

Grossesse et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Pregnancy and inflammatory bowel disease

Lucine Vuitton*, Claire Gay*, Elise Crochet*, Stéphane Koch*

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) affectent les sujets jeunes, et par conséquent les femmes fertiles. La maladie chronique va soulever de nombreuses interrogations concernant la possibilité d'une grossesse, ses conséquences sur la mère, l'enfant et l'évolution de la maladie et les risques liés aux médicaments. Pour le praticien prenant en charge des patients porteurs de MICI, la problématique de la conception est fréquente. Une bonne connaissance de cette situation et des données actuelles permettra une prise en charge adaptée avant et pendant la grossesse, en post-partum et pour le nouveau-né. Des mises à jour des consensus européen et américain ont récemment été publiées (1, 2).

Fertilité et MICI

Les MICI, en dehors des périodes de poussée, n'affectent pas la fertilité (3). Si les femmes atteintes de MICI ont en général moins d'enfants par rapport à la population générale, c'est surtout par restriction personnelle et par manque d'information. En revanche, la chirurgie pelvienne et, à un moindre degré, abdominale des MICI augmente le risque de troubles de la fertilité chez les femmes (3). L'anastomose iléoanale, en particulier, expose à un risque augmenté d'infertilité (4), risque qui est limité par la voie laparoscopique, qui doit donc lui être préférée (5). Concernant les traitements, chez l'homme, la sulfasalazine cause des altérations de la motilité et de la numération du spermogramme, et le méthotrexate induit une oligospermie; aucun traitement n'a montré d'influence négative sur la fertilité chez les femmes.

Épidémiologie

Une préoccupation majeure des parents atteints de MICI est le risque de transmission de la

maladie à leurs futurs enfants. Les études en population ont effectivement permis d'observer ce risque de transmission, qui est plus élevé dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique (3 versus 1 %) [6], et, lorsque les 2 parents sont atteints, ce risque dépasse 30 % (7).

En général, les grossesses sont plus risquées chez les femmes atteintes de MICI, sans différence entre maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. Les accouchements prématurés (avant 37 semaines d'aménorrhée) et un faible poids à la naissance (< 2 500 g) sont plus fréquents (8). Il n'y a par contre pas de surrisque de décès à la naissance ou d'anomalies congénitales de l'enfant à terme. Il est important de noter que l'activité de la maladie au moment de la conception et pendant la grossesse augmente de façon importante le risque d'événement indésirable par rapport à une maladie quiescente (1, 2, 9) et que la survenue d'une poussée de la MICI au cours de la grossesse augmente significativement le risque d'accouchement prématuré et de faible poids à la naissance de l'enfant. Il faut en tenir compte dans la prise en charge précédant la conception chez les patientes atteintes de MICI. De plus en plus de données convergent actuellement pour recommander une évaluation précise de la maladie chez les patientes qui émettent le souhait d'une grossesse, par des évaluations cliniques et morphologiques (endoscopies et IRM) avec pour objectifs la rémission clinique sans corticoïdes et, idéalement, l'obtention d'une cicatrisation muqueuse (*encadré*). Une attitude agressive envers la maladie par l'optimisation des traitements pour atteindre ce but est fortement conseillée chez les femmes jeunes atteintes de MICI qui ont un projet de grossesse. Il faut conseiller d'attendre la rémission avant la conception.

* Service de gastroentérologie, CHRU de Besançon.

Points forts⁺⁺

- » La grossesse est possible avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) et se déroule sans événements particuliers par rapport à une grossesse normale sous réserve que la maladie soit sous contrôle.
- » Il faut informer les patientes avant la conception pour envisager une évaluation précise de la maladie et optimiser la prise en charge pour obtenir, idéalement, une rémission profonde.
- » En dehors du méthotrexate et de la thalidomide, qui sont contre-indiqués, les traitements de fond des MICI (salicylés, thiopurines, anti-TNF) peuvent être maintenus pendant la grossesse et éviteront la survenue de poussées délétères.
- » La concertation entre le gastroentérologue et l'équipe obstétricale garantit le bon déroulement des grossesses à risque et des accouchements.

- Évaluation clinique et morphologique systématique: iléocoloscopie (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique) et IRM (maladie de Crohn)
- Optimisation du traitement: objectif rémission
- Dépister les carences: fer, vitamines B12, B9
- Supplémenter en folates systématiquement, dès que la femme a un souhait de grossesse: acide folique 0,4 mg: 1 comprimé par jour
- Arrêt du tabac.

Encadré. Désir de grossesse chez une patiente porteuse de MICI.

Les médicaments des MICI au cours de la grossesse (tableau I)

Salicylés

Les données chez l'animal et chez l'homme, et notamment dans une méta-analyse de 7 études regroupant 2 200 femmes enceintes porteuses de MICI (10), n'ont pas démontré d'effet tératogène ni d'augmentation du risque de fausse couche ou de

naissance avant terme. Même si des études minoritaires et d'interprétation difficile (facteurs de confusion: l'activité de la maladie et d'autres traitements) peuvent être contradictoires, les recommandations européennes et américaines plaident très clairement en faveur du maintien du traitement à la même dose par voie orale ou rectale, avec pour but une rémission stable, en particulier dans la rectocolite hémorragique (1, 2). L'utilisation de la mésalazine par voie orale ou par voie rectale en cours d'allaitement est possible (11).

Méthotrexate

Il s'agit d'une drogue tératogène: sa prescription doit donc être systématiquement associée à une information adéquate et à une contraception efficace. L'exposition au méthotrexate au cours du premier trimestre de la grossesse est associée à un risque de fausse couche, de retard de croissance et de malformations congénitales (craniofaciales, membres, système nerveux central). Le méthotrexate est éliminé du compartiment plasmatique en une ving-

Tableau I. Utilisation des médicaments dans les MICI pendant la grossesse.

	Grossesse	Allaitement
Mesalazine	Risque faible Maintenir le traitement	Possible
Corticoïdes	Sans risque Utiliser la posologie nécessaire en cas de poussée.	Possible Traitement bref (< 1 semaine) ou posologie < 50 mg/j si ttt prolongé
Thalidomide	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Méthotrexate	Contre-indiqué	Contre-indiqué
Thiopurines	Risque faible Poursuivre le traitement.	Possible
Ciclosporine	Risque faible Discuter bénéfice/risque	Possible
Métronidazole	Possible	Traitements courts (7-10 jours)
Ciprofloxacine	Éviter au 1 ^{er} trimestre, mais utiliser si nécessaire	Possible
Anti-TNF	Risque faible Poursuivre le traitement. Discuter l'arrêt d'une éventuelle combothérapie si patiente en rémission	Possible
Autres biothérapies (védoлизumab, ustékinumab)	Éviter Pas de données	Éviter Pas de données

Mots-clés

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Grossesse

Fertilité

Traitements

Examens complémentaires

Highlights

» *Pregnancy is possible with an inflammatory bowel disease (IBD) and is carried out safely, owing that the disease is stable.*

» *Women with IBD must be well informed before conception, to insure accurate disease evaluation and subsequent treatment optimization, in order to best obtain a deep remission.*

» *Except for methotrexate and thalidomide, which are contraindicated, IBD maintenance treatments (mesalazine, thiopurines, anti-TNF) should be maintained during pregnancy to avoid disease flare ups.*

» *Adequate communication between Gastroenterologists and Obstetricians guarantees high risk pregnancies and delivery safety.*

Keywords

Inflammatory bowel diseases

Pregnancy

Fertility

Treatments

Morphological examinations

taine d'heures. En théorie, une conception est donc possible chez la femme environ une journée après la fin du traitement. Dans la pratique et d'après ces données pharmacocinétiques, une contraception efficace doit être poursuivie jusqu'à la fin du traitement, et une conception est possible dès l'arrêt de la contraception selon le Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) [11]. Pourtant, dans les recommandations de l'European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) et les recommandations américaines, un arrêt de 3 mois avant d'envisager la conception est proposé par prudence chez les femmes (1, 2). Si néanmoins une grossesse survient sous méthotrexate, le médicament doit être interrompu immédiatement, et la patiente supplémentée systématiquement en folates. L'interruption de la grossesse doit être discutée mais n'est pas systématique : il faut adresser la patiente à un centre spécialisé dans les grossesses à risque pour envisager une surveillance spécifique et la conduite à tenir. Chez l'homme, en raison d'un effet mutagène théorique sur le matériel génétique du spermatozoïde, et même si les données publiées concernant les enfants conçus par des hommes sous méthotrexate sont rassurantes, il est proposé d'attendre au moins 3 mois entre l'arrêt du méthotrexate et une conception [11].

Thiopurines (azathioprine, mercaptopurine)

Récemment, plusieurs études contrôlées et une méta-analyse (12) ont confirmé l'absence de risque d'évolution péjorative d'une grossesse chez les femmes traitées par rapport à des femmes contrôles atteintes de MICI. Si certaines études rapportent des effets indésirables sous thiopurines, surtout par rapport à des femmes enceintes non malades, c'est majoritairement en rapport avec l'activité sous-jacente de la MICI. Au total, le maintien de la rémission reste le premier objectif chez la femme enceinte sous thiopurines, et la poursuite du traitement pendant la grossesse est recommandée (1, 2). Le traitement peut être poursuivi lors de l'allaitement, car la quantité de métabolites des thiopurines passant dans le lait maternel est extrêmement faible (< 1%) [11].

Biothérapies

Les anti-TNF disponibles en France (infliximab, adalimumab, golimumab) sont des anticorps de type immunoglobulines de classe G1 (IgG1) qui

traversent la barrière placentaire aux deuxième et troisième trimestres. Ils n'ont pas d'effets tératogènes connus. De plus, les données préliminaires de l'étude PIANO, étude prospective multicentrique regroupant 797 grossesses de femmes porteuses de MICI exposées aux thiopurines, aux anti-TNF ou à un traitement combiné comparées à un groupe contrôle de femmes enceintes non exposées (13), n'ont pas montré d'événements indésirables (malformations, accouchement prématuré, faible poids) concernant la grossesse chez les femmes exposées aux anti-TNF. En revanche, une augmentation du risque d'infection (RR = 1,5) a été constatée chez le nouveau-né la première année dans le cas des patientes traitées par combothérapie. Même si l'ensemble des données, qui sont maintenant nombreuses (2), convergent vers la sécurité d'emploi des anti-TNF pendant la grossesse, quelques incertitudes demeurent concernant le développement immunitaire des enfants exposés in utero aux anti-TNF. On peut donc envisager d'interrompre le traitement en fin de grossesse afin de limiter cette exposition, chez des femmes sélectionnées et en rémission profonde, entre 24 et 26 SA selon le dernier consensus de l'ECCO (1). Quelques études ont rapporté des taux très faibles, voire nuls, d'anti-TNF (infliximab et adalimumab) détectable dans le lait maternel : le risque est donc considéré comme faible, et l'allaitement peut être encouragé chez les femmes traitées (1, 2).

En l'absence de données, l'utilisation des nouvelles biothérapies (védolizumab, ustékinumab) n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement.

Conduite à tenir en cas de poussée pendant la grossesse

Le contrôle de la maladie est l'objectif principal pour éviter une évolution compliquée en cas de grossesse. Il faudra correctement informer la patiente et la rassurer sur les traitements qui devront être mis en œuvre, afin de favoriser l'observance. Les corticoïdes traversent le placenta mais sont rapidement transformés en métabolites moins actifs : ainsi, les concentrations fœtales sanguines sont très faibles. Concernant le risque de malformation, l'hypothèse de la survenue de fentes faciales au premier trimestre n'est pas retenue à ce jour (11). Ainsi, en cas de poussée au cours de la grossesse, la corticothérapie (prednisone, prednisolone ou budésonide) pourra être utilisée à la posologie nécessaire pour obtenir une rémission clinique dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (2). Le risque

théorique d'impact sur la surrénale fœtale en cas d'exposition importante ou prolongée en fin de grossesse justifiera l'information des personnes prenant en charge le nouveau-né (11). En cas de poussée sévère ou résistante aux corticoïdes, les anti-TNF seront le traitement préféré, et ont l'avantage de pouvoir être poursuivis en traitement de fond. Dans la rectocolite hémorragique, la vérification de l'observance des salicylés doit être systématique, et l'optimisation de la dose par voie orale et locale sera d'abord envisagée.

Dans tous les cas, si une hospitalisation est nécessaire, celle-ci doit se faire dans une structure qui accueille gastroentérologues spécialistes des MICI et obstétriciens spécialisés dans les grossesses pathologiques. Une anticoagulation en prophylaxie de la thrombose veineuse doit être administrée. Les examens morphologiques nécessaires à la prise en charge de la maladie seront discutés cas par cas si leur réalisation est susceptible de modifier la prise en charge, en préférant les examens non irradiants pour la radiologie, et les examens sans sédation et les moins invasifs pour l'endoscopie (tableau II).

MICI, grossesse et périnée

Le risque de césarienne est plus grand chez les patientes atteintes de MICI que chez les autres femmes (14), même si l'incidence et l'évolution des lésions anopérinéales ne sont pas influencées par la grossesse ni par le mode d'accouchement (15, 16). Si la décision finale d'avoir recours à la césarienne repose sur des indications obstétricales, certaines conditions liées à la MICI peuvent représenter une contre-indication à l'accouchement par voie

basse. Ainsi, la présence de lésions anopérinéales actives au moment de l'accouchement, à type de fistule ou d'abcès, est une indication pour une césarienne prophylactique afin de préserver un appareil sphinctérien déjà altéré par la suppuration (7). La grossesse ne doit en aucun cas retarder la prise en charge des abcès anopérinéaux, qui restent une urgence chirurgicale. L'intervention aura pour objectif de mettre à plat l'abcès et de le drainer. Le drainage élastique sera maintenu tout au long de la grossesse. L'attitude à adopter est plus controversée concernant les patientes ayant des antécédents de fistule anale mais ne présentant pas de lésion active lors de la grossesse. Il faudra alors évaluer les lésions sphinctériennes présentes avant l'accouchement par un examen clinique et des examens morphologiques (IRM pelvienne, échographie endoanale) avant de discuter cas par cas de la césarienne prophylactique si ces lésions sont déjà significatives. De façon générale, la décision du mode d'accouchement doit être prise après concertation entre le gastroentérologue, le proctologue ou le chirurgien colorectal, l'obstétricien et la patiente. La parturiente doit recevoir une information précise sur les risques de complications encourus au niveau du plancher pelvien et de l'appareil sphinctérien, qui pourraient sérieusement compromettre la continence, et ceci d'autant plus que le périnée est déjà fragilisé.

En cas d'accouchement par voie basse, la réalisation d'une épisiotomie ne semble pas aggraver les lésions anopérinéales anciennes et non actives pendant la grossesse ni augmenter le risque de lésions anopérinéales en l'absence de lésions préexistantes (14). L'épisiotomie médiane est, comme toujours dans les recommandations obstétricales, à proscrire.

Tableau II. Examens morphologiques pendant la grossesse.

Examens	Sécurité pendant la grossesse	Précautions
Échographie abdominale	Pas de contre-indication	Examen à privilégier Préférer sans injection de produit de contraste (manque de données)
IRM	Possible	Préférer sans injection de gadolinium (manque de données)
Scanner	Non recommandé	Possible si pronostic vital de la mère en dépend ; événement indésirable sur le fœtus peu probable si dose cumulée < 100 mGy
Endoscopie haute	Possible	Décubitus latéral gauche, risque inhalation À réserver aux examens indispensables
Coloscopie sous anesthésie générale	Possible	Utiliser les doses les plus faibles et plus courtes de propofol ; si indispensable pour la prise en charge
Rectosigmoïdoscopie	Possible	À privilégier par rapport à la coloscopie totale

En ce qui concerne les patientes qui ont une anastomose iléoanale, le débat concernant le mode d'accouchement est là encore basé sur le risque de survenue de lésions sphinctériennes postobstétricales, qui pourraient à terme considérablement nuire à la bonne continence du réservoir. Ainsi, la crainte de problèmes de continence, qui ne se révèlent souvent que tardivement, incite raisonnablement à privilégier l'accouchement par césarienne (1, 2, 17). La grossesse en elle-même peut être marquée, chez ces patientes (à partir du cinquième mois), par des modifications du résultat fonctionnel, probablement consécutives à la compression du réservoir par l'utérus gravide. Par ailleurs, la présence d'une colostomie ou d'une iléostomie ne représente pas une contre-indication à un accouchement par voie basse.

Recommandations particulières chez le nouveau-né

Dans une étude prospective réalisée chez 80 femmes exposées à l'infliximab ou à l'adalimumab pendant la grossesse, les anti-TNF étaient parfois détectables jusqu'à 12 mois après la naissance dans le sang des nouveau-nés (18). Le taux sanguin d'anti-TNF α à la naissance était d'autant plus élevé que la dernière injection avait eu lieu plus tard au cours de la grossesse (18). La clairance de l'infliximab chez le nouveau-né était en moyenne plus lente que celle de l'adalimumab (7,3 contre 4 mois) [18]. Le risque d'infection chez l'enfant à la naissance était 2,7 fois plus élevé lorsque la mère était sous bithérapie (avec thiopurines) que sous monothérapie par

anti-TNF (18). Les données sont similaires dans la cohorte PIANO (13). Les infections rapportées (4 % d'origine bactérienne et 20 % d'origine virale) chez les nouveau-nés au cours de la première année de vie étaient toutes d'évolution favorable (18). Chez les nouveau-nés dont la mère a été exposée aux anti-TNF pendant la grossesse, les vaccins vivants devront être évités durant les 6 à 12 premiers mois de vie, notamment le BCG contre la tuberculose, qui est réalisé dès les premières semaines de vie en Île-de-France et en fonction des cas dans les autres régions (le vaccin antirougeole est rarement proposé en France, et le ROR [rougeole-oreillons-rubéole] se fait à 12 mois selon le calendrier vaccinal). La stratégie pour les vaccins non vivants est la même que pour les autres enfants.

Conclusion

Il est fondamental d'informer et de rassurer les patientes, les futurs parents sur la possibilité de concevoir avec une MICI et sur les objectifs et d'anticiper cet événement fréquent. Cette attitude permettra d'optimiser les traitements pour obtenir la rémission préalable nécessaire à une grossesse sans danger. D'une façon générale, les monothérapies par méasalazine, thiopurines et anti-TNF peuvent être maintenues et permettront d'éviter des poussées de la maladie pendant cette période à risque. La voie d'accouchement devra toujours tenir compte de l'état de la continence anale avant la gestation et de l'examen clinique du périnée en fin de grossesse. ■

L. Vuitton déclare avoir des liens d'intérêts avec Abbvie, Hospira, Ferring, MSD, Takeda.

Les autres auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références bibliographiques

1. Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9(2):107-24.
2. Nguyen GC, Seow CH, Maxwell C et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology* 2016;150(3):734-57.e1.
3. Ban L, Tata LJ, Humes DJ et al. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(7):855-66.
4. Rajaratnam SG, Eglinton TW, Hider P et al. Impact of ileal pouch-anal anastomosis on female fertility: meta-analysis and systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(11):1365-74.
5. Beyer-Berjot L, Maggiori L, Birnbaum D et al. A total laparoscopic approach reduces the infertility rate after ileal pouch-anal anastomosis: a 2-center study. *Ann Surg* 2013;258(2):275-82.
6. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Cut* 1996;39(5):690-7.
7. Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991;100(6):1638-43.
8. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK et al. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133(4):1106-12.
9. 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.
10. Rahimi R, Nikfar S, Rezaie A et al. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol Elmsford N* 2008;25(2):271-5.
11. Anon. CRAT, Centre de référence sur les agents tératogènes – Hôpital Armand-Trousseau, Paris. <http://lecrat.fr/>
12. 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* 2013;33(1):1-8.
13. Mahadevan U, Martin CF, Sandler RS et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2012;142(5 Suppl. 1):S-149.
14. Ilnyckji A, Blanchard JF, Rawsthorne P et al. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3274-8.
15. Ananthakrishnan AN, Cheng A, Cagan A et al. Mode of childbirth and long-term outcomes in women with inflammatory bowel diseases. *Dig Dis Sci* 2015;60(2):471-7.
16. Cheng AG, Oxford EC, Sauk J et al. Impact of mode of delivery on outcomes in patients with perianal Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20(8):1391-8.
17. Polle SW, Vlugg MS, Slors JFM et al. Effect of vaginal delivery on long-term pouch function. *Br J Surg* 2006;93(11):1394-401.
18. Julsgaard M, Christensen LA, Gibson PR et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology* 2016;151(1):110-9.