulée après une AIA ou une appendicectomie réalisées par voie coelioscopique [9].

118 Au sein des patientes atteintes de RCH, le recours à la fécondation in vitro (FIV) est plus
119 fréquente chez les patientes ayant eu une colo-proctectomie avec AIA (HR 3,2 ; IC95% (2,5 –
120 4,0)). Il faut cependant noter qu'il n'y avait pas de différences significatives sur le taux de
121 naissances vivantes après FIV entre ces deux groupes (OR 0,8 ; IC95% (0,6 – 1,1)) [10].

122 Aucun des traitements utilisés pour les MICI ne diminuent la fertilité [11, 12].

123

124 **Effet de la MICI sur la grossesse**

125 La grande majorité des grossesses (plus de 80%) se déroulent sans aucune complication [13].
126 En effet, les taux d'interruption médicale de grossesse, d'anomalie congénitale ou de mort
127 fœtale ne sont pas plus élevés pour des patientes atteintes de MICI [13,14]. Dans une méta-
128 analyse de 2015, le taux de mort fœtale n'était pas plus élevé dans le groupe MICI que dans le
129 groupe des patientes sans MICI [15]. Cependant, les patientes atteintes de MICI ont

significativement plus de risque d'accoucher avant 37 semaines d'aménorrhée et d'avoir un enfant de petit poids pour l'âge gestationnel [15]. Pour la prématurité, le risque est similaire en cas de MC qu'en cas de RCH (respectivement, OR = 1,77 ; IC95% (1,52 – 2,06) et 1,77 IC95% (1,53 – 2,06)) [15]. De nombreuses études ont évalué ces risques et toutes montrent que seule l'activité de la maladie pendant la grossesse est associée à ces deux événements. Aucun autre facteur prédictif de complications n'a été identifié. Les femmes avec une maladie inactive pendant la conception et la grossesse n'avaient pas de sur-risque d'accoucher d'un enfant prématuré ou avec retard de croissance.

Concernant les complications de la grossesse, il ne semble pas y avoir de sur-risque de pré-éclampsie chez ces patientes [14]. Cependant il existe un risque plus important de pré-éclampsie sévère (HR = 2,24 ; IC95% (1.05–4.80)) et notamment chez les patientes ayant une corticothérapie orale (HR = 17,4 ; IC95 (3,72–81,4)) ce qui, une fois de plus, suggère un rôle de l'activité de la maladie [14]. Les patientes atteintes de MICI ont deux fois plus de risque de rupture prématurée des membranes avant terme (HR = 2,28 ; IC95% (1,18 - 4,39)) et 24 fois plus pour les patientes sous corticoïdes systémiques (HR = 24,0 ; IC95% (6,28 - 91,5)) [14].

Risque de MICI chez l'enfant

Les enfants nés d'un parent atteint d'une MC ont 2 à 3% de risque d'être atteint par la maladie contre 0.5 à 1% pour la RCH. En revanche, si les deux parents sont atteints le risque passe à 30% [16].

Effet de la grossesse sur MICI

L'activité de la MICI au moment de la conception est le principal facteur influençant le risque de poussée pendant la grossesse. Lorsque la grossesse est obtenue au cours d'une période de rémission, environ 1/3 des patientes auront une récurrence pendant la grossesse, soit un risque similaire aux patientes non-enceintes [12]. Par contre, en cas de conception en période active il existe un risque de poussée de plus de 60% [12, 17]. Il n'existe pas de risque de poussée de la MC dans le post-partum si les traitements ne sont pas arrêtés [12]. Une étude a montré une augmentation du risque de poussée dans le post-partum (multiplié par 6) pour les patientes atteintes de RCH, ces résultats devront être confirmés [18]. Il semble aussi que la grossesse influence l'histoire naturelle de la MICI. En effet, plus la parité augmente plus la nécessité d'une intervention chirurgicale diminue [12].

Traitement de la MICI au cours de la grossesse

Le risque de complications fœtales (prématurité, RCIU) étant intimement lié à l'activité de la MICI, il est important que les traitements soient maintenus et que les poussées soient correctement traitées pendant la grossesse [12]. Il convient de prêter une attention particulière à l'observance thérapeutique pendant la grossesse. Certaines patientes vont arrêter d'elles-mêmes tous les traitements par peur d'un retentissement fœtal. Hormis le méthotrexate et le thalidomide qui sont contre-indiqués, les autres traitements peuvent être utilisés au cours de la grossesse et au moment de la conception [12], de nouvelles études sont cependant attendues pour les nouvelles biothérapies (ustekinumab, vedolizumab) et les petites molécules (tofacitinib) (Tableau 1).

5-ASA

Les 5-aminosalicylés sont le traitement de la RCH légère à modérée. C'est le traitement de fond

178 de 70% des RCH. Un cas d'insuffisance rénale chez un nouveau-né né d'une mère traitée par
179 5ASA à une dose de 4 g/jour jusqu'à 19 semaines d'aménorrhée a été décrit en 1993 [19]. Sur
180 cette unique observation, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 2 g/jour [12]. Une
181 méta-analyse de 2008 n'a retrouvé aucun sur-risque d'anomalies congénitales, de mort fœtale
182 in-utero (MFIU), de fausse couche spontanée (FCS), d'accouchement prématuré et de petit
183 poids pour l'âge gestationnel chez 642 patientes ayant une MICI traitée par 5-ASA pendant la
184 grossesse [20]. Seuls les 5-ASA contenant du phtalate, habituellement non utilisés en France,
185 sont contre-indiqués [12]. Ils sont responsables de malformation du tractus urogénital sur un
186 modèle animal et donneraient des retards pubertaires chez l'homme [21, 22].

187 **Corticoïdes**

188 Les corticoïdes peuvent être utilisés pendant la grossesse et également pendant l'allaitement.
189 Ils constituent d'ailleurs le traitement de choix lors des poussées de MICI pendant la grossesse
190 [12].

191 **Les Thiopurines**

192 L'azathioprine et la 6-mercaptopurine peuvent être utilisés pendant toute la grossesse [12]. Une
193 méta-analyse de 2013 ne retrouve aucun sur-risque de malformation congénitale pour les
194 patientes traitées par thiopurines pendant la grossesse [23].

195 **Anti-TNFs**

196 Les anti-TNFs utilisés en France pour le traitement des MICI sont l'infliximab, l'adalimumab
197 et la golimumab. Du fait de leur structure Ig1, ces molécules ne passent la barrière hémato-
198 placentaire qu'à partir de la fin du premier trimestre [24]. Les concentrations fœtales
199 augmentent progressivement avant de souvent dépasser celles de la mère au dernier trimestre
200 [25]. Le taux plasmatique d'anti-TNF dosé chez les enfants peut être jusqu'à quatre fois

201 supérieur au taux maternel [26] et ces taux peuvent être positifs jusqu'au un an de l'enfant [27].
202 Une méta-analyse ayant inclus plus de 1200 femmes traitées par anti-TNF ne retrouvait pas de
203 sur-risque de FCS précoce (OR 1,53 ; IC95% (0,97 – 2,41)), d'accouchement prématuré (OR
204 1,00 ; IC95% (0,62 – 1,62), de petit poids pour l'âge gestationnel (OR 1,05 ; IC95% (0,62 –
205 1,78)) ni de malformations congénitales (OR 1,10 ; IC95%C (0,58 – 2,09)) [28]. Pour les
206 femmes ayant une MICI quiescente, le consensus européen actuel propose d'administrer la
207 dernière perfusion ou injection d'anticorps anti-TNF vers la 24-26^{ème} semaine de grossesse afin
208 de diminuer l'exposition fœtale à ces traitements tout en maintenant une rémission. Comme
209 toujours, la stratégie est individualisée en fonction de la gravité de la maladie, de son activité
210 et des souhaits de la mère : une maladie instable doit faire envisager la poursuite du traitement
211 pendant toute la durée de la grossesse, tandis que l'on peut proposer un arrêt dès le 1er trimestre
212 à une patiente dont la maladie est non sévère et bien contrôlée. Des données récentes n'ont pas
213 mis en évidence de sur-risque infectieux chez les nourrissons nés de mères exposées aux anti-
214 TNF pendant la grossesse [29], aussi le taux de séroconversion, après vaccination par vaccins
215 inertes, ne semble pas diminuer chez ces enfants [30]. Par contre, il a été répertorié un cas de
216 BCGite généralisé chez un nourrisson de 4,5 mois après une vaccination par le BCG à 3 mois.
217 Sa mère avait été traitée pendant toute la grossesse par des perfusions hebdomadaires
218 d'infliximab à la dose de 10 mg/kg [31]. Le consensus européen recommande donc de ne pas
219 vacciner avec les vaccins vivants les enfants dont les mères ont reçus des anti-TNF alpha
220 pendant la grossesse et ce jusqu'à leur 6 mois. Pour les autres vaccins le calendrier vaccinal ne
221 doit pas être modifié [12].

222 **Autres**

223 *Vedolizumab*

224 Le vedolizumab est une anti-intégrine alpha4-bêta7 dont le mécanisme d'action est assez ciblé
225 au niveau de l'intestin. Les données concernant l'utilisation de cette molécule au cours de la
226 grossesse sont limitées. Il n'a pas été retrouvé de malformations congénitales sur des modèles
227 animaux à des doses bien supérieures aux doses humaines [32]. En 2017, Mahadevan et al
228 rapportaient une série de 24 grossesses concernant des femmes exposées au Vedolizumab. Il y
229 avait 11 (45,8%) naissances vivantes dont 2 avant 37 semaines d'aménorrhée, 1 découverte
230 d'agénésie du corps calleux à plus d'un mois de vie mais non attribuable au traitement
231 (volontaire saine traitée avant la conception), 4 (16,7%) FCS précoces, 5 interruptions de
232 grossesse (raison non connue) et 4 perdues de vue [33]. Les petites séries disponibles
233 actuellement ne permettent pas d'émettre quelconques recommandations. Son interruption
234 avant la conception n'est cependant pas nécessaire en raison d'un passage transplacentaire
235 inexistant au 1er trimestre de la grossesse.

236

237 *Ustekinumab*

238 Anticorps monoclonal IgG1kappa. Il existe une série de 26 patientes ayant une MICI et
239 exposées à ce traitement en cours de grossesse. Il n'est retrouvé que 5 (19,2%) cas de FCS
240 précoce [34]. Les principales expériences vis-à-vis de ce traitement pendant la grossesse
241 proviennent de la rhumatologie. On recense moins de 100 cas de grossesse chez des femmes
242 ayant reçu de l'ustekinumab et il ne semble pas y avoir d'anomalie significative en termes de
243 complication de la grossesse, de malformation ou de complication néo-natale. Comme pour le
244 vedolizumab, ce traitement ne passe pas la barrière placentaire au premier trimestre. En raison
245 du nombre limité de données, la poursuite de l'ustekinumab au cours de la grossesse ne peut
246 pas être recommandée actuellement.

247 *Tofacitinib*

248 Inhibiteur des Janus Kinase, cette molécule est utilisée pour le traitement de la polyarthrite
249 rhumatoïde (PR) et a récemment obtenu une AMM dans le traitement de la RCH. Pour le
250 moment, les données de son utilisation en cours de grossesse sont très limitées. Une étude de
251 2016 portant sur 47 patientes enceintes suivies pour une PR ou un psoriasis traitées par du
252 Tofacitinib en monothérapie (34 patientes) ou associé au méthotrexate (13 patientes) retrouvait
253 1 cas de sténose congénitale de la valve pulmonaire (groupe monothérapie), 6 (12,7%) cas de
254 FCS précoce (dont 3 dans le groupe monothérapie), 4 interruptions médicales de grossesse (1
255 dans le groupe monothérapie). Seize enfants (51,3%) étaient en parfaite santé à la naissance (11
256 du groupe monothérapie) [35]. Une autre étude publiée en 2018 portant sur 11 femmes exposées
257 en cours de grossesse rapportait 4 enfants nés en bonne santé, 2 FCS précoces, 2 IMG (1 par
258 choix de la patiente en vue des risques potentiels, l'autre pour raison inconnue), et 3 perdues de
259 vue mais aucune autre complications [36]. En l'absence de données suffisantes, le tofacitinib
260 n'est pas recommandé en période de conception et pendant la grossesse.

261

262 **Allaitement et MICI**

263

264 Dans une étude de 2014, environ 2/3 des patientes n'allaitant pas le faisaient uniquement par
265 peur d'un passage de médicament dans le lait maternel et de complications pour leur enfant
266 [37]. Sur une série de 824 patientes ayant une MICI, 620 (75%) patientes avaient allaité. La
267 majeure partie des traitements utilisés pour les MICI est compatible avec l'allaitement (tableau
268 1).

269

270 **Voie d'accouchement**

271

272 *Maladie de Crohn*

273

274 Les données concernant la voie d'accouchement chez les patients atteintes de MICI sont
275 limitées. Dans une revue systématique de la littérature récente, nous avons identifié 544
276 patientes et 640 accouchements [38-44]. Le taux de césarienne était de 28,9% (185/640). Dans
277 près de deux-tiers des cas la voie d'accouchement était d'indication obstétricale [45].

278 Dans cette revue nous avons classé les patientes en 3 groupes en fonction de l'atteinte
279 périnéale : aucun antécédent de lésion ano-périnéale (LAP), LAP cicatrisée et LAP active au
280 moment de l'accouchement. Le taux de césarienne pour chacun de ces groupes était
281 respectivement de 27%, 43% et 46%. Le taux médian d'apparition de LAP (3,0% (1,5 – 11,5)
282 vs 6,5% (0 – 19,7)) ou de réactivation de LAP cicatrisée (13,5% (3,2 – 32,7) vs 45% (0 – 58))
283 ne semblait pas augmenter en cas d'accouchement par voie basse par rapport à la césarienne.
284 Le taux d'apparition de LAP dans le groupe sans antécédent était de 12% en cas
285 d'accouchement par voie basse et de 19% en cas de césarienne. De même, le risque de
286 réactivation de LAP dans le groupe LAP cicatrisée n'était pas augmenté en cas d'accouchement
287 par voie basse. Finalement, concernant le risque évolutif des LAP, aucune différence
288 significative n'était retrouvée entre les voies d'accouchement.

289 Sur 105 patientes sans antécédent de LAP avec un accouchement par voie basse, 70 avaient eu
290 une épisiotomie, 20 une déchirure du premier degré et 5 une déchirure du second degré. Quatre
291 virgule deux pour cent (4/95) des patientes avec épisiotomies ou déchirures ont eu une fistule
292 après l'accouchement [38,42]. De même, au sein d'une cohorte de 22 patientes avec des LAP
293 cicatrisées, 19 ont eu une épisiotomie, 3 des déchirures du premier degré et aucune autre lésion.
294 Parmi ces patientes, 9% (2/22) ont eu une fistule dans le post-partum [39,43].

295

296 *Continence après accouchement (MC et RCH)*

297

298 Une seule étude a évalué l'incontinence fécale après accouchement par voie basse auprès de
299 patientes présentant une MC, une RCH ou autres MICI. Cent cas de RCH, 129 de MC et 116
300 patientes saines ont été comparées. Dans le groupe contrôle il a été retrouvé 2 cas
301 d'incontinence fécale après accouchement par voie basse avec épisiotomies alors que 27
302 patientes avec une RCH et 31 patientes avec une MC ont décrit une incontinence fécale après
303 leur grossesse (RR = 8,27 ; $p < 0,01$). Huit patientes de chaque groupe attribuaient ce symptôme
304 à leur accouchement [46]. De nouvelles études à haut niveau de preuves sont nécessaires pour
305 confirmer ces résultats.

306

307 *Anastomose iléo-anale avec réservoir et voie d'accouchement*

308

309 Nous avons identifié 470 patientes avec une anastomose iléo-anale (AIA) dont 90% étaient dus
310 à une RCH. Le suivi variait de 3 mois à 7,7 ans [47-56]. Quand l'accouchement avait lieu avant
311 l'AIA le taux de voie basse était de 90,9% (250/275). Après l'AIA, le taux d'accouchement par
312 voie basse n'était plus que de 44% (238/540). La césarienne était indiquée dans 58% des cas
313 d'un point de vue obstétrical. La continence a été étudiée pour 358 patientes. La fréquence
314 moyenne de l'incontinence était de 33% après un accouchement par voie basse contre 54%
315 après une césarienne. Il n'y avait aucune différence significative sur la continence globale, la
316 fréquence diurne ou nocturne des selles ni sur l'incontinence. Une étude a comparé les
317 complications liées à l'anastomose iléo-anale après l'accouchement de 135 patientes (110
318 accouchements voie basse et 122 césariennes) contre 307 patientes nulligestes avec AIA avec
319 une moyenne de suivi de 5,7 années [52]. Aucune différence n'a été observée à l'exception
320 d'une utilisation plus fréquente des anti-diarrhéiques dans le groupe ayant eu un accouchement
321 par voie basse ou par césarienne. Dans cette étude, la continence avant et après grossesse a
322 également été évaluée. Il y avait plus d'incontinence diurne et nocturne après

323 l'accouchement (sans distinction sur la voie d'accouchement) : 36% vs 20% (p=0,01) et 63%
324 vs 33% (p=0,06) respectivement [53]. Une étude s'est intéressée à la manométrie anorectale
325 dans une cohorte de 58 patientes. Les patientes ayant accouché par césarienne avaient une
326 pression de contraction du sphincter anal significativement plus élevée que les patientes ayant
327 accouché par voie basse (150 vs 120 mmHg, p=0,049). De plus, les lésions du sphincter anal,
328 mesurées par écho-endoscopie, étaient significativement associées à l'accouchement par voie
329 basse (OR 4,8 ; IC95% 1,1 – 21,7) [48]. Dans une autre étude, aucune différence n'a été
330 observée concernant l'incontinence globale et la fréquence diurne et nocturne des selles entre
331 des patientes ayant eu un accouchement par voie basse sans complications *versus* patientes avec
332 accouchement par voie basse et lésions périnéales ou accouchement par forceps [53].
333 Cependant, dans le second groupe il existait une tendance à l'utilisation plus importante de
334 protections ainsi qu'une augmentation de l'incontinence nocturne occasionnelle [53]. Polle et
335 al ont identifié des facteurs de risque d'incontinence pour ces patientes avec AIA :
336 accouchement par forceps ou par ventouse, épisiotomie ou déchirures périnéales, poids de
337 naissance supérieur à 4000g, phase active prolongée mais aussi césarienne en urgence [47]. Ces
338 facteurs sont quasiment les mêmes facteurs de risque d'incontinence que pour les patientes sans
339 MICI [57].

340

341 Au vu du faible niveau de preuve de ces différentes études, l'ECCO (*European Crohn's and*
342 *Colitis Organisation*) recommande un accouchement par césarienne chez les patients avec une
343 maladie périnéale active et considère une AIA comme une indication relative de césarienne. Le
344 récent consensus américain propose une décision individualisée chez les patients avec AIA et
345 non pas une césarienne systématique.

346

347

348 **À retenir : quelles informations données en cas projet de grossesse ?**

349

- 350 • La RCH et la MC en période de rémission ne diminuent pas la fertilité. À l'inverse, une
351 maladie active peut diminuer la fertilité. De même, le risque de poussée de la maladie
352 pendant la grossesse est fortement lié à l'activité de la maladie en période de conception.
- 353 • Il n'y a pas de risque de malformation fœtale. Cependant, les patientes ayant une
354 maladie active en cours de grossesse sont plus exposées au risque de RCIU ou
355 d'accouchement prématuré.
- 356 • La poursuite ou non d'un traitement pendant la grossesse doit être décidée après
357 discussion avec la patiente et de façon multidisciplinaire. Cette décision se basera sur le
358 terme, le traitement utilisé, l'activité et la gravité de la maladie sous-jacente. Le
359 méthotrexate et le thalidomide sont contre-indiqués. Le 5ASA, les thiopurines et les
360 anti-TNFs peuvent être utilisés quelque soit le terme. Les données sur l'impact des
361 nouvelles biothérapies, vedolizumab, ustekinumab ou tofacitinib, pendant la grossesse
362 et l'allaitement sont insuffisantes. L'automédication est proscrite pendant la grossesse.
- 363 • Concernant la voie d'accouchement la décision doit être prise de façon
364 pluridisciplinaire. Les MICI ne sont pas une indication systématique de césarienne.
365 Seule une maladie périnéale active indique de façon systématique une césarienne. Pour
366 les patientes ayant une RCH avec AIA, l'accouchement par césarienne doit être
367 systématiquement discuté.

368

369

370 **Conclusion**

371

372 Une information optimale des patientes atteintes de MICI est essentielle. Une grossesse est bien
373 évidemment compatible avec les MICI mais il est préférable que cette grossesse soit préparée,
374 anticipée pour qu'elle puisse se dérouler le mieux possible. Si la maladie est inactive au moment
375 de la conception le risque de complications au cours de la grossesse est comparable à celui
376 d'une patiente sans MICI. La prise en charge doit être multidisciplinaire en relation étroite avec
377 les obstétriciens, les gastroentérologues mais également les chirurgiens viscéraux. À
378 l'exception du méthotrexate, l'essentiel des traitements utilisés dans les MICI peuvent être
379 prescrits pendant la grossesse et l'allaitement. L'accouchement par voie basse n'est pas contre-
380 indiqué sauf en cas de lésions ano-périnéales actives et doit être systématiquement discuté en
381 cas de RCH opérées avec une anastomose iléo-anale.

382

383 **Déclaration d'intérêts**

384

385 **A. Foulon** : conflits d'intérêts avec la société Abbvie

386 **J. Chevreau** : déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article

387 **C. Yzet** : déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article

388 **J. Gondry** : déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article

389 **M. Fumery** : conflits d'intérêts avec les sociétés Abbvie, MSD, Ferring, Takeda, Boehringer,
390 Tillots, Janssen, Pfizer, Biogen, Celgene, Gilead

391

Tableau 1. Compatibilité des différentes molécules utilisées pour le traitement des MICI

Molécules	Grossesse	Allaitement
Méthotrexate	NON	NON
5-ASA	OUI (dose < 2g/jour)	OUI
Corticoïdes	OUI	OUI
Thiopurines	OUI	OUI
Biothérapies		
. Infliximab	OUI	OUI
. Adalimumab	OUI	OUI
. Golimumab	OUI	OUI
.		
. Vedolizumab	Données insuffisantes	Données insuffisantes
. Ustekinumab	Données insuffisantes	Données insuffisantes
Tofacitinib	Données insuffisantes	Données insuffisantes

Bibliographie

- [1] Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. mai 2004;126(6):1504-17.
- [2] Ghione S, Sarter H, Fumery M, Armengol-Debeir L, Savoye G, Ley D, et al. Dramatic Increase in Incidence of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease (1988-2011): A Population-Based Study of French Adolescents. *Am J Gastroenterol*. févr 2018;113(2):265-72.
- [3] Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F, Gower-Rousseau C. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2013;38(8):847-53.
- [4] Mañosa M, Navarro-Llavat M, Marín L, Zabana Y, Cabré E, Domènech E. Fecundity, pregnancy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease: a large cohort survey. *Scand J Gastroenterol*. avr 2013;48(4):427-32.
- [5] Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut*. janv 1984;25(1):52-6.
- [6] Ban L, Tata LJ, Humes DJ, Fiaschi L, Card T. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. oct 2015;42(7):855-66.
- [7] Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PDR. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. nov 2006;55(11):1575-80.
- [8] Bartels SAL, D'Hoore A, Cuesta MA, Bendsorp AJ, Lucas C, Bemelman WA. Significantly increased pregnancy rates after laparoscopic restorative proctocolectomy: a cross-sectional study. *Ann Surg*. déc 2012;256(6):1045-8.
- [9] Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D, Lefevre JH, Berdah S, Panis Y. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg*. août 2013;258(2):275-82.
- [10] Pachler FR, Toft G, Bisgaard T, Laurberg S. Use and success of In Vitro Fertilization following Restorative Proctocolectomy and Ileal Pouch-Anal Anastomosis. A nationwide 17-year cohort study. *J Crohns Colitis*. sept 2019;13(10):1283-1286

- [11] Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C, Huang V, Leung Y, Jones J, et al. The Toronto Consensus Statements for the Management of Inflammatory Bowel Disease in Pregnancy. *Gastroenterology*. mars 2016;150(3):734-757.e1.
- [12] van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. févr 2015;9(2):107-124.
- [13] Mahadevan U, Sandborn WJ, Li D-K, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology*. oct 2007;133(4):1106-12.
- [14] Boyd HA, Basit S, Harpsøe MC, Wohlfahrt J, Jess T. Inflammatory Bowel Disease and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *PloS One*. 2015;10(6):e0129567.
- [15] O'Toole A, Nwanne O, Tomlinson T. Inflammatory Bowel Disease Increases Risk of Adverse Pregnancy Outcomes: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. sept 2015;60(9):2750-61.
- [16] Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut*. août 2006;55(8):1198-206.
- [17] Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. sept 1984;19(6):724-32.
- [18] A special meeting review edition : Highlights in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: Digestive Disease Week 2012 May 19-22, 2012. San Diego, California. *Gastroenterol Hepatol*. aout 2012;8(8 Suppl 5):1-24. Available from : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4024246/pdf/GH-08-S5-1.pdf>
- [19] 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 Lond Engl*. 27 août 1994;344(8922):620-1.
- [20] Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol Elmsford N*. févr 2008;25(2):271-5.
- [21] Singh A, Martin CF, Kane SV, Dubinsky M, Nguyen DD, McCabe RP, et al. Su1030 Is Asacol Use Associated With Congenital Anomalies? Results From a Nationwide Prospective Pregnancy Registry. *Gastroenterology*. 1 mai 2013;144(5):S-379.

- [22] Jurewicz J, Hanke W. Exposure to phthalates: reproductive outcome and children health. A review of epidemiological studies. *Int J Occup Med Environ Health*. juin 2011;24(2):115-41.
- [23] Hutson JR, Matlow JN, Moretti ME, Koren G. The fetal safety of thiopurines for the treatment of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. janv 2013;33(1):1-8.
- [24] Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine*. 28 juill 2003;21(24):3365-9.
- [25] 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*. janv 2009;104(1):228-33.
- [26] Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mars 2013;11(3):286-92; quiz e24.
- [27] Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR, Gearry RB, Fallingborg J, Hvas CL, et al. Concentrations of Adalimumab and Infliximab in Mothers and Newborns, and Effects on Infection. *Gastroenterology*. 2016;151(1):110-9.
- [28] Narula N, Dabbagh R Al-, Dhillon A, Sands BE, Marshall JK. Anti-TNF α therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. oct 2014;20(10):1862-9.
- [29] Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito-Soares E, Julsgaard M, Savarino E, 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*. mars 2018;113(3):396-403.
- [30] Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Martin C, Cohen RD, Kane SV, Mahadevan U. Use of Biologic Therapy by Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease Does Not Affect Infant Response to Vaccines. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. janv 2018;16(1):99-105.
- [31] Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. nov 2010;4(5):603-5.

- 124 [32] Bye WA, Jairath V, Travis SPL. Systematic review: the safety of vedolizumab for the
125 treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;46(1):3–15.
126
- 127 [33] Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F, Blake A, et al.
128 Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory
129 bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(7):941–50.
130
- 131 [34] Mahadevan U, McConnell RA, Chambers CD. Drug Safety and Risk of Adverse
132 Outcomes for Pregnant Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.*
133 2017;152(2):451–62.e2.
134
- 135 [35] Clowse MEB, Feldman SR, Isaacs JD, Kimball AB, Strand V, Warren RB, et al.
136 Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and
137 Psoriasis. *Drug Saf.* 2016;39(8):755–62.
138
- 139 [36] Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, et al. Outcomes
140 of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for
141 Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 29 2018;24(12):2494–500.
142
- 143 [37] Julsgaard M, Nørgaard M, Hvas CL, Grosen A, Hasseriis S, Christensen LA. Self-
144 reported adherence to medical treatment, breastfeeding behaviour, and disease activity
145 during the postpartum period in women with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.*
146 août 2014;49(8):958–66.
147
- 148 [38] Ilnyckji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and
149 pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol.* nov 1999;94(11):3274–8.
150
- 151 [39] Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal
152 delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease.
153 *Am J Gastroenterol.* nov 1995;90(11):1918–22.
154
- 155 [40] Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M, (Prénom). [Inflammatory bowel disease
156 and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature]. *J Gynécologie*
157 *Obstétrique Biol Reprod.* oct 2005;34(6):581–8.
158
- 159 [41] Rogers RG, Katz VL. Course of Crohn's disease during pregnancy and its effect on
160 pregnancy outcome: a retrospective review. *Am J Perinatol.* juill 1995;12(4):262–4.
161
- 162 [42] Smink M, Lotgering FK, Albers L, de Jong DJ. Effect of childbirth on the course of
163 Crohn's disease; results from a retrospective cohort study in the Netherlands. *BMC*

- 164 Gastroenterol. 26 janv 2011;11:6.
165
- 166 [43] Ananthakrishnan AN, Cheng A, Cagan A, Cai T, Gainer VS, Shaw SY, et al. Mode of
167 childbirth and long-term outcomes in women with inflammatory bowel diseases. Dig Dis
168 Sci. févr 2015;60(2):471-7.
169
- 170 [44] Grouin A, Brochard C, Siproudhis L, Leveque J, Bretagne J-F, Poulain P, et al. Perianal
171 Crohn's disease results in fewer pregnancies but is not exacerbated by vaginal delivery.
172 Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver. 11 août 2015;
173
- 174 [45] Foulon A, Dupas J-L, Sabbagh C, Chevreau J, Rebibo L, Brazier F, et al. Defining the
175 Most Appropriate Delivery Mode in Women with Inflammatory Bowel Disease: A
176 Systematic Review. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(5):712-20.
177
- 178 [46] Ong JPL, Edwards GJ, Allison MC. Mode of delivery and risk of fecal incontinence in
179 women with or without inflammatory bowel disease: questionnaire survey. Inflamm
180 Bowel Dis. nov 2007;13(11):1391-4.
181
- 182 [47] Polle SW, Vlug MS, Slors JFM, Zwinderman AH, van der Hoop AG, Cuesta MA, et al.
183 Effect of vaginal delivery on long-term pouch function. Br J Surg. nov
184 2006;93(11):1394-401.
185
- 186 [48] Remzi FH, Gorgun E, Bast J, Schroeder T, Hammel J, Philipson E, et al. Vaginal
187 delivery after ileal pouch-anal anastomosis: a word of caution. Dis Colon Rectum. sept
188 2005;48(9):1691-9.
189
- 190 [49] Lepistö A, Sarna S, Tiitinen A, Järvinen HJ. Female fertility and childbirth after ileal
191 pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Br J Surg. avr 2007;94(4):478-82.
192
- 193 [50] Nelson H, Dozois RR, Kelly KA, Malkasian GD, Wolff BG, Ilstrup DM. The effect of
194 pregnancy and delivery on the ileal pouch-anal anastomosis functions. Dis Colon
195 Rectum. mai 1989;32(5):384-8.
196
- 197 [51] Juhasz ES, Fozard B, Dozois RR, Ilstrup DM, Nelson H. Ileal pouch-anal anastomosis
198 function following childbirth. An extended evaluation. Dis Colon Rectum. févr
199 1995;38(2):159-65.
200
- 201 [52] Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J, Farouk R, et al.
202 Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory
203 bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. Dis Colon

204 Rectum. juill 2004;47(7):1127-35.
205

206 [53] Kitayama T, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Takahashi K, Ogawa H, et al. Anal
207 function during pregnancy and postpartum after ileal pouch anal anastomosis for
208 ulcerative colitis. Surg Today. 2005;35(3):211-5.
209

210 [54] Ravid A, Richard CS, Spencer LM, O'Connor BI, Kennedy ED, MacRae HM, et al.
211 Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for
212 ulcerative colitis. Dis Colon Rectum. oct 2002;45(10):1283-8.
213

214 [55] Metcalf A, Dozois RR, Beart RW, Wolff BG. Pregnancy following ileal pouch-anal
215 anastomosis. Dis Colon Rectum. nov 1985;28(11):859-61.
216

217 [56] Scott HJ, McLeod RS, Blair J, O'Connor B, Cohen Z. Ileal pouch-anal anastomosis:
218 pregnancy, delivery and pouch function. Int J Colorectal Dis. 1996;11(2):84-7.
219

220 [57] Brochard C, Siproudhis L, Levêque J, Grouin A, Mallet A-L, Bretagne J-F, et al. Factors
221 Associated with Fecal Incontinence in Women of Childbearing Age with Crohn's
222 Disease. Inflamm Bowel Dis. 2017;23(5):775-80.
223

224

225