



**HAL**  
open science

**Pronostic obstétrical et foetal des patientes atteintes de  
maladie de Crohn traitées par anti-TNF $\alpha$  pendant la  
grossesse. À propos d'une série rétrospective de 23 cas à  
l'hôpital Beaujon**

Vanessa Pinho

► **To cite this version:**

Vanessa Pinho. Pronostic obstétrical et foetal des patientes atteintes de maladie de Crohn traitées par anti-TNF $\alpha$  pendant la grossesse. À propos d'une série rétrospective de 23 cas à l'hôpital Beaujon. Gynécologie et obstétrique. 2013. dumas-00875792

**HAL Id: dumas-00875792**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00875792>**

Submitted on 22 Oct 2013

**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.

**AVERTISSEMENT**

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10



**UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES**

Faculté de Médecine de Paris Descartes

ECOLE DE SAGES-FEMMES BAUDELOCQUE

**Mémoire** pour obtenir le  
**Diplôme d'Etat de Sage-Femme**

Présenté et soutenu publiquement

**le 3 Avril 2013**

par

**Vanessa PINHO**

Née le 6 Mars 1989

**Pronostic Obstétrical et Fœtal des patientes  
atteintes de Maladie de Crohn traitées par  
anti-TNF $\alpha$  pendant la grossesse.**

A propos d'une série rétrospective de 23 cas à l'hôpital Beaujon

**DIRECTEUR DU MEMOIRE :**

**Mr le Dr ATTAR Alain**

Gastro-entérologue, Hôpital Beaujon

**JURY :**

**Mr CABROL Dominique**

**Mme BAUNOT Nathalie**

**Mme DELESPINE Mathilde**

**Mme CHANTRY Anne**

**Mme LEMETAYER-DARTOIS Marie-Françoise**

Directeur technique de l'école de Sages-Femmes de Baudelocque

Sage-femme, Responsable du réseau Paris-Nord

Sage-femme

Représentante de la directrice de l'Ecole de Sages-Femmes Baudelocque

Sage-femme guide, Ecole de Sages-Femmes de Baudelocque

N° 2013PA05MA21

# Remerciements

Au Docteur Alain ATTAR pour avoir accepté de diriger ce mémoire, sa disponibilité et son aide tout au long de l'élaboration de celui-ci.

A Madame LEMETAYER-DARTOIS pour avoir encadré ce mémoire avec compétence.

A Madame BAVOUX pour ses conseils pharmacologiques, le partage de ses connaissances, et ses encouragements.

A Madame Anne CHANTRY Sage-Femme enseignante pour son regard attentif et ses précieux conseils méthodologiques.

A Madame POMES et Madame SOULAS secrétaires respectives du Docteur ATTAR et du Professeur LUTON pour leur aide qui a grandement facilité l'élaboration de ce travail de recherche.

A Messieurs les professeurs Yoram BOUHNİK et Dominique LUTON pour avoir accepté que cette étude soit réalisée au sein de leurs services respectifs.

Enfin, je remercie mes parents et Mickaël pour leur amour, leur soutien et leur patience tout au long de ce travail, mais aussi de mes études.

Liste des tableaux.....	VI
Liste des Figures.....	VII
Liste des Annexes.....	VIII
Lexique.....	IX
Introduction.....	1
Première Partie.....	2
1. La Maladie de Crohn.....	2
1.1. Epidémiologie :.....	2
1.2. Définition.....	3
1.3. Étiologies.....	5
1.3.1. Les facteurs environnementaux.....	6
1.3.2. Génétique.....	7
1.4. Symptômes, manifestations.....	10
1.4.1. Manifestations digestives.....	10
1.4.2. Manifestations systémiques.....	11
1.4.3. Les lésions anopérinéales (LAP).....	11
1.4.4. Manifestations extra-digestives.....	12
1.4.5. Les manifestations biologiques.....	13
1.4.6. Le risque de cancer digestif.....	13
1.5. Traitements.....	14
1.5.1. Les Salicylés et la sulfosalazine.....	14
1.5.2. Les corticoïdes.....	15
1.5.3. Les Immunosuppresseurs.....	16
1.5.4. Les biothérapies : les anti-TNF- $\alpha$ .....	19
1.6. Education thérapeutique à la santé.....	22
2. La grossesse et la maladie.....	23
2.1. Fertilité, contraception et MC.....	23
2.1.1. Fertilité.....	23
2.1.2. Contraception.....	24
2.1.3. Frottis et dysplasie du col.....	24
2.2. Le retentissement de la grossesse sur la maladie.....	25
2.3. Le retentissement de la maladie sur la grossesse.....	26
2.3.1. Le risque de fausse couche spontanée.....	26
2.3.2. Le risque de prématurité, de RCIU et d'hypotrophie.....	26
2.3.3. Le risque de malformations.....	27
2.3.4. Le risque de thrombose veineuse profonde.....	27
2.3.5. Le choix de la voie d'accouchement.....	27
3. Les anti-TNF- $\alpha$ : les données gynécologiques, obstétricales et néonatales à ce jour.....	28
3.1. Gynécologie et anti-TNF alpha.....	28
3.1.1. Risque de réactivation herpétique.....	28
3.1.2. Augmentation du risque de dysplasie du col.....	28

3.1.3.	Utilisation pour le traitement des FCS à répétition et échecs répétées de FIV ..	29
3.2.	Grossesse et anti-TNF alpha.....	29
3.2.1.	Passage placentaire et conséquences fœtales et néonatales .....	29
3.2.2.	Les complications de la grossesse .....	31
3.2.3.	Allaitement et anti-TNF $\alpha$ .....	31
Deuxième partie : Protocole de recherche et résultats .....		32
1.	Problématique.....	32
2.	Hypothèses .....	32
3.	Objectifs .....	33
4.	Méthodologie et type d'étude.....	33
5.	Résultats .....	33
5.1.	Caractéristiques générales de la population.....	33
5.1.1.	Antécédents gynécologiques .....	35
5.1.2.	Antécédents obstétricaux des patientes .....	35
5.2.	Caractéristiques de la MC.....	36
5.2.1.	Situation de la MC au moment de la grossesse .....	36
5.2.2.	Manifestations extra-digestives.....	37
5.2.3.	Traitements médicaux et chirurgicaux antérieurs à la grossesse.....	37
5.3.	Les traitements au cours de la grossesse .....	39
5.3.1.	Traitement associés aux anti-TNF- $\alpha$ en dehors des poussées .....	39
5.3.2.	Le traitement Anti-TNF- $\alpha$ .....	39
5.3.3.	Date d'arrêt des anti-TNF $\alpha$ et traitements en place au moment de l'accouchement.....	40
5.4.	Activité de la maladie pendant la grossesse et en post-partum immédiat .....	42
5.5.	Résultats gynécologiques et obstétricaux .....	45
5.5.1.	Complications obstétricales au cours de l'étude .....	45
5.5.2.	Issue de grossesse, voie d'accouchement.....	47
5.6.	Etat néonatal .....	48
Troisième partie : Discussion .....		50
1.	Limites et forces de l'étude .....	51
2.	Les hypothèses .....	51
2.1.	Hypothèse 1 .....	51
2.2.	Hypothèse 2 .....	53
2.3.	Hypothèse 3 : .....	56
3.	La place de la sage-femme .....	58
Conclusion.....		61
Bibliographie .....		64
ANNEXES .....		70

# Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de Vienne et de Montréal .....	4
Tableau 2 : Interprétation du Score CDAI .....	5
Tableau 3 : Caractéristiques générales des 18 femmes atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$ .....	34
Tableau 4 : Caractéristiques de la maladie chez 18 femmes atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$ à la première consultation obstétricale lors de chaque grossesse .....	38
Tableau 5 : Modalité de mise en place et caractéristiques du traitement anti-TNF- $\alpha$ au cours des 23 grossesses étudiées chez 18 patientes atteintes de MC .....	41
Tableau 6 : Activité de la maladie durant la grossesse et le post-partum immédiat, ainsi que les traitements introduits en plus des anti-TNF- $\alpha$ lors des poussées concernant les 18 grossesses évolutives .....	43
Tableau 7 : Activité de la maladie au moment de la grossesse en fonction du traitement anti-TNF- $\alpha$ utilisé et de l'activité de la maladie durant les 3 mois avant la grossesse.....	44
Tableau 8 : Complications obstétricales survenues au cours des 23 grossesses étudiées sous anti-TNF- $\alpha$ .....	46
Tableau 9 : Caractéristiques et devenir néonatal des 18 nouveau-nés de mères atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$ au cours de la grossesse .....	49
Tableau 10 : Tableau récapitulatif des différences entre MC et RCH .....	72
Tableau 11 : Eléments du mode de vie moderne susceptibles d'agir sur la flore microbienne muqueuse intestinale .....	77
Tableau 12: Tableau regroupant les différents gènes identifiés comme impliqués dans les MICI.....	78
Tableau 13: Perianal Crohn's Disease Activity Index (PCDAI).....	82
Tableau 14: Tableau regroupant les paramètres nécessaires au calcul du score d'Allan.....	84
Tableau 15: Noms et Formes commerciales des salicylés .....	86
Tableau 16: Sécurité des traitements des MICI pendant la grossesse.....	89
Tableau 17: Sécurité des traitements des MICI pendant l'allaitement.....	89
Tableau 18: Tableau regroupant les vaccins vivants viraux et bactériens existants.....	93

# Liste des Figures

Figure 1: Les différentes étiologies de la MC .....	6
Figure 2: Caryotype humain avec mise en évidence des loci potentiellement impliqués dans les MICI .....	8
Figure 3: Structure de la protéine NOD 2, et du gène CARD 15 avec localisation des trois mutations .....	8
Figure 4: Parité des patientes atteintes de MC au début des 23 grossesses sous anti-TNF- $\alpha$ de l'étude.....	35
Figure 5: Gestité des 18 patientes de l'étude au début des 23 grossesses sous anti-TNF- $\alpha$ .....	35
Figure 6: Répartition topographique de la maladie chez les 18 patientes de l'étude.....	36
Figure 7: Répartition phénotypique de la maladie chez les 18 patientes de l'étude.....	37
Figure 8: Posologie de l'infliximab au cours des 11 grossesses traitées de l'étude .....	39
Figure 9 : Posologie de l'adalimumab au cours des 12 grossesses traitées de l'étude .....	39
Figure 10: Mode d'accouchement des 18 grossesses évolutives des patientes atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$ pendant la grossesse .....	47
Figure 11: Carte mondiale de l'incidence des MICI dans les pays du monde.....	71
Figure 12: Image endoscopique d'une ulcération aphtoïde de la MC .....	73
Figure 13: Image endoscopique d'une ulcération superficielle de la MC .....	73
Figure 14: Image endoscopique d'un aspect pavimenteux de la muqueuse lors de la MC.....	73
Figure 15: Image endoscopique d'une sténose bénigne colique.....	74
Figure 16: Photographie périnéale d'une fissuration et d'une ulcération chez un patient atteint d'une MC .....	79
Figure 17: Photographie périnéale d'une pseudomarisque oedémateuse chez un patient atteint de MC .....	79
Figure 18: Photographie périnéale d'une fistule complexe chez un patient atteint de MC.....	79
Figure 19: Photographie d'une lésion de pyoderma gangrenosum.....	80
Figure 20: Photographie d'une uvéite chez un patient atteint de MC.....	80
Figure 21: Structure des différents anti-TNF- $\alpha$ .....	87
Figure 22: Schéma de prise en charge des lésions anopérinéales dans la MC.....	88
Figure 23: Protocole en cas d'oubli d'une contraception orale .....	90
Figure 24: Algorithme de la prise en charge d'une patiente atteinte de MC qui souhaite concevoir.....	91
Figure 25: Transport placentaire des Immunoglobulines G.....	92
Figure 26: Représentation du passage placentaire des anti-TNF- $\alpha$ au cours de la grossesse.....	92



## Liste des Annexes

ANNEXE I : Carte mondiale de l'incidence des MICI dans le monde.....	71
ANNEXE II : Tableau regroupant les différences entre MC et RCH.....	72
ANNEXE III : Images endoscopiques des lésions que l'on peut retrouver chez les patients atteints de MC .....	73
ANNEXE IV : Indice CDAI de Best .....	75
ANNEXE V : Tableau regroupant les paramètres cliniques nécessaires au calcul du score d'HARVEY-BRADSHAW .....	76
ANNEXE VI : Tableau regroupant les éléments du mode de vie agissant sur la flore intestinale.....	77
ANNEXE VII :Tableau regroupant les différents gènes retrouvés comme impliqués dans les MICI .....	78
ANNEXE VIII :Photographies de lésions anales retrouvées dans la MC.....	79
ANNEXE IX :Photographies de lésions extra-digestives retrouvées chez les patients atteints de MICI.....	80
ANNEXE X : Score de PDAI .....	81
ANNEXE XI : Score de PCDAI.....	82
ANNEXE XII Paramètres cliniques nécessaire au calcul du score d'Allan... ..	84
ANNEXE XIII :Classification de CARDIFF.....	85
ANNEXE XIV : Tableau regroupant les noms et formes commerciales des salicylés.....	86
ANNEXE XV : Structures des anti-TNF- $\alpha$ .....	87
ANNEXE XVI :Arbre décisionnel de la prise en charge des LAP au cours de la MC.....	88
ANNEXE XVII : Sécurité des traitements pendant la grossesse et l'allaitement.....	89
ANNEXE XVIII : Conduite à tenir en cas d'oubli des contraceptifs oraux .....	90
ANNEXE XIX : Schéma de prise en charge des patientes souhaitant débuter une grossesse.....	91
ANNEXE XX : Schéma représentant le transport placentaire des immunoglobulines G.....	92
ANNEXE XXI : Schéma représentant le passage placentaire des anti-TNF- $\alpha$ au cours de la grossesse.....	92
ANNEXE XXII : Tableau regroupant les vaccins vivants viraux et bactériens.....	93

# Lexique

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

CO: Contraception orale

CRAT: Centre de Référence des Agents Tératogènes

CRP: Protéine C Réactive

ECCO: European Crohn's and Colitis Organisation

FCS : Fausse couche spontanée

GETAID: Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du tube Digestif

HB: Score de Harvey Bradshaw

HPV: Human papillomavirus

IgG: Immunoglobulines

IMC : Indice de Masse Corporelle

LAP: Lésions anopérinéales

Max : Maximum

MAP : Menace d'accouchement prématurée

MC: Maladie de Crohn

MICI: Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

Min: Minimum

MTX: Methotrexate®

NOD 2: Nucléotides-binding Oligomerisation Domain 2

PCDAI: perianal crohn's disease activity index

PDAI: perineal activity disease index

PR: Polyarthrite Rhumatoïde

RCH : Rectocolite hémorragique

RDM : Rupture des Membranes

RPM : Rupture prématurée des membranes

SA : Semaines d'Aménorrhées

SHAG : Stéatose Hépatique Aigüe Gravidaïque

SPA : Spondylarthrite Rhumatoïde ankylosante



# Introduction

En 1932, Burril Bernard Crohn publiait l'article « Regional ileitis » dans le *Journal of the American Medical Association* dans lequel il décrivait le premier patient porteur de Maladie de Crohn aux Etats-Unis.(1) Cette maladie récente peu connue du grand public et de certains professionnels de santé fait partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin aussi appelées MICI.

Touchant majoritairement des sujets jeunes et des femmes, son incidence en 2005 de 6,4/100000 habitants a progressivement augmenté ces cinquante dernières années.

A ce jour, plusieurs facteurs sont invoqués pour expliquer son origine, tels que l'environnement, la génétique et l'immunité, mais sa physiopathologie reste mal connue. De récentes découvertes ont permis l'introduction de biothérapies déjà utilisées dans d'autres maladies inflammatoires (telle que la polyarthrite rhumatoïde). Ces biothérapies appelées anti-TNF $\alpha$  jouent un rôle important dans le traitement des patients en montrant de bons résultats. L'arrêt soudain du traitement entraînant majoritairement une rechute dans les semaines suivantes, pose alors la question de l'intérêt et de l'effet de la poursuite du traitement en cas de désir de grossesse chez les femmes jeunes, ainsi que de leurs prises en charges. L'utilisation de ces molécules étant récente, peu d'études portent sur le sujet, avec un nombre faible de cas. Il nous a paru légitime de nous demander quel était le pronostic fœtal et obstétrical des patientes atteintes de maladie de Crohn traitées par anti-TNF- $\alpha$  pendant la grossesse. Pour cela une étude descriptive d'une série de cas a été réalisée au sein du service de gastroentérologie et de la maternité de l'hôpital Beaujon. Les objectifs de l'étude sont de présenter et d'étudier le devenir de 23 grossesses chez des femmes exposées aux anti-TNF $\alpha$  au moment de la conception ou durant toute la grossesse ; afin de déterminer l'effet du traitement sur la maladie, et d'établir le pronostic fœtal et obstétrical de la prise d'anti-TNF alpha. Nous compléterons ainsi les données déjà existantes sur le sujet, et comparerons les résultats obtenus à ceux d'études semblables, et lorsque les patientes ne sont pas traitées par anti-TNF $\alpha$ . Dans un premier temps, nous avons choisi de rappeler les caractéristiques de la maladie de Crohn dans la population générale, avant d'aborder les particularités de la grossesse chez les femmes atteintes, puis les données récentes concernant les biothérapies anti-TNF- $\alpha$ . Nous présenterons ensuite les résultats de l'étude qui précéderont la discussion.

# Première Partie

## 1. La Maladie de Crohn

### 1.1. Epidémiologie :

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) font partie des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). La MC a été identifiée dans les années 1930, quelques années après la RCH. Ces pathologies ont d'abord été diagnostiquées dans les pays d'Europe, et d'Amérique du Nord, et se distribuent selon un gradient décroissant nord-sud. Leurs incidences ont évolué depuis une quarantaine d'années au fil de l'industrialisation et de l'occidentalisation des pays, ce qui est en faveur de causes d'étiologies et de facteurs de risques communs. En effet, les pays qui possèdent une incidence élevée de RCH ont aussi une incidence élevée de MC ce qui renforce cette hypothèse. (2,3)(cf. Carte mondiale présentant la répartition des MICI dans le monde en ANNEXE I page 72) L'évolution de ces pathologies est très bien illustrée par l'étude de la population américaine du comté de l'OLMSTED COUNTRY. Dans ce registre, la prévalence de la MC est passée de 91 à 144/100 000 entre 1983 et 1991, puis à 174/100 000 en 2001. Tandis que celle de la RCH a augmenté de 117 à 268/100 000 entre 1965 et 1991 avant de diminuer à 214/100 000. La même évolution a pu être observée en Europe. (3,4)

En France, d'après le groupe d'étude de l'épidémiologie des Maladies Digestives (registre EPIMAD des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin du nord-ouest de la France), l'incidence de la MC était de 5,3/100 000 entre 1988 à 1990, a augmenté à 7,0/100 000 entre 1997-1999, puis s'est stabilisée à 6,4/100 000 en 2004-2005. (3,4) Aujourd'hui sa prévalence est de 100 à 110/100 000 habitants en France. (5) Ce groupe étudie actuellement l'incidence et la prévalence récente des MICI dans cette population qui représente 10% de la population française. En pédiatrie, depuis une décennie, la MC est la MICI la plus fréquente chez les sujets de moins de 18 ans dans les pays développés. En France l'incidence pédiatrique de la MC a augmenté de 48% entre 1988-1990 et 2003-2005 atteignant 5,2/100 000. (4)

La MC est plus fréquente chez les femmes avec un sex-ratio de 1,3. (6)

Actuellement, il n'existe pas de données concernant le pourcentage de femmes atteintes de la maladie en âge de procréer ni le nombre de femmes enceintes atteintes de MC chaque année.

## 1.2. Définition

La MC est à différencier de sa « cousine » la Rectocolite Hémorragique (RCH), qui a une localisation limitée au côlon.(7) Tandis la MC peut atteindre n'importe quel segment du tube digestif, de la bouche à l'anus, trois zones sont particulièrement atteintes : l'iléon (forme iléales), le côlon (forme caecale), et l'anus. Le côlon est atteint dans près de 60% des cas, avec environ 30% d'atteinte iléo-colique, 30% d'atteinte colique seule et les 30% restant représentent les formes n'intéressant que l'intestin grêle. L'atteinte anopérinéale est décrite dans près de 20% des cas quelque soit le segment de tube digestif atteint malade, mais avec un tropisme plus important quand il s'agit d'atteinte rectocolique.

La physiopathologie de la MC correspond à une inflammation chronique évoluant par poussées dans le temps et atteignant l'ensemble de la paroi intestinale à l'inverse de ce qui est observé dans la RCH.

Les lésions sont aussi différentes, puisque la MC peut atteindre toute la paroi du tube digestif alors que la RCH est souvent limitée à la muqueuse et sous-muqueuse. Enfin, la MC est une maladie du sujet jeune, elle peut démarrer chez l'enfant ; son pic d'occurrence se situe entre 20 et 30 ans, alors que la RCH est diagnostiquée le plus souvent entre 30 et 50 ans. (2)

(Cf. Tableau récapitulatif des différences entre MC et RCH en ANNEXE II page 73)

C'est une coloscopie qui permet de faire le diagnostic, de mesurer l'étendue de l'atteinte, et qui peut permettre de réaliser des biopsies si besoins. Le risque majeur de cet examen étant la perforation intestinale.(2)

The International Working Party<sup>1</sup> a créé à Vienne en 1991, la classification de Vienne pour permettre aux cliniciens de typer la maladie. Cette classification se base sur la distribution anatomique, l'âge de diagnostic et le phénotype de la maladie. Celle-ci a été révisée par le congrès de gastroentérologie en 1998, et remplacée par la classification de Montréal. Les trois paramètres principaux n'ont pas été changés, mais des ajouts ont été réalisés pour permettre une typologie plus précise de la maladie et plus adaptée à la pratique clinique.(8)

Cette classification permet de classer les différents degrés de sévérité de la maladie.(8)

---

<sup>1</sup> Il s'agit d'un groupe de travail, qui rassemble des experts internationales des MICI

	VIENNE	MONTREAL
Age du diagnostic	A1 Avant 40 ans A2 Après 40 ans	A1 Avant 16 ans A2 Entre 17 et 40 ans A3 Autour de 40 ans
Topographie	L1 Iléal L2 Colique L3 Iléocolique L4 Tractus gastro-intestinal supérieur	L1 Iléal L2 Colique L3 Iléocolique L4 Tractus gastro-intestinal supérieur isolé*
Phénotype	B1 Non sténosante, non perforante B2 Sténosant B3 Perforante	B1 Non sténosant, non perforant B2 Sténosant B3 Perforante P= atteinte anopérinéale **

\*L4 peut être ajouté à L1-L3 et n'est pas exclusif

\*\* P peut être ajouté à B1-B3 quand une atteinte anopérinéale est présente. (8)

### **Tableau 1 Classifications de Vienne et de Montréal**

Par exemple, une patiente de 36 ans atteinte d'une MC de localisation Iléocolique sténosante verra sa maladie définie comme « A2 L3 B2 » selon la classification de Montréal.

La forme inflammatoire correspond à une inflammation chronique discontinue de la muqueuse digestive pouvant être localisée sur n'importe quel segment du tube digestif.

La forme sténosante correspond à un épaississement de la paroi intestinale entraînant un rétrécissement de la lumière digestive. Elle se manifeste par un syndrome de König, défini par une « douleur postprandiale associée à une sensation de blocage des gaz, le tout cédant dans une débâcle gazeuse ou fécale ». En s'aggravant ce syndrome peut aboutir à une obstruction intestinale.(9) Il n'existe pas de lien entre la sévérité de la sténose et son expression clinique.(9)

Dans la forme fistulisante, les abcès sont présents chez 10 à 30% des patients. (9) Ils font suite à l'inflammation transmurale de la paroi digestive entraînant une altération de la muqueuse, voir de la sous-muqueuse et de la musculuse. Ceci pouvant aboutir à une perforation intestinale, à l'origine d'un abcès qui peut être localisé au niveau intestinal, colique mais aussi extra-digestif. (6)

Des indices d'activités ont été construits et permettent d'évaluer le degré d'activité de la maladie en la classant comme inactive (rémission clinique), en poussée légère à modérée, sévère ou très sévère.

- le score CDAI (Crohn's Disease Activity Index) ou de Best, est considéré comme le gold standard pour toutes les études cliniques. (5) Ce score est calculé à partir de plusieurs signes cliniques et d'un signe biologique qui est l'hématocrite. (cf. Tableau regroupant les paramètres nécessaires au calcul du CDAI en Annexe IV page 76)(5)

Il s'interprète de la manière suivante.

Score CDAI	Activité de la Maladie
CDAI < 150	Rémission clinique
150 < CDAI < 300	Poussée modérée
300 < CDAI < 450	Poussée sévère
CDAI > 450	Poussée très sévère

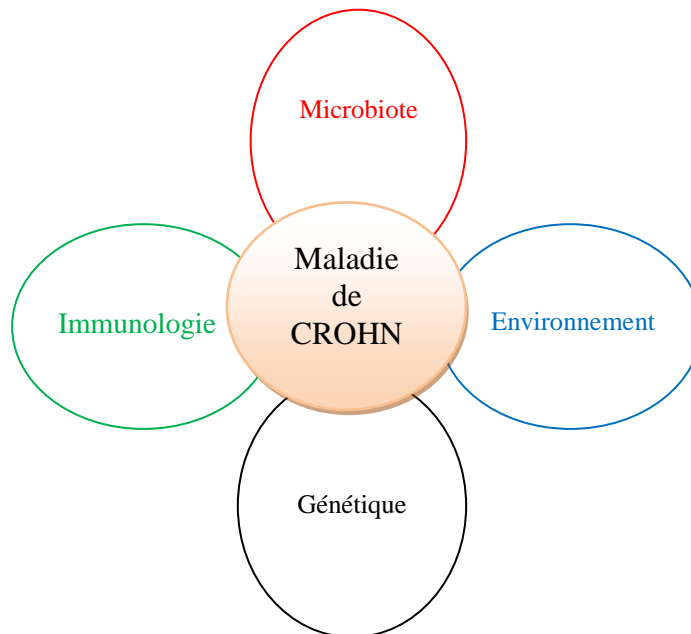
**Tableau 2 Interprétation du score CDAI (Crohn's Disease Activity Index)(10)**

- le score d'HARVEY-BRADSHAW créé en 1980 est une version simplifiée du CDAI. Il ne se calcule qu'à partir de paramètres cliniques, et a l'avantage de pouvoir être calculé sur une seule journée. (cf. Les paramètres cliniques du score en Annexe V page 77)  
Si le score est  $\leq 4$ , la MC est inactive, entre 4 et 12, elle est active, et s'il est  $\geq 12$ , la MC est dite active sévère. (5)

### 1.3. Étiologies

L'origine de la MC est multifactorielle avec 3 principaux facteurs : la susceptibilité génétique, les facteurs environnementaux et le microbiote intestinal conduisant à une réponse immunitaire anormale tant quantitativement que qualitativement. Ceci conduit à l'apparition d'une inflammation microscopique, puis aux lésions visibles en endoscopie et en imagerie. Les facteurs environnementaux aggravent ou déclenchent la réponse immunitaire anormale de la muqueuse intestinale envers sa microflore. (4)





**Figure 1 Les différentes étiologies possible de la MC**

### 1.3.1. Les facteurs environnementaux

Seuls deux facteurs de risques environnementaux ont été identifiés avec un haut niveau de preuve : le tabac et l'appendicectomie.

En effet, la MC est deux fois plus fréquente chez les fumeurs, 50 à 60% des patients fument au moment du diagnostic. Elle est aussi plus sévère chez les fumeurs, les poussées et les complications plus fréquentes, et le recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs plus important. Cependant, le tabac ne semble pas responsable à lui seul de l'augmentation universelle de la maladie. En effet, dans les pays à gros pourcentage de fumeurs comme l'Asie et l'Afrique, l'incidence de la maladie est peu élevée ; alors que dans les pays à faible pourcentage de fumeurs comme le Canada et la Suède, l'incidence de la maladie est élevée.(4,11) A ce jour le rôle du tabac dans la physiopathologie de la maladie n'est pas bien connu.

L'appendicectomie semble augmenter le risque de MC, à l'inverse elle diminuerait de 70% le risque de RCH.(4)

Une étude cas-témoins (réalisée par RUSSEL et *al* à l'aide de questionnaires en 1998) portant sur 290 personnes atteintes de MC et 398 personnes atteintes de RCH, contre 616 témoins, a montré que l'évolution de notre alimentation aurait une influence sur la composition et l'activité de la flore intestinale. En effet, la consommation de coca-cola™ [OR: 2.2 (95% CI 1.5-3.1)], de chewing-gum [OR: 1.5 (95% CI: 1.1-2.1)], de chocolat [OR: 2.5 (95% CI: 1.8-3.5)], et de graisses mono- et polyinsaturées auraient une influence, tandis que la consommation de fruits et végétaux [OR: 0.5 (95% CI 0.4-0.8)] aurait un effet protecteur.(3,4,12)

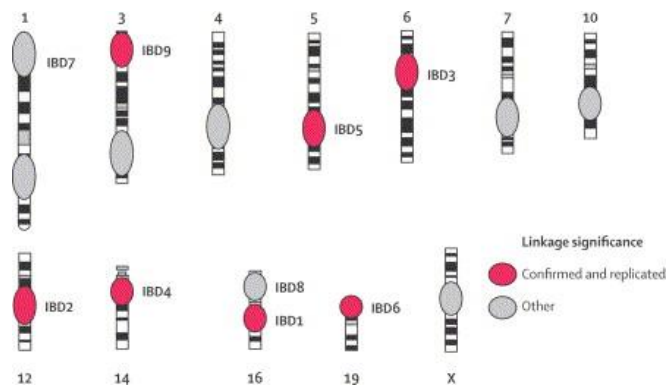
Le « stress » est souvent jugé responsable par les patients de la survenue, ou de l'évolution de la maladie, entretenant l'idée qu'il en est la cause. Une analyse univariée récente a montré que les événements de vie stressants étaient plus fréquents les six derniers mois précédant le diagnostic de la maladie. A l'inverse, en analyse multivariée l'augmentation de ces événements n'était plus un facteur de risque, car ils étaient influencés par l'anxiété et la dépression causées par la maladie.(13)

« L'hypothèse de l'hygiène » suggère qu' « un niveau d'hygiène élevé dans l'enfance pourrait être associé à un risque supérieur de MICI. A l'inverse, les enfants vivants dans un milieu défavorisé au contact d'infections bactériennes et/ou parasitaires seraient protégés du fait d'une meilleure éducation de leur système immunitaire ».(4) (cf. Tableau regroupant les éléments du mode de vie agissant sur la flore microbienne intestinale en ANNEXE VI page 78) Cette théorie est notamment envisagée dans d'autres maladies auto- ou dysimmunitaires comme le diabète de type I et l'asthme mais non confirmée à ce jour.(4,14) De nombreux mécanismes ont été invoqués comme un mimétisme moléculaire ou une augmentation de l'immunité et des autoantigènes dans l'organe concerné. La principale raison invoquée étant que dans les pays industrialisés, il existe une réduction du taux d'infections depuis les trois dernières décennies.(14) De plus, les patients atteints de MICI semblent avoir subi une exposition plus importante aux infections et aux antibiotiques dans l'enfance.(4)

### 1.3.2. Génétique

Il a été mis en évidence neuf loci impliqués dans les MICI, nommés IBD et numérotés de 1 à 9. Le locus IBD 1 situé sur le chromosome 16 semble spécifique à la MC, alors que IBD2 lui

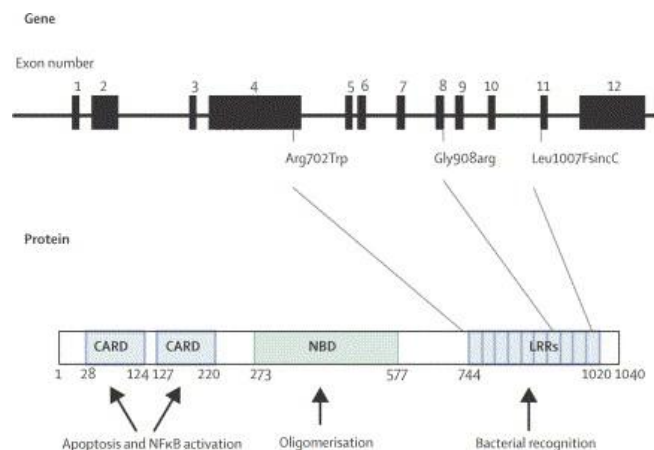
serait spécifique à la RCH. Les autres loci confèreraient de la susceptibilité dans toutes les MICI.(15)



**Figure 2 Caryotype humain avec mise en évidence des loci potentiellement impliqués dans les MICI (15)** (cf. Tableau de tous les gènes identifiés comme impliqués dans les MICI en ANNEXE VII page 79)

De nombreux gènes ont été identifiés mais un seul a vraiment été reconnu comme spécifique à la maladie, le gène CARD 15 situé sur le chromosome 16 au niveau du locus IBD1, et codant pour la protéine NOD2 (nucléotides binding oligomerisation domain).(2,16) En 2001, des publications ont décrit CARD15 comme gène de susceptibilité, il représenterait une prédisposition génétique de 20% dans la maladie.(4) Trois mutations (R702W, G908R, et LEU1007fsinsC) ont été reconnues comme impliquées dans la maladie et seraient situées sur le domaine riche en leucine du chromosome. (2)

Toutefois, des études épidémiologiques ont montré une importante variabilité ethnique en Asie et dans les populations afro-américaines la prévalence de ces trois mutations est faible, il ne semble donc pas jouer un rôle dans la MC comme c'est le cas dans la population européenne. (2)



**Figure 3 Structure de la protéine NOD2 et du gène CARD15 avec localisation des trois mutations. (15)**

CARD 15 est exprimé par les monocytes, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules épithéliales intestinales, en particulier les cellules de Paneth, qui sont en très grande concentration dans l'iléum, et CARD15 a été associé aux formes iléales de la maladie.(15)Les protéines NOD2 seraient exprimées dans le cytosol de cellules exposées à des microorganismes (contenant des peptidoglycanes), et pour se fixer à NOD2, le muramyl dipeptide(motifs structuraux des peptidoglycanes présents sur les parois des bactéries Gram positive et négative) doit pénétrer dans le cytoplasme des cellules hôtes par l'intermédiaire d'un transporteur (hPep11).(2)

Les rôles des cellules de Paneth sont la défense antimicrobienne, et la composition de la flore commensale. (17)Lors de la reconnaissance du motif, ces cellules sécrètent de nombreuses protéines antibactériennes, notamment les défensines qui ont pour rôle de tuer rapidement des microorganismes non spécifiques pour empêcher la cellule hôte d'être envahie par les bactéries.(15) Il y a deux familles de défensines, les  $\alpha$ -défensines, présentent dans l'intestin grêle, et les  $\beta$ -défensines, qui seraient présentent dans tout l'appareil digestif. (16)

Une étude retrouve une fréquence plus importante de mutations de NOD 2 dans les formes iléales de la maladie, que dans les formes coliques (26,9% Vs 12,7%,  $p=0,0004$ ). (18)WEHKAMP et ses collègues montrent que les patients avec une forme iléale de la maladie ont un déficit en  $\alpha$ -défensines, plus prononcé lorsqu'ils sont porteurs de mutations de CARD15. Cette étude propose que les cellules de Paneth soient un lien entre les lésions iléales de la maladie et le gène CARD15.(17)En effet, les mutations de NOD2 dans les cellules de Paneth, les empêchent de reconnaître les bactéries qui les envahissent, et ne sécrètent pas de défensines pour se « défendre ». Le déficit en défensines n'est pas dû à l'inflammation de la muqueuse,mais il rend la muqueuse inapte à exercer une action bactéricide sur différentes souches bactériennes telles que l'Escherichia Coli, le Staphylocoque doré, et les bactéries anaérobies.(17)

Le rôle de CARD15 n'est pas totalement connu, mais il semble faire partie d'un mécanisme protecteur contre les bactéries invasives.(15)Ainsi les mutations de CARD15 diminuent la protection iléale contre les bactéries, en diminuant la production de défensines, rendant ainsi l'iléon inoffensif et créant une inflammation excessive.Des études sont toujours en cours pour déterminer le rôle précis de CARD15 dans les défenses immunitaires.(2)Les mutations du

gène CARD 15 ont été décrites dans d'autres pathologies telles que : le syndrome de Blau, la sarcoïdose, et les complications lors de transplantation allogénique de moelle.(2)

La susceptibilité génétique ne peut à elle seule être responsable de la maladie, car le taux de concordance entre deux jumeaux monozygotes n'est pas de 100%, comme ce serait le cas pour une maladie génétique innée.(4) En effet, deux études ont testé le taux de concordance entre des jumeaux monozygotes et dizygotes atteints de MC. Elles retrouvent toutes les deux, une probabilité d'avoir une mutation chez les deux jumeaux d'environ 63% chez les jumeaux monozygotes, et de 4% chez les dizygotes.(19,20) La génétique a donc une part importante, mais ne semble pas être le seul facteur impliqué dans le développement de la maladie.(4,21)

Le risque pour un apparenté au premier degré d'être lui-même atteint de MC est de 1 à 3%. « Ce risque décroît rapidement pour les apparentés au second degré ».(4) Il existe souvent des similitudes phénotypiques entre apparentés au niveau de la localisation, du phénotype ou des complications.(4) Les formes familiales ne sont pas plus sévères que les formes sporadiques, mais il a été démontré un âge de début plus grand et une atteinte plus fréquente du grêle.Ce qui suppose soit une prédisposition génétique, soit le partage d'un facteur environnemental commun.(4)

Même si les mécanismes exacts de la maladie sont mal connus, la découverte de CARD15 et de NOD 2 joue un rôle important, et recentre la physiopathologie sur l'immunité innée. Il reste cependant difficile de déterminer si les différences observées entre les patients sont liées à des facteurs environnementaux, et si la composition de la flore commensale précède ou succède l'inflammation.(4)

## **1.4. Symptômes, manifestations**

### **1.4.1. Manifestations digestives**

La nature et le siège des lésions au niveau du tube digestif vont déterminer les manifestations cliniques de la maladie qui peuvent être générales ou extra-digestives.(3)

Les symptômes se manifestent lors des poussées par des douleurs abdominales souvent localisées en fosse iliaque droite avec masse palpable à l'examen, de la diarrhée chronique d'allure hydro-électrolytique avec lésions anopérinéales dans 20-30% des cas.(3)

#### 1.4.2. Manifestations systémiques

Des manifestations générales peuvent survenir comme l'amaigrissement, la fièvre, et l'asthénie. L'amaigrissement est fréquent car le patient réduit sa consommation alimentaire, et la diarrhée est une diarrhée invasive, avec perte calorique fécale. L'inflammation de la muqueuse digestive diminue la surface d'absorption responsable d'une malabsorption qui augmente les pertes digestives.(5) La fièvre restemodérée en l'absence d'infection, et l'asthénie prédomine le soir et fait surtout suite aux efforts de la journée.(3) Une étude a montré une association entre la fatigue, la qualité du sommeil et l'activité de la maladie. Plus la maladie est active, plus le sommeil est de mauvaise qualité et la fatigue présente, sans lien avec le nombre d'heures de sommeil, l'hémoglobine ou le taux de CRP.(22)

#### 1.4.3. Les lésions anopérinéales (LAP)

La fréquence de ces lésions varie de 5 à 30%, voire de 80% dans les centres référents prenant en charge des formes compliquées de la maladie.(23,24) Un malade sur deux présentera des LAP au cours de l'histoire de sa maladie, qui sont un marqueur de risques de complications.

Il existe 3 types de lésions : les fistules, les ulcérations et les sténoses. Celles-ci ne sont pas exclusives et peuvent s'associer. Il existe une classification des LAP qui se divise en trois sous-groupes :

- Les lésions dites primaires (type I), sont des fissurations, des ulcères et des pseudomarisques inflammatoires. Ce sont des lésions inflammatoires qui reflètent l'activité de la maladie.
- Les lésions dites secondaires (type II), sont des fistules et des abcès. Ce sont des complications des lésions primaires qui évoluent de façon indépendante.
- Et enfin, les lésions mécaniques (type III), correspondent à des sténoses, lésions cicatricielles qui interviennent en dehors des poussées.(23)(cf Images de ces lésions en annexes VIII page 80)

Ces lésions peuvent être multiples et récidivantes, et parfois douloureuses en cas d'abcédation.

D'autres lésions moins invalidantes peuvent être retrouvées comme des dermatites anales aspécifiques secondaires aux diarrhées ou à la macération provoquée par les écoulements anaux, et des hémorroïdes.(23)

Un examen proctologique systématique est donc nécessaire chez les patients atteints de MC.

Deux examens complémentaires permettent d'explorer les LAP :

- L'endosonographie anale, examen peu coûteux, peu invasif et facile à réaliser au cours d'une consultation. (Il possède une sensibilité de l'ordre de 90%.)
- L'IRM anopérinéale fournit des informations sur l'activité de la maladie, et l'existence de fistules et de sténoses du périnée puisqu'elle permet sa visualisation complète. C'est un examen au coût élevé et dont l'accessibilité est difficile, cependant sa bonne valeur prédictive négative, sa reproductibilité et son caractère non invasif en font un examen de référence pour le diagnostic de LAP.(23)

On peut classer ces lésions grâce à la classification anatomique de CARDIFF, et évaluer la qualité de vie du patient grâce à des scores tels que, le *perineal activity disease index* (PDAI), le *perianal crohn's disease activity index* (PCDAI) et le *score d'Allan*.(23)

(cf. Ces scores sont respectivement détaillés en ANNEXE X, XI et XII page 82, 83, 85)

#### 1.4.4. Manifestations extra-digestives

Elles peuvent être de nature osseuse et articulaire comme l'arthralgie, l'arthrite, des sacro-Iléites, et l'ostéoporose. Cette dernière serait aggravée par la prise de corticoïdes, la consommation de tabac, l'inflammation, la sédentarité et la malnutrition.(2) Deux à Cinq pourcent des patients atteints d'une MICI sont porteurs de spondylarthrite rhumatoïde ankylosante (SPA) et dans certains cas celle-ci peut précéder l'apparition de la pathologie digestive.(6)

D'autres sont de nature cutanéomuqueuse comme les aphtes buccaux et génitaux, les érythèmes noueux, des dermatoses neutrophiliques de type pyodermagangrenosum. (3) Il existe aussi une atteinte oculaire avec : l'uvéite, la sclérite<sup>2</sup> et l'épisclérite<sup>3</sup>.(2)

(cf. Images en ANNEXE IX page 81)

---

<sup>2</sup>Sclérite : Inflammation de la sclérotique (tunique externe du globe oculaire formant le blanc de l'œil).

<sup>3</sup>Episclérite : Inflammation de l'épisclère (membrane fibreuse de l'œil située entre la sclérotique et la conjonctive)

On retrouve notamment des hépatites médicamenteuses, des lithiases rénales, des cirrhoses d'origines médicamenteuses et des cholangites sclérosantes primitives qui évoluent de façon indépendante de la maladie.(2,3)

Il existe aussi des manifestations cardio-vasculaires comme des péricardites auto-immunes, des complications thromboemboliques, et broncho-pulmonaires comme des bronchectasies, des fibroses interstitielles, et des alvéolites lymphocytaires.(5)

#### 1.4.5. Les manifestations biologiques

La protéine la mieux corrélée à l'état inflammatoire de la maladie est le CRP (Protéine C Réactive), sa durée de vie inférieure à 24 heures permet d'observer des modifications rapides de la maladie et notamment d'apprécier l'efficacité des traitements.

A l'état chronique une anémie par carence martiale ou syndrome inflammatoire, une hypoalbuminémie (par malabsorption ou inflammatoire), une hypocholestérolémie par dénutrition et un déficit en folates et vitamines B12 peuvent apparaître après résection intestinale ou colonisation bactérienne chronique du grêle. Il peut aussi exister une thrombocytose corrélée à l'état inflammatoire de la maladie. (3)

#### 1.4.6. Le risque de cancer digestif

Le risque de cancer augmente pour les patients atteints de MC pancolique à partir de 8 à 10 ans d'évolution, en parallèle de ce qui se passe dans le RCH. Le risque estimé est estimé à 20% à 15 ans d'évolution, il est donc important. Ce risque reste difficile à quantifier puisqu'il existe peu d'études sur le sujet avec peu d'effectif, et qu'il s'agit souvent d'études longues.(25) Les patients avec une histoire de cancer familial ont deux fois plus de risque d'avoir eux-mêmes un cancer d'après certaines études. Une sténose colique constitue un risque de néoplasie à prendre en compte. De plus, plusieurs cas de cancers épidermoïdes et glandulaires au niveau du canal anal ont été décrits chez des patients présentant une sténose anale ce qui justifie un examen de surveillance annuelle.

L'évolution et les traitements de ces cancers sont les mêmes que pour la population générale. (26,27)



## 1.5. Traitements

Avant la mise en place de tout traitement, le patient doit avoir connaissance des bénéfices et des risques de celui-ci. En plus des informations reçues par son médecin, il peut avoir accès au site de GETAID (Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif), une association française associée à certains centres belges, et suisses spécialisés dans la prise en charge et la recherche de traitement pour la MC et la RCH. Il propose en ligne des fiches explicatives concernant les différents traitements. (3,28)

Il existe de nombreux traitements étiologiques : les salicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs, et les biothérapies.

Les objectifs de ces traitements sont de trois ordres : réduire l'inflammation locale, traiter les manifestations de la maladie (telles que la diarrhée, la douleur), et celles dues au caractère chronique de la maladie (telles que les carences nutritionnelles, et les manifestations extra-digestives).(29)

### 1.5.1. Les Salicylés et la sulfosalazine

La sulfosalazine : SALAZOPYRINE® est l'association d'un sulfamide et d'un dérivé salicylé ; c'est l'un des premiers traitements qui a été utilisé. Les dérivés d'acide aminosalicylique (4-ASA et 5-ASA) ou aminosalicylés, sont différents de l'acide acétylsalicylique tel que l'aspirine. Ils sont utilisés dans le traitement de la MC et de la RCH car ils exercent sur les muqueuses du côlon et de l'intestin grêle une action anti-inflammatoire locale directe.(28) Leur efficacité n'est pas très importante voir discutée dans la MC, où ils sont principalement utilisés en cas de poussées d'intensité faible à modérée touchant l'iléon terminal et le côlon. En traitement de fond, ils diminuent le risque de récurrences post-opératoires.(3,28)

La dose recommandée en traitement d'attaque est de 4 g/j, ils peuvent être pris oralement sous forme de comprimés, ou en suppositoires. (3)

Une toxicité rénale peut apparaître lors de traitements prolongés au-delà de 1,5 à 2g/j, qui nécessite une surveillance régulière du taux de créatinine.(3)

Pendant la grossesse, ils n'augmentent pas le risque de malformation, mais leur utilisation nécessite une supplémentation en acide folique au premier trimestre.

Ils peuvent être utilisés lors de l'allaitement. (30,31)

(cf. Tableau avec noms et formes commerciales des Salicylés en annexe XIV page 87)

### 1.5.2. Les corticoïdes

Ce sont des traitements très efficaces qui permettent une régression rapide des symptômes dans 60 à 90% des cas. Cependant, ils sont à l'origine de nombreux effets secondaires qui limitent leur utilisation à des périodes les plus courtes possible, en général de quelques semaines.(28)La principale difficulté de ce traitement, est qu'au moment du sevrage de nombreux patients récidivent, définissant ainsi lacorticodépendance<sup>4</sup>. Ils ne sont prescrits qu'en cas de maladie très active, où il faut passer un cap, en attendant l'effet d'un traitement de fond, le plus souvent.

Les effets secondaires des corticoïdes sont liés à leur action métabolique sur la fonction surrénalienne (glycorégulation, rétention hydrosodée , immunosuppression ) : prise de poids, acné, fragilité de la peau avec apparition de vergetures, déminéralisation osseuse, cataracte, glaucome, diabète, hypertension artérielle, augmentation des infections (candidose, zona, herpès), insuffisance surrénale, et troubles psychiques (nervosité, insomnie, boulimie, euphorie, et irritabilité).(28)

Il existe plusieurs formes de corticoïdes : la voie orale, les plus utilisées sont la prednisone (CORTANCYL®) et la prednisolone (SOLUPRED®) ; la voie intramusculaire ou injectable pour les poussées les plus fortes, avec de la méthylprednisolone(SOLUMEDROL®) ; et sous forme de mousse d'hydrocortisone (COLOFOAM®) ou de suppositoires lorsque la maladie est basse située au niveau du rectum par exemple.Selon la forme utilisée la posologie est différente. Par exemple, en cas de maladie très active le schéma habituel de prise commence par un pallier de 40mg ou de 60mg de prednisone ou de prednisolone par jour, et se poursuit par une diminution progressive de la dose par pallier de 5mg à 10mg toutes les semaines jusqu'à l'arrêt complet.(28)Le patient ne doit en aucun cas arrêter ou diminuer trop brutalement son traitement en raison du risque de rechute brutale de la maladie, et du sevrage nécessaire après un traitement par corticoïdes. (28)

Ils doivent être pris le matin au réveil, et une supplémentation en calcium et vitamine D peut être donnée pour corriger la déminéralisation osseuse secondaire à la prise de corticoïdes.

Le traitement par corticoïdes doit être associé à un régime faible en apport sodé.

---

<sup>4</sup> C'est la difficulté à réduire la dose de corticoïdes en dessous de 10mg/j trois mois après le début de la cure ; ou bien la présence d'une rechute dans les trois mois qui suivent l'arrêt du traitement par corticoïdes

Durant la grossesse, ce traitement peut exposer la mère à un risque accru de développer un diabète gestationnel.

Tous les dérivés cortisoniques passent le placenta, mais le métabolisme placentaire important de la prednisone et de la prednisolone n'expose le nouveau-né qu'à de faibles quantités (10%) de la dose maternelle. (32) Le traitement maternel par corticoïdes n'est pas associé à une augmentation du risque malformatif. Cependant, des études ont évoqué une augmentation du risque de fentes palatines chez le nouveau-né 3,4 fois plus importante (IC95% : 1,97 ; 5,69) que dans la population générale (où le risque est de 1 pour 1000). D'autres études épidémiologiques n'ont pas retrouvé ce risque, mais les résultats des études divergent selon les auteurs. (33) Il n'a pas été démontré d'augmentation du risque infectieux, ni d'immunosuppression chez le nouveau-né à la naissance ; mais une diminution de la réaction à la douleur existerait au cours des deux premières semaines de vie en fonction du type de corticoïdes, de la dose et de la durée du traitement. Dans de rares cas une cataracte congénitale est possible. En cas de traitement prolongé par prednisone ou prednisolone à posologies élevées, il a été signalé un risque de retard de croissance intra-utérin, cependant le rôle de la pathologie maternelle est évoqué. (34,35)

Seule une très faible quantité de la dose maternelle est retrouvée dans le lait lors de traitement par prednisone ou prednisolone, pour des posologies maternelles inférieures à 50mg/j. L'allaitement est donc possible. Si les posologies maternelles sont supérieures à 50mg/j, il est recommandé d'attendre au moins 4 heures entre la prise et la tétée. (34,36)

### 1.5.3. Les Immunosuppresseurs

#### 1.5.3.1. L'azathioprine, et le 6-mercaptopurine

Comme tout immunosuppresseur, leur rôle est de freiner l'immunité qui est excessive dans la MC. Ils sont prescrits après son diagnostic dans le but d'en ralentir l'évolution. (28) Dans l'organisme, l'azathioprine est transformé en 6-mercaptopurine anticancéreux.

C'est le traitement utilisé en première intention en traitement de fond des maladies chroniques actives ou à récurrences fréquentes exposants aux complications. Ils permettent de réduire les doses de corticoïdes. (3) Ils permettraient de réduire les doses de corticoïdes. (37) Une réponse est obtenue dans 40 à 70 % des cas qu'ils soient utilisés avec ou sans l'association de corticoïdes, mais elle n'apparaît en moyenne qu'après 3 mois de traitement.

Ce n'est donc pas un médicament que l'on utilise dans le but de résoudre une situation urgente.(28)

Le plus couramment utilisé est l'Azathioprine (IMUREL®), cet immunosuppresseur est un analogue des bases puriques. Il est rapidement métabolisé en substance active : la mercaptopurine (PURINETHOL®) qui est un anticancéreux mutagène et tératogène chez l'animal. La 6-mercaptopurine est elle-même métabolisée en métabolites actifs.

L'Azathioprine est utilisée à la dose de 2-2,5mg/kg/jr, à adapter en fonction de la réponse.(28)

Les effets secondaires sont liés à la transformation en 6-mercaptopurine anticancéreux.

Les effets indésirables les plus fréquents sont hématologiques : une diminution des globules blancs, des plaquettes, et des globules rouges, et une toxicité hépatique qui nécessite un suivi régulier des enzymes hépatiques (transaminases ASAT et ALAT, et Gamma-GT) grâce à un bilan sanguin hebdomadaire le premier mois, puis mensuel les trois premiers mois et trimestriel. Une augmentation du risque d'infections virales (cytomégalovirus, herpès, zona...) existe. Certains patients peuvent présenter une sensibilité inhabituelle au soleil, avec augmentation du risque de cancers de la peau, d'où la nécessité de contrôler l'exposition au soleil, d'utiliser une protection solaire efficace, et d'avoir un suivi dermatologique régulier. Et enfin, plus rarement, il peut exister un syndrome d'hypersensibilité ou DRESS qui se manifeste par de la fièvre, une éruption cutanée, des arthralgies, et un syndrome grippal. Le traitement doit être arrêté de façon définitive dès l'apparition de ces symptômes, réversibles à l'arrêt du traitement.(28)

A ce jour, les études n'ont pas démontré d'augmentation significative du nombre de malformations chez le fœtus ou de complications de la grossesse particulières à ce traitement.(28)(3) Si le traitement est jugé indispensable à la stabilité de la maladie il peut être utilisé au moment de la conception et tout au long de la grossesse. Les recommandations ECCO (*European Crohn's Colitis Organization*) 2010 précisent que les bénéfices sont largement supérieurs aux risques et soulignent l'intérêt de poursuivre ce traitement au cours de la grossesse si la maladie était antérieurement difficile à contrôler et que le risque de poussée pendant la grossesse est considéré comme élevé.(28) En cas de traitement par azathioprine, l'enfant reçoit moins de 0,6% de la dose maternelle via le lait, et les quantités de 6-mercaptopurines sont indétectables, l'allaitement est donc autorisé.(38)

### 1.5.3.2. Le méthotrexate

Le MTX est un anticancéreux, antagoniste de l'acide folique.(30) Il inhibe la dihydrofolatereductase, diminue la réserve en folates, et limite la synthèse de purines et d'autres intermédiaires métaboliques. Il est doté d'un effet anti-apoptotique et anti-inflammatoire.(3)

Les principales indications du MTX relèvent du domaine de la cancérologie, de la rhumatologie et de la dermatologie. Il a montré son efficacité dans le traitement de la MC, et est réservé aux formes les plus sévères, ou les plus difficiles à cause de rechutes, de dépendances aux corticoïdes, de lésions périnéales sévères, ou lors de traitements en association avec l'infliximab.(28) Il s'agit d'un traitement de fond de seconde ligne.(3) Comme pour les immunosuppresseurs classiques la réponse est lente, il ne peut être utilisé pour résoudre une situation urgente. Une réponse peut être obtenue dans 40% des cas sans association aux corticoïdes. (28)

Il se présente sous forme injectable qui doit être administrée une fois par semaine par voie intramusculaire ou sous-cutanée. La forme orale n'est pas utilisée car moins efficace en cas de MICI. Les doses utilisées pour la MC varient entre 15mg et 25mg par semaine, mais il convient de commencer le traitement à 25mg par semaine. Il est recommandé de prescrire 5 à 10 mg d'acides folique le lendemain ou le surlendemain de chaque injection, ce qui permet d'atténuer les effets indésirables et d'abaisser l'hyperhomocystéïnémie liée au MTX sans diminuer son efficacité. Un bilan hépatique doit être réalisé tous les mois, et le traitement doit être suspendu si le taux de transaminases s'élève à plus de trois fois la normale. La durée optimale du traitement peut-être de plusieurs années en cas d'efficacité.(3)

Le MTX ne doit pas être administré en association avec du BACTRIM® ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens, en raison d'un risque de toxicité accru.

Ses effets indésirables sont multiples, il s'agit le plus souvent d'intolérances digestives, d'ulcères buccaux, de fibroses pulmonaires, d'hépatites aiguës, et de cirrhose, bien que ce risque soit en fait très faible, voire nul.(3)

Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale grave, et hépatique sévère, mais aussi pendant la grossesse et au cours de l'allaitement. Il doit toujours être associé à une contraception efficace en raison du risque de malformations fœtales du tube neural (présence de Spina bifida dans 30% des cas).(30) Ainsi si une grossesse est souhaitée, il doit être arrêté six mois avant la conception.(31) Concernant l'allaitement, en l'absence de données scientifiques, le CRAT recommande d'attendre 24 heures après la prise du MTX pour allaiter un enfant.(39)

#### 1.5.4. Les biothérapies : les anti-TNF- $\alpha$

Au cours de la MC les cellules de l'organisme produisent en excès le TNF- $\alpha$  (TumorNecrosis Factor), une cytokine pro-inflammatoire soluble qui, en se fixant à son récepteur membranaire va favoriser l'inflammation. Le TNF- $\alpha$  est sécrété par toutes les cellules sauf les érythrocytes, d'abord sous forme d'un précurseur, le TNF qui sous l'effet d'une enzyme deviendra le TNF- $\alpha$ . Sa sécrétion est stimulée par les extraits membranaires des germes et notamment des lipopolysaccharides provenant des bactéries gram négatives. A faible concentration, il a un effet bénéfique puisqu'il participe à la défense contre les infections, et a notamment des effets antitumoraux, proinflammatoires et procoagulants. A forte concentration, il est à l'origine des lésions inflammatoires de la muqueuse. (40)

Ces biothérapies apparues à la fin des années 1990, ont pour rôle de neutraliser de façon spécifique le TNF- $\alpha$  soluble en entraînant l'apoptose des cellules activées. (41)

Ils ont notamment l'AMM dans le traitement des polyarthrites Rhumatoïdes et du psoriasis.

Dans la MC ces traitements sont généralement instaurés en cas d'échec des thérapeutiques habituelles. Les indications étant :

- Les formes actives sévères, coliques ou étendues du grêle
- En cas de corticorésistance, d'échec ou d'intolérance des immunomodulateurs (Azathioprine, Méthotrexate),
- Pour le maintien de la rémission obtenue sous anti-TNF,
- L'échec de drainage des fistules par sétons, par antibiotiques, et par immunomodulateurs. (42)

Deux types d'anti-TNF- $\alpha$  sont utilisés dans la MC: l'infliximab (REMICADE®), et l'adalimumab (HUMIRA®). L'étanercept (ENBREL®) et le certolizumabpegol (CIMZIA®) n'ont pas l'AMM dans la MC en France. (cf. Structure des anti-TNF $\alpha$  en ANNEXE XV page 88)

L'infliximab est un anticorps monoclonal chimérique (30% murin et 70 % humain), et l'adalimumab est un anticorps monoclonal humanisé (5 % murin et 95 % humain). Ce sont des Immunoglobulines de type 1 (IgG1).

L'infliximab(REMICADE®), s'injecte par perfusion intraveineuse et a une demi-vie de dix jours. Le traitement d'entretien correspond à des perfusions intraveineuses de 5 mg/kg toutes les sept à huit semaines.(12) Alors que l'adalimumab(HUMIRA®) s'injecte par voie sous-cutanée et a une demi-vie de quinze jours. Le traitement d'entretien correspond à une injection sous-cutanée de 40mg toutes les deux semaines, ou toutes les semaines en cas d'absence ou de perte d'efficacité.(42)

Les injections sous-cutanées représentent un avantage pour les patients, qui n'ont pas à revenir à l'hôpital. A l'inverse, pour un patient avec des problèmes d'observance, on préférera les perfusions intraveineuses réalisées en hospitalisation de jour.(42)

La surveillance consiste en des consultations systématiques chez le gastro-entérologue tous les deux à trois mois, voir tous les six mois chez les patients dont la maladie est stable, et des examens biologiques : Numération Formule Sanguine et bilans hépatiques à réaliser tous les deux à trois mois.(42)

L'efficacité des anti-TNF- $\alpha$  dans le traitement des poussées de la MC a été évaluée dans plusieurs essais cliniques. Pour la plupart des patients sous infliximab, une seule perfusion de 5mg/kg suffit à induire une réponse. Dans la moitié des cas une rémission clinique est observée après seulement 4 semaines de traitement (2 injections), et chez 90% des patients à 10 semaines de traitements (3 injections). Concernant l'adalimumab, l'étude CLASSIC I montre un taux de réponse des patients après deux injections respectives de 80mg et 40mg dans 60% des cas ( $p=0,005$ ) contre 12% dans le groupe contrôle qui recevait un placebo. L'étude CHARM montre elle un tiers de rémission après deux injections de 160mg et 80 mg par rapport au groupe contrôle ( $p=0,03$ ). (42) Un taux d'hospitalisation et d'interventions chirurgicales moins fréquent a été observé sous infliximab. L'infliximab a notamment démontré une efficacité dans la fermeture complète des fistules chez 55% et 38% des patients respectivement traités par une posologie de 5mg/kg et 10mg/kg par rapport au groupe contrôle ( $p=0,001$  et  $p=0,04$ ). Dans 70% des cas, trois perfusions d'infliximab suffisent à entraîner une réponse sur les fistules d'après l'étude ACCENT 2. Cependant, l'étude STORI rappelle que l'arrêt du traitement anti-TNF- $\alpha$  entraîne souvent une rechute dans les mois qui suivent la dernière injection.(42)

Il peut exister une perte d'efficacité des anti-TNF- $\alpha$  avec le temps. Il est donc nécessaire d'optimiser le traitement au maximum avant de passer à un autre traitement. Si les symptômes apparaissent entre deux perfusions, il faut rapprocher les injections en diminuant le délai entre

deux injections. Pour infliximab, le délai peut être au minimum de 4 semaines. Si les symptômes subsistent après une perfusion ou réapparaissent dans les quelques jours qui suivent, cela signifie que la posologie n'est pas suffisante, et il faut augmenter la posologie. Pour l'infliximab on peut passer de 5mg/kg à 10mg/kg ; pour l'adalimumab, il suffit de rapprocher les perfusions de tous les 15 jours à hebdomadairement. Quand le patient est en rémission depuis plusieurs mois et stable, il convient de rediminuer progressivement l'intervalle et les posologies, ce qui permet en cas de rechute de pouvoir réaugmenter les doses pour obtenir une réponse. Si malgré cela, le patient ne répond plus au traitement, il peut être nécessaire de changer de traitement anti-TNF- $\alpha$ .(42)

Concernant les effets indésirables liés aux anti-TNF- $\alpha$ , il s'agit le plus souvent de réactions d'hypersensibilité. Celles-ci peuvent être immédiates telles que des palpitations, des dyspnées, des douleurs thoraciques, de l'urticaire ou encore des hypotensions.(42) Ou bien, il peut s'agir de réactions tardives à type de maladiesérique apparaissant dans les dix jours qui suivent la perfusion. Des anticorps anti-infliximab peuvent apparaître sous infliximab. Ces réactions sont beaucoup moins fréquentes sous adalimumab, et peuvent s'expliquer du fait que le pourcentage humain composant l'adalimumab (95%) est beaucoup plus élevé que celui composant l'infliximab (70%) ; plus le pourcentage humain est important, et moins il y a des risque d'allergie.(42)

Il a été démontré dans l'étude de Wallis et *al* en 2004, une fréquence accrue des infections génitales à candidoses, et à mycobactéries atypiques, ainsi que des cas de listériose, d'aspergillose, d'histoplasmosse et de réactivation de tuberculose chez les patients traités par anti-TNF- $\alpha$ . 70% de ces infections surviendraient dans les trois premiers mois du traitement par infliximab. La tuberculose étant l'infection la plus fréquente chez ses patients (OR=4,68 ; IC95% : 1,18-18,60), il est recommandé avant de commencer ces traitements de réaliser des tubertests pour dépister des tuberculoses latentes. (43,44)

Il existe de plus une augmentation du risque d'infections cutanées et des tissus mous par les anti-TNF- $\alpha$  dose dépendant, par rapport aux autres traitements utilisés (OR=4,28, IC95% : 1,06-17,17). (43)

Concernant le risque de cancer, les dernières études se veulent rassurantes, à ce jour, elles n'ont pas démontré de sur risque de développer des lymphomes imputables aux anti-TNF- $\alpha$  chez les patients traités pour une PR. Cependant, elles recommandent une surveillance



dermatologique régulière en raison du risque isolé de développer des cancers cutanés hors mélanomes. « Les anti-TNF- $\alpha$  auraient ainsi un rôle révélateur plus qu'inducteur de lymphomes chez des sujets ayant un sur risque du fait même de leur affection rhumatologique ». (45)

(cf. Tableaux regroupant les traitements de la MC contre-indiqués pendant la grossesse et l'allaitement sont en ANNEXE XVII page 90)

Les vaccins vivants atténués tels que : la fièvre jaune, la rougeole, les oreillons, la tuberculose et la varicelle sont contre-indiqué en cas de traitement par immunosuppresseurs ou par biothérapies. En revanche, ne sont pas contre-indiqués les vaccins inactivés comme celui de la grippe.(3)

### **1.6. Education thérapeutique à la santé**

A chaque consultation, l'information au patient concernant sa maladie et ses traitements doit être renouvelée, en promouvant son autonomisation. Cette information peut être réalisée par n'importe quel professionnel, et doit encourager le patient à vivre une existence normale, ou proche de la normale. En effet, le patient peut et doit entretenir une vie sexuelle et familiale, doit avoir une activité physique adaptée à sa condition physique, des loisirs, mais aussi poursuivre sa scolarité ou s'orienter dans sa vie professionnelle. Le professionnel devra rassurer le patient sur de « fausses » idées et des peurs alimentaires.(46)

Le tabac étant un facteur aggravant de la maladie, le patient doit être accompagné tout au long du sevrage tabagique, qui fait partie intégrante du traitement.(46)

Le retentissement psychologique de la maladie doit être pris en compte par tout professionnel de santé. Il est donc nécessaire de proposer au patient un suivi psychologique.(46)

L'association François Aupetit (AFA), a été reconnue d'utilité publique par le décret du 14 août 1996. Elle a pour but de permettre aux patients d'améliorer leurs connaissances sur leur maladie. Mais aussi de pouvoir se réunir entre « malades », et de se rencontrer autour d'activités, afin de partager ses craintes, son expérience, sans « tabou » et préjugés. Elle peut permettre d'entretenir une vie sociale parfois devenue difficile, puisque pour certains l'arrivée de la maladie, avec la peur qu'elle se manifeste dans un endroit où il n'y a pas de toilettes, les a renfermé sur eux-mêmes, les amenant peu à peu à perdre contact avec des proches. Ces

patients ont plus tendance à devenir sédentaires, ce qui provoque parfois l'incompréhension et l'isolement. Dans la majorité des cas, la maladie n'empêche pas de poursuivre une scolarité ou une vie professionnelle. Mais il arrive que les poussées fréquentes puissent être contraignantes pour certaines professions, ainsi même si aucune profession n'est prohibée, il arrive que certains patients aient recours à une réorientation professionnelle.

La MC est une affection de longue durée (ALD) prise en charge à 100% par la sécurité sociale selon le décret n° 2004-1049 du 4 octobre 2004, Journal Officiel du 5 octobre 2004. Les patients peuvent solliciter de l'aide auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) pour être renseigné sur leurs droits, aides ou prestations, auxquels ils peuvent avoir recours en fonction de leurs besoins.

La carte « urgence-toilette » a été mise en place lors de la 1<sup>ère</sup> journée européenne des MICI le 13 mai 2000. Elle a pour but de faciliter l'accès aux toilettes des restaurants et des brasseries, et en cas d'affluence pour avoir un accès rapide aux toilettes publiques. C'est une carte non nominative, qui peut être obtenue grâce à l'association François Aupetit.(47)

## **2. La grossesse et la maladie**

### **2.1. Fertilité, contraception et MC**

#### 2.1.1. Fertilité

De manière générale, les patientes atteintes de MC ont une fertilité semblable à celle de la population générale.(43) Cependant, cela reste un chiffre difficile à évaluer puisque les femmes atteintes de lésions importantes, en phase sévère de la maladie ou opérées sont moins nombreuses à désirer et à concevoir un enfant, que les patientes en phase de rémission.(43)

La MC ne semble pas affecter la fertilité quand la maladie est quiescente, à l'inverse lorsqu'elle est active, et que la patiente a des antécédents de chirurgie, celle-ci est diminuée. En effet, les femmes ayant eu une chirurgie abdomino-pelvienne sont plus à risque d'avoir une déficience tubaire du fait des adhérences post-opératoires, et des lésions éventuelles sur les organes pelviens.(43,48)

Les facteurs qui influencent la vie sexuelle et la fertilité de la patiente sont:

- Les lésions périnéales causant des dyspareunies,(48)
- La présence de fistules et d'abcès pouvant gêner les patientes lors des relations sexuelles, et créer un trouble de l'image corporelle, (49)
- Une inflammation des trompes de Fallope, et des ovaires,
- Une irrégularité des cycles menstruels, de longues périodes d'aménorrhées, des masses pelviennes, (49)
- La dénutrition, et les douleurs chroniques liées à des poussées de la maladie.(43)

La perception du corps occupe une place centrale chez la femme, toute altération de celui-ci peut conduire à une mauvaise perception de soi-même qui entraîne des difficultés dans les relations interindividuelles et sexuelles. Le partenaire joue donc un rôle clé dans l'identification et la compréhension des peurs de sa partenaire et des problèmes dans la vie sexuelle du couple.(49)

### 2.1.2. Contraception

Toutes les méthodes contraceptives sont autorisées chez les femmes atteintes d'une MC.

La contraception oestroprogestative n'aggrave pas la sévérité de la maladie.(50)

En 1990, HANKER et *al* évoquent l'hypothèse d'une malabsorption des contraceptifs oraux (CO) notamment en cas de poussées sévères, et de résection intestinale étendue. Ils suggèrent de rester prudents lors de sa prescription en cas de poussée active et sévère de la maladie.(31) A ce jour, il n'existe pas de donnée évaluant l'effet de la maladie sur l'efficacité de la CO chez ces femmes. Le conseil général que l'on peut donner aux femmes utilisant ce type de contraception, est qu'en cas de vomissements ou de diarrhées sévères de plus de 24 heures et de rapports sexuels non protégés, elles doivent suivre le schéma habituel préconisé en cas d'oubli de pilule.(50) (cf. Conduite à tenir en cas d'oubli de contraceptif oraux en ANNEXE XVIII page 91)

Les MICI provoquant un état thrombophilique, même si celui-ci reste modéré, on évitera les contraceptifs oestroprogestatifs en cas de poussée sévère, longue avec syndrome inflammatoire important et chronique du fait du risque thrombo-embolique.(50)

### 2.1.3. Frottis et dysplasie du col

Un suivi gynécologique régulier est recommandé chez les patientes atteintes de MC, ainsi que la réalisation d'un frottis annuel, quelque soit le traitement de la patiente. Les données de la littérature sont controversées quant à l'augmentation du risque de dysplasie cervicale chez les patientes atteintes de MICI. En 2007, KANE et *al* dans une étude cas-témoins à faible effectif

conclut que les patientes atteintes de MICI ont un risque plus important d'avoir un frottis anormal d'autant plus si elles sont sous immunosuppresseurs depuis plus de six mois comparativement au groupe contrôle.(43,51) Contrairement à cela, les études menées en 2009 par SINGH et *al*, et par LEE et *al* qui recrutent un nombre plus important de patientes ne retrouvent pas de lien entre les MICI et le risque de développer une dysplasie cervicale.(43,52,53) Etant donné l'état actuel des connaissances, les recommandations sont de vacciner contre le Papillomavirus Humain (HPV) les femmes jeunes atteintes de MICI selon le même modèle que les patientes de la population générale.(43)

## **2.2. Le retentissement de la grossesse sur la maladie**

De nombreuses études ont montré que globalement, le risque de poussée de la MC n'augmente pas au cours de la grossesse. Cependant, le risque de réactivation reste non négligeable au cours du premier trimestre car certaines patientes arrêtent d'elles même ou sur ordre du médecin leur traitement à l'annonce de la grossesse, par peur d'une toxicité médicamenteuse sur le fœtus(88%).(54,55)

C'est l'activité de la maladie lors de la conception qui déterminera le risque de poussées pendant la grossesse ; si la conception a lieu alors que la patiente est en rémission, le risque de poussée est d'environ 30% pendant la grossesse, ce qui est comparable au risque de rechute d'une patiente non enceinte sur une période de neuf mois, et il n'y a donc pas de surrisque lié à la grossesse. Si la conception a lieu alors que la maladie est active, environ 60% des patientes seront actives pendant leur grossesse. Parmi elles, 60% vont avoir des signes d'activités de la maladie en augmentation. D'où l'importance d'une information claire et précise auprès des patientes qui font une demande de conception. (43)

La grossesse semble influencer de manière positive l'histoire de la maladie car plus la parité augmente, plus le recours à la chirurgie diminue, et l'intervalle entre deux opérations s'allonge en comparaison d'une femme nullipare. Les patientes semblent avoir un taux de rechute moins important dans les années qui suivent la grossesse en comparaison à l'activité de la maladie avant la grossesse. Cependant, les facteurs comme la cigarette n'ont pas été évalués, ce qui peut être un biais dans cette période propice au sevrage tabagique. (43,48)

Les indications de chirurgie chez la femme enceinte sont les mêmes que pour la femme non enceinte, à savoir : obstruction, perforation, hémorragie et abcès.(48)

### 2.3. Le retentissement de la maladie sur la grossesse

Lors d'une grossesse, la femme atteinte de MC peut être en proie à de nombreuses questions. En plus des questions habituelles concernant la grossesse et l'accouchement, se pose les questions relatives à la maladie comme ses conséquences sur la grossesse, les risques de transmission à la descendance, la prise en charge de la maladie pendant la grossesse, la poursuite des traitements, et leur possible toxicité fœtale, ainsi que la voie d'accouchement.

Depuis la fin des années 1980, la prise en charge des patients atteints de MICI s'est améliorée, les traitements permettent une rémission parfois prolongée.(56) Si dans les années 1980, la grossesse était déconseillée et considérée comme à risque pour la patiente, les traitements ont montré leurs efficacités et aujourd'hui les équipes médicales se veulent plus rassurantes. En effet, la plupart des médicaments ne sont plus contre-indiqués pendant la grossesse, et peuvent être poursuivis pendant celle-ci si les bénéfices du médicament dépassent les risques de toxicité. (48) Le conseil habituel donné aux patientes est de débuter la grossesse dans une période de rémission de la maladie, et que le gastroentérologue référent soit averti des projets de la patiente, pour qu'il organise toute la prise en charge.

(cf. Le schéma de prise en charge des patientes atteintes de MC souhaitant débuter une grossesse en ANNEXE XIX page 92).

#### 2.3.1. Le risque de fausse couche spontanée

Lorsque la maladie est en rémission au moment de la conception, le taux de FCS est équivalent à celui de la population générale (d'environ 13%). Cependant, en cas de maladie active, le risque de FCS augmente considérablement, et varie de 20 à 40% en moyenne dans la littérature.(43,57,58) L'activité de la maladie en début de grossesse joue donc un rôle important.

#### 2.3.2. Le risque de prématurité, de RCIU et d'hypotrophie

Une étude suisse de STEPHANSSON *et al de* 2010 a étudié le risque d'accouchement prématuré et d'hypotrophie parmi 2377 patientes atteintes de MC versus 869 202 patientes contrôles non atteintes. Ces auteurs ont montré que la MC était associée à un risque de grande (<32 semaines d'aménorrhées) et moyenne prématurité (entre 32 et 36 semaines d'aménorrhées) par rapport à des patientes contrôles avec des OR de respectivement 1.86 (IC95% 1.38-2.52) et 1,76 (IC95% : 1,51-2,05). Il n'y avait pas de différences concernant

l'Apgar à 5 minutes de vie (0,4% dans les deux groupes) et d'augmentation de la fréquence d'hypotrophie.(43,59) Il n'y a cependant pas de certitude à ce sujet puisque une étude américaine comparant l'évolution de la grossesse de 461 femmes atteintes de MC vs 493 femmes non atteintes n'a pas montré de différence significative de prématurité et d'hypotrophie du fait de la MC.(43,60) L'incertitude vient du fait que l'évaluation de l'activité de la MC est difficile pendant la grossesse et que c'est d'elle dont dépend l'évolution de la grossesse et les complications obstétricales. Il est donc important d'évaluer correctement l'activité de la maladie par l'appréciation clinique et biologique puisque l'endoscopie et l'imagerie sont à éviter au maximum, nécessitant une collaboration étroite entre Gastro-entérologue et Obstétricien. On portera une attention particulière à l'évolution de la croissance fœtale, par l'examen clinique obstétrical et les échographies fœtales.

### 2.3.3. Le risque de malformations

L'ensemble des études disponibles à ce jour n'a montré aucune augmentation significative de l'incidence des malformations fœtales chez les nouveau-nés de mère atteintes de MC.(5,59)

### 2.3.4. Le risque de thrombose veineuse profonde

La MC augmente de 3,6 (IC95% : 1,7-7,8) fois le risque d'avoir une thrombose veineuse profonde. La grossesse augmente aussi ce risque de 4 à 6 fois, la période la plus à risque étant les six semaines qui suivent la naissance de l'enfant. Il est fortement recommandé de prescrire de l'héparine de bas poids moléculaire chez les patientes hospitalisées pour rechute, notamment si celle-ci a lieu dans le post-partum immédiat.(50)

### 2.3.5. Le choix de la voie d'accouchement

Dans la majorité des cas, les patientes atteintes de MC accouchent par voie basse, mais le taux de césarienne dans cette population est supérieur à celui de la population générale (21% [IC95% 20,3 ; 21,7]).(61) Dans l'étude de STEPHANSSON et *al*, le taux de césariennes était de 30% contre 17% dans le groupe contrôle non MC, avec un risque de césarienne quasiment doublé (OR=1.93 ; IC95% :1.76-2.12). L'étude de BORTOLI et *al* réalisée sur trois ans retrouve un risque significativement diminué d'accouchement par césarienne en comparant les patientes traitées uniquement par 5-azathioprine et celles traitées par thérapie combinée, mais ce faible taux est plus lié à l'activité de la maladie que le traitement utilisé. En effet, une

maladie active nécessite souvent le recours à divers traitements, alors que le traitement par 5-ASA suffit lorsque la maladie est très peu active.(62)

L'indication de césarienne est le plus souvent dictée par des nécessités obstétricales et non par la MC. Il existe cependant deux indications de césarienne préventive liées à la MC que sont : l'antécédent de coloprotectomie avec anastomose iléo-anale et réservoir iléal, et des lésions périnéales actives (fistule et abcès) prévisibles au moment de l'accouchement. En effet, certaines études suggèrent l'aggravation de ces lésions actives après un accouchement par voie basse ; en l'absence de ces lésions, il ne semble pas y avoir plus de risque d'atteinte après l'accouchement.(43,57–59,63) Il n'existe pas de preuve scientifique quant au fait que l'épisiotomie aggraverait ces lésions ou les favoriserait en post-partum.(23,64)

### **3. Les anti-TNF- $\alpha$ : les données gynécologiques, obstétricales et néonatales à ce jour**

#### **3.1. Gynécologie et anti-TNF alpha**

##### 3.1.1. Risque de réactivation herpétique

Il existe une augmentation des réactivations herpétiques concernant le HSV et le VZV chez les patients traités par anti-TNF- $\alpha$ . Les anti-TNF- $\alpha$  ne sont pas contre-indiqués en cas d'herpès génital sévère, mais leur utilisation doit rester modérée en cas d'atteinte sévère récidivante. Leur utilisation doit être interrompue en cas d'atteinte neurologique, oculaire et viscérale, et un traitement anti-herpétique débuté. (43,45,65).

##### 3.1.2. Augmentation du risque de dysplasie du col

Les données de la littérature divergent en ce qui concerne l'augmentation du risque de dysplasie chez les patientes traitées par anti-TNF- $\alpha$ . Certaines études comme l'étude de KANE et *al* de 2008 rapporte une augmentation du risque d'anomalies du frottis cervico-vaginaux chez les patientes atteintes de MICI. Ces patientes ont tendance à avoir des lésions de plus hauts grades, et plus d'anomalies du frottis cervico-vaginal après une exposition de plus de six mois aux immunosuppresseurs (OR 1.5, 1.2–4.1, P = 0.021), liées en majorité aux HPV 16 et 18.(51,53) En revanche, d'autres auteurs ne rapportent pas de différences entre le taux de frottis anormaux chez les patients atteints de MICI et le groupe contrôle. D'après leur étude, l'utilisation d'immunosuppresseurs n'a pas d'impact sur le taux de dysplasies et de néoplasies cervicales, mais ils retrouvent significativement plus de frottis anormaux chez les

patientes atteintes de MICI fumeuses, en comparaison aux anciennes fumeuses, et non fumeuses(27.4% versus 11.4%,  $p = 0.001$ , OR = 2.95, IC95% = 1.55–5.50).(52)

Il est donc recommandé d'effectuer un frottis annuel chez ces patients, et de vacciner contre le HPV les jeunes femmes qui répondent aux critères de vaccination.(43)

### 3.1.3. Utilisation pour le traitement des FCS à répétition et échecs répétées de FIV

De nombreuses hypothèses sont avancées concernant l'origine des fausses couches à répétition, comme la possibilité d'une origine immunologique avec une inflammation au niveau du site d'implantation de l'embryon. En effet, des taux élevés de cellules Natural Killer (NK) et de TNF- $\alpha$  ont été retrouvés dans le sang et l'endomètre de ces patientes. Les lymphocytes Th-1 via l'interféron IFN- $\gamma$  vont exciter les macrophages et les cellules dendritiques qui vont produire du TNF- $\alpha$ . Cette production va stimuler les cellules NK qui vont alors à leur tour produire en excès plus de TNF- $\alpha$ , entraînant une inflammation du site d'implantation et empêchant celle-ci. Les anti-TNF- $\alpha$  en inactivant le TNF- $\alpha$  vont réduire l'inflammation. L'étanercept est apparu comme une avancée importante, car en plus d'inactiver le TNF- $\alpha$ , il désactive les cellules NK. Ces traitements pourraient à l'avenir jouer un rôle dans le traitement des échecs itératifs d'implantation avec FIV et de FCS à répétition.(43,66–68)

## 3.2. Grossesse et anti-TNF alpha

### 3.2.1. Passage placentaire et conséquences fœtales et néonatales

L'immunité fœtale est acquise grâce au transfert des immunoglobulines IgG venant du sang maternel. Le taux fœtal d'IgG est très faible pendant le premier trimestre, et augmente progressivement au cours du deuxième trimestre avec un net accroissement entre 22 SA et 26 SA. L'infliximab et l'adalimumab ont une structure IgG1. Il a été démontré que les anti-TNF- $\alpha$  peuvent franchir le placenta, et que la concentration néonatale d'infliximab est strictement supérieure à la concentration maternelle. Une étude récente sur 31 patientes a quantifié le taux d'anti-TNF- $\alpha$  au moment de l'accouchement chez le nouveau-né, la patiente, et au niveau du placenta par prélèvement de cordon. Le ratio moyen de concentration au niveau du placenta par rapport à celui de la mère est de 180%, qu'on utilise de l'infliximab ou de l'adalimumab.(69) Le passage est aussi plus important au 3<sup>ème</sup> trimestre en comparaison du 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre. (69)(cf. Schéma du transport placentaire des Immunoglobulines G, et le



schéma du passage placentaire des anti-TNF- $\alpha$  au cours de la grossesse en ANNEXE XX et XXI, page 93 et 94) Les études concernant le passage des anti-TNF au cours du premier trimestre de la grossesse sont peu nombreuses, et portent souvent sur de petits effectifs. L'étude la plus récente, est celle de la British Society for Rheumatology Biologics Register qui rapporte 130 grossesses chez 118 patientes exposées aux anti-TNF- $\alpha$  et atteintes de Polyarthrite rhumatoïde, comparées à une dizaine de femmes témoins atteintes de Polyarthrite et non traitées. Ils ne rapportent que quatre malformations : une luxation congénitale de hanche, et une sténose du pyllore lorsque la patiente est traitée par anti-TNF au moment de la conception, et des anomalies de la mâchoire et un angiome cutané lorsque les anti-TNF- $\alpha$  sont administrés avant la conception.(70) Une seconde étude publiée en 2008 par CARTER *et al*, a rassemblé les cas de malformations congénitales retrouvés chez les enfants de mère traitées par infliximab, adalimumab et étanercept sur une période de 6 ans. Ils retrouvent 61 malformations chez 41 enfants, dont 22 mères étaient traitées par étanercept et 19 par infliximab. Dans cette étude, ils suggèrent une association entre les anti-TNF- $\alpha$  et le syndrome de VACTERL car sur ces 41 enfants porteurs de malformations, 24 présentaient une ou plusieurs malformations associées au syndrome de VACTERL, mais un seul enfant a vraiment été diagnostiqué comme tel. Dans la plupart des cas, les anomalies étaient cardiaques. Ils ne retrouvent aucune malformation sous adalimumab.(71)

Dans la littérature, un décès de bécégite disséminée a été rapporté chez un enfant de quatre mois et demi, suite à l'injection du vaccin BCG à l'âge de 3 mois alors que sa mère atteinte de MC avait été traitée pendant toute la grossesse par infliximab à la dose de 10mg/Kg/8sem. L'enfant était né en bonne santé et n'avait pas été allaité. (72) Le BCG est un vaccin vivant atténué. Dans ce cas, le traitement avait duré toute la grossesse et du fait de sa longue demi-vie, le nouveau-né était immunodéprimé à la naissance.

On ne connaît pas le seuil de sécurité approprié chez le nouveau-né, ni les conséquences néonatales de ce traitement sur son développement.

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) et les différentes données internationales recommandent de programmer la dernière injection au début du troisième trimestre de la grossesse en raison de sa longue demi-vie pour éviter des concentrations plasmatiques néonatales trop importantes à la naissance.(73,74) Par conséquent, l'enfant de mère traitée par anti-TNF- $\alpha$  pendant la grossesse, « doit être considéré comme immunodéprimé pendant les six mois qui suivent la dernière injection maternelle », car il s'agit d'« un déficit immunitaire acquis suite à une thérapie immunosuppressive ». Une

personne immunodéprimée ne doit pas recevoir de vaccins vivants, viraux ou bactériens.(73,74)(cf. Tableau regroupant les vaccins vivants viraux et bactériens existants en ANNEXE XXII page 95)

### 3.2.2. Les complications de la grossesse

Les données concernant les complications de la grossesse sont peu nombreuses à ce jour. Cependant, les études se veulent rassurantes. L'étude prospective du TREAT REGISTRY de 2011 n'a montré aucune différence significative concernant le taux de FCS et de complications néonatales chez des patientes atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$  et celles non traitées.(75) De plus, le registre rétrospectif de l'INF SAFETY DATABASE a retrouvé des issues de grossesse comparables à celles de la population générale chez 96 patientes atteintes de MC traitées par infliximab.(75)

Utilisé dans le traitement d'autres maladies inflammatoires (la spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis et arthrite rhumatoïde juvénile) depuis quelques années, toutes les molécules d'anti-TNF- $\alpha$  peuvent être utilisées pendant la grossesse, à condition que le bénéfice du traitement dépasse les risques potentiels.(43)

### 3.2.3. Allaitement et anti-TNF $\alpha$

Les études sur la présence des anti-TNF- $\alpha$  dans le lait maternel des femmes qui allaitent sont peu nombreuses, et ne portent que sur quelques cas mais elles se veulent rassurantes. Il apparaît que les anti-TNF- $\alpha$ , qu'il s'agisse de l'infliximab ou de l'adalimumab sont retrouvés de manière quasi-indétectable dans le lait des enfants allaités. La quantité présente dans le lait serait 100 à 200 fois inférieure à celle présente dans le sang maternel. Aucun effet particulier n'a été retrouvé chez les enfants allaités à court terme, cependant l'on peut se demander si cette faible quantité peut avoir un effet sur la muqueuse intestinale de l'enfant. (76–79)D'après le CRAT, l'allaitement est envisageable car « compte tenu du profil de la molécule, une absorption par voie orale semble peu probable ».

# **Deuxième partie**

## **Protocole de recherche et résultats**

### **1. Problématique**

Le pronostic obstétrical et fœtal/néonatal des patientes atteintes de maladie de Crohn traitées par anti-TNF- $\alpha$  au moment de la grossesse n'a été que partiellement étudié à ce jour, à notre connaissance. (80)

### **2. Hypothèses**

- Moindre fréquence des poussées pendant la grossesse sous anti-TNF- $\alpha$  dans notre population comparativement aux données de la littérature pour la population sans anti-TNF- $\alpha$ .
- Moindre fréquence des complications de la grossesse (fausses couches spontanées, accouchements prématurés, retard de croissance intra-utérin) comparativement aux données de la littérature pour la population sans anti-TNF- $\alpha$ .
- Moindre fréquence des complications néonatales (hypotrophie à la naissance, malformation, ictère et infection materno-fœtale) comparativement aux données de la littérature pour la population sans anti-TNF- $\alpha$ .

### **3. Objectifs**

Notre but a été d'étudier rétrospectivement une série de patientes enceintes et ayant une maladie de Crohn traitées par anti-TNF- $\alpha$  au moment de la conception ou pendant leur grossesse. Pour cela, nous avons évalué les prises en charge des patientes de l'hôpital Beaujon sur une période de quatre ans, et déterminé l'impact de ce traitement pendant la grossesse afin d'établir, dans ce contexte, les pronostics fœtal et obstétrical.

### **4. Méthodologie et type d'étude**

Nous avons étudié rétrospectivement les patientes présentant les conditions suscitées au sein des services de Gastroentérologie, MICI et assistance nutritive, et Maternité de l'hôpital Beaujon à Paris (AP-HP). Il s'agissait de 18 femmes enceintes dont 4 ont eu 1 à 3 grossesses soit 23 grossesses au total suivies entre novembre 2008 et novembre 2012. Nous avons choisi ce service car il s'agit d'un centre de référence pour les maladies intestinales rares de l'adulte. La Maternité est de type IIA.

Les patientes ont été identifiées via leurs référents médicaux dans le service et les cahiers d'accouchements de la maternité. Les informations les concernant ont été recherchées à partir de leurs dossiers obstétricaux et gastroentérologiques dans les services respectifs.

Nous avons souhaité comparer les données recueillies selon 2 sous-groupes en fonction du type de traitement anti-TNF- $\alpha$  : infliximab (n=11) et adalimumab (n=12) en utilisant le test exact de Fisher et le test t de Student pour la comparaison de moyenne à partir de l'outil statistique BiostaTGV.

### **5. Résultats**

#### **5.1. Caractéristiques générales de la population**

23 grossesses chez 18 patientes ont été identifiées sur la période du 2/11/2008 au 08/11/2012. Parmi celles-ci on note 18 grossesses uniques évolutives chez 14 patientes et 5 FCS chez 4 patientes. Deux patientes ont eu 2 grossesses évolutives chacune, une patiente en a eu 3, et une quatrième patiente a eu 2 FCS.

Les caractéristiques générales des femmes enceintes en début de grossesse sont indiquées dans le tableau 3.

On peut remarquer un pourcentage de près de 40% de fumeuses en début de grossesse.

Caractéristiques de la population au début de chaque grossesse	Nombre de patientes
Age médian (années)	29 [24; 43]
Taille médiane (m)	1,65 [1,47; 1,77]
Poids médian (Kg)	59 [46 ; 81]
IMC médian	21,3 [18,4; 35,1]
Nombre de patientes fumeuses	7 (39%)
Quantité moyenne de cigarettes fumées par jour (cg/jr)	7 [1; 30]
Ethnie	
Caucasiennes	10
Africaines	8
Asiatiques	0

**Tableau 3** Caractéristiques générales des 18 femmes atteintes de MC traitées par anti-TNF $\alpha$

Dans les antécédents des patientes, on relevait deux appendicectomies, un syndrome dépressif traité médicalement et de l'asthme chez deux patientes sans nouvelle crise depuis l'apparition de la MC, et un cas de maladie de Bouveret<sup>5</sup>. Plus inhabituellement, on relevait une névrite ophtalmique optique bilatérale asymétrique traitée par bolus de Solumédrol sans récurrence, trois patientes présentent une maladie de Verneuil<sup>6</sup>, maladie très rare dans la population générale, et enfin, un cas de thrombophlébite cérébrale latérale gauche complication rare mais bien connue de la MC. Le bilan de thrombophilie a d'ailleurs montré une mutation du facteur

<sup>5</sup> Définie par la survenue de crise de tachycardie intermittente, à début et fin brusque, provoquée par une anomalie de la conduction nerveuse.

<sup>6</sup> Se caractérise par des abcès et des nodules douloureux au niveau des régions axillaires, ano-génito-périnéo-fessières, et accessoirement ombilicales et péri-aréolaires. Elle est secondaire à une suppuration chronique des glandes sudoripares apocrines.

V de Leiden à l'état hétérozygote et du gène MTHFR (5,10-Méthylène tétrahydrofolate réductase) homozygote chez cette patiente justifiant un traitement anticoagulant au long court.

En termes d'antécédents familiaux, on relève un très rare cas de sclérose tubéreuse de Bourneville chez la mère et la sœur de l'une des patientes.

#### 5.1.1. Antécédents gynécologiques

Concernant les antécédents gynécologiques, on note deux kystes ovariens fonctionnels, un traité par Ethinylestradiol et lévonorgestrel micronisés (TRINORDIOL®) et l'autre par une kystectomie ovarienne. Une patiente présente un antécédent d'endométriose profonde et profuse avec atteinte des deux ovaires, du cul de sac de Douglas, des adhérences rectales antérieures avec une suspicion d'atteinte de l'espace vésico-utérin gauche et un épaississement du ligament utérosacré.

#### 5.1.2. Antécédents obstétricaux des patientes

Avant la mise sous anti-TNF- $\alpha$ , les 18 patientes étudiées avaient eu 9 accouchements à terme, dont cinq par voie basse et quatre par césarienne, deux fausses couches spontanées et deux d'interruptions volontaires de grossesse. Il n'y avait pas d'antécédents de grossesse extra-utérine, de mort fœtale in utéro, ou d'accouchements prématurés.

La parité et la gestité des patientes sont représentées dans les figures 9 et 10. On peut constater que pour un peu plus de la moitié des femmes, il s'agissait d'une première grossesse.

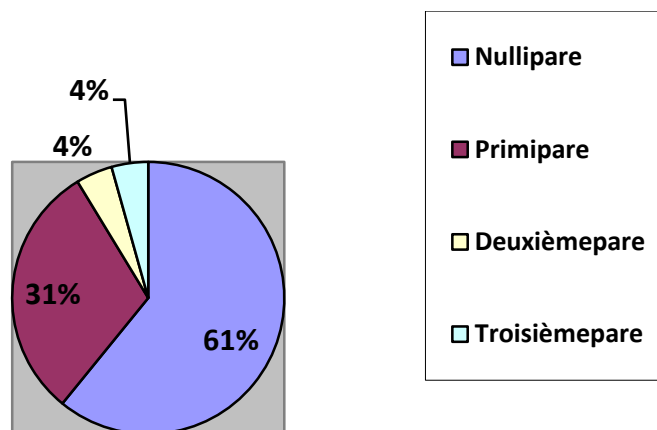


Figure 4 Parité des patientes atteintes de MC au début des 23 grossesses sous anti-TNF- $\alpha$  de l'étude.

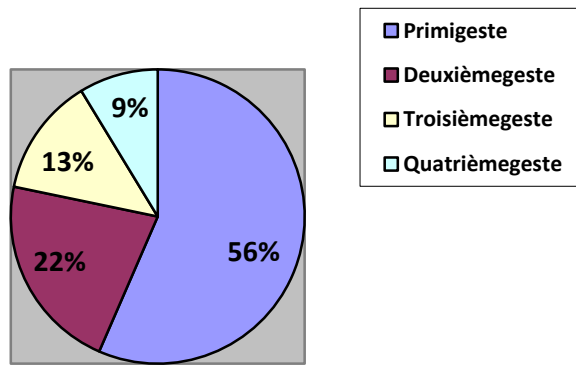


Figure 5 Gestité des 18 patientes de l'étude au début des 23 grossesses sous anti-TNF- $\alpha$ .

## 5.2. Caractéristiques de la MC

### 5.2.1. Situation de la MC au moment de la grossesse

L'âge médian des patientes au moment du diagnostic de la maladie était de 21 ans [11 ; 29]. Au moment de la grossesse, la maladie avait été diagnostiquée en médiane 9 ans auparavant [2 ; 16].

Selon la classification de Montréal, le diagnostic de la maladie a été porté entre 17 et 40 ans chez quinze patientes, et pour trois il a été réalisé avant l'âge de 16 ans.

La topographie de la maladie était iléale chez six patientes dont une ayant également une atteinte sigmoïdienne, cinq avaient une localisation colique, et sept une localisation iléocolique de la maladie. L'atteinte du tractus gastro-intestinal supérieur isolé était rare (n=1).

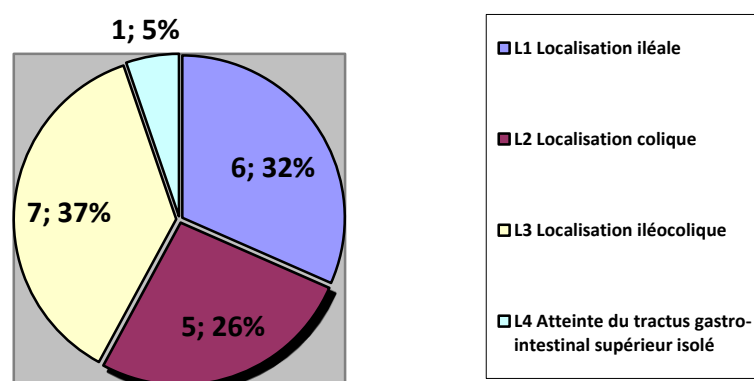
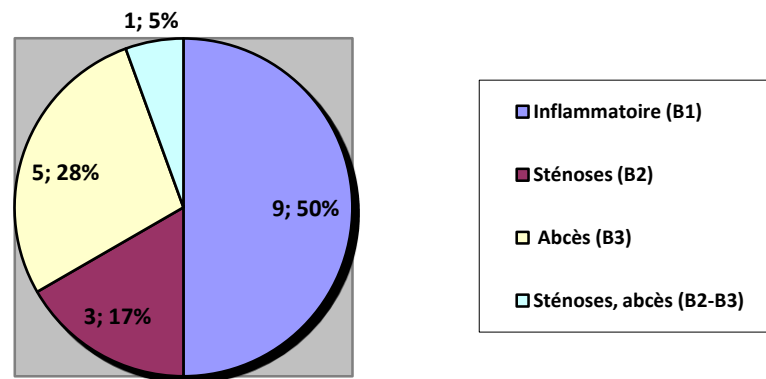


Figure 6 Répartition topographique de la maladie chez les 18 patientes de l'étude.

Dans 9 cas, le phénotype de la maladie était purement inflammatoire sans sténose ni abcès, dans cinq cas, des abcès étaient présents et dans trois cas, il y avait des sténoses. Une patiente présentait un phénotype sténosant-perforant avec à la fois des sténoses et des

abcès, accompagné de lésions anopérinéales. Une atteinte anopérinéale sévère pouvant impliquer la décision d'une césarienne était observée dans six cas sur 18 (33%).



**Figure 7 Répartition phénotypique de la maladie chez les 18 patientes de l'étude.**

### 5.2.2. Manifestations extra-digestives

Parmi les manifestations extra-digestives, deux patientes présentaient un psoriasis, et deux autres patientes un rhumatisme inflammatoire périphérique. On relevait notamment chez d'autres patientes des aphtes buccaux fréquents, une atteinte rénale bilatérale, et une dilatation sinusoidale hépatique.

### 5.2.3. Traitements médicaux et chirurgicaux antérieurs à la grossesse

Onze patientes sur dix-huit présentaient un antécédent de chirurgie antérieure, six avaient bénéficié d'une intervention, quatre ont eu deux interventions, et une patiente a été opérée sept fois. La majorité des interventions étaient des résections iléo-cæcales (n=9) ou des résections d'intestin grêle (n=6).

Parmi les douze femmes traitées par adalimumab dans l'étude, six avaient été initialement traitées par infliximab sans succès. Onze patientes sur dix-huit avaient déjà été traitées par azathioprine (IMUREL®) au cours de l'histoire de leur maladie. L'utilisation de MTX, d'aminosalicylés et de mercaptopurines était retrouvée en proportion équivalente dans les antécédents des patientes, ainsi que le recours aux corticoïdes pour le traitement des poussées. Les caractéristiques de la maladie chez chaque patiente ainsi que les antécédents de chirurgie et les traitements médicaux d'entretien sont indiqués dans le tableau 4.

Les effets secondaires les plus fréquemment rencontrés étaient des pancréatites aiguës liées à l'IMUREL®, des réactions allergiques avec ou sans œdèmes de Quincke ainsi qu'une maladie sérique liée à l'infliximab.



Caractéristiques de la maladie de Crohn à la première consultation obstétricale	Nombre de patientes
Age médian au moment du diagnostic de la maladie (années)	21 [11 ; 29]
Age médian de la maladie au moment de la grossesse (années)	9 [2 ; 16]
Localisation de la maladie	
Iléale (L1)	6
Colique (L2)	5
Iléocolique (L3)	7
Tractus gastro-intestinale supérieur isolé (L4)	1
Phénotype de la maladie	
Sténosant (B2)	3
Perforant (B3)	5
Non sténosant, non perforant (B1)	9
Sténosant et Perforant (B1 et B2)	1
LAP (P)	6
Chirurgies antérieures	
Résection iléocæcale	9
Résection d'anastomose	1
Résection grélique segmentaire	6
Colectomie totale avec anastomose iléo-rectale	1
Stricturoplastie	1
Drainage anopérinéal chirurgical	1
FLAP pour fistule ano-vaginale	1
Traitements antérieurs	
Azathioprine	1
Méthotrexate	4
6-mercaptopurine	5
Aminosalicylés	6
Corticoïdes	8
6-thioguanines	1
Infliximab	6
Certolizumab	1

---

**Tableau 4 Caractéristiques de la maladie chez les 18 femmes atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$  à la première consultation obstétricale lors de chaque grossesse.**

### **5.3. Les traitements au cours de la grossesse**

#### 5.3.1. Traitement associés aux anti-TNF- $\alpha$ en dehors des poussées

Parmi ces traitements, on retrouvait de la vitamine D3, et des compléments de type vitamine B12 et Folates. Du phloroglucinol (SPASFON®) et de la trimébutine (DEBRIDAT®), pour calmer les douleurs spasmodiques à type de crampe lors des poussées, ainsi que des laxatifs (FORLAX®) pour la constipation fréquemment causée lors de la rémission.

Une patiente prenait en entretien de l'azathioprine (IMUREL®) 100mg/jarrêté au cours du 7<sup>ème</sup> mois de grossesse, et une autre de la mésalazine (FIVASA®) 800 mg 4/j.

#### 5.3.2. Le traitement Anti-TNF- $\alpha$

Pour 22 des 23 grossesses, le traitement anti-TNF- $\alpha$  (infliximab ou adalimumab) avait été initié avant le début de la grossesse. Une seule patiente a débuté le traitement en début de grossesse, à 10 SA, soit en fin d'organogénèse. Le traitement a été introduit pour induction d'une rémission dans seulement deux cas sur 23, et maintenu pour entretien dans les autres cas. En médiane, les patientes étaient sous anti-TNF- $\alpha$  depuis 384 jours [42 ; 1410]. La durée médiane du traitement pendant la grossesse est de 183 jours [121 ; 220] soit 28 semaines d'aménorrhées révolues [18 ; 33] pour les 18 grossesses évolutives.

Sur les 23 grossesses étudiées, 12 étaient traitées par adalimumab, et 11 par infliximab. Parmi les patientes traitées par adalimumab, 11 recevaient une injection tous les quinze jours (soit 40mg/2sem), et une toutes les semaines (soit 40mg/sem). Sur les 11 grossesses traitées par infliximab, 9 recevaient 5mg/kg/8sem, une recevait 5mg/kg/7sem et une 10mg/kg/7sem.

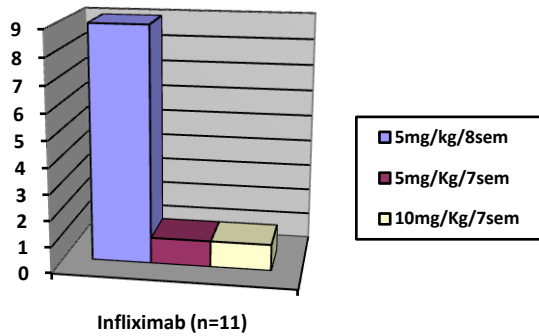


Figure 8 Posologie de l'infliximab au cours des 11 grossesses traitées de l'étude

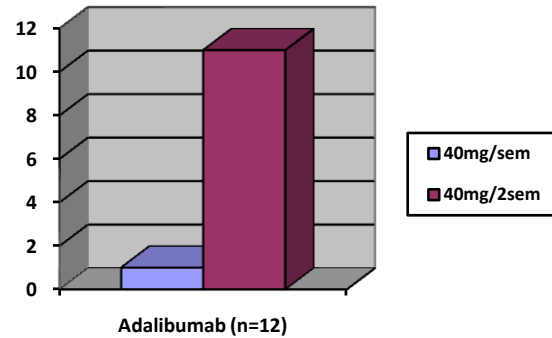


Figure 9 Posologie de l'adalimumab au cours des 12 grossesses traitées de l'étude

Parmi les 18 patientes, 16 ont bien toléré le traitement. Une patiente a ressenti une gêne respiratoire avec érythème et a eu un malaise une heure et demie après le début d'une perfusion intraveineuse d'infliximab à la dose de 5mg/kg/8 semaines. Les signes se sont estompés rapidement après la diminution du débit de la perfusion et de la Dexchlorphéniramine (POLARAMINE®) en intraveineuse. Une deuxième patiente a présenté un œdème de Quincke à la suite d'une perfusion d'infliximab, qui a contre-indiqué l'utilisation de celui-ci. Dix jours après cette dernière perfusion la patiente a présenté une poussée, elle a alors été mise sous adalimumab et 6-méthylprednisolone (SOLUMEDROL®) (50mg/jr) qui a été progressivement diminué. Dans les manifestations cutanées secondaires à l'administration du traitement, deux patientes avaient systématiquement de l'eczéma au niveau du site d'injection de l'anti-TNF- $\alpha$ , après les perfusions d'infliximab pour l'une et les injections sous-cutanée d'adalimumab pour l'autre. Les modalités de mise en place et les caractéristiques des traitements anti-TNF- $\alpha$  au cours des 23 grossesses sont répertoriées dans le tableau 5.

### 5.3.3. Date d'arrêt des anti-TNF $\alpha$ et traitements en plateau moment de l'accouchement

Le traitement par anti-TNF- $\alpha$  a systématiquement été arrêté au début du 7<sup>ème</sup> mois de grossesse selon les recommandations actuelles.

Concernant les autres types de traitement au moment de l'accouchement, une patiente était sous dérivés salicylés 2g/j depuis 23 SA du fait d'une poussée. Deux patientes étaient sous prednisone: la première depuis deux hospitalisations successives pour poussées à 30 et 33 SA, et la seconde à une dose en plateau après la décroissance d'une posologie plus élevée dans les semaines précédentes pour cause de poussée.

---

Modalités de mise en place et caractéristiques du traitement anti-TNF $\alpha$  avant et pendant la grossesse

---

Grossesses  
(n=23)

---

---

Type d'anti-TNF $\alpha$	
Infliximab	11
Adalimumab	12
Indication des anti-TNF $\alpha$	
Induction	2
Entretien	21
Mise en place du traitement	
Avant la grossesse	22
En début de grossesse	1
Durée du traitement avant la grossesse (j)	384 [42; 1410]
Posologie de l'Infliximab	
5mg/kg/8sem	9
5mg/kg/7sem	1
10mg/kg/7sem	1
Posologie de l'Adalimumab	
40mg/sem	1
40mg/2sem	11
Médiane durée du traitement pendant la grossesse (j)*	197,5 [129 ; 234]
Médiane durée du traitement pendant la grossesse (SA)*	28 [18 ; 33]
Réaction allergique	2
Traitement associés permanent**	2
Azathioprine 100mg/jr	1
Mésalazine 800mg x4/jr	1

---

**Tableau 5 Modalités de mise en place et caractéristiques du traitement anti-TNF $\alpha$  au cours des 23 grossesses étudiées chez 18 patientes atteintes de MC.**

\* La durée du traitement pendant la gestation des patientes ayant fait une FCS a été exclue

\*\* Les traitements introduits au cours des poussées ne sont pas comptabilisés

#### **5.4. Activité de la maladie pendant la grossesse et en post-partum immédiat**

Au début de la grossesse, 10 patientes sur 18 (55%) étaient en rémission, 3 (17%) répondaient sans être en rémission, et 5 (28%) étaient chroniques actives. Parmi les patientes en rémission, seulement 2 (20%) ont fait une poussée au cours de la grossesse. La comparaison de l'activité de la maladie avant et pendant la grossesse est détaillée dans le tableau 7.

Six patientes sur 18 (33%) ont fait une poussée pendant la grossesse. Une patiente a présenté une courte poussée modérée à 10 SA après une diminution de son traitement par azathioprine de 100mg/j à 50mg/j, qui est rentrée dans l'ordre après la reprise du traitement à 100mg/j. Deux patientes ont fait une poussée au cours du deuxième trimestre. Pour l'une, il s'agissait d'une poussée modérée (HB=5) à 23 SA et 3 jours qui s'est rapidement stabilisée après l'introduction de dérivés salicylés à la dose de 2gr/j en association à son traitement par adalimumab (40mg/2 semaines). Pour la seconde patiente il s'agissait d'une crise un peu plus sévère (HB=7) à 26 SA et 3 jours qui a nécessité une mise sous corticothérapie per os à la dose de 20mg/j. Le traitement n'a pas été efficace et la patiente a été hospitalisée un mois plus tard pour MAP, qui a justifié un transfert à l'hôpital Bichat étant donné le terme de la grossesse, et quelques semaines plus tard, elle a développé une cytolysé hépatique. Enfin, trois patientes ont fait une poussée au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Deux patientes à 30 SA, pour l'une il s'agissait d'une poussée modérée à la suite de l'arrêt systématique de l'adalimumab au 7<sup>ème</sup> mois. La patiente a été hospitalisée et mise sous budésénone (ENTOCORT®) à 9 mg/j pendant 1 mois avec décroissance progressive, qui a entraîné une rémission rapide. Une deuxième patiente a été hospitalisée en gastroentérologie deux fois pour une poussée modérée, une première fois de 30 à 32 SA et 3 jours ; et une seconde fois de 33 à 36 SA et 3 jours avec accouchement par césarienne pour rupture des membranes et contre-indication à l'accouchement par voie basse en raison de lésions anopérinéales. Durant l'activité de la maladie, la patiente a été mise sous corticothérapie à 40mg/j. Une dernière patiente a fait une rechute modérée à terme, quelques semaines avant l'accouchement qui s'est rapidement résolue sous corticothérapie. L'activité de la maladie au cours des 23 grossesses et du post-partum immédiat, ainsi que les différents traitements introduits lors des poussées sont décrits dans le tableau 6.

Concernant les lésions anales présentées par les patientes pendant la grossesse, on retrouve deux pseudomarisques, l'une indolore posant essentiellement un problème esthétique, et l'autre inflammatoire avec des fissures et des épisodes de suintement. Une patiente a présenté un marisque associé à des ulcérations et des fissures, et une dernière patiente présentait des troubles de la continence.

Six patientes ont rechuté dans le post-partum immédiat, ces rechutes se sont faites dans les 15 jours qui ont suivi l'accouchement.

Le traitement anti-TNF- $\alpha$  a été réintroduit en post-partum après 14 grossesses sur 18. Chez deux patientes il n'a pas été repris car elles allaitaient, et chez deux autres car elles étaient en rémission clinique et ne souhaitaient pas reprendre de traitement. La reprise du traitement anti-TNF- $\alpha$  s'est faite en moyenne 21[8 ; 63] jours après l'accouchement. Dans huit cas, il s'agissait d'un traitement par infliximab et dans six cas d'un traitement par adalimumab.

	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3	Post Partum *
Activité de la maladie				
Inactive	15	16	15	12
Modérée	1	1	3	2
Sévère	0	1	0	4
Traitement introduit				
Corticothérapie	0	1	3	1
Salicylés	0	1	0	1
Reprise anti-TNF en PP				14/18
Terme moyen de reprise anti-TNF en PP (jrs)				21 [8 ; 63]
Type d'anti-TNF $\alpha$ repris				
Infliximab				8
Adalimumab				6

**Tableau 6** Activité de la maladie durant la grossesse et le post-partum immédiat, ainsi que les traitements introduits en plus des anti-TNF $\alpha$  lors des poussées concernant les 18 grossesses évolutives.

(\* PP=Post Partum, M1= le mois qui suit l'accouchement)

Activité de la maladie pendant la grossesse en fonction du type de traitement et de l'activité de la maladie durant les 3 mois avant la grossesse	Pour les grossesses évolutives (N=18)
---	---------------------------------------

---

### Infliximab

- Rémission avant la grossesse	6
Poussée au 2 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse	1
Poussée au 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse	1
Pas de poussée pendant la grossesse	4
- Réponse sans rémission avant la grossesse	2
Pas de poussée pendant la grossesse	2
- Maladie de crohn chronique avant la grossesse	2
Pas de poussée pendant la grossesse	2

### Adalimumab

- Rémission avant la grossesse	4
Pas de poussée pendant la grossesse	4
- Réponse sans rémission avant la grossesse	1
Poussée au 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse	1
- Maladie de Crohn chronique avant la grossesse	3
Poussée au 1 <sup>er</sup> trimestre de la grossesse	1
Poussée au 2 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse	1
Poussée au 3 <sup>ème</sup> trimestre de la grossesse	1

---

**Tableau 7 Activité de la maladie au moment de la grossesse en fonction du traitement anti-TNF- $\alpha$  utilisé et de l'activité de la maladie durant les 3 mois avant la grossesse.**

## **5.5. Résultats gynécologiques et obstétricaux**

### 5.5.1. Complications obstétricales au cours de l'étude

#### 5.5.1.1. Les FCS

Cinq FCS sur 23 grossesses (22%) ont été rapportées chez quatre patientes au cours de l'étude, une patiente en a présenté deux et trois patientes en ont présenté une. Quatre d'entre elles étaient précoces, et une tardive. Trois FCS sur cinq sont survenues sous adalimumab à la dose de 40mg/2sem, et deux sous infliximab à la dose de 5mg/kg/8sem. Pour l'une des patientes traitées par adalimumab, le traitement avait été débuté à 10 SA, et la FCS a eu lieu à 15SA. La patiente de 39 ans a reçu cinq injections d'adalimumab au cours de la grossesse, une première de 80mg en une fois, et quatre de 40mg toutes des deux semaines. Pour les quatre autres FCS, le traitement était déjà en place en médiane depuis 705 jours [471 ; 1410] avant la grossesse. La patiente qui a présenté deux fausses couches précoces avait un antécédent d'endométriose profonde et étendue avec atteinte des deux ovaires, du cul de sac de Douglas et des adhérences rectales, facteur de risque de FCS. Au moment de ces deux fausses couches



la patiente était en rémission sur le plan intestinal. Une seule patiente fumait parmi ces quatre femmes, en moyenne une cigarette par jour.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le nombre de fausses couches dans le groupe des patientes traitées par adalimumab (n=3) et celles traitées par infliximab (n=2), en effet, les effectifs sont trop restreints.

#### 5.5.1.2. Les complications des grossesses évolutives

Parmi les complications de la grossesse retrouvées dans l'étude, on note quatre menaces d'accouchements prématurés (MAP). Une même patiente a présenté deux MAP, à 27 et à 33 semaines d'aménorrhées qui ont nécessité la mise en place de deux cures de corticoïdes préventives pour la maturation pulmonaire fœtale. Ces MAP n'étaient pas accompagnées d'activité de la maladie. Une seconde patiente a été hospitalisée pour une MAP à 26 SA concomitante d'une poussée, elle est ressortie quelques jours plus tard et a accouché à 36 SA et 6 jours. Et enfin, une patiente a été hospitalisée une seconde fois pour une MAP à 34 SA, après une première hospitalisation pour cytolyse hépatique à 32 SA. Une seule patiente a rompu prématurément les membranes à 36 semaines et 3 jours lors d'une hospitalisation en service de gastroentérologie pour la prise en charge d'une poussée.

Une patiente a présenté une cholestase gravidique à 37 SA et 4 jours justifiant un déclenchement. En post-partum immédiat une biopsie hépatique a été réalisée montrant des lésions en voie de régression.

Une stéatose hépatique aigüe gravidique (SHAG) a été observée, devant des perturbations importantes du bilan hépatique, une césarienne en urgence a été réalisée à 34 SA et 2 jours, sans complications.

Une patiente a présenté un diabète gestationnel sous régime pour lequel elle a été suivie aux explorations fonctionnelles à partir de 32 SA.

Les complications obstétricales telles que l'hypertension artérielle gravidique, la pré-éclampsie, et le retard de croissance intra-utérin ne se sont pas présentées dans notre étude.

Complications obstétricales	Grossesse (n=23)
Fausse couche spontanée	5
MAP à membranes intactes	5
Rupture prématurée des membranes	1
Diabète gestationnel sous régime	1
Cytolyse hépatique	1
Cholestase Gravidique	1
SHAG	1

**Tableau 8 Complications obstétricales survenues au cours des 23 grossesses étudiées sous anti-TNF $\alpha$ .**

#### 5.5.2. Issue de grossesse, voie d'accouchement

Quinze grossesses sur 23 (65%) sont arrivées à terme sans complications. Le terme médian de naissance en SA révolues était de 39 [34 ; 43]. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le terme médian d'accouchement des patientes traitées par infliximab et celles traitées par adalimumab.

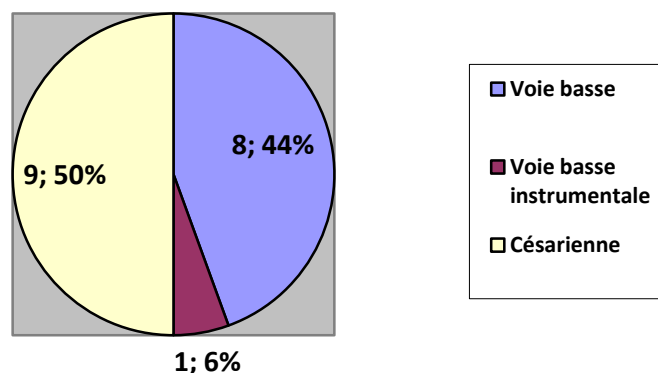
Trois accouchements prématurés ont été observés. Un cas lié à l'activité de la maladie, avec RPM et césarienne à 36 SA et 3 jours (contre-indication à un accouchement par voie basse car LAP). La patiente qui a fait une SHAG a dû de ce fait être césarisée à 34 SA ; et une troisième patiente pour qui le terme était à la limite de la prématurité (36 SA et 6 jours) s'est mise en travail spontanément sans autre morbidité.

Une patiente d'origine africaine a accouché à terme dépassé (43 SA et 3 jours) spontanément par voie basse. Elle ne s'est pas présentée à la maternité pour son suivi de fin de grossesse, craignant une césarienne programmée si elle ne se mettait pas en travail.

La moitié des patientes (9/18) ont accouché par voie basse, dont une par voie basse instrumentale pour une bradycardie d'expulsion. Une patiente a été déclenchée à 37 SA et 4 jours pour une cholestase gravidique secondaire à une poussée à l'arrêt de son traitement par anti-TNF- $\alpha$ . L'autre moitié des patientes a bénéficié d'une césarienne. Une patiente a été césarisée pour conditions locales défavorables sur un utérus cicatriciel; et une seconde pour troubles de la continence et antécédent d'utérus cicatriciel. Une troisième patiente a rompu les

membranes prématurément sur une contre-indication à l'accouchement par voie basse en raison de LAP sévères (à type de marisque). Deux autres patientes ont été césariées à terme pour échec de déclenchement sur col défavorable, et deux en cours de travail pour stagnation de la dilatation. Une patiente traitée par héparine de bas poids moléculaire pendant la grossesse en raison de ses antécédents thromboemboliques (mutation facteur V de Leiden), a été césariée en prévention pour présentation du siège, la possibilité d'une aggravation des troubles hémostatiques, et l'absence de fenêtre thérapeutique d'anticoagulant nécessaire à la réalisation d'une péridurale. Enfin, une patiente qui devait avoir une césarienne programmée à 39 SA et demi pour LAP sévères à type de pseudo marisque inflammatoire, a finalement été césariée en urgence la veille de sa césarienne programmée pour bradycardie fœtale au monitoring de contrôle.

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le taux d'accouchements par césarienne chez les patientes traitées par adalimumab et celle traitées par infliximab. De plus, on peut constater que seules 3 patientes sur 18 (17%) présentaient des LAP au cours de la grossesse qui ont justifié une césarienne préventive. Parmi ces 3 patientes deux étaient connues pour déjà avoir présenté des lésions au cours de l'histoire de la maladie.



**Figure 10 Mode d'accouchement des 18 grossesses évolutives des patientes atteintes de MC traitées par anti-TNF $\alpha$  pendant la grossesse.**

## 5.6. Etat néonatal

Les 18 grossesses évolutives ont donné naissance à 18 enfants vivants, un des nouveau-nés est décédé dans les heures qui ont suivi sa naissance suite à une acidose métabolique secondaire à une asphyxie fœtale. Cet enfant avait été extrait en urgence la veille d'une césarienne

programmée pour bradycardie fœtale au monitoring de contrôle. A la naissance, il présentait un double circulaire serré au cordon, et aucune activité cardiaque n'était présente. Il n'a repris une activité cardiaque qu'à 10 minutes de vie après deux injections consécutives d'adrénaline, et n'a pas réagi avant 15 minutes de vie. Le PH artériel réalisé au cordon a révélé une acidose métabolique. A deux heures de vie, il a été transféré en réanimation néonatale dans un établissement de type 3, où il est décédé quelques heures plus tard.

Le poids médian des nouveau-nés à la naissance était de 2970g [1190 ; 4030], et la taille médiane des nouveaux nés à la naissance était de 49,3 cm [43 ; 51,5]. Les données concernant le poids et la taille du nouveau-né décédé en post-césarienne immédiate sont manquantes. Aucune différence significative n'a été retrouvée entre le poids moyen des nouveau-nés de mère traités par infliximab et ceux traités par adalimumab. Concernant le score d'APGAR à la naissance, tous les nouveau-nés hormis l'enfant décédé en post-partum immédiat présentaient un APGAR à 10 à cinq et dix minutes de vie.

Aucun des nouveau-nés n'a présenté de malformation à la naissance.

Douze nouveau-nés étaient eutrophes, quatre étaient hypotrophes, deux prématurés et un enfant post-mature (43SA et 4jours).

Parmi les complications observées à la naissance, nous avons retrouvé : une maladie des membranes hyalines chez un enfant né par césarienne avant travail en raison d'une suspicion de SHAG et d'une prématurité, deux ictères néonataux et une infection materno-fœtale.

Parmi toutes les patientes, quatre ont décidé d'allaiter leur enfant, une patiente a allaité pendant 5 jours, une autre pendant environ 1 mois et les deux dernières pendant 2 mois. Pendant toute la durée de l'allaitement les patientes n'ont pas reçu de traitement anti-TNF- $\alpha$ , celui-ci n'a été repris qu'après l'arrêt de l'allaitement.

Les caractéristiques et le devenir des nouveau-nés issus des 18 grossesses des femmes atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$  sont indiqués tableau 10.

---

Nouveau-nés  
(n=18)

---

Nombre d'enfants vivants	17
Terme médian (SA)	39 (34 ; 43)
Voie d'accouchement	
Voie basse	9 (50%)
<i>Dont Voie basse instrumentale</i>	1
Césarienne	9 (50%)
Poids médian (g)	2970 [1190 ; 4030]
Taille médiane (cm)	49,3 [43, 55]
Hypotrophie	4
Prématurité	3
Post-Terme	1
Malformations	0
Traitement au moment de l'accouchement	
Corticoïdes	2
Allaitement	4
Maladie des membranes hyalines	1
Infection materno-fœtale	1
Ictères néonataux	2

**Tableau 9** Caractéristiques et devenir néonatal des 18 nouveau-nés de mères atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$  au cours de la grossesse

## Troisième partie

### Discussion

## 1. Limites et forces de l'étude

La principale faiblesse de notre étude est l'effectif limité de patientes, les conclusions de notre travail doivent donc être prises avec prudence. L'autre limite est l'absence de groupe contrôle. La réalisation d'une telle étude n'aurait pas été possible en termes d'effectifs dans ce seul centre. Ce travail comparatif a d'ailleurs été réalisé par THRET REGISTRY.(81) La troisième limite prévisible est, comme dans toute étude rétrospective, les biais de recueil et de données manquantes.

Il s'agit d'une étude originale qui s'appuie sur des données récentes. Elle rassemble et décrit des cas de patientes dont l'histoire est souvent difficile, et qui sont traitées pendant la grossesse par des traitements encore peu étudiés et dont les conséquences à court, moyen et long-terme sont peu connues.

## 2. Les hypothèses

### 2.1. Hypothèse 1

*Moindre fréquence des poussées pendant la grossesse sous anti-TNF- $\alpha$  dans notre population comparativement aux données de la littérature pour la population sans anti-TNF- $\alpha$ .*

Au moment de la grossesse, le diagnostic de la maladie a été porté en médiane depuis 9 ans, les patientes de l'étude ont donc déjà expérimenté divers traitements.

Dans plus de la moitié des cas (55%), les patientes traitées par anti-TNF- $\alpha$  étaient en rémission au début de la grossesse. On peut donc dire que les patientes de notre échantillon avaient une pathologie stabilisée. On peut ajouter que les anti-TNF- $\alpha$  sont les seuls traitements à l'heure actuelle capables de donner des résultats aussi probants, avec aussi peu d'effets indésirables. Cet élément est non négligeable compte-tenu du caractère instable, et invasif de la maladie. Parmi les patientes en rémission, seules 20% ont rechuté pendant la grossesse, ce pourcentage est proche de celui retrouvé dans une étude du GETAID en cours de publication qui l'évalue à 21% dans une population similaire nationale de 85 patientes. Le taux de patientes ayant une maladie active au début de la grossesse est aussi proche de celui qu'ils

retrouvent (28% vs 23%).(32,82)Le pourcentage de réactivation en cas de rémission retrouvé chez les patientes non traitées par anti-TNF- $\alpha$ , que ce soit pendant ou en dehors de de la grossesse est similaire à celui retrouvé dans notre étude, il avoisine les 20%.(83)

Dans l'étude, un tiers des patientes a fait une poussée pendant la grossesse. Nous en retrouvons peu au premier trimestre de la grossesse contrairement à certains auteurs tels que KHOSLA *et al*, et MAYBERRY *et al*.(54,55)Il est possible que ces derniers aient retrouvé davantage de poussées au premier trimestre de la grossesse, en raison d'un arrêt brutal des traitements par les patientes lors du diagnostic de celle-ci, par peur d'une toxicité médicamenteuse sur le fœtus.

Dans la quasi-totalité des cas, soit 5 cas sur 6 (83%), il s'agissait d'une poussée modérée, qui n'a pas nécessité de traitement dans deux cas, alors que dans les études sans traitement anti-TNF- $\alpha$  la majorité des poussées sont sévères (16/21, soit 76%). (83) Dans notre étude, une seule patiente a présenté une poussée sévère au cours du 2<sup>ème</sup> trimestre qui l'a amenée à être hospitalisée pour MAP au terme de 26 SA. Ainsi, on retrouve une proportion de poussées semblable dans notre population à celle retrouvée sans anti-TNF- $\alpha$ , mais celles-ci ont moins tendance à être sévères, ce qui va dans le sens d'une bonne stabilité de la pathologie sous anti-TNF- $\alpha$ .

Il convient de rester attentif en cas de poussée lors de la grossesse et d'assurer une prise en charge conjointe entre gastroentérologue et obstétricien. Lorsque les poussées surviennent sous traitement anti-TNF- $\alpha$ , il peut être nécessaire de réajuster les doses, ou bien d'introduire d'autres traitements tels que des corticoïdes, ou des salicylés. Lorsque les poussées surviennent après l'arrêt des anti-TNF- $\alpha$ , un traitement par corticoïdes peut être proposé voir une reprise des anti-TNF- $\alpha$  dans certaines situations jusqu'à l'accouchement. La reprise du traitement est à discuter au cas par cas, et fonction du gastroentérologue référent. Cette reprise nécessitera une surveillance particulière du nouveau-né à la naissance et les premiers mois, les vaccins vivants atténués pouvant être différés encore après l'âge de six mois. (75)

Le post-partum paraît être une période à risque de rechute puisque un tiers des patientes ont fait une poussée dans le post-partum immédiat, majoritairement dans les 15 premiers jours. Un rendez-vous avec le gastroentérologue référent est donc nécessaire rapidement après l'accouchement pour faire le point sur la maladie et la reprise d'un traitement. Le traitement anti-TNF- $\alpha$  a été repris, à la suite de 14 grossesses en post-partum immédiat, en moyenne 21 jours après l'accouchement, même sans présence de signes de poussée, car il peut exister un

risque de résistance au traitement. De plus, cela permet de maintenir l'état de rémission sans attendre une rechute sévère, ce qui participe aussi à l'amélioration de la qualité de vie des patientes.

Concernant le maintien des traitements anti-TNF- $\alpha$  lors de la grossesse, une étude a rapporté que 35% des gastroentérologues français arrêtaient le traitement en début de grossesse et/ou ne le prescrivaient pas durant celle-ci chez une patiente atteinte de MICI.(75) Ce qui aux vues des données actuelles est regrettable car cela diminue les chances pour la patiente de stabiliser la pathologie au moins au cours des deux premiers trimestres de la grossesse, date à laquelle le traitement est arrêté en prévention. D'autant plus qu'à ce jour aucun risque malformatif n'a été rapporté sous anti-TNF- $\alpha$ .

→ Cette hypothèse est donc infirmée, en effet, le taux de rechute en cas de rémission sous anti-TNF- $\alpha$  étant le même que celui retrouvé en l'absence de traitement anti-TNF- $\alpha$ . On peut tout de même noter que peu de patientes rechutent au premier trimestre, les périodes à risques étant la période qui suit l'arrêt du traitement par anti-TNF- $\alpha$ , et le post-partum immédiat. Et que la présence d'anti-TNF- $\alpha$  participe à la diminution de l'intensité des poussées.

## 2.2. Hypothèse 2

*Moindre fréquence des complications de la grossesse (fausses couches spontanées, accouchements prématurés, retard de croissance intra-utérin) dans notre population comparativement aux données de la littérature pour la population sans anti-TNF- $\alpha$ .*

Dans notre étude, nous retrouvons 5 FCS pour 23 grossesses soit 21,7% ce qui est supérieur à la fréquence retrouvée dans la population générale qui est d'environ 13%. Une étude récente réalisée en 2011 par le TREAT REGISTRY rapporte un taux de FCS de 11,1% parmi 66 grossesses de mères atteintes de MC traitées par anti-TNF $\alpha$  ; et l'étude du GETAID en cours de publication, rapporte un taux de 7%.(81,84) On peut supposer que le taux de FCS est surestimé dans notre étude en raison de son faible effectif. En effet, le taux retrouvé dans de plus petites études est similaire au notre (d'environ 20%). (80,85) On peut aussi penser que la sévérité de la maladie des patientes est à l'origine de son augmentation, puisqu'elles sont suivies dans un centre dit tertiaire, qui accueille des patients chroniques actifs globalement plus sévères. Lorsque les patientes ne sont pas traitées par anti-TNF- $\alpha$ , le taux retrouvé est



très supérieur (d'environ 35%).(54,55)On peut supposer que la rémission induite par ces traitements au moment de la conception peut être à l'origine de cette différence.

Nous ne retrouvons aucune différence significative concernant le taux de FCS entre le groupe traité par Infliximab et celui traité par Adalimumab, ce qui est prévisible en raison du faible effectif des 2 groupes. Il pourrait être intéressant d'évaluer ce taux sur une étude à plus grande échelle.

Le terme médian et moyen d'accouchement retrouvé est de 39 SA. Ce terme est comparable à celui retrouvé dans les études de MAHADEVAN *et al* et SCHNITZLER *et al*, où les patientes traitées par anti-TNF- $\alpha$  accouchaient en moyenne respectivement à 37 et 38 SA. Une étude danoise de 2007 de NORGARD *et al* a recensé 900 grossesses de patientes atteintes de MC. Ils ont comparé 272 patientes traitées par des traitements standards avec 628 patientes contrôles non traitées pendant la grossesse. Ils ont divisé ensuite le groupe de patientes traitées en quatre sous-groupes selon le type de traitement administré (5-ASA, corticoïdes, AZA/6-MP). Ils ne retrouvent pas de différence significative entre le terme moyen des groupes traités par ces traitements et celui du groupe témoin qui était de 39,4 SA. (27,42,5) Enfin, dans l'étude de LARZILLIERE portant sur 28 patientes atteintes de MC (18 aucun traitement, 12 traitées par 5-ASA, et 5 par corticoïdes), le terme moyen est de 39,5 +/- 2,6. Que les patientes soient traitées par anti-TNF- $\alpha$ , par des traitements habituels (corticoïdes, 5-ASA, AZA), ou non traitées, le terme moyen de naissance d'accouchement reste le même (d'environ 39SA). Le terme médian d'accouchement est indépendant du traitement reçu au cours de la grossesse.

Même sous anti-TNF- $\alpha$ , le taux d'accouchements prématurés chez les patientes atteintes de MC dans la littérature (d'environ 16%) reste supérieur à celui de la population générale qui est de 7,2% [IC95% 6,8 ; 7,2].(61) Les résultats de notre étude se veulent rassurant puisque seulement trois patientes ont accouché prématurément (soit 16,6%), et parmi elles, deux de ces patientes ont accouché entre 36 et 37 SA. On sait, qu'à ce terme, les complications néonatales de la prématurité sont beaucoup moins importantes. On ne retrouve aucune différence significative entre ce taux et celui rapporté dans l'étude de SCHNITZLER *et al* et celle de MAHADEVAN *et al* qui retrouvent respectivement 25% (8/32) et 30% (3/10) d'accouchements prématurés chez des patientes traitées par anti-TNF $\alpha$ . L'étude de LARZILLIERE *et al* retrouve un taux d'accouchement prématuré de 21% lorsque les patientes ne sont pas traitées par anti-TNF. Dans cette étude, la moitié des patientes n'avaient aucun traitement. Les hypothèses avancées par les auteurs étaient que les patientes avaient

interrompu leur traitement brutalement à l'annonce de la grossesse sur conseil des médecins ou par elles-mêmes, ou bien qu'elles aient débuté leur grossesse en phase d'inactivité prolongée de la maladie lorsqu'un traitement au long cours n'était plus justifié. Des auteurs ont d'ailleurs montré que le taux de complications de la grossesse est davantage lié à l'activité de la maladie durant la grossesse, qu'au traitement utilisé durant celle-ci.(43) Le traitement anti-TNF- $\alpha$  a fait ses preuves dans l'induction de rémission comparativement aux autres traitements chez de nombreux patients. En maintenant cet état de rémission, il permet donc la diminution de complications lors de la grossesse. Mais il faut garder en tête que son effet est réversible, et que si sa mise en place a été à l'origine d'une rémission, son arrêt préventif en début ou au cours de la grossesse peut être responsable d'une rechute, alors que l'état de la maladie était stable jusqu'alors. L'arrêt du traitement est donc une période à risque de rechute, au cours de laquelle il faut surveiller les patientes.

Parmi les trois patientes qui ont accouché prématurément, aucune n'était en rémission avant le début de la grossesse sous anti-TNF- $\alpha$ . Ce qui nous conforte dans l'idée qu'il y a plus de risque de complications si la patiente débute une grossesse alors que la maladie est active. Cependant, toutes les patientes qui ont débuté leur grossesse alors que la maladie était active n'ont pas accouché prématurément, et n'ont pas toutes été hospitalisées pour MAP au cours de leur grossesse. Donc l'état de la maladie au début de la grossesse n'est pas le seul et le meilleur facteur prédictif d'une complication de la grossesse, ni le meilleur.

Dans notre échantillon, une patiente a accouché par césarienne pour SHAG, qui est une pathologie gravidique relativement rare et grave. Nous ne pouvons pas conclure quant à une association entre la maladie de Crohn et cette pathologie, et entre cette pathologie et le traitement par anti-TNF $\alpha$ , puisqu'à ce jour, aucune étude ne rapporte d'autres cas.

Des études ont rapporté un nombre de cas plus important de retard de croissance intra-utérin en cas de MC active au long de la grossesse. Or, dans notre étude, nous n'en retrouvons aucun, ce qui plaide en faveur de l'innocuité relative du traitement anti-TNF- $\alpha$ .(86,87) Nous ne pouvons cependant pas certifier que cette absence de RCIU ait un lien avec l'utilisation d'anti-TNF- $\alpha$  lors de la grossesse.

Dans notre étude, la moitié des patientes ont accouché par césarienne, ce qui est largement supérieur à la fréquence retrouvée dans la population générale qui est de 21% [IC95% 20,3 ; 21,7]. Dans plus de la moitié des cas (n=6) l'indication était obstétricale, et dans seulement

deux cas, l'indication était due à des troubles de la continence ou des lésions périanales. Le choix de la voie d'accouchement reste donc le plus souvent dicté par des indications obstétricales. A noter que le taux de césariennes dans cette maternité est de 19%, donc le pourcentage élevé de césariennes n'est pas lié aux pratiques professionnelles de cette maternité. On ne retrouve aucune association entre le taux de césariennes et le type de traitement anti-TNF- $\alpha$  dans notre étude.

→ Cette hypothèse est donc validée

### **2.3. Hypothèse 3 :**

*Moindre fréquence des complications néonatales : hypotrophie à la naissance, malformations, ictères, et infections materno-fœtales dans notre population comparativement aux données de la littérature pour la population sans anti-TNF- $\alpha$ .*

Dans notre étude, le taux d'enfants vivants retrouvés parmi les 23 grossesses, est de 78%, ce qui est comparable aux études où les patientes ne sont pas traitées par anti-TNF- $\alpha$  dont la fréquence varie de 70 à 80%. (83)

Dans notre étude, le terme et le poids médians des nouveau-nés étaient supérieurs au 10<sup>ème</sup> percentile sur une courbe de croissance que ce soit pour les filles ou pour les garçons. De manière générale, on peut dire que ces femmes ne donnent pas naissance à des enfants de faible poids de naissance.

On ne retrouve que 4 enfants hypotrophes (17,4%), ce taux est proche de celui retrouvé dans l'étude de SCHNITZLER et al qui retrouve un taux d'hypotrophie de 18,75% parmi 32 patientes traitées par anti-TNF- $\alpha$ . Ce taux est aussi proche de celui retrouvé dans l'étude de LARZILLIERE et al (18%), où la moitié des patientes n'était pas traitée probablement parce qu'elle était en rémission et qu'elle ne nécessitait plus de traitement au long cours. Parmi les quatre mères d'enfants hypotrophes, trois d'entre elles sont celles qui avaient fait une poussée au cours du troisième trimestre de la grossesse. On peut donc penser que ce sont les poussées du troisième trimestre qui seraient le plus fréquemment à l'origine d'hypotrophie à la naissance, ce qui ne paraît pas surprenant puisque c'est surtout au cours de ce trimestre que le fœtus se développe et grossit. On ne retrouve aucune différence significative entre le poids moyen des nouveau-nés de mères ayant fait une poussée pendant la grossesse tous termes

confondu set ceux dont la mère n'a pas fait de poussée pendant la grossesse. Une surveillance particulière de la croissance doit être portée lors du suivi de grossesse chez ces patientes, surtout en cas de poussée au troisième trimestre de la grossesse.

Il subsiste actuellement une méfiance vis-à-vis de l'utilisation des traitements anti-TNF- $\alpha$  au cours de la grossesse, en raison de l'absence de connaissances sur les complications à moyen et long terme sur le nouveau-né, d'autant plus que l'on sait que les anti-TNF- $\alpha$  passent la barrière placentaire, et que la concentration fœtale est retrouvée supérieure à la concentration maternelle.

Dans notre étude, nous n'avons observé aucune malformation chez les nouveau-nés. Et à ce jour dans les quelques études publiées, même celles à plus grand effectif comme celle du THREAT REGISTRY, il n'est pas retrouvée malformation particulière associée au traitement anti-TNF- $\alpha$ . (80,85) Un seul cas de trisomie 18 a été retrouvé parmi les 10 cas de l'étude de MAHADEVAN et *al*, et une seule étude a retrouvé des cas de malformations faisant partie du syndrome VACTERL, sans mettre en évidence de lien entre les anti-TNF- $\alpha$  et ce syndrome. Ce qui nous conforte dans l'idée que les anti-TNF- $\alpha$  ne sont pas à risque au cours des premières semaines de développement de l'embryon, et qu'une interruption médicale de grossesse pour cause d'exposition aux anti-TNF- $\alpha$  au cours du premier trimestre n'est pas justifiée.

Dans notre étude, seules trois patientes ont décidé d'allaiter leur enfant, ce qui représente un chiffre assez faible en comparaison des chiffres de la population générale. La cause ne semble pas être l'état de santé des patientes puisque seulement six patientes sur dix-huit avaient une maladie active au moment du post-partum. Sur 18 grossesses, le traitement a été repris en post-partum dans 14 cas. On peut alors s'interroger sur les raisons pour lesquelles, les patientes ont décidé de ne pas allaiter, s'agit-il d'une prévention en raison de la reprise du traitement ou pour raison personnelle? Les données récentes de la littérature, qui n'étaient pas encore publiées à l'époque où les patientes ont accouché, ne contre-indiquent pas l'allaitement maternel en cas de traitement anti-TNF- $\alpha$ , car l'absorption digestive de l'enfant par le lait serait négligeable. Les patientes qui souhaitent allaiter doivent donc être informées et encouragées dans cette démarche. Le traitement ne doit pas empêcher l'allaitement et inversement.

Dans notre étude, nous retrouvons un taux relativement faible d'infection materno-foetale (n=1) et d'ictère néonatal (n=2) à la naissance. Ce qui peut paraître surprenant, étant donné l'immunodépression des enfants à la naissance, on pourrait s'attendre à un taux d'infections beaucoup plus important, mais on peut aussi penser que ces dernières surviennent plutôt dans les jours qui suivent le retour à domicile. En ce qui concerne le taux d'ictères à la naissance, on aurait pu s'attendre aussi à une fréquence plus élevée puisque même si le traitement a été interrompu au 7<sup>ème</sup> mois de grossesse, il subsiste chez le nouveau-né encore une quantité plus ou moins importante d'anti-TNF- $\alpha$ , que l'enfant va devoir éliminer seul dès la naissance. L'étude du TREAT REGISTRY ne retrouve que 8,3% de complications fœtales à la naissance, ce qui est relativement faible. (81)

→ Cette hypothèse est donc validée.

### **3. La place de la sage-femme**

La sage-femme est présente tout au long du suivi gynécologique, de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum, c'est un acteur indispensable dans le suivi des patientes, qui a un rôle de première ligne. Bien que quelques grossesses des patientes atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$  soient considérées comme des grossesses à hauts risques et soient suivies par des obstétriciens en raison de leur caractère pathologique, la sage-femme peut être amenée à rencontrer ces patientes, lors de son exercice (lors de consultations aux urgences, au centre des explorations fonctionnelles, d'hospitalisation en service de grossesses à hauts risques, et naturellement lors de l'accouchement et du post-partum). Il est donc indispensable que la sage-femme ait les connaissances nécessaires à la prise en charge pré per et post natale de la MC.

Nous avons vu dans la première partie de ce mémoire que le tabagisme était un facteur aggravant de la maladie. Chez les femmes dont le sevrage est difficile, la grossesse peut être une période propice à l'arrêt du tabac étant donné ses effets sur la grossesse et le fœtus. Il est important d'informer la patiente et de lui proposer un accompagnement adapté par un tabacologue et grâce à des traitements substitutifs.

Un suivi psychologique peut être proposé chez ces patientes étant donné les antécédents parfois lourds et difficiles de la maladie, et les angoisses qui peuvent émerger lors de la survenue d'une grossesse.

La sage-femme doit être attentive à d'éventuels signes de rechute, tout au long de la grossesse mais aussi en post-partum immédiat afin d'orienter la patiente vers le gastroentérologue au moindre doute. Cela implique un travail d'équipe et une collaboration entre obstétricien, sage-femme et gastro-entérologue pour prendre en charge la patiente de façon optimale. Cette surveillance est indispensable et doit reposer sur des critères de surveillance simples, tels que le nombre de selles par jour, leur consistance et l'existence des douleurs abdominales particulières. Si besoin est, le personnel obstétrical pourra s'appuyer sur le score de HARVEY-BRADSHAW qui est un score simple et qui peut permettre un suivi de l'évolution de la maladie à chaque consultation. Le praticien devra aussi s'assurer que la patiente a un suivi gastroentérologique régulier, savoir si elle est toujours sous anti-TNF- $\alpha$  et à quelle posologie, ainsi que les traitements associés éventuels, ce qui suppose une collaboration étroite entre praticiens. La date d'arrêt des anti-TNF $\alpha$  doit être programmée dès le début de la grossesse, conjointement avec le gastro-entérologue vers la fin du deuxième trimestre, au plus tard au tout début du troisième trimestre. La fonction hépatique de la patiente doit être évaluée régulièrement par des bilans sanguins.

La surveillance du périnée lors de l'examen clinique obstétrical est notamment indispensable pour détecter l'apparition éventuelle d'une lésion anale, dont la sévérité devra être évaluée par un examen proctologique. En cas de lésion anale active importante ou d'incontinence anale, le dossier devra être discuté en réunion disciplinaire pour décider du mode et du terme d'accouchement conjointement avec le gastro-entérologue référent.

Au cours de la grossesse, une attention particulière sera portée à la surveillance de la croissance fœtale lors de chaque examen obstétrical (par la mesure de la hauteur utérine et la palpation abdominale), et du suivi échographique (report des mesures sur une courbe de croissance). Il existe peu de données concernant le risque de malformations sous anti-TNF- $\alpha$ , une seule étude a rapporté des cas de malformation associée au syndrome de VACTERL. Il est donc recommandé de réaliser une échographie morphologique minutieuse au 2<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, recherchant en particulier des anomalies des reins, des membres et du cœur. En ce qui concerne le suivi au centre des explorations fonctionnelles, il n'existe pas de recommandations formalisées. Chaque service doit mettre en place la surveillance qu'il juge nécessaire en fonction des risques de la patiente. Nous recommandons toutefois un suivi aux explorations fonctionnelles au moins une fois par semaine à partir de 32SA. La fréquence sera augmentée à l'approche du terme de la grossesse.

Lors du suivi de grossesse, le professionnel de santé doit prévenir et détecter les situations à risque infectieux chez ces patientes immunodéprimées en leur rappelant des conseils d'hygiène simples (lavages de main, nettoyage régulier du réfrigérateur).

Concernant le suivi de la patiente en salle de naissance, il n'y a pas de recommandation particulière, notamment concernant la durée des efforts expulsifs ou la pratique de l'épisiotomie. Un examen soigneux de l'enfant sera réalisé à sa naissance et lors des premiers jours de vie, la sage-femme devra être attentive à une éventuelle complication fœtale telle qu'une infection néonatale en raison de l'immunosuppression du nouveau-né. L'infliximab et l'adalimumab n'étant pas contre-indiqués lors de l'allaitement, la patiente doit être informée de la possibilité d'allaiter si elle le souhaite. La sage-femme a un rôle important à jouer dans le soutien et l'aide à la mise en place et bon déroulement de l'allaitement.

La date de la dernière injection d'anti-TNF- $\alpha$  pendant la grossesse doit être notée sur le carnet de santé de l'enfant qui doit être considéré comme immunodéprimé de la naissance jusqu'à ses 6 mois. Il ne doit pas recevoir de vaccin vivant viral ou bactérien (type BCG) avant l'âge de ses 6 mois. Une information doit être réalisée auprès de la mère de l'enfant, concernant les risques de ces vaccins, mais aussi des risques d'infections auquel l'enfant peut être sujet du fait de son immunosuppression. La patiente doit être attentive à d'éventuels signes d'infections de l'enfant qui devra alors consulter au plus vite un pédiatre. Enfin, un suivi régulier de l'enfant par un pédiatre est indispensable.

En post-partum, la sage-femme doit s'assurer que la patiente a un rendez-vous avec son gastroentérologue pour qu'ils conviennent tous deux de la poursuite de la prise en charge, c'est-à-dire de la reprise ou non d'un traitement anti-TNF- $\alpha$ . En cas de rechute sévère dans le post-partum, il est recommandé de prévenir les complications thromboemboliques en prescrivant des bas de contentions, voire de l'héparine de bas poids moléculaire. Une prise en charge par une sage-femme libérale en post-partum peut être proposée chez ces patientes pour leur permettre d'être accompagnées lors des premiers jours du retour à domicile. Les séances de rééducation périnéale peuvent être le moment propice pour les patientes de faire le point sur l'état et le fonctionnement de leur périnée. Concernant la contraception, on évitera les contraceptions à base d'oestrogénostatifs pour les patientes en périodes actives et sévères de la maladie, sinon les patientes peuvent avoir recours à tous les types de contraceptions à

partir du moment où celle-ci leur convient et est en adéquation avec leur mode de vie. Il convient de réaliser en prévention des lésions précancéreuses du col, le vaccin contre le virus du HPV selon les modalités habituelles, que ce soit par GARDASIL® ou CERVARIX®. Lors du suivi gynécologique, un FCV est à réaliser tous les ans selon les recommandations, et cela même si la patiente est vaccinée contre le HPV.

Enfin, la sage-femme a un rôle important à jouer dans le soutien psychologique de ces patientes tout au long de la grossesse, de l'accouchement et du post-partum.

## **Conclusion**

La MC concerne majoritairement les femmes jeunes en âge de procréer. Les traitements anti-TNF- $\alpha$  ont largement fait preuve de leur efficacité, en améliorant la qualité de vie des



patients. Ce sont les seuls traitements à l'heure actuelle capables d'entraîner une réponse et une rémission rapide du patient. Leur utilisation se développe et de nombreuses femmes envisagent une grossesse. Il est important que les membres du personnel obstétrical aient des connaissances actualisées relatives au traitement et à cette pathologie pour une prise en charge optimale de la femme et de l'enfant.

Nous avons recensé 23 grossesses chez 18 femmes atteintes de MC traitées par anti-TNF- $\alpha$  sur une période de 4 ans. Une moitié des patientes était traitée par infliximab et l'autre par adalimumab. Dans deux tiers des cas, la pathologie des patientes était stabilisée grâce aux anti-TNF- $\alpha$ , ce qui explique que le taux de FCS retrouvé soit inférieur à celui des patientes non traitées dans diverses publications (environ 20% contre 35%), et que très peu de complications obstétricales soient survenues lors des grossesses évolutives étudiées. On peut différencier deux types de populations. Les patientes qui sont en rémission avant la grossesse sous anti-TNF- $\alpha$ , dont le risque de rechutes de 20%, est le même que celui des femmes en rémission sans anti-TNF- $\alpha$ . Celles qui commencent une grossesse en période active de la maladie, qui sont plus exposées à des complications de la grossesse, mais dont la mise sous anti-TNF- $\alpha$  semble diminuer la sévérité des poussées. Cependant, on note que la moitié des patientes de l'étude ont accouché par césarienne pour des raisons obstétricales, la voie d'accouchement semble indépendante de l'activité de la maladie, et du traitement utilisé pendant la grossesse. Ce taux est relativement important puisque seule 20% de la population accouche par césarienne. Enfin, aucune malformation ou complication néonatale liées aux anti-TNF- $\alpha$  n'a été retrouvées. Nous n'avons retrouvé aucune différence significative entre les deux traitements anti-TNF- $\alpha$ . Cependant, le faible effectif de notre étude, nous amène à interpréter ces résultats avec prudence, et il serait intéressant de comparer les deux traitements sur de plus grands échantillons de patientes. On peut conclure que la balance bénéfice/risque semble en faveur du maintien du traitement anti-TNF- $\alpha$  pendant la grossesse, puisqu'il ne semble pas exister de surrisque de complications de la grossesse sous anti-TNF- $\alpha$ .

Suite à cette étude nous recommandons une surveillance renforcée de la croissance fœtale en raison du risque d'hypotrophie et de retard de croissance intra-utérin (non retrouvé dans notre étude, mais mis en évidence par certains auteurs), ainsi qu'une surveillance au centre des explorations fonctionnelles à partir de 32 SA. Le passage placentaire d'anti-TNF- $\alpha$  étant maximal au 3<sup>ème</sup> trimestre, l'arrêt des anti-TNF- $\alpha$  doit donc être programmé au plus tard pour le début du 3<sup>ème</sup> trimestre, en prévention de l'immunosuppression du nouveau-né. Ce dernier ne doit pas recevoir de vaccins vivants avant l'âge de 6 mois. Enfin, un risque de rechute existe quelques semaines après l'arrêt des anti-TNF- $\alpha$ , ainsi qu'en post-partum immédiat. Ces

périodes sont à surveiller. L'allaitement n'est pas contre-indiqué en cas de traitement par anti-TNF- $\alpha$ , ainsi, sa reprise en post-partum immédiat est recommandée pour éviter une rechute sévère ou un risque de résistance au traitement.

Cette étude n'a été réalisée que sur un seul centre et sur une période courte, ce qui restreint le nombre de patientes étudiées. Il serait intéressant de faire une étude prospective à plus grande échelle sur plusieurs centres, et de suivre l'évolution des enfants pour en évaluer les complications à plus long terme. En effet, il serait intéressant d'évaluer si ces enfants développent plus d'infections, de maladies immunitaires ou métaboliques durant l'enfance suite à l'exposition d'anti-TNF- $\alpha$  in utero.

## **Bibliographie**

1. Aufses AH. The History of Crohn's Disease. Surgical Clinics of North America. févr 2001;81(1):1-11.

2. Lamoril J, Deybach J-C, Bouizegarène P. Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. juin 2007;22(3):137-150.
3. de SAUSSURE P, BOUHNİK Y. Maladie de Crohn de l'adulte - EM-*Gastroentérologie*. janv 2007;2(3): 1-18
4. Cortot A, Pineton de Chambrun G, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Gower Rousseau C. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement? *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. août 2009;33(8-9):681-691.
5. Chauvet M, Bourreille A, Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Médecine et des Techniques Médicales, Ecole de sages-femmes (Nantes). Maladie de Crohn et grossesse. [[S.l.]]: [s.n.]; 2005.
6. Maria ED, Mousques C. Microbiote et maladie de Crohn : états des lieux en 2011 : place du pharmacien dans la prise en charge. 3 févr 2012 ; Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00667010>
7. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, Geenen V, Hazes JMW, Masson PL, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis*. sept 2012;6(8):811-823.
8. Satsangi J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 1 juin 2006;55(6):749-753.
9. Greff M. Post'U FMC-HGE: Paris, du 24 au 27 mars 2011. Springer; 2011.
10. AFA - Calcul de l'indice CDAI de Best [Internet]. <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/documents/indice-Best.htm>
11. Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol*. juill 2009;25(4):301-305.
12. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, et al. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mars 1998;10(3):243-249.
13. Lerebours E, Gower-Rousseau C, Merle V, Brazier F, Debeugny S, Marti R, et al. Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: A population-based case-control study. *Am. J. Gastroenterol*. janv 2007;102(1):122-131.
14. Bach J-F. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N. Engl. J. Med*. 19 sept 2002;347(12):911-920.
15. Gaya DR, Russell RK, Nimmo ER, Satsangi J. New genes in inflammatory bowel disease: lessons for complex diseases? *Lancet*. 15 avr 2006;367(9518):1271-1284.

16. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 12 mai 2007;369(9573):1627-1640.
17. Wehkamp J, Stange EF, Fellermann K. Defensin-immunology in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. Biol.* juin 2009;33 Suppl 3:S137-144.
18. Cuthbert AP, Fisher SA, Mirza MM, King K, Hampe J, Roucher PJP, et al. The contribution of NOD2 gene mutations to the risk and site of disease in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. avr 2002;122(4):867-874.
19. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Järnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology*. juin 2003;124(7):1767-1773.
20. Jess T, Riis L, Jespersgaard C, Hougs L, Andersen PS, Orholm MK, et al. Disease concordance, zygosity, and NOD2/CARD15 status: follow-up of a population-based cohort of Danish twins with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol.* nov 2005;100(11):2486-2492.
21. Laharie D, Debeugny S, Peeters M, Van Gossum A, Gower-Rousseau C, Bélaïche J, et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology*. mars 2001;120(4):816-819.
22. Graff LA, Vincent N, Walker JR, Clara I, Carr R, Ediger J, et al. A population-based study of fatigue and sleep difficulties in inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* sept 2011;17(9):1882-1889.
23. Bouguen G, Favreau C, Eleouet M, Rohou T, et al. Lésions crohniennes de l'anus et du périnée - EMC-gastro-entérologie. janv 2010;5(2):1-12
24. Loridan E, Machet F, Happi-Nono M, Silvain C, Richer J-P. Maladie de Crohn révélée par des lésions anopérinéales : intérêt de l'IRM. *Annales de Chirurgie*. déc 2004;129(10):599-602.
25. Freeman H-J. Colorectal cancer risk in Crohn's disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(12):1810.
26. Xie J. Cancer in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(3):378.
27. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal Cancer and Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Risk Factors, Mechanisms of Carcinogenesis and Prevention Strategies. *Anticancer Res*. 7 janv 2009;29(7):2727-2737.
28. GETAID - Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif. Disponible sur: <http://www.getaid.org/03-fiches/fiches-medicaments.asp>
29. Martin A-F, Troillard A. Place des biothérapies dans la prise en charge des MICI : étude rétrospective évaluant le profil et le type de prise en charge des patients traités par

influximab (efficacité et tolérance) au CHU de Grenoble de 2000 à 2008. 1 déc 2009 [cité 23 sept 2012]; Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592360>

30. Buyse S, Nahon S, Lahmek P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et grossesse. Elsevier masson. Gastro-enterologie-Article. traité: 09-37990
31. Couve S, Seksik P, Elefant E, Jian R, Marteau P. Maladies inflammatoires de l'intestin et procréation. Gastroenterol. Clin. Biol. juin 2003;27(6-7):618-626.
32. Couve S, Seksik P, Elefant E, Jian R, Marteau P. Inflammatory bowel disease and pregnancy. Gastroenterol. Clin. Biol. juin 2003;27(6-7):618-626.
33. Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. Gut. août 2006;55(8):1198-1206.
34. Disponible sur: [http://www.lecrat.org/article.php3?id\\_article=657](http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=657)
35. Fedorkow DM, Persaud D, Nimrod CA. Inflammatory bowel disease: a controlled study of late pregnancy outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. avr 1989;160(4):998-1001.
36. Le Jeune C. [Risk of immunosuppressive drugs given throughout the pregnancy]. Rev Med Interne. juin 2011;32 Suppl 1:S31-35.
37. Bonaz B, Baudrant M, Astier A et al. Traitement de la recto-colite ulcéro-hémorragique et de la maladie de Crohn. Elsevier Masson, Pharm clin ther. juin 2011 chapitre 13.
38. Disponible sur: [http://www.lecrat.org/article.php3?id\\_article=466](http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=466)
39. Disponible sur: [http://www.lecrat.org/article.php3?id\\_article=469](http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=469)
40. Louis E. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Wolters Kluwer France; 2009.
41. GETAID - Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif. Disponible sur: <http://www.getaid.org/07-liens-utiles/liens-utiles.asp>
42. Allez M. [Practical use of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel diseases]. Gastroenterol. Clin. Biol. mai 2008;32(5 Pt 1):467-477.
43. Amate P, Seirafi M, Bouhnik Y, Luton D, Ducarme G. [Inflammatory bowel diseases: gynecological and obstetrical considerations]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). nov 2011;40(7):612-619.
44. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. Clin Infect Dis. 5 janv 2004;38(9):1261-1265.
45. Gaudin P. [Should we be afraid of the anti-TNFalpha drugs in 2008?]. Rev Med Interne. déc 2008;29(12):971-974.

46. Haute Autorité de Santé - ALD n° 24 - Maladie de Crohn. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_671094/ald-n-24-maladie-de-crohn)
47. AFA - La carte URGENCE-TOILETTES pour les MICI. Disponible sur: <http://www.afa.asso.fr/ancien-site/ACTurgen.htm>
48. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, Van der Woude CJ, 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*. févr 2010;4(1):63-101.
49. Trachter AB, Rogers AI, Leiblum SR. Inflammatory bowel disease in women: impact on relationship and sexual health. *Inflamm. Bowel Dis*. nov 2002;8(6):413-421.
50. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, Øresland T, Vermeire S, Munkholm P, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*. nov 2010;4(5):493-510.
51. Kane S, Khatibi B, Reddy D. Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol*. mars 2008;103(3):631-636.
52. 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*. nov 2009;15(11):1621-1629.
53. 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*. févr 2009;136(2):451-458.
54. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut*. janv 1984;25(1):52-56.
55. 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*. juill 1986;27(7):821-825.
56. Tennenbaum R, Marteau P, Elefant E et al. Pronostic de la grossesse au cours des maladies inflammatoires intestinales. *Gastro clin bio*. juin 1999;23(5):564
57. Abramowitz L. Maladie de Crohn et grossesse. À propos de 34 cas. *Revue de la littérature. Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. juill 2003;31(7-8):687.
58. Beniada A, Benoist G, Maurel J, Dreyfus M. [Inflammatory bowel disease and pregnancy: report of 76 cases and review of the literature]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. oct 2005;34(6):581-588.
59. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L, Kieler H, Granath F, Ludvigsson JF, et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*. juin 2010;8(6):509-515.

60. 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):1106-1112.
61. Données épidémiologiques générales liées à la grossesse - donnees\_epidemiologiques\_generales\_liees\_a\_la\_grossesse.pdf. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/donnees\\_epidemiologiques\\_generales\\_liees\\_a\\_la\\_grossesse.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/donnees_epidemiologiques_generales_liees_a_la_grossesse.pdf)
62. Bortoli A, Pedersen N, Duricova D, D'Inca R, Gionchetti P, Panelli MR, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease: prospective European case-control ECCO-EpiCom study, 2003-2006. *Aliment. Pharmacol. Ther.* oct 2011;34(7):724-734.
63. Mottet C, Juillerat P, Gonvers J-J, Froehlich F, Burnand B, Vader J-P, et al. Pregnancy and Crohn's Disease. *Digestion*. 2005;71(1):54-61.
64. 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.* nov 1995;90(11):1918-1922.
65. Serac G, Tubach F, Mariette X, Salmon-Céron D, Ravaud P, Lioté F, et al. Risk of Herpes Zoster in Patients Receiving Anti-TNF- $\alpha$  in the Prospective French RATIO Registry. *Journal of Investigative Dermatology*. 24 nov 2011;132(3):726-729.
66. Clark DA. Immunological factors in pregnancy wastage: fact or fiction. *Am. J. Reprod. Immunol.* avr 2008;59(4):277-300.
67. Clark DA. COMMENTARY: Should Anti-TNF- $\alpha$  Therapy be Offered to Patients with Infertility and Recurrent Spontaneous Abortion?\*. *American Journal of Reproductive Immunology*. 11 janv 2009;61(2):107-112.
68. Zhang B, Liu T, Wang Z. Association of tumor necrosis factor- $\alpha$  gene promoter polymorphisms (-308G/A, -238G/A) with recurrent spontaneous abortion: a meta-analysis. *Hum. Immunol.* mai 2012;73(5):574-579.
69. 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.* 28 nov 2012;
70. Verstappen SMM, King Y, Watson KD, Symmons DPM, Hyrich KL, BSRBR Control Centre Consortium, BSR Biologics Register. Anti-TNF therapies and pregnancy: outcome of 130 pregnancies in the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 28 févr 2011;70(5):823-826.
71. 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. *The Journal of Rheumatology*. 13 mars 2009;36(3):635-641.

72. 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. *Journal of Crohn's and Colitis*. nov 2010;4(5):603-605.
73. Disponible sur: [http://www.lecrat.org/article.php3?id\\_article=429](http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=429)
74. Disponible sur: [http://www.lecrat.org/article.php3?id\\_article=430](http://www.lecrat.org/article.php3?id_article=430)
75. Ducarme G, Amate P, Seirafi M, Ceccaldi P-F, Bouhnik Y, Luton D. Médicaments anti-TNF $\alpha$  (tumor necrosis factor  $\alpha$ ) en gynécologie et en obstétrique. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. oct 2011;40(6):492-497.
76. Kane S, Ford J, Cohen R, Wagner C. Absence of infliximab in infants and breast milk from nursing mothers receiving therapy for Crohn's disease before and after delivery. *Clin Gastroenterol*. 2009 Aug;43(7):613-6.
77. Ben-Horin S, Yavzori M, Katz L, Picard O, Fudim E, Chowers Y, et al. Adalimumab Level in Breast Milk of a Nursing Mother. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. mai 2010;8(5):475-476.
78. Ben-Horin S, Yavzori M, Kopylov U, Picard O et al. Detection of infliximab in breast milk of nursing mothers with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011 Dec;5(6):555-8.
79. Stengel J-Z. Is infliximab safe to use while breastfeeding? *World Journal of Gastroenterology*. 2008;14(19):3085.
80. Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M, Ballet V, Noman M, Van Assche G, et al. Outcome of pregnancy in women with inflammatory bowel disease treated with antitumor necrosis factor therapy. *Inflamm. Bowel Dis*. sept 2011;17(9):1846-1854.
81. Safety of Infliximab in Crohn's disease: data from the 5000 – patient TREAT registry.
82. Résumé [Internet]. [cité 5 mars 2013]. Disponible sur: <http://www.snfge.org/01-Bibliotheque/0A-Resumes/2011/5355.html>
83. Sergent F, Verspyck E, Marpeau L. Maladie de Crohn et grossesse. À propos de 34 cas. *Revue de la littérature. Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. janv 2003;31(1):20-28.
84. Grossesse, MICI et anti-TNF : cohorte observationnelle portant sur 120 patientes suivies dans des centres GETAID depuis le 1er janvier 2009 M. Seirafi, X. Treton, B. de Vroey, J. Cosnes, X. Roblin, M. Allez, P. Marteau, A. Bourreille, D. Laharie, G. Savoye, Y. Bouhnik.
85. Mahadevan U, Kane S. Use of Infliximab in Pregnancy. *The American Journal of Gastroenterology*. janv 2010;105(1):219-219.
86. Beaulieu DB, Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *World J Gastroenterol*. 14 juin 2011;17(22):2696-2701.



87. 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.* déc 1998;93(12):2426-2430.
88. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology.* mai 2011;140(6):1785-1794.e4.
89. Crohn\_ulceration\_aphtoide.jpg (Image JPEG, 647x639 pixels) - Redimensionnée (54%). Disponible sur: [http://www.getaid.org/05-enseignement/documents/Crohn\\_ulceration\\_aphtoide.jpg](http://www.getaid.org/05-enseignement/documents/Crohn_ulceration_aphtoide.jpg)
90. Crohn\_ulcerations\_superficielles.jpg (Image JPEG, 748x649 pixels) - Redimensionnée (53%). Disponible sur: [http://www.getaid.org/05-enseignement/documents/Crohn\\_ulcerations\\_superficielles.jpg](http://www.getaid.org/05-enseignement/documents/Crohn_ulcerations_superficielles.jpg)
91. GETAID - Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires du tube Digestif. Disponible sur: <http://www.getaid.org/03-fiches/cdai.asp>
92. Le pyoderma gangrenosum. <https://www-em--premium-com.frodon.univ-paris5.fr/data/revues/07554982/00310031/1476/> 21 févr 2008 ; Disponible sur: <https://www-em--premium-com.frodon.univ-paris5.fr/article/92895/resultatrecherche/2>
93. Perianal Crohn's Disease Activity Index (PCDAI) - CREGG Disponible sur: <http://www.cregg.org/site/mici/outils-mici/123-scores-de-la-maladie-de-crohn/indices-des-lesions-anoperineales-lap/538-ext-page-501.html>
94. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis.* oct 2008;8(10):601-611.
95. Kane SV, Acquah LA. Placental Transport of Immunoglobulins: A Clinical Review for Gastroenterologists Who Prescribe Therapeutic Monoclonal Antibodies to Women During Conception and Pregnancy. *The American Journal of Gastroenterology.* 1 janv 2009;104(1):228-233.
96. Pentsuk N, Van der Laan JW. An interspecies comparison of placental antibody transfer: new insights into developmental toxicity testing of monoclonal antibodies. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.* août 2009;86(4):328-344.

# **ANNEXES**

## **ANNEXE I Carte mondiale de l'incidence des MICI**

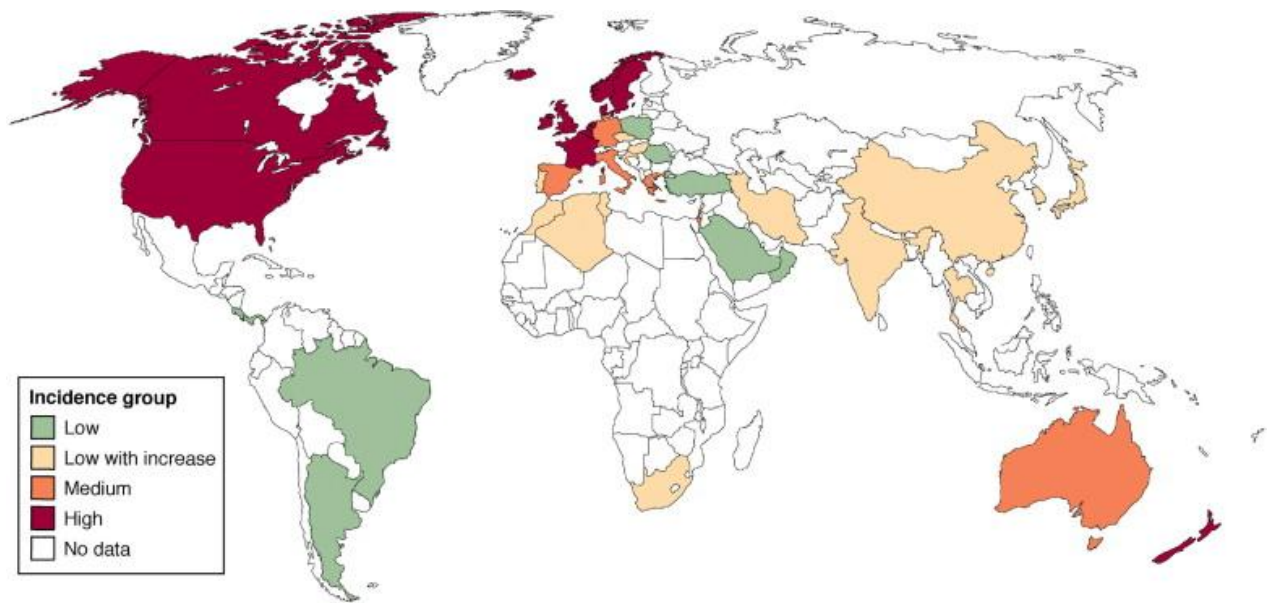


Figure 11 Carte montrant l'incidence des MICI dans les pays du monde (88)

## ANNEXE II : Différence entre MC et RCH

	<b>Rectocolite Hémorragique</b>	<b>Maladie de Crohn</b>
<b>Age du diagnostic</b>	Entre 30 et 50 ans	Chez l'enfant Entre 20 et 30 le plus souvent.

<b>Localisation</b>	Colon, rectum	De la bouche à l'anus
<b>Lésions anapathologiques</b>	Muqueuse et sous-muqueuse	Toute la paroi intestinale est atteinte
<b>Génétique</b>	Pas d'association avec le gène CARD15	Associé au gène CARD 15
<b>Facteurs environnementaux</b>	Le tabac à un rôle protecteur sur la maladie.	Le tabac aggrave la maladie

*Tableau 10 Tableau récapitulatif des différences entre MC et RCH*

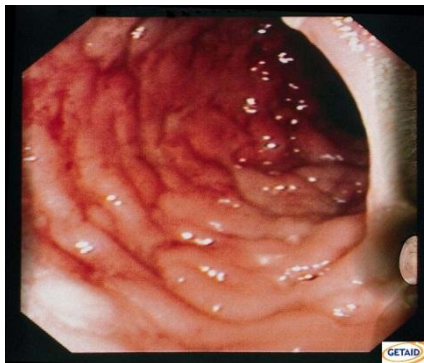
### **ANNEXE III : Quelques images endoscopiques des lésions que l'on peut retrouver chez les patients souffrants de MC**



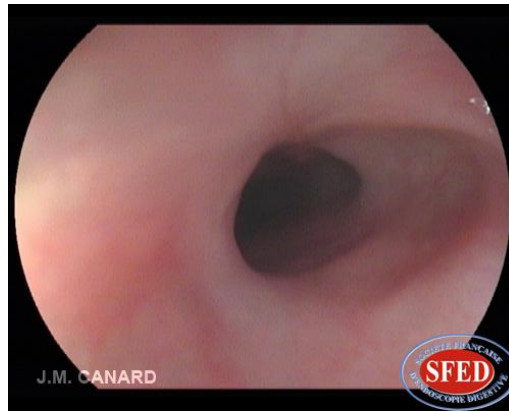
**Figure 12** Image endoscopique d'une ulcération aphte de la maladie de Crohn (Source GETAID) (89)



**Figure 13** Image endoscopique d'une ulcération superficielle de la maladie de Crohn (Source GETAID) (90)



**Figure 14** Image endoscopique, aspect pavimenteux de la muqueuse lors de la maladie de Crohn (Source GETAID)



**Figure 15** Image endoscopique d'une sténose bénigne colique (image de J.M CANARD, source Société Française d'endoscopie digestive)

# ANNEXE IV: Indice CDAI (Crohn's Disease Activity Index) de BEST (91)

Date [ \_\_ / \_\_ / \_\_ ]

**Recueil du CDAI**  
**(A remplir par le médecin à partir de la fiche d'auto évaluation remplie par le patient la semaine précédant la visite)**

• *Calcul du CDAI* : les données sont recueillies sur une semaine à l'aide de la carte journalière remise au patient.

**LA FICHE DE RECUEIL ORIGINAL EST UN DOCUMENT SOURCE A GARDER DANS LE DOSSIER DU PATIENT**

**1. Nombres de selles liquides ou très molles :** [ ] [ ] [ ] [ ] [ ]  $\times 2 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]

**2. Douleurs abdominales :** [ ] [ ] [ ]  $\times 5 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
 (0=aucune ; 1=légères ; 2=moyennes ; 3=intenses)

**3. Bien être général :** [ ] [ ] [ ]  $\times 7 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
 (0=bon ; 1=moyen ; 2=médiocre ; 3=mauvais ; 4=très mauvais)

**4. Autres éléments liés à la maladie :** [ ] [ ]  $\times 20 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
 Compter 1 pour chaque catégorie d'éléments présents et souligner l'élément présent :

- |  |   |
|--|---|
| - arthrite, arthralgie                   | - fissure, fistule, abcès anal ou péri rectal |
| - iritis, uvéite                         | - autre fistule                               |
| - érythème noueux, pyoderma gangrenosum, | - fièvre > 38°C dans la dernière semaine      |
| - stomatite aphteuse                     |   |

**5. Prise d'anti-diarrhéiques :** [ ] [ ]  $\times 4 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
 (0 = non; 1 = oui)

**6. Masse abdominale :** [ ] [ ]  $\times 10 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
 (0 = absente; 2 = douteuse; 5 = certaine)

**7. Hématocrite :** Hématocrite = [ ] [ ] [ ] %  
 Ajouter ou soustraire selon le signe : Hommes : 47 - Hte = [ ] [ ] [ ]  $\times 6 =$  [ ] [ ] [ ] [ ]  
 Femmes : 42 - Hte = [ ] [ ] [ ]

**8. Poids :**  
 $\frac{\text{Poids théorique}^* [ ] [ ] [ ] [ ] - \text{Poids actuel} [ ] [ ] [ ] [ ]}{\text{Poids théorique}^* [ ] [ ] [ ] [ ]} \times 100 = [ ] [ ] [ ] \times 1 = [ ] [ ] [ ] [ ]$

---

**TOTAL** **CDAI =** [ ] [ ] [ ] [ ]

\* Les chiffres avec virgule seront arrondis :  
 - au chiffre supérieur si le chiffre après la virgule est  $\geq 5$   
 - au chiffre inférieur si le chiffre après la virgule est  $< 5$

## ANNEXE V: Paramètres cliniques du Score d'HARVEY-BRADSHAW

Paramètre clinique	Score
Bien-être général	0= très bon 1=légèrement en dessous de la moyenne 2= Mauvais 3= vraiment mauvais 4= terrible
Douleurs abdominales	0= aucune 1=légères 2= moyennes 3= Intenses
Nbe de selles liquides par jours	
Masse abdominale	0= absente 1= douteuse 2= certaine 3= certaine avec défense
Complications extra-digestives autres	1- Arthrite, arthralgie 2- Iritis, uvéite 3- Erythème noueux, Pyodermagangroneosum, stomatite aphteuse 4- Fissure, fistule, abcès anal ou périrectal 5- Autre fistule 6- Fièvre >38° durant la semaine



## **ANNEXE VI: Eléments du mode de vie agissant sur la flore microbienne muqueuse intestinale**

<i>Eléments du mode de vie moderne susceptibles d'agir sur la flore microbienne muqueuse intestinale</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Amélioration de l'état sanitaire</li><li>- Diminution des maladies parasitaires endémiques</li><li>- Sols durs des habitations (moins de contact avec les bactéries de la terre)</li><li>- Diminution de l'infection à <i>H. pylori</i></li><li>- Augmentation de l'utilisation des antibiotiques</li><li>- Vaccinations</li><li>- Diminution de la taille des familles</li><li>- Moins de promiscuité dans les conditions de vie</li><li>- Chaîne du froid</li><li>- Exposition retardée dans la vie aux infections</li><li>- Vie sédimentaire et obésité</li><li>- Moins de consommation de nourritures fermentées</li><li>- Plus de consommation de sucres raffinés, graisses saturées et conservateurs alimentaires</li><li>- Pollution industrielle : métaux lourds, aluminium, microparticules</li></ul>

Tableau 11 Eléments du mode de vie moderne susceptibles d'agir sur la flore microbienne muqueuse intestinale.(4)

**ANNEXE VII: Tableau regroupant tous les gènes identifiés  
comme impliqués dans les MICI**

	<b>Year published</b>	<b>Affected sibling pairs</b>	<b>Crohn's disease/ulcerative colitis/mixed</b>	<b>Chromosomal regions of linkage</b>
Hugot et al	1996	112	112/0/0	16cen
Satsangi et al	1996	186	81/64/41	12, 7q22, 3p21
Cho et al	1998	151 (297 relative pairs)	97/18/36 (175/26/96)	16cen, 1p, 3q, 4q
Hampe et al	1999	268	129/90/49	16cen, 10q, 1q, 6p, 12, x, 22, 4q
Ma et al	1999	65	65/0/0	14q11, 17q21, 5q33
Durer et al	2000	94	94/0/0	14q11
Rioux et al	2000	183	116/20/47	19p13, 5q31, 3p, 6p
Williams et al	2002	70 (187 relative pairs)	40/13/17 (105/29/53)	16cen, 11p, 6p21
Paavola-Sakki et al	2003	138	72/19/47	11p12, 2p11, 12p13, 12q23, 19q13
Vermeire et al	2004	149	129/0/20	14q11, Xq, 1q, 6q, 20p, 4q, 10q
Barmada et al	2004	260	108/72/80	12, 6p, 6q, 8q, 15q, 22, 2q
Duerr et al	2006	n/r	547/n/r	1p31

**Tableau 12 Tableau regroupant tous les gènes comme impliqués dans les MICI. (16)**

## ANNEXE VIII: Lésions anales rencontrées dans la MC



Figure 16 Photographie périméale d'une ulcération et d'une fissuration chez un patient atteint de MC(23)



Figure 17 Photographie périméale d'une pseudomarisque œdémateuse chez un patient atteint de MC(23)



Figure 18 Photographie périméale d'une fistule complexe chez un patient atteint de MC  
1=Orifices fistuleux 2= Marisque inflammatoire(23)

**ANNEXE IX : Lésions extra-digestives que l'on peut retrouver chez des patients atteints de MC**



**Figure 19** Photographie d'une lésion de Pyodermagangrenosum(92)



**Figure 20** Photographie d'une uvéite chez un patient atteint de la MC (Source sauge gériatrica)

## Annexe X : Perineal Activity Disease Index (PDAI)(23)

<b>Paramètres</b>	<b>Score</b>
<b><i>Presence d'un écoulement fistuleux</i></b>	
Pas d'écoulement	0
Écoulement muqueux minime	1
Écoulement muqueux modéré et purulent	2
Écoulement important	3
Écoulement Stercoral	4
<b><i>Douleur et retentissement sur l'activité</i></b>	
Pas d'inconfort et pas de retentissement	0
Inconfort léger	1
Inconfort moyen avec quelques limitations	2
Inconfort et limitation des activités	3
Douleur sévère et limitation sévère des activités	4
<b><i>Limitation de l'activité sexuelle</i></b>	
Pas de limitation	0
Limitation légère	1
Limitation modérée	2
Limitation marquée	3
Incapacité totale	4
<b><i>Caractéristiques de la lésion anopérinéale</i></b>	
Absente	0
Fissure/Ulcération	1
< 3 fissures	2
≥ 3 fissures	3
Ulcération creusante	4
<b><i>Degré d'induration</i></b>	
Pas d'induration	0
Induration minime	1
Induration modérée	2
Induration marquée	3
Abcès	4

## Annexe XI: perianal Crohn's disease activity index (PCDAI)

Paramètres	Points
<b>Abcès</b>	
Aucun	0
Premier épisode d'abcès unique	1
Premier épisode d'abcès multiples	3
Première récurrence d'abcès unique ou multiples	4
Récurrences multiples d'abcès unique ou multiples	5
<b>Durée de la fistule</b>	
Pas de fistule	0
Brève (= 30 jours)	1
Longue (< 30 jours)	2
<b>Type de fistule</b>	
Premier épisode	0
Persistance post-opératoire	3
Récurrente	3
<b>Nombre de fistules</b>	
Unique	0
Multiples	3
<b>Fistule recto-vaginale ou recto-urétrale</b>	
{ Absente }	0
Premier épisode	4
Récurrente	6
<b>Durée de l'ulcération ou de la fissure</b>	
Aucune fissure/ulcération	0
Brève (= 30 jours)	1
Longue (< 30 jours)	2
<b>Nombre d'ulcérations et de fissures</b>	
Aucune	0
Unique	1
Multiples	2
<b>Durée de la sténose</b>	
Pas de sténose	0
Brève (= 30 jours)	1
Longue (< 30 jours)	2
<b>Sténoses</b>	
Premier épisode	0
Récurrente	4
<b>Incontinence</b>	
Pas d'incontinence	0
Incontinence score 1-6	1
Incontinence score 7-14	3

Incontinence score > 14	5
<b>Maladie rectale</b>	
Absente	0
Modérée	3
Sévère	4
<b>Maladie colique</b>	
Absente	0
Modérée	2
Sévère	3
<b>Maladie colique avec fistule active</b>	
Absente	0
Présente	3
<b>Maladie de grêle</b>	
Absente	0
Modérée	1
Sévère	2
<b>Maladie de grêle avec fistule active</b>	
Absente	0
Présente	2

**Tableau 13 Perianal Crohn's Disease Activity Index (PCDAI)(93)**

Interprétation du Score :

- Un score inférieur à 10 est de bon pronostic.
- Un score entre 11 et 19 est de moyen pronostic moyen.
- Un score supérieur à 20 est de mauvais pronostic.

## Annexe XII:Score d'Allan

<b>Paramètres</b>	<b>Scores</b>
Douleur périnéale continue et spontanée	0 à 10
Limitation des mouvements à cause de la douleur	0 à 10
Douleur lors d la défécation	0 à 10
<b>Score final= Somme/3</b>	<b>0 à 10</b>

Tableau 14 Tableau regroupant les paramètres nécessaires au calcul su score d'Allan(23)



### Annexe XIII: Classification anatomique de CARDIFF<sup>(23)</sup>

Lésion anatomique	Sévérité de l'atteinte
<b>U=Ulcération</b>	0=Absente 1= fissure superficielle a) Antérieure b) Latérale c) Avec Pseudomarisque 2= Ulcère profond a) Canal anal b) Bas-rectum c) Avec extension parallèle
<b>F=Fistule</b>	0= Absente 1= Basse/Superficielle a) Périanale b) Anovulaire/Anoscrotale c) Intersphinctérienne d) Anovaginale 2=Haute a) Borgne, Supralévatorienne b) Haute directe (anorectale) c) Haute complexe d) Rectovaginale, iléopérinéale
<b>S=Sténose</b>	0=Absente 1=Réversible a) Réversible b) Spasme du canal anal c) Diaphragme du bas rectum d) Spasme avec douleur sévère sans sepsis identifiable 2=Irréversible a) Sténose anale b) Fibrose sténosante extra-rectale
<b>A= Lésions anales associées</b>	0= Aucune 1= Hémorroïdes 2= Cancer 3= Autre
<b>P=Maladie luminale</b>	0= Absente 1= Rectale 2= Colique 3= Grélique 4= Non connue

<b>D= Activité de la maladie anale</b>	1= Active 2= Inactive 3= Sans conclusion
--	--

## ANNEXE XIV : Noms et formes commerciales des Salicylés(28)

Nom de la molécule	Nom commerciale	Formes
Sulfasalazine	Salazopyrine®	Orale à 500mg
Mésalazine	Fivasa®	Orale à 400 et 800mg, suppositoire de 500mg
	Pentasa®	Orale à 500mg, 1g, 2g Suppositoire à 1g Solution pour lavement à 1g
	Rowasa®	Orale 250mg et 500mg Suppositoire à 500mg
Olsalazine	Dipentum®	Orale à 250mg et 500mg
Acide para-aminosalycilé	Quadrasa®	Solution pour lavement à 2g

**Tableau 15 Noms et Formes commerciales des Salicylés**

## ANNEXE XV: Structures des anti-TNF $\alpha$

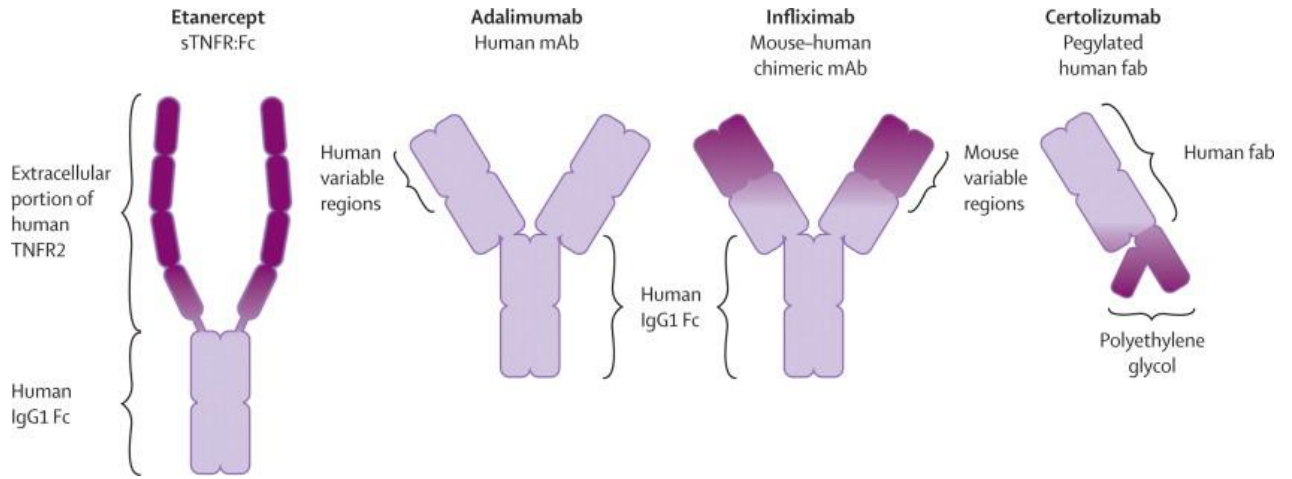


Figure 21 Structures des différents anti-TNF $\alpha$ . (94)

## Annexe XVI: Arbre décisionnel permettant la prise en charge des lésions anopérinéales dans laMC

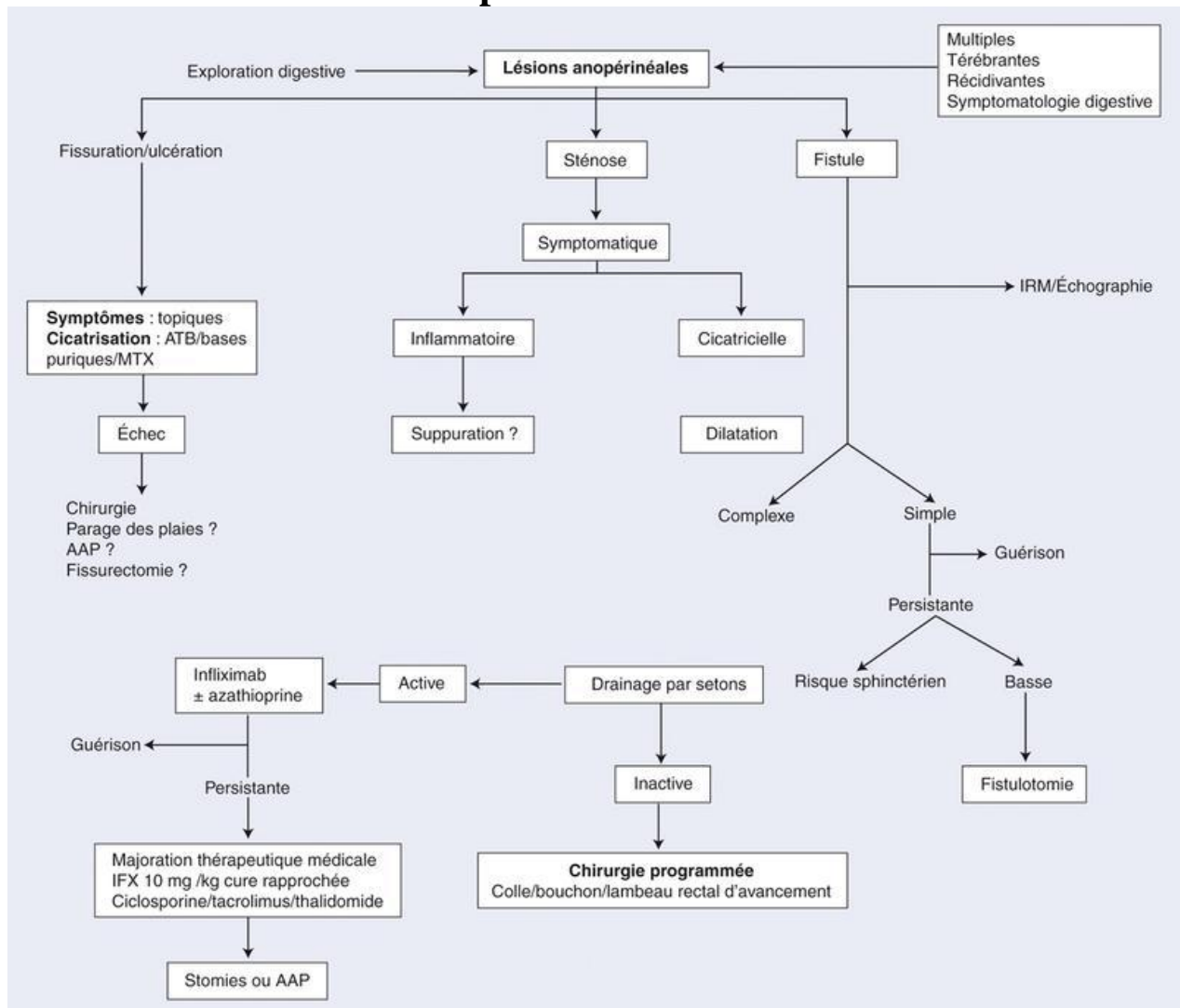


Figure 22 Arbre décisionnel de la prise en charge des LAP dans la MC. (23)

## ANNEXE XVII : Sécurité des traitements pendant la grossesse et l'allaitement

Sans risque démontré	Probablement sans risque	Contre-indiqué
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aminosalicylés</li> <li>- Sulfadiazine</li> <li>- Corticostéroïdes</li> <li>- Azathioprine</li> <li>-6-Mercaptopurine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infliximab</li> <li>- Adalimumab</li> <li>- Budésonide</li> <li>- Certolizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Methotrexate</li> <li>- Thalidomide</li> </ul>

Tableau 16 Sécurité des traitements des MICI pendant la grossesse (50)

Sans risque	Probablement sans risque	Risque peu connu	Contre-indiqué
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Aminosalicylés</li> <li>- Sulfadiazine</li> <li>- Corticostéroïdes (si posologie <math>\geq 50</math>mg/j, attendre 3 à 4h après la prise avant d'allaiter)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Infliximab</li> <li>- Adalimumab</li> <li>- Azathiopurine</li> <li>- 6-Mercaptopurine</li> <li>- Certolizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Budésonide</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Méthotrexate (sinon attendre 24h après la prise)</li> <li>- Thalidomide</li> </ul>

Tableau 17 Sécurité des traitements des MICI pendant l'allaitement (50)

## ANNEXE XVIII : Conduite à tenir en cas d'oubli de contraceptifs oraux

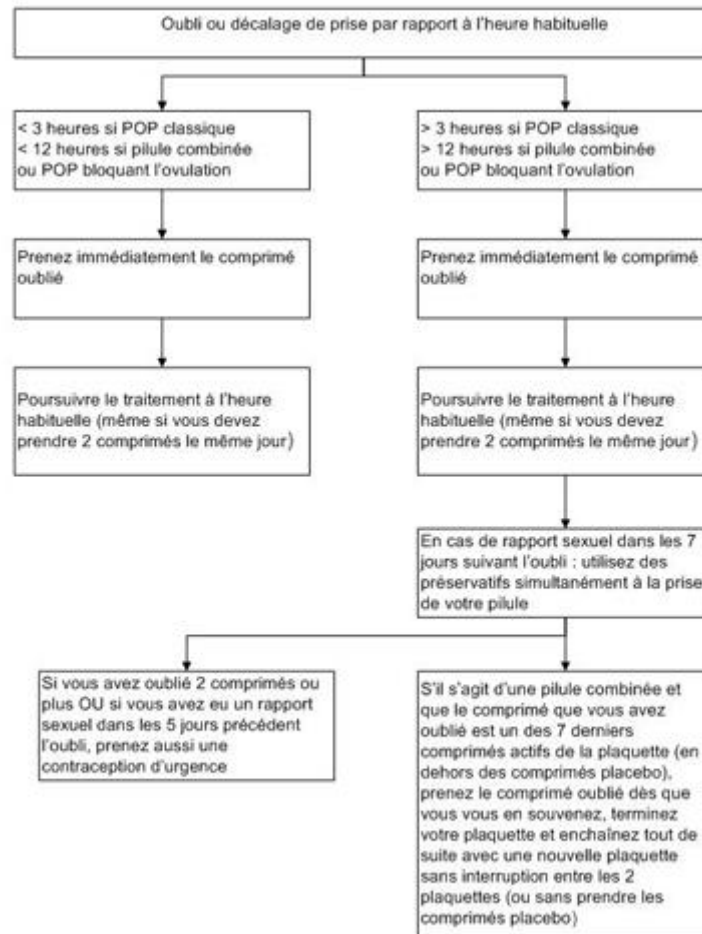


Figure 23 Protocole en cas d'oubli ou de décalage d'une contraception orale

## ANNEXE XIX : Schéma de prise en charge des patientes souhaitant débuter une grossesse

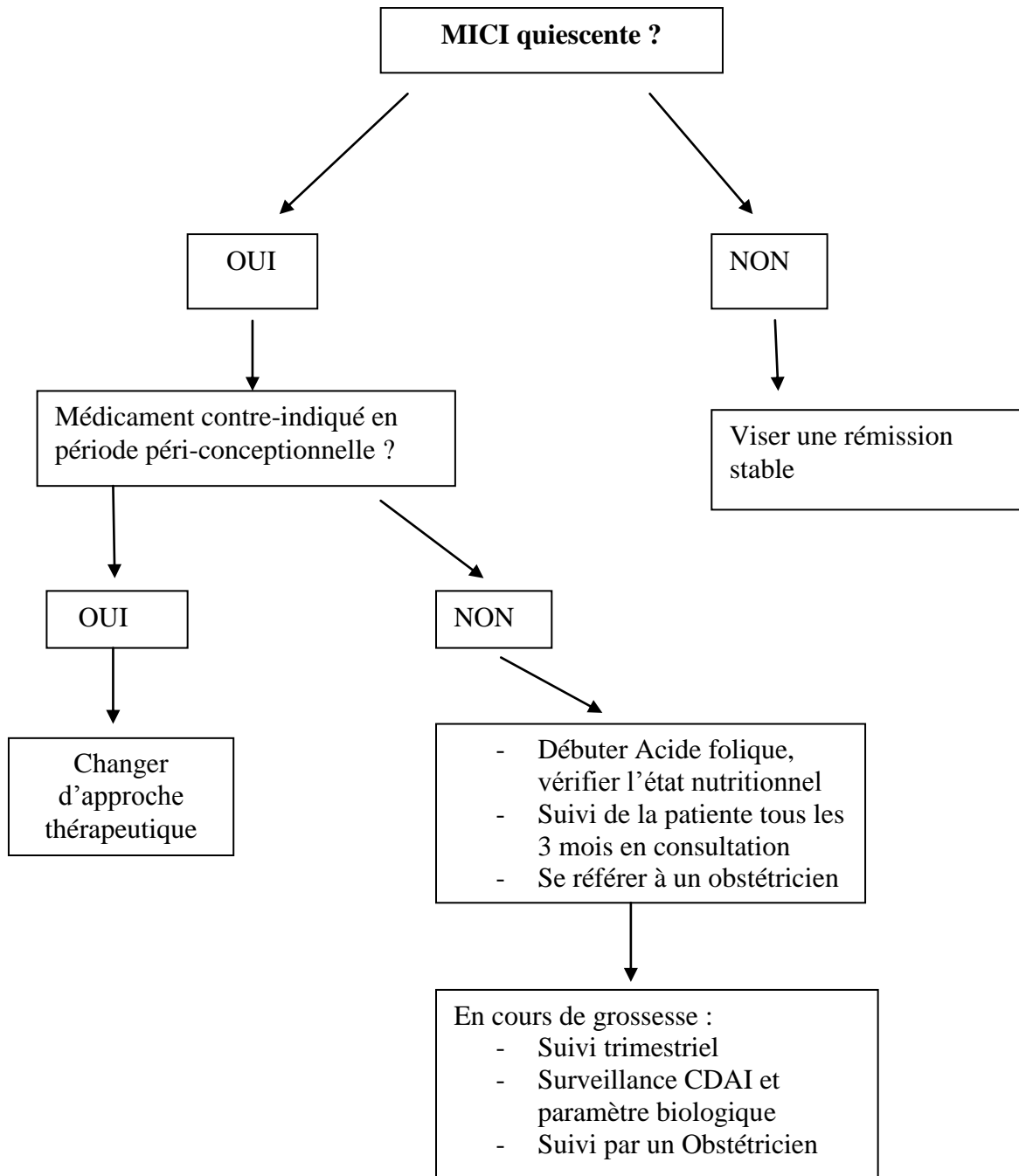


Figure 24 Algorithme de la prise en charge de la patiente qui souhaite concevoir (50)

## ANNEXE XX : Schéma su transport placentaire des immunoglobulines G

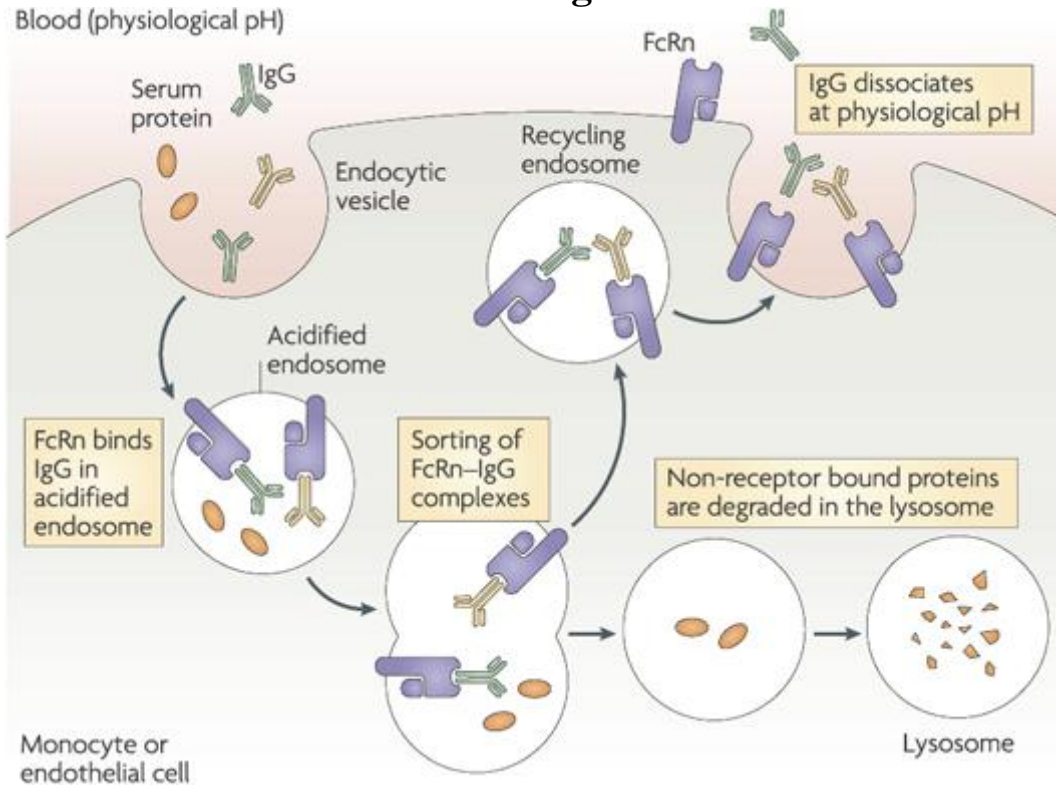


Figure 25 Transport placentaire des Immunoglobulines G (IgG)(95)

## ANNEXE XXI : Passage transplacentaire des anti-TNF $\alpha$ au cours de la grossesse

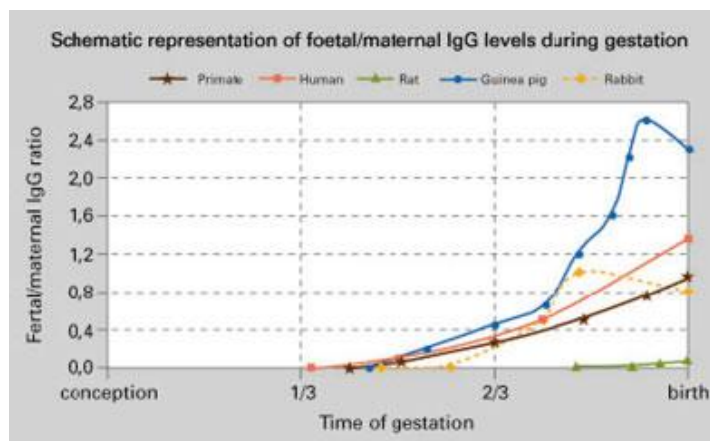


Figure 26 Représentation du passage placentaire des anti-TNF $\alpha$  au cours de la grossesse (96)



## ANNEXE XXII : Tableau regroupant les vaccins vivants viraux et bactériens

Vaccins viraux	Vaccins bactériens
<u>Disponibles en France</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rougeole, Oreillons, Rubéole</li> <li>- Varicelle</li> <li>- Fièvre jaune</li> <li>- Rotavirus</li> </ul>	- BCG
<u>Non disponibles en France</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Zona</li> <li>- Polio Orale</li> <li>- Grippe Nasale</li> </ul>	

**Tableau 18 Tableaux représentant les différents vaccins vivant existants.**



## **Pronostic obstétrical et fœtal des patientes atteintes de Maladie de Crohn traitées par anti-TNF- $\alpha$ pendant la grossesse. Etude d'une série rétrospective de 23 cas à l'Hôpital BEAUJON.**

Objectifs: Présenter et étudier le devenir de 23 grossesses chez des patientes atteintes de maladie de Crohn exposées aux anti-TNF- $\alpha$ , afin de déterminer l'effet du traitement sur la maladie et la grossesse, et d'établir le pronostic obstétrical et fœtal de ces patientes.

Méthode: Réalisation d'une étude descriptive sur dossiers qui a permis d'identifier 23 grossesses de 2008 à 2012 à l'hôpital BEAUJON, centre de référence tertiaire des MICI, AP-HP, PARIS.

Résultats: 18 femmes ont eu au total 23 grossesses parmi lesquelles on compte 5 fausses couches, 14 accouchements à terme, et 4 accouchements prématurés. Une moitié des patientes a été traitée par infliximab (n=11) et l'autre moitié par adalimumab (n=12). Ce traitement a systématiquement été arrêté au début du 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse en prévention de l'immunosuppression néonatale. La moitié des patientes a accouché par césarienne, pour indications obstétricales dont une pour suspicion de SHAG. 18 enfants sont nés vivants, l'un des nouveau-nés est décédé quelques heures après l'accouchement d'une acidose métabolique. Aucune malformation apparente n'a été retrouvée chez les nouveau-nés à la naissance.

Conclusion: Le bénéfice/risque du traitement semble en faveur du maintien du traitement au cours de la grossesse, puisque nous n'avons retrouvé aucun sur risque lié au traitement. Un suivi de grossesse régulier et une prise en charge étroite entre gynécologue, gastro-entérologue et sage-femme reste nécessaire.

Mots clés: grossesse, maladie de Crohn, infliximab,

## **Obstetrical and Fetal prognosis of Crohn's disease women treated by anti-TNF $\alpha$ during pregnancy. A case report about 23 pregnancies in a French hospital.**

Objective: To report on the outcome of 23 cases of women affected by Crohn's disease and treated with anti-TNF- $\alpha$  drug during pregnancy, in order to determine the effect of this treatment on the disease and the pregnancy, and to establish the obstetrical and fetal prognosis of these women.

Methods: A descriptive retrospective case study permits to identify 23 pregnancies from 2008 to 2012 in the BEAUJON's hospital, tertiary reference center of IBD, AP-HP, PARIS.

Results: 18 women had a total of 23 pregnancies resulting in 5 miscarriages, 14 at-term and 4 preterm deliveries. The half of the women were treated by infliximab (n=11), and the other half by adalimumab (n=12). The treatment was stopped at the beginning of the third trimester in prevention of neonatal immunosuppression. The half of the 18 newborns is borned by cesarean, for obstetricals indications of which one for an acute fatty liver of pregnancy. 18 babies are borned, one baby died a few hours after the delivery for a metabolic acidosis.

No malformation was found.

Conclusions: The benefits of the anti-TNF $\alpha$  in maintaining remission in Crohn's disease women may outweigh to the risk of the exposure of the fetus to the drug, there is no increased risk tie to the treatment.

Key Words: pregnancy, Crohn disease, infliximab.