

COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Professeur F. Puech

EXTRAIT
des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique

Publié le 10 décembre 2010

Nota. Le « texte long » des recommandations pour la pratique clinique incluant les communications des experts et les références bibliographiques est publié dans un numéro spécial du Journal de gynécologie, obstétrique et biologie de la reproduction (Vol. 39 / suppl. 2 au n°8) sous la référence : J Gynecol Obstet Biol Reprod 2010;39:S1-S342



—

TRENTE-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 8-11 décembre 2010

Maladies inflammatoires chroniques intestinales et grossesse

G. DUCARME ¹, P. AMATE ¹, M. SEIRAFI ², Y. BOUHNİK ², D. LUTON ¹
(Clichy)

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ce sont des affections inflammatoires chroniques du tube digestif d'étiologie probablement multifactorielle (composante génétique, facteurs environnementaux et immunitaires), qui évoluent par poussées entrecoupées de phases de rémissions plus ou moins longues. Les symptômes comprennent des douleurs abdominales accompagnées d'une diarrhée chronique, sanglante ou pas, d'une fièvre, d'une altération de l'état général avec asthénie, perte pondérale et dénutrition. Des manifestations extra-digestives peuvent également accompagner le tableau clinique. La MC est significativement plus fréquente chez la femme avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans, ce qui peut donc poser un problème relativement courant

Hôpital Beaujon - Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) - Université Paris VII -
100 boulevard du Général Leclerc - 92110 Clichy

1 - Service de gynécologie-obstétrique

2 - Service de gastroentérologie, MICI et assistance nutritive

Correspondance : guillaume.ducarme@bjn.aphp.fr

en obstétrique. À l'inverse, la RCH est plus fréquente chez l'homme avec une incidence constante entre 20 et 60 ans.

Les femmes ayant une MC ont une fertilité comparable à la population générale alors qu'il existe une réduction de la fertilité chez les patientes atteintes de RCH après chirurgie colorectale. Les FCS semblent plus fréquentes qu'en population générale surtout si la MICI est active. Le risque de poussée de MICI pendant la grossesse n'est pas augmenté par rapport à celui en dehors de la grossesse. Les données concernant le risque de malformations congénitales dans les MICI sont contradictoires. Mais il existe clairement un risque significativement augmenté de prématurité (< 37 SA), de RCIU et d'hypotrophie (< 2 500 g) chez les patientes atteintes de MICI, et corrélé à l'activité de la MICI et non aux traitements médicaux utilisés. Pour ce qui est des modalités d'accouchement, la présence d'une MICI, les éventuelles lésions anopérinéales et les antécédents de chirurgie colorectale influencent la voie d'accouchement, mais d'une manière générale, l'indication de césarienne devra être posée sur des arguments uniquement obstétricaux.

Les MICI sont le plus souvent bien contrôlées grâce aux différents traitements actuellement disponibles. Les indications thérapeutiques chez la parturiente avec MICI ont évolué en fonction de l'efficacité, des effets secondaires potentiels et de l'ancienneté des différentes molécules disponibles. Le principe actuel est que lorsqu'un traitement assure la quiescence de la maladie, il est inopportun de l'interrompre au risque de voir apparaître une nouvelle poussée, a fortiori si la patiente a présenté des poussées sévères avant l'instauration de cette thérapeutique efficace.

Une consultation préconceptionnelle semble souhaitable au regard de l'ensemble des risques inhérents à la MICI en fonction du stade de la maladie, des antécédents chirurgicaux et des traitements médicamenteux dont certains sont contre-indiqués au cours de la grossesse.

Mots clés : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, grossesse, traitements

Déclaration de conflit d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). La MC et la RCH sont des affections inflammatoires chroniques du tube digestif d'étiologie probablement multifactorielle, puisqu'en plus d'une composante génétique certaine, l'expression de la maladie est fortement modulée par des facteurs environnementaux et immunitaires. Elles évoluent par poussées entrecoupées de phases de rémissions plus ou moins longues. Les symptômes comprennent le plus souvent des douleurs abdominales accompagnées d'une diarrhée chronique, sanglante ou pas, d'une fièvre, d'une altération de l'état général avec asthénie, perte pondérale et dénutrition.

La MC peut toucher de façon discontinue l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus, mais avec une prédominance sur l'iléon, le colon et l'anus. Les lésions sont le plus souvent inflammatoires avec présence d'ulcérations pouvant être très creusantes, parfois trans-pariétales (forme pénétrante) pouvant alors donner lieu à des abcès profonds, des fistules, voire des perforations. Dans certains cas, le phénotype sténosant prédomine, et peut être à l'origine d'un syndrome obstructif. De par ces différentes complications, les patients atteints de MC sont à haut risque de chirurgie. Une guérison spontanée étant rare dans la MC, l'objectif premier chez ces patients est d'arriver à une rémission clinique prolongée. Le choix du traitement dépend de la sévérité et de la fréquence des poussées, de la localisation des lésions et de la réponse et tolérance aux traitements reçus.

La RCH affecte le rectum et le côlon, et se présente principalement sous forme de diarrhée glairo-sanglante, accompagnant des douleurs abdominales et le plus souvent un syndrome rectal. Son diagnostic repose essentiellement sur la coloscopie qui montre des lésions continues de la muqueuse sur un seul tenant débutant au niveau du bas rectum et l'histologie.

Les MICI sont fréquemment associées à des atteintes extra-intestinales, principalement ostéo-articulaires (25 %, rhumatisme axial et périphérique), cutanées (19 %, aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum), oculaires (5 %, épisclérite et uvéite), hépatobiliaires (cholangite sclérosante primitive).

ÉPIDÉMIOLOGIE

Prévalence, incidence, sexe ratio

La MC est une pathologie relativement fréquente puisque sa prévalence est évaluée à 1 pour 1 000 habitants. L'incidence de la MC est de l'ordre de 1 à 6/100 000 habitants avec une tendance actuelle à l'augmentation à travers le monde, plus ou moins parallèle à l'occidentalisation du mode de vie. Sa prévalence est de 27 à 106/100 000 habitants [1]. En France, le registre EPIMAD (étude prospective d'incidence des MICI dans le nord-ouest de la France) a montré que la MC était plus fréquente que la RCH, avec les incidences respectives de 5,7 et 3,5 pour 100 000 habitants [2, 3], rejoignant la fréquence maximale qui est celle observée en Europe du nord-ouest et aux États-Unis. De hauts niveaux éducatifs et socio-économiques ont été plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de MC. La MC est plus fréquente chez la femme (sex-ratio égal à 1,3) avec un pic d'incidence entre 20 et 30 ans. La patiente atteinte de MC pose donc un problème relativement courant en obstétrique. À l'inverse, la RCH est plus fréquente chez l'homme (avec un sex-ratio de 0,8) et une incidence constante entre 20 et 60 ans.

Les MICI sont le plus souvent bien contrôlées grâce aux différentes thérapeutiques actuellement disponibles, avec une espérance de vie non modifiée par rapport à la population générale chez les patientes correctement suivies. Cependant, elles sont grevées d'une comorbidité importante puisque pouvant être responsables d'arrêts de travail, d'hospitalisations ou de chirurgies plus ou moins fréquentes influençant directement la qualité de vie de ces jeunes patientes.

MICI et hérédité

Des cas de MC touchant plus d'un sujet par famille sont rencontrés, et une histoire familiale de MICI est le principal facteur de risque de développer une MICI. Pour la descendance d'un parent du premier degré atteint de MICI, le risque de développer une MICI au cours de la vie est de 2 à 12 fois plus élevé que dans la population générale [4-7]. Lorsque les deux parents sont atteints, ce risque s'élève à 36 %. Cette fréquence était d'autant plus élevée si les parents avaient déclaré la maladie avant la conception (67 %), comparé à un seul parent (50 %) ou aucun parent (50 %) [8].

Cette prédisposition génétique serait en partie attribuée à une mutation au niveau du gène NOD2/CARD15 situé sur le chromosome 16 [9], et illustrée par des études de jumeaux mono- ou bizygotés ayant une MICI [10].

Facteurs de risque de survenue

Dans la MC, il existe un risque plus élevé d'apparition ou de rechute de la maladie chez les fumeurs actifs [11]. Dans la RCH le tabac a plutôt démontré un effet protecteur sur la survenue et le risque de rechute de la maladie [12].

Une méta-analyse rassemblant 75 815 patientes atteintes de MICI issues de 14 études a montré un risque accru de développer une MICI (MC et RCH) chez les patientes sous une contraception orale, ajustée sur la consommation de tabac. Ce risque augmentait avec la durée d'exposition aux contraceptifs oraux et était réversible en cas d'arrêt de la pilule [13].

MICI ET VIE GÉNITALE

MICI et fertilité

La revue de la littérature concernant les MICI et la fertilité montre une grande hétérogénéité dans la définition de la fertilité selon les études : capacité diminuée ou incapacité à concevoir et à avoir une progéniture, ou échec de conception après un an de relations sexuelles régulières sans contraception. De plus, une grande majorité des études sont antérieures à l'utilisation des anti-TNF α dans les MICI [14].

La conception et la grossesse sont l'occasion d'interrogations, voire d'angoisses plus ou moins exprimées par les patientes en fonction de l'histoire et du vécu de leur maladie [15, 16]. Mais, de façon consensuelle, il existe des facteurs influençant la décision des patientes atteintes de MICI d'avoir des enfants : problèmes d'intimité (stomie), troubles de l'image corporelle, activité de la MICI, antécédents chirurgicaux, douleurs chroniques, dyspareunie, peur de la grossesse, et même parfois, conseil médical inapproprié [17].

Maladie de Crohn

De façon générale, les femmes ayant une MC ont une fertilité comparable à la population générale. Certaines études anciennes faites dans des centres de référence de MICI estimaient le taux d'infertilité des femmes atteintes de MC entre 32 et 42 % [18-21]. Cependant, d'autres études plus récentes et réalisées en population générale n'ont pas retrouvé un taux d'infertilité plus élevé que dans la population générale, soit entre 5 % et 14 % [22, 23]. Par contre, les traitements chirurgicaux de la MC semblent diminuer la fertilité, comparés aux traitements médicaux seuls du fait des adhérences postopératoires engendrées [20, 24].

Rectocolite hémorragique

Les femmes atteintes de RCH ont le même taux de fertilité avant traitement chirurgical que la population générale [24-26]. Une étude cas-témoins ayant porté sur 290 femmes atteintes de RCH comparées à 661 femmes-témoins non atteintes de MICI a montré un indice de fécondabilité équivalent (IF = 1,01). Par contre, il existait une réduction de la fertilité allant jusqu'à 80 % chez les patientes atteintes de RCH en cas d'anastomose iléo-anale (AIA) avec réservoir iléal (IF = 0,20 ; $p < 0,001$) [27]. Ce taux d'infertilité était indépendant du délai d'observation après chirurgie. Les hypothèses des auteurs pour expliquer ce taux d'infertilité étaient les adhérences consécutives à la chirurgie et les lésions potentielles sur les organes pelviens. Par analogie, une diminution de la fertilité a aussi été démontrée dans les suites d'une coloproctectomie avec iléostomie ou d'une anastomose iléo-anale (AIA) avec réservoir iléal chez les patientes atteintes de polypose adénomateuse familiale [28, 29].

Ces données concernant l'infertilité chez les femmes atteintes de RCH ont été confirmées par une méta-analyse regroupant 7 études, et ayant porté sur les patientes ayant eu une AIA avec réservoir iléal comparées aux femmes dont la RCH était traitée médicalement. Le risque d'infertilité était multiplié par 3 (48 % *versus* 15 % ; OR = 3,17 ; IC 95 % : 2,41-4,18) [30]. Une revue plus récente de la littérature ayant regroupé les données de 22 études a montré le même résultat : le taux d'infertilité passait de 12 % avant coloproctectomie totale à 26 % après AIA avec réservoir iléal sur une population de 945 patientes [31]. Le risque d'infertilité après AIA doit donc impérativement être discuté avec les patientes en âge de procréer avant la chirurgie. Il est recommandé,

si cela est possible, d'attendre que les patientes atteintes de RCH aient eu le nombre d'enfants souhaités pour envisager une AIA avec réservoir iléal. Si l'évolution de la maladie ne permet pas d'attendre, ce qui est le plus souvent le cas, il est alors licite d'adresser les patientes rapidement vers un centre d'AMP pour fécondation *in vitro*.

L'activité de la MICI et le recours aux traitements chirurgicaux constituent donc des biais importants dans l'étude de la fertilité chez les patientes atteintes de MICI. En effet, les patientes en phase active et les patientes opérées, qui ont des maladies très actives avec des lésions souvent importantes, ont donc souvent moins tendance à concevoir [32-34].

MICI et dysfonction sexuelle

La dysfonction sexuelle ne semble pas liée à l'activité de la maladie, selon une étude cas-témoins réalisée sur 1 000 patientes [35]. Un haut niveau socio-économique paraissait un facteur protecteur. La dépression était le principal facteur prédictif de dysfonction sexuelle. Un autre facteur majeur était la chirurgie avec une incidence de la dysfonction sexuelle passant de 8 % en préopératoire à 25 % en postopératoire après AIA avec réservoir iléal. Les risques d'infertilité et de dysfonction sexuelle sont donc des éléments à présenter aux patientes dans le cadre de l'information bénéfices-risques avant chirurgie.

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

MICI et dysplasie cervicale

Les données concernant l'augmentation du risque de dysplasie cervicale chez les femmes atteintes de MICI sont controversées.

Certaines études ont conclu à une augmentation de ce risque, particulièrement en cas de traitement par immunosuppresseurs ou par anti-TNF α (tumor necrosis factor α , comme l'infliximab) [36, 37]. Bien que des études récentes ayant porté sur des cohortes plus larges ou dans des centres de référence n'ont pas confirmé cette hypothèse [38, 39], il semble raisonnable d'effectuer un frottis annuel chez les femmes ayant une MICI, quelles que soient les modalités de leur traitement, et de vacciner contre le HPV les jeunes filles atteintes de MICI.

MICI ET ISSUES DE GROSSESSES

Conséquences de la grossesse sur la maladie

Plusieurs études ont montré que le risque de poussée pendant la grossesse n'était pas plus augmenté qu'en dehors de la grossesse, aussi bien pour la MC que pour la RCH, avec un taux d'exacerbation de 26 à 34 % par an [40-44]. Un des facteurs expliquant les résultats de cette relative quiescence de la MICI au cours de la grossesse pourrait être l'immunosuppression maternelle permettant la tolérance des antigènes fœtaux d'origine paternelle de classe HLA II [45], mais également, en ce qui concerne la MC, le sevrage tabagique bien plus fréquent dans cette période de la vie.

Le niveau d'activité de la maladie au moment de la conception est également un facteur pronostique majeur car celui-ci détermine le risque de poussée pendant la grossesse. En effet, si la conception intervient en phase active de la maladie, celle-ci restera active au cours de la grossesse chez 60 à 70 % des patientes, et 2/3 d'entre elles s'aggraveront [34, 41]. Le risque de poussée en cas de grossesse est ainsi estimé à 20 à 25 % si la MICI n'est pas active au moment de la conception, mais d'au moins 50 % si elle est active [2]. Le risque de rechute est majeur au 1^{er} trimestre de la grossesse, probablement en raison de l'interruption spontanée des traitements par beaucoup de patientes. Aucune donnée n'existe sur le délai optimal entre la dernière rechute de la maladie et le début d'une grossesse afin de minimiser les risques obstétricaux au cours de la grossesse [14, 32]. Les événements survenus au cours de grossesses précédentes ne sont pas prédictifs des complications potentielles tant au niveau de la maladie que de la grossesse à venir [32, 42].

Dans le post-partum [43], plusieurs études ont montré une diminution de l'activité de la MICI dans les années suivant la grossesse [46, 47]. La plus importante, sur une cohorte européenne de 10 ans comprenant 580 patientes atteintes de MICI, a montré une diminution du taux de rechute dans les années suivant la grossesse : 0,34 *versus* 0,18 poussées/an ($p = 0,008$) pour la RCH ; 0,76 *versus* 0,12 poussées/an ($p = 0,004$) pour la MC. Le taux de sténose et de résection digestive en cas de MC semblait également diminué, mais de façon non significative [47]. L'allaitement ne semble pas être un facteur de risque d'exacerbation de la maladie dans les années qui suivent une grossesse [48].

Conséquences de la maladie sur la grossesse

Fausses couches spontanées

Les avortements spontanés sont plus fréquents qu'en population générale, en particulier si la MICI est active. La fréquence des avortements peut atteindre jusqu'à 35 %, avec une augmentation du risque d'un facteur 1,65 (IC 95 % : 1,09-2,48) [43, 44, 49].

Malformations congénitales

Selon une étude prospective incluant 107 patientes atteintes de RCH et 155 patientes atteintes de MC, comparées à 1 308 patientes non atteintes de MICI, les enfants des patientes atteintes de RCH avaient un taux significativement augmenté de malformations (7,9 % *versus* 1,7 %) [50]. Cependant, cette étude ne prenait pas en compte les traitements médicaux. Ce taux global de malformations n'a pas été retrouvé dans d'autres études, notamment dans le registre de surveillance hongrois de 1980 à 1996 des malformations congénitales chez les patientes avec RCH après ajustement sur la parité, l'âge, et les traitements médicamenteux (OR = 1,3 ; IC 95 % : 0,9-1,8). Cependant, certaines malformations spécifiques étaient plus fréquemment retrouvées telles que l'agénésie de membre(s) (OR = 6,2 ; IC 95 % : 2,9-13,1), les anomalies congénitales urinaires obstructives (OR = 3,3 ; IC 95 % : 1,1-9,5) et les syndromes polymalformatifs (OR = 2,6 ; IC 95 % : 1,3-5,4) [51].

Une méta-analyse, étudiant le risque de malformations congénitales en cas de MICI, concluait à une augmentation du risque d'anomalies congénitales dans la RCH (OR = 2,37 ; IC 95 % : 1,47-3,82), mais pas dans la MC [52]. Toutefois, on note que cette conclusion était basée principalement sur l'étude de Dominitz *et al.* [50], et sur une

étude plus ancienne de Larzillière et Beau [53]. Ces résultats n'étaient pas confirmés par une étude de cohorte représentative de la population en Californie qui ne montrait pas de différence significative sur le taux de malformations, que ce soit en considérant les MICI de façon globale, ou en considérant MC et RCH séparément [44].

Enfin, plus récemment, une large étude réalisée au Danemark et en Suède entre 1994 et 2006, comparant 2 637 patientes primipares avec RCH à 868 942 patientes primipares sans RCH, n'a retrouvé aucune association entre RCH et malformations congénitales générales ou spécifiques d'organes (OR = 1,05 ; IC 95 % : 0,84-1,31) [54].

Les données concernant le risque de malformations congénitales dans les MICI sont donc contradictoires. Le rôle des médicaments et l'activité de la maladie sont probablement des facteurs à prendre en compte pour pouvoir préciser plus clairement ce risque.

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

De nombreuses études en population (registres/cohortes) ont clairement montré un risque significativement augmenté de prématurité (< 37 SA) et d'hypotrophie (< 2 500 g) chez les patientes atteintes de MICI, même sans maladie active, que ce soit en cas de MC [55-58] ou de RCH [54, 59-61]. Une méta-analyse regroupant 12 études, incluant 3 907 patientes ayant une MICI, a confirmé l'augmentation du taux de prématurité (OR = 1,87 ; IC 95 % : 1,52-2,31) et d'hypotrophie (OR = 2,1 ; IC 95 % : 1,38-3,19). Mais, les données issues de ces 12 études ne permettaient pas de corréler les complications obstétricales et néonatales avec l'activité de la maladie lors de la conception [52].

Cette augmentation du risque ne semble pas liée aux traitements médicaux utilisés, la MICI et son activité sont retrouvées comme des facteurs indépendants de prématurité et d'hypotrophie [54, 60, 62]. Ainsi, même si le diagnostic d'une MICI au cours de la grossesse représente un risque en soi, c'est avant tout la présence d'une poussée de la maladie pendant la grossesse, qui déterminera vraiment l'issue de la grossesse et le risque de survenue de ces complications.

Dans une MC non contrôlée en perpartum, non quiescente, certaines études ont même retrouvé un risque augmenté de RCIU de près de 30 % chez ces patientes [11, 50, 54].

Chirurgie colorectale au cours de la grossesse

Les indications de la chirurgie colorectale chez des patientes enceintes atteintes de MICI sont les mêmes qu'en dehors de la grossesse : occlusion, perforation, hémorragie et abcès [34, 41, 63, 64]. Si nécessaire, une coloscopie reste réalisable et n'altère pas les issues

de grossesses tant maternelles que fœtales, mais le risque de complication est sûrement majoré du fait des difficultés techniques et de la nécessité fréquente de recourir à une anesthésie générale [65]. Les interventions chirurgicales décrites dans la littérature sont des coloproctectomies, des héli-colectomies, des résections segmentaires coliques et des iléostomies. La réalisation d'une iléostomie temporaire est souvent préférée au cours de la grossesse afin de diminuer le risque de complications postopératoires liées à une complication au niveau de l'anastomose [66, 67]. Chez les patientes enceintes avec MICI sévère, l'aggravation de la maladie ou de ses complications est bien plus risquée pour le fœtus (MFIU) que le risque lié à une chirurgie colorectale chez la femme enceinte [33, 34, 63, 68].

Voie d'accouchement

Concernant le travail, une étude réalisée en Californie en 2007, portant sur 461 patientes atteintes de MICI *versus* 495 patientes contrôles, appariées sur l'âge et la maternité, a montré une augmentation des complications durant le travail (OR = 1,78 ; IC 95 % : 1,13-2,81) [44]. Une seule étude a rapporté une incidence augmentée de lésions péri-anales après épisiotomie [69], mais ce résultat n'a pas été confirmé par d'autres [49].

Pour ce qui est des modalités d'accouchement, la présence d'une MICI peut influencer la voie d'accouchement [55], même si d'une manière générale, l'indication de césarienne devra être posée principalement sur des arguments obstétricaux. Une revue de la littérature récente retrouve un taux de césarienne plus élevé en cas de MICI par rapport à la population générale avec un OR à 1,30 (IC 95 % : 0,86-1,96) [52]. Ces résultats sont concordants avec une étude plus récente incluant toutes les patientes recensées enceintes avec MICI aux États-Unis en 2005 (2 372 MC et 1 368 RCH) et les comparant aux femmes enceintes pendant la même période, soit environ 4,2 millions d'accouchements [70]. En cas de RCH, le risque de césarienne semble plus élevé avec un OR à 2,01 (IC 95 % : 1,84-2,19). De plus, les auteurs retrouvaient une augmentation du risque de césarienne supérieur à 8 (OR = 8,09 ; IC 95 % : 5,79-11,30) dans le sous-groupe de patientes porteuses de RCH avec antécédents chirurgicaux (AIA ou AIR) par rapport aux patientes avec RCH sans antécédents chirurgicaux. Néanmoins, la césarienne était souvent programmée du fait de ces antécédents [54].

En fait, il existe 2 situations particulières aux MICI qui doivent faire discuter la voie d'accouchement et poser l'indication d'une césarienne : la présence de lésions périnéales actives compliquant une MC,

et un antécédent de coloproctectomie avec anastomose iléo-anale, le plus souvent réalisé dans le cadre d'une RCH. Il a été montré que les patientes sans antécédent d'atteinte anopérinéale ou avec une maladie anopérinéale inactive n'étaient pas plus à risque de lésions anopérinéales après un accouchement par voie basse [71]. Mais en cas de maladie anopérinéale active, il y a un risque clair d'aggravation des lésions dans les suites d'un accouchement par voie vaginale, raison pour laquelle une césarienne doit systématiquement être proposée dans cette situation [72].

La seconde situation concerne la présence d'un réservoir iléal avec AIA. Il n'a pas été montré que l'accouchement par voie basse causait des lésions au réservoir iléal lui-même, même si la fonctionnalité de celui-ci a tendance à diminuer durant la grossesse, cet état est réversible et le réservoir retrouve son état fonctionnel antérieur à la grossesse après l'accouchement. Cependant, le risque lié à un accouchement par voie basse lors d'une AIA est le risque de lésions infracliniques au niveau du sphincter anal, et l'âge diminuant la fonctionnalité sphinctérienne, ces facteurs ajoutés pourraient être à long terme à l'origine d'une incontinence anale [73, 74]. La décision de la voie d'accouchement en cas d'AIA avec réservoir iléal doit donc être multidisciplinaire et discutée entre la patiente, l'obstétricien, le gastroentérologue et le chirurgien colorectal.

TRAITEMENT MÉDICAL DES MICI ET GROSSESSE

La majorité des patientes atteintes de MICI sont affectées par la maladie alors qu'elles sont au pic de leur âge de procréation, et par conséquent la question d'une grossesse est souvent abordée par les patientes et doit systématiquement l'être par le médecin. Afin de répondre à la crainte légitime de ces patientes liée à l'effet de leur MICI et des traitements sur leurs chances conceptionnelles, le déroulement de la grossesse et les risques pour le fœtus, une discussion et une éducation ciblée sont indispensables afin d'aboutir à une décision éclairée. Les indications thérapeutiques chez la parturiente avec MICI ont évolué en fonction de l'efficacité, des effets secondaires potentiels et de l'ancienneté des différentes molécules disponibles. Le principe de base est que lorsqu'un traitement assure le maintien en rémission de la maladie, qu'il y ait projet de grossesse ou grossesse avérée, il est inopportun de l'interrompre, au risque de voir apparaître une nouvelle poussée, a

fortiori si la patiente a présenté des poussées sévères avant l'instauration de cette thérapeutique efficace [34]. Un contrôle efficient de l'activité de la maladie est l'objectif primordial, puisque hautement prédictif du bon déroulement de la grossesse et du développement fœtal.

Plusieurs molécules sont aujourd'hui disponibles dans le traitement des MICI (Tableau 1) et différentes combinaisons de traitements sont parfois nécessaires pour assurer la quiescence de la MICI [75]. Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* (FDA) distingue 5 classes de médicaments en fonction du risque iatrogène ou tératogène qu'ils représentent :

- la catégorie A regroupe les molécules identifiées sans risque par des études randomisées chez l'animal et la femme enceinte et un effet tératogène a été éliminé ;
- la catégorie B est la catégorie « sans risque évident chez l'homme » : les études contrôlées chez l'animal n'ont montré aucun risque mais sans études contrôlées disponibles chez la femme enceinte, ou les études chez l'animal ont montré un risque qui n'a pas été confirmé par des études contrôlées chez la femme au 1^{er} trimestre de grossesse ;

Tableau 1 - Médicaments utilisés dans le traitement des MICI

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

- la catégorie C est la catégorie « existence de risques ne pouvant être écartée » : aucune étude contrôlée n'a été réalisée chez la femme enceinte avec des effets tératogènes chez l'animal, ou bien il n'existe d'étude ni chez l'animal, ni chez l'homme. Médicaments à utiliser si ses bénéfices potentiels pour la mère dépassent le risque pour le fœtus ;
- la catégorie D est la catégorie « risques patents » : risque foetal connu, mais les bénéfices du traitement peuvent contrebalancer le risque foetal en cas de risque vital ou de maladie sévère chez la mère ;
- la catégorie X regroupe les molécules contre-indiquées : les études chez l'animal et chez la femme enceinte ont montré des anomalies fœtales. Médicament strictement contre-indiqué chez la femme enceinte.

À l'exception des médicaments de la catégorie X, avec tératogénicité prouvée, toutes les autres classes thérapeutiques peuvent être envisagées après discussion du rapport bénéfice-risque avec les patientes.

Aminosalicylés

Sulfasalazine, mésalazine, balsalazide : catégorie B et olsalazine : catégorie C

Il s'agit des molécules ayant le plus de recul dans le traitement médical des MICI au cours de la grossesse. D'anciens cas isolés de tératogénicité de la sulfasalazine avaient suggéré la possibilité d'atteintes fœtales cardiovasculaires, génito-urinaires et des anomalies de fermeture du tube neural [14]. Cependant, une étude plus large sur 181 femmes enceintes n'avait pas montré de risque accru d'anomalies congénitales chez les femmes traitées par sulfasalazine et corticostéroïdes en association [42], ainsi qu'une étude en population pour la sulfasalazine seule [57]. Les séries de cas rapportant une utilisation de la mésalazine pendant la grossesse n'ont pas montré de risque foetal augmenté [14, 76-78].

En résumé, les aminosalicylés n'ont pas montré de risque augmenté de malformations congénitales. Ils doivent être utilisés à une dose généralement moindre, ne dépassant pas 2 g/j pour la mésalazine, sauf si poussée. Les aminosalicylés ayant une activité antifolique démontrée, il est alors recommandé d'administrer 2 mg/j d'acide folique dans la période préconceptionnelle, et cela durant toute la grossesse. L'allaitement est autorisé sous aminosalicylés, à condition de surveiller la fréquence des selles chez les enfants [79].

Antibiotiques**Métronidazole : catégorie B**

Deux méta-analyses, deux études de cohorte rétrospectives et une étude prospective contrôlée ont montré que l'utilisation du métronidazole pendant la grossesse n'était pas associée à des malformations congénitales [33]. En revanche, la quantité de métronidazole ingérée via le lait est importante : l'enfant reçoit jusqu'à 34 % de la dose pédiatrique (en mg/kg) et la concentration plasmatique chez l'enfant peut atteindre 32 % de celle de sa mère (en doses répétées). Malgré tout, de rares cas de diarrhées bénignes ont été rapportés chez des nouveau-nés dont les mères recevaient du métronidazole par voie IV. L'allaitement est alors envisageable lors d'un traitement court par métronidazole (7 à 10 jours) [80].

Quinolones : catégorie C

Les quinolones ont une affinité élevée pour le tissu osseux et cartilagineux et sont causes d'arthropathies chez l'enfant. Cependant, aucune étude n'a retrouvé un taux plus élevé de malformations congénitales chez la progéniture des femmes exposées aux quinolones [81]. Le risque paraît donc assez faible, mais dans la mesure où il existe d'autres antibiotiques actifs sur les bactéries visées, et sans fœtotoxicité démontrée ni chez l'homme, ni chez l'animal, il est recommandé d'éviter cet antibiotique chez la femme enceinte. Les données concernant l'allaitement avec traitement par quinolones sont très limitées, mais plutôt rassurantes [80].

Le bénéfice du métronidazole et des quinolones dans les MICI, particulièrement dans le cadre d'une utilisation à long terme n'étant pas prouvé, il est raisonnable d'éviter leur utilisation chez les femmes enceintes atteintes de MICI. Mais, sur la base des données ci-dessus, il semble possible de les utiliser pour une courte durée en cas d'inflammation du réservoir iléal. Cependant, dans ce cas, l'association amoxicilline-acide clavulanique semble une alternative efficace, et, en l'état des connaissances actuelles, ne présente pas de fœtotoxicité, ni de toxicité pour l'enfant lors de l'allaitement.

Corticostéroïdes : catégorie C

Une méta-analyse a montré une augmentation du taux de fentes labio-palatines chez les enfants exposés *in utero* aux corticostéroïdes (OR = 3,35 ; IC 95 % : 1,97-5,69), mais le risque global de malformations n'était pas augmenté de manière significative (OR = 1,45 ; IC 95 % : 0,80-2,60) [82]. Une étude prospective contrôlée récente ayant

inclus 311 femmes traitées par glucocorticoïdes durant le 1^{er} trimestre de grossesse n'a signalé aucun cas de fente labio-palatine, avec une puissance calculée pour mettre en évidence une augmentation par 2,5 du taux global de malformations [83].

En prévision d'une grossesse, il n'est pas justifié de remplacer ou d'arrêter le budésonide oral. Il peut être utilisé à posologie efficace, quel que soit le terme de la grossesse. Concernant l'administration de budésonide par voie intrarectale dans les MICI (non disponible en France), il a été rapporté 8 cas pendant la grossesse chez des femmes atteintes de MC, sans problèmes particuliers chez les enfants [84]. Chez les enfants allaités, les concentrations sanguines de budésonide sont indétectables. L'utilisation du budésonide, quelle que soit la voie d'administration, est possible en cours d'allaitement [80].

Méthotrexate : catégorie X

Le méthotrexate est un agent tératogène prouvé et ne doit pas être utilisé chez une femme désireuse de grossesse. C'est un antagoniste de l'acide folique, et son utilisation durant l'organogenèse (6 à 8 premières semaines de grossesse) est associée à un RCIU, une ostéopénie des os crâniens, une hypoplasie des arcades supra-orbitaires, des oreilles petites et bas implantées, une micrognathie, des anomalies des membres, et parfois un retard mental [85]. Le méthotrexate est stocké dans les tissus et peut persister longtemps et il est recommandé d'attendre 3 à 6 mois après la fin du traitement pour débiter une grossesse [14]. Le méthotrexate est excrété dans le lait maternel et peut s'accumuler dans les tissus du nouveau-né. Compte tenu du caractère cytotoxique et du risque d'interférence avec le métabolisme cellulaire du nouveau-né, le méthotrexate est contre-indiqué durant l'allaitement [80].

Azathioprine/6-mercaptopurine : catégorie D

L'azathioprine est la pro-molécule de la 6-mercaptopurine. Il est de plus en plus prescrit pour son efficacité sur la prévention des récives ou chez les patientes ayant une MICI corticodépendantes ou corticorésistantes [86]. De plus, le remplacement de l'azathioprine chez les patientes qui en avaient besoin est associé à un haut risque de rechute de la MICI, et cela quelle que soit la durée de la rémission sous ce traitement [87].

De nombreuses données proviennent d'études concernant les grossesses chez les patientes transplantées. Il a été montré qu'il pouvait y avoir un passage transplacentaire de l'azathioprine et de ses métabolites chez l'homme, avec excrétion dans le liquide amniotique [88]. Cependant, la biodisponibilité orale de l'azathioprine et de la

6-mercaptopurine est faible et le foie de l'enfant durant la période embryonnaire ne synthétise pas l'enzyme nécessaire à la conversion de l'azathioprine en son métabolite actif (6-mercaptopurine), protégeant probablement le fœtus durant la période d'organogenèse [89]. Malgré tout, deux études danoises ont conclu à un risque augmenté d'anomalies congénitales en cas de traitement par azathioprine ou 6-mercaptopurine. La première comparait les issues de grossesses chez 11 femmes exposées à l'azathioprine et la 6-mercaptopurine (55 % de MICI) à celles en population générale, et trouvait un OR ajusté sur les malformations congénitales de 6,7 (IC 95 % : 1,4-32,4). Cependant, cet OR chutait à 3,4 avec un intervalle de confiance incluant 1, si on retirait de cette cohorte une des patientes, atteinte d'une hépatite auto-immune sévère et sous traitement poly-médicamenteux [78]. La 2^e étude (26 patientes avec MC) trouvait également une prévalence augmentée d'anomalies congénitales, mais de façon non significative, chez les fœtus exposés *in utero* à l'azathioprine ou à la 6-mercaptopurine par rapport au groupe de référence (628 femmes) (15,4 % *versus* 5,7 % ; OR = 2,9 ; IC 95 % : 0,9-8,9). De plus, seules les patientes considérées comme ayant une MC sévère étaient retenues dans cette étude, l'activité de la maladie ayant été définie par les auteurs sur le nombre d'hospitalisations liées aux poussées de la maladie [57]. Enfin, la série la plus récente et la plus importante comportait 300 patientes avec une MICI et exposées au début de la grossesse à l'azathioprine [90]. Le taux de malformations congénitales était de 6,2 % avec azathioprine seul *versus* 4,7 % dans l'ensemble de la cohorte (OR = 1,41 ; IC 95 % : 0,98-2,04). Les enfants exposés étaient plus souvent hypotrophes (< 2 500 g), prématurés et RCIU. Les auteurs concluaient que les complications néonatales observées étaient plus liées à la maladie sous-jacente et à son activité qu'au traitement utilisé. En résumé, même s'ils restent classés D par la FDA, les données s'accumulent et montrent que l'azathioprine et la mercaptopurine sont des médicaments sûrs et bien tolérés au cours de la grossesse [34].

L'allaitement est également possible en cas de traitement maternel par azathioprine ou 6-mercaptopurine, car plusieurs études ont trouvé des concentrations d'azathioprine ou de ses métabolites en quantité nulle ou très faible dans le lait maternel et/ou chez les enfants [14, 75]. On peut néanmoins recommander aux patientes de respecter un intervalle de 4 heures entre la prise médicamenteuse et l'allaitement.

Ciclosporine : catégorie C

La ciclosporine est une alternative à la colectomie lors de poussées aiguës sévères et corticorésistantes de RCH. Au cours de la grossesse

[91], ce traitement pourrait être une meilleure option pour contrôler la maladie que la chirurgie, qui est grevée d'un taux élevé de morbidité fœtale et de MFIU, surtout au 3^e trimestre [14]. Mais, le gain de temps avant colectomie, nécessaire pour améliorer les chances de survie du fœtus, doit être pris en considération dans l'hypothèse de l'introduction de cette molécule au cours de la grossesse [63, 75].

La plupart des données concernant la ciclosporine sont dérivées des études de cohorte de patientes enceintes transplantées. Une méta-analyse de 15 études regroupant 410 grossesses avec traitement maternel par ciclosporine dans le cadre d'une transplantation n'a pas retrouvé d'augmentation du risque de malformations congénitales. De plus, il n'existait pas d'augmentation des taux de prématurité et d'hypotrophie [92, 93].

La cyclosporine est excrétée dans le lait maternel avec une concentration élevée, et est à risque d'immunosuppression et de neutropénie chez l'enfant. L'allaitement est donc contre-indiqué en cas de traitement maternel par ciclosporine.

Tacrolimus : catégorie C

La plupart des données viennent d'études concernant les grossesses chez les patientes transplantées avec des issues maternelles et néonatales très rassurantes [14]. Récemment, une méta-analyse comprenant 23 études et 286 patientes avec MICI réfractaires sous tacrolimus a confirmé une bonne tolérance et une efficacité de cette molécule [94]. Mais, il n'y a qu'un cas rapporté de grossesse entièrement menée sous tacrolimus chez une femme atteinte de RCH corticorésistante. L'issue de grossesse a été favorable, aucune malformation n'a été constatée chez le nouveau-né [95].

L'allaitement est contre-indiqué en cas de nécessité de traitement par tacrolimus car cette molécule passe dans le lait maternel en concentrations importantes [80].

Thalidomide : catégorie X - contre-indication formelle

La thalidomide peut être utilisée dans le traitement de la MC réfractaire aux immunosuppresseurs classiques et aux anti-TNF α , avec la nécessité absolue pour la patiente de débiter un double traitement contraceptif trois mois avant l'instauration du traitement et pendant toute la durée du traitement. Sa tératogénicité est en effet largement prouvée et cette molécule est donc contre-indiquée chez la femme enceinte. Il n'existe pas de données concernant l'allaitement sous thalidomide, mais étant donné sa toxicité potentielle, l'allaitement est contre-indiqué en cas de nécessité de traitement par thalidomide [75].

Infliximab : catégorie B

L'infliximab (IFX) est un anti-TNF α . Il a largement prouvé son efficacité dans le traitement d'induction et le maintien en rémission de la MC d'intensité modérée à sévère, de même que plus récemment dans la RCH [96]. C'est un anticorps monoclonal chimérique de type IgG1 dirigé contre le TNF α . Il ne traverse pas la barrière placentaire au 1^{er} trimestre durant l'organogénèse, mais la traverse plus facilement au 3^e trimestre [97]. L'IFX a été en effet détecté dans le sang de cordon ainsi que chez le nourrisson jusqu'à l'âge de 6 mois [98]. Les effets de l'IFX sur le développement immunitaire du nouveau-né et sa réponse vaccinale ne sont pas formellement connus même si des données limitées n'ont pas montré d'effet délétère. Il est à noter que tout vaccin vivant est à éviter en présence d'une quantité détectable d'IFX dans le sang du nouveau-né.

Dans la pratique, si la patiente est en rémission sous IFX, les perfusions doivent être interrompues au début du troisième trimestre (30 SA) et reprises après l'accouchement. En revanche, si la patiente présente une poussée, le traitement peut être repris et poursuivi jusqu'à l'accouchement. On peut également discuter de la reprise des corticoïdes dans cette situation. Cette attitude n'est effectivement pas consensuelle car une enquête de pratique a montré que seulement 35 % des gastroentérologues français arrêtaient l'IFX en début de grossesse et/ou ne le prescrivaient pas au cours de la grossesse [99].

Globalement, les données actuelles sont en faveur d'un très faible risque de l'IFX pour la grossesse (FCS) et le fœtus (malformations congénitales, complications néonatales). De plus, ce faible risque est très largement contrebalancé par le bénéfice démontré de ce traitement dans le maintien en rémission chez ces patientes [75, 100-104].

Concernant l'allaitement sous IFX, les données ne contre-indiquent pas l'allaitement si le traitement a été suspendu au 3^e trimestre [75, 97, 105].

Adalimumab : catégorie B

Cette molécule a montré son efficacité dans le traitement d'induction et de maintien en rémission de la MC modérée à sévère [106]. Mais, il existe peu de données fiables concernant l'utilisation de l'adalimumab chez les femmes enceintes avec MICI, avec seulement quelques cas rapportés d'issues maternelles et néonatales favorables [75]. De plus, aucune information n'existe sur le passage transplacentaire de l'adalimumab au cours des différents trimestres de la grossesse [75]. En pratique, par analogie avec l'IFX, l'adalimumab est suspendu au début du troisième trimestre si la patiente est en

rémission, sinon elle est poursuivie. Enfin, il n'existe aucune information concernant l'allaitement chez les femmes traitées par adalimumab, mais ce médicament n'est pas formellement contre-indiqué en pratique courante.

Certolizumab : catégorie B

Cette molécule est la plus récente dans la famille des anti-TNF α . Elle a montré son efficacité dans le traitement de la MC d'intensité modérée à sévère [107]. Le certolizumab diffère de l'infliximab et de l'adalimumab en ce sens qu'il s'agit de la fraction Fab d'un anti-TNF α monoclonal plutôt qu'un anticorps entier de type IgG1, ne lui conférant donc pas la capacité d'un passage transplacentaire. Cette spécificité pourrait conférer un avantage à cette molécule par rapport aux deux autres anti-TNF du fait qu'il peut être poursuivi pendant toute la grossesse. Il existe un seul cas rapporté d'une patiente enceinte traitée par certolizumab au 1^{er} et au 2^e trimestres de la grossesse avec une issue favorable néonatale [108].

CONCLUSION

La patiente atteinte de MICI, et en particulier de MC, pose un problème relativement courant en obstétrique. Une consultation préconceptionnelle semble souhaitable au regard de l'ensemble des risques inhérents à la MICI en fonction du stade de la maladie, des antécédents chirurgicaux et des traitements médicamenteux dont certains sont contre-indiqués au cours de la grossesse. Au cours de la grossesse, un contrôle efficient de l'activité de la MICI est l'objectif primordial puisque hautement prédictif du bon déroulement de la grossesse et du développement fœtal. Si un traitement assure la quiescence de la maladie, il est alors inopportun de l'interrompre, sauf contre-indication formelle.

Il existe clairement un risque significativement augmenté de prématurité, de RCIU et d'hypotrophie chez les patientes atteintes de MICI, et il est corrélé à l'activité de la MICI. Un suivi de grossesse renforcé s'avère donc indispensable. La décision de la voie d'accouchement en cas de MICI doit être multidisciplinaire et discutée entre la patiente, l'obstétricien, le gastroentérologue et le chirurgien colorectal.

Bibliographie

- [1] Cortot A, Gower-Rousseau C, Colombel JF. Épidémiologie et génétique des maladies inflammatoires du tube digestif. *Rev Prat* 1991;41:393-6.
- [2] Couve S, Seksik P, Elefant E, Jian R, Marteau P. Maladies inflammatoires de l'intestin et procréation. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27:618-26.
- [3] Mottet C, Juillerat P, Gonvers JJ, Froehlich F, Burnand B, Vader JP *et al.* Pregnancy and Crohn's disease. *Digestion* 2005;71:54-61.
- [4] Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sorensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1991;324:84-8.
- [5] Orholm M, Fonager K, Sorensen HT. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3236-8.
- [6] Peeters M, Nevens H, Baert F, Hiele M, de Meyer AM, Vlietinck R *et al.* Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996;111:597-603.
- [7] Yang H, McElree C, Roth MP, Shanahan F, Targan SR, Rotter JI. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993;34:517-24.
- [8] Bennett RA, Rubin PH, Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991;100:1638-43.
- [9] Frankish H. Crohn's gene identified. *Lancet* 2001;357:1678.
- [10] Spehlmann ME, Begun AZ, Burghardt J, Lepage P, Raedler A, Schreiber S. Epidemiology of inflammatory bowel disease in a German twin cohort: results of a nationwide study. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:968-76.
- [11] Moser MA, Okun NB, Mayes DC, Bailey RJ. Crohn's disease, pregnancy, and birth weight. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1021-6.
- [12] Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10: 848-59.
- [13] Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2008;103: 2394-400.
- [14] Mahadevan U. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2009;38:629-49.
- [15] Mountifield R, Bampton P, Prosser R, Muller K, Andrews JM. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:720-5.
- [16] Zelinkova Z, Mensink PB, Dees J, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Reproductive wish represents an important factor influencing therapeutic strategy in inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:46-50.
- [17] Trachter AB, Rogers AI, Leiblum SR. Inflammatory bowel disease in women: impact on relationship and sexual health. *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:413-21.
- [18] Fielding JF. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Ir J Med Sci* 1982;151:194-202.
- [19] Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut* 1984;25: 52-6.
- [20] Mayberry JF, Weterman IT. European survey of fertility and pregnancy in women with Crohn's disease: a case control study by European collaborative group. *Gut* 1986;27: 821-5.
- [21] Modigliani R. Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin et grossesse. Réalités et préjugés. *Rev Prat* 1993;43:1412-5.
- [22] Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:255-81.
- [23] Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9-17.
- [24] Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and

- pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:229-37.
- [25] Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:987-94.
- [26] Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut* 1980;21:469-74.
- [27] Ørding Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
- [28] Wikland M, Jansson I, Asztély M, Palselius I, Svaninger G, Magnusson O *et al.* Gynaecological problems related to anatomical changes after conventional proctocolectomy and ileostomy. *Int J Colorectal Dis* 1990;5:49-52.
- [29] Olsen KØ, Juul S, Bülow S, Järvinen HJ, Bakka A, Björk J *et al.* Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;90:227-31.
- [30] Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55:1575-80.
- [31] Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Darzi AW *et al.* The effect of restorative proctocolectomy on sexual function, urinary function, fertility, pregnancy and delivery: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2007; 50:1128-38.
- [32] Katz JA. Pregnancy and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20:328-32.
- [33] Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1736-50.
- [34] Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude J, Sturm A, De Vos M *et al.* The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
- [35] Timmer A, Bauer A, Dignass A, Rogler G. Sexual function in persons with inflammatory bowel disease: a survey with matched controls. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:87-94.
- [36] Marehbian J, Arrighi HM, Hass S, Tian H, Sandborn WJ. Adverse events associated with common therapy regimens for moderate-to-severe Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2009;104:2524-33.
- [37] Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:631-6.
- [38] Singh H, Demers AA, Nugent Z, Mahmud SM, Kliewer EV, Bernstein CN. Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* 2009;136: 451-8.
- [39] Lees CW, Critchley J, Chee N, Beez T, Gailer RE, Williams AR *et al.* Lack of association between cervical dysplasia and IBD: a large case-control study. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1621-9.
- [40] Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735-42.
- [41] Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:724-32.
- [42] Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WO 3rd, Baiocco PJ. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981;75:265-9.
- [43] Morales M, Berney T, Jenny A, Morel P, Extermann P. Crohn's disease as a risk factor for the outcome of pregnancy. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1595-8.
- [44] Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology* 2007;133: 1106-12.
- [45] Kane S, Kisiel J, Shih L, Hanauer S. HLA disparity determines disease activity through pregnancy in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1523-6.
- [46] Castiglione F, Pignata S, Morace F, Sarubbi A, Baratta MA, D'Agostino L *et al.* Effect of pregnancy on the clinical course of a cohort of women with inflammatory bowel disease. *Ital J Gastroenterol* 1996;28:199-204.
- [47] Riis L, Vind I, Politi P, Wolters F, Vermeire S, Tsianos E *et al.* European Collaborative study group on Inflammatory Bowel Disease. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1539-45.

- [48] Kane S, Lemieux N. The role of breast-feeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:102-5.
- [49] Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2006;55:1198-206.
- [50] Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002;97:641-8.
- [51] Nørgård B, Puho E, Pedersen L, Czeizel AE, Sorensen HT. Risk of congenital abnormalities in children born to women with ulcerative colitis: a population-based, case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2006-10.
- [52] Cornish JA, Tan E, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK *et al*. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56:830-7.
- [53] Larzilliere I, Beau P. Maladies inflammatoires chroniques intestinales et grossesse. Étude cas-témoins. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:1056-60.
- [54] Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF *et al*. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis* 2010; in press.
- [55] Kornfeld D, Cnattingius S, Ekblom A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease—a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942-6.
- [56] Fonager K, Sørensen HT, Olsen J, Dahlerup JF, Rasmussen SN. Pregnancy outcome for women with Crohn's disease: a follow-up study based on linkage between national registries. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2426-30.
- [57] Nørgård B, Pedersen L, Christensen LA, Sorensen HT. Therapeutic drug use in women with Crohn's disease and birth outcomes: a Danish nationwide cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1406-13.
- [58] Elbaz G, Fich A, Levy A, Holcberg G, Sheiner E. Inflammatory bowel disease and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2005; 90:193-7.
- [59] Nørgård B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3165-70.
- [60] Molnár T, Farkas K, Nagy F, Lakatos PL, Miheller P, Nyári T *et al*. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol* 2010; in press.
- [61] Lin HC, Chiu CC, Chen SF, Lou HY, Chiu WT, Chen YH. Ulcerative colitis and pregnancy outcomes in an Asian population. *Am J Gastroenterol* 2010;105:387-94.
- [62] Nørgård B, Hundborg HH, Jacobsen BA, Nielsen GL, Fonager K. Disease activity in pregnant women with Crohn's disease and birth outcomes: a regional Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1947-54.
- [63] Subhani JM, Hamilton MI. Review article: The management of inflammatory bowel disease during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1039-53.
- [64] Hill J, Clark A, Scott NA. Surgical treatment of acute manifestations of Crohn's disease during pregnancy. *J R Soc Med* 1997; 90:64-6.
- [65] Cappell MS, Fox SR, Gorrepati N. Safety and efficacy of colonoscopy during pregnancy: an analysis of pregnancy outcome in 20 patients. *J Reprod Med* 2010;55:115-23.
- [66] Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32:323-40.
- [67] Takahashi K, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Ogawa H, Kumagai E *et al*. Pregnancy and delivery in patients with enterostomy due to anorectal complications from Crohn's disease. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:313-8.
- [68] Dozois EJ, Wolff BG, Tremaine WJ, Watson WJ, Drellichman ER, Carne PW *et al*. Maternal and fetal outcome after colectomy for fulminant ulcerative colitis during pregnancy: case series and literature review. *Dis Colon Rectum* 2006;49:64-73.
- [69] Brandt LJ, Estabrook SG, Reinus JF. Results of a survey to evaluate whether vaginal delivery and episiotomy lead to perineal involvement in women with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1918-22.
- [70] Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:329-34.

- [71] Ilyckyji A, Blanchard JF, Rawsthorne P, Bernstein CN. Perianal Crohn's disease and pregnancy: role of the mode of delivery. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3274-8.
- [72] Lehur PA, Leroi AM. Incontinence anale de l'adulte. Recommandations pour la Pratique Clinique. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:299-314.
- [73] Hahnloser D, Pemberton JH, Wolff BG, Larson D, Harrington J, Farouk R *et al*. Pregnancy and delivery before and after ileal pouch-anal anastomosis for inflammatory bowel disease: immediate and long-term consequences and outcomes. *Dis Colon Rectum* 2004;47:1127-35.
- [74] Wax JR, Pinette MG, Cartin A, Blackstone J. Female reproductive health after ileal pouch anal anastomosis for ulcerative colitis. *Obstet Gynecol Surv* 2003;58:270-4.
- [75] Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:881-95.
- [76] Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lémann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1101-8.
- [77] Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A *et al*. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23-8.
- [78] Nørgård B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sørensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:827-34.
- [79] Nelis GF. Diarrhoea due to 5-aminosalicylic acid in breast milk. *Lancet* 1989;1:383.
- [80] Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) : www.lecrat.org
- [81] Loebstein R, Addis A, Ho E, Andreou R, Sage S, Donnenfeld AE *et al*. Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 1998;42:1336-9.
- [82] Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L *et al*. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
- [83] Gur C, Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after first trimester exposure to corticosteroids: a prospective controlled study. *Reprod Toxicol* 2004;18:93-101.
- [84] Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M, Rosenbaum L, Skaros S, Newcomer JR *et al*. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:25-8.
- [85] Del Campo M, Kosaki K, Bennett FC, Jones KL. Developmental delay in fetal aminopterin/methotrexate syndrome. *Teratology* 1999;60:10-2.
- [86] Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000067.
- [87] Treton X, Bouhnik Y, Mary JY, Colombel JF, Ducloux B, Soule JC *et al*. Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission: a high risk of relapse. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:80-5.
- [88] De Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, Mulder CJ, van Elburg RM, van Bodegraven AA. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1390-2.
- [89] Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology* 2002;65:240-61.
- [90] Cleary BJ, Kallen B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:647-54.
- [91] Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:607-14.
- [92] Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-5.
- [93] Branche J, Cortot A, Bourreille A, Coffin B, de Vos M, de Saussure P *et al*. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1044-8.

- [94] Gonzalez-Lama Y, Gisbert JP, Mate J. The role of tacrolimus in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig Dis Sci* 2006; 51:1833-40.
- [95] Baumgart DC, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Uneventful pregnancy and neonatal outcome with tacrolimus in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2005;54:1822-3.
- [96] Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF *et al.* Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.
- [97] Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP *et al.* Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:733-8.
- [98] Moffatt DC, Inyckyj A, Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the post-partum period. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:2517-23. Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut* 2009;58:608.
- [99] Oussalah A, Roblin X, Laharie D, Filippi J, Flamant M, Faure P *et al.* Tumour necrosis factor antagonists and inflammatory bowel diseases: a national practice survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30:854-63.
- [100] Carter JD, Ladhani A, Ricca LR, Valeriano J, Vasey FB. A safety assessment of tumor necrosis factor antagonists during pregnancy: a review of the Food and Drug Administration database. *J Rheumatol* 2009; 36:635-41.
- [101] Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2385-92.
- [102] Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM *et al.* Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
- [103] Mahadevan U, Kane S. Use of infliximab in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2010;105:219.
- [104] El Mourabet M, El-Hachem S, Harrison JR, Binion DG. Anti-TNF antibody therapy for inflammatory bowel disease during pregnancy: a clinical review. *Curr Drug Targets* 2010;11: 234-41.
- [105] Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:613-6.
- [106] Colombel JF. Efficacy and safety of adalimumab for the treatment of Crohn's disease in adults. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2008;2:163-76.
- [107] Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, Honiball PJ, Rutgeerts P, Mason D *et al.*; PRECISE 1 Study Investigators. Certolizumab pegol for the treatment of Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357(3):228-38.
- [108] Oussalah A, Bigard MA, Peyrin-Biroulet L. Certolizumab use in pregnancy. *Gut* 2009; 58:608.