



**HAL**  
open science

# Fertilité chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à début pédiatrique en Picardie

Céline Coulange

► **To cite this version:**

Céline Coulange. Fertilité chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à début pédiatrique en Picardie. *Pédiatrie*. 2018. dumas-02063642

**HAL Id: dumas-02063642**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02063642>**

Submitted on 11 Mar 2019

**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.



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS



ANNEE 2018

**FERTILITE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES  
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN A DEBUT  
PEDIATRIQUE EN PICARDIE**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

SPECIALITE PEDIATRIE

N° 2018-31

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 15 MAI 2018

par

Madame Céline COULANGE

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Boudailliez  
MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Berquin  
Monsieur le Professeur Ben Khalifa  
Madame le Docteur Scheffler  
DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Djeddi





UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE  
FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS



ANNEE 2018

**FERTILITE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIES  
INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN A DEBUT  
PEDIATRIQUE EN PICARDIE**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

SPECIALITE PEDIATRIE

N° 2018-31

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 15 MAI 2018

par

Madame Céline COULANGE

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Boudailliez  
MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Berquin  
Monsieur le Professeur Ben Khalifa  
Madame le Docteur Scheffler  
DIRECTEUR DE THESE : Monsieur le Professeur Djeddi



A mon président de Jury,

**Monsieur le Professeur Bernard BOUDAILLIEZ**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse.

Les quelques mois que j'ai passé à vos côtés à l'unité de médecine de l'adolescent m'ont beaucoup apportés, tant sur les plans professionnel que personnel. Vous m'avez fait partager votre passion pour cette spécialité si enrichissante qu'est la médecine de l'adolescent.

J'ai également beaucoup apprécié participer à votre mission de formation dans le domaine de la médecine de l'adolescent, par le biais des scénettes que nous avons tournées ensemble.

Qu'il soit ici l'occasion de vous remercier très sincèrement pour votre gentillesse et la confiance que vous m'accordez et de vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A mon jury,

**Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN**

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "neurologie pédiatrique"

Chef du Pôle "Femme - Couple - enfant"

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Tout au long de mon internat, vous avez été présent pour m'encadrer, répondre à mes questions et me guider dans la difficile tâche de me construire un avenir.

J'aurais aimé apprendre davantage à vos côtés.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent"

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Je vous remercie de m'avoir proposée de travailler sur ce projet et de m'avoir accompagnée pour toutes les étapes de sa réalisation. Votre aide et vos encouragements m'ont permis de mener à bien ce travail qui m'a beaucoup intéressée et je serai heureuse de poursuivre ce que nous avons commencé dans les années qui viennent.

Au-delà de ce travail de thèse, je tiens à vous remercier profondément et sincèrement pour la confiance et l'honneur que vous m'avez accordés en me proposant d'intégrer votre équipe.

Je tiens également à vous remercier pour les conseils, les connaissances et le soutien que vous m'apportez au quotidien. Travailler à vos côtés renforce ma rigueur et la confiance en les décisions que je prends face aux différentes situations auxquelles je suis confrontée. Vous êtes mon mentor dans ce monde difficile qu'est l'hôpital.

Je souhaite par ces quelques mots vous assurer de mon admiration, de ma reconnaissance et de mon profond respect à votre égard. Je me réjouis de pouvoir continuer à apprendre à vos côtés pour les prochaines années.



A mon jury,

**Monsieur le Professeur Moncef BEN KHALIFA**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.

Très sensible à cet honneur, je vous prie ici de trouver l'expression de mes remerciements.

Je tenais également à vous remercier pour m'avoir assistée avec les membres de votre équipe dans la rédaction du questionnaire utilisé dans cette étude.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**Madame le Docteur Florence Scheffler**

Praticien Hospitalier

Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction

Tu as gentiment accepté de juger ce travail.

Très sensible à cet honneur, je te prie ici de trouver l'expression de mes remerciements.

Je tenais également à te remercier pour ton aide, ton écoute et tes conseils précieux pour la préparation et la rédaction de ce travail. Tu t'es toujours rendue disponible pour m'aider et me rassurée.

Sois assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

**A toute l'équipe médicale et paramédicale du service d'HGEN et de l'hôpital de jour pédiatrique**, pour leur gentillesse et leur bonne humeur.

Un remerciement tout particulier à Audrey, qui depuis mon premier stage d'externat en médecine pédiatrique m'a prise sous son aile et m'a toujours soutenue, m'a transmis son savoir au quotidien et surtout m'a toujours écoutée et rassurée. Tu m'as assistée depuis mes premiers pas dans tous les domaines de la gastroentérologie pédiatrique. Je suis très heureuse d'avoir un jour croisé ton chemin et le suis encore plus de le poursuivre quelques années.

Un grand merci également à Axelle, Karine et Dr Bony pour m'avoir si vite intégrée à votre équipe et me faire partager avec enthousiasme votre passion pour l'endocrinologie pédiatrique.

Merci à Léa, que j'ai rencontré récemment et qui m'a tout de suite soutenue et aidée. Je suis sûre que notre collaboration future sera enrichissante.

**A tous les « chefs » qui m'ont accompagnée pendant mes différents stages d'internat ou mes gardes**. Les équipes de pédiatrie et de néonatalogie de St Quentin, je n'aurai pu espérer mieux pour mes premiers pas dans le monde de l'internat : Anne, Marie, Claire, Tiphaine, Dr Albarazi, Dr Dolhem, Dr Al Hawari, Tann, Epiphanie, Mireille. L'équipe de pneumopédiatrie et de cardiopédiatrie qui m'a gentiment accompagnée pour mes premiers mois au CHU : Arnaud, Cynthia, Julie, Dorothée, Bérangère, Dr Bourges-Petit, Dr Mathiron. L'équipe de l'unité de médecine de l'adolescent avec qui je vais avoir le plaisir de travailler ces prochains mois : Emilie, Sébastien, Marie, Nathalie. L'équipe de réanimation pédiatrique à qui je souhaite adresser des remerciements tout particuliers pour avoir toujours cru en moi surtout lorsque je ne me sentais pas capable : Evelyne, Lucile, Coralie, Ghida, Guy, François, Yasser, Laurent, Anaïs, Pr Tourneux. L'équipe de PMI du département de la Somme pour m'avoir fait confiance et m'avoir fait partager votre vision de notre beau métier : Dr Farhi-Karkut, Dr Huette, Dr André. Mes soutiens de garde : Lucie, Leila, Sabrina, Christèle, Marion, Anne-Gaëlle, Ouarda, Carole.

**A toutes les équipes paramédicales** : infirmiers et infirmières, puériculteur et puéricultrices (une pensée toute particulière aux filles de PMI et d'HDJ), auxiliaires de puériculture, aides-soignantes, secrétaires ; qui avez un jour croisé mon chemin, qui m'avez tous à votre manière appris ce que les livres ne peuvent enseigner...

**Au Dr Françoise Morin**, c'est l'admiration dans les yeux de la petite fille que j'étais lorsque nous nous rendions à votre cabinet qui m'a donné l'envie de devenir pédiatre.

**Au Dr Christophe Pinilo**, non seulement pour avoir toujours pris soin de ma famille mais aussi pour m'avoir conseillée lorsque j'en avais besoin.

**A mes co-internes.** Ma promo, petite mais que de belles rencontres, Leslie, Mathieu et Sophie ; ceux avec qui j'ai partagé un stage ou qui simplement empruntent le même chemin que moi, toujours prêts à s'entraider : Auriane, Margaux, Stefany, Guillaume, Yasmine, Claire, Wiem, Hélène, Marie, Camille, Mickaël, Loïc, Anne-Laure, Sandrine, Charlotte.

**A mes amis**, d'avant et de maintenant.

A Quentin, tu seras pour toujours mon ami, mon soutien, et je te suis reconnaissante d'avoir su garder ce lien malgré mes études très (trop) prenantes ; à sa future femme Amandine, et leurs bouts de chou si courageux.

A Camille, Sophie, Kévin, Clément, Claire et les autres pour les bons moments passés ensemble. A Candys et Clément, et à leur futur bébé, qui avez trouvé le bonheur au soleil.

A Lisa, l'internat de pédiatrie nous a souvent rapprochées, mais j'ai surtout trouvé en toi une amie sur qui je peux compter. Les moments passés avec toi sont toujours très ressourçant. Merci pour ta bonne humeur, et ton écoute.

A Perrine, depuis le premier stage d'internat jusqu'à maintenant notre complicité ne fait que grandir et je t'en remercie. Je suis très heureuse d'avoir trouvé en toi une amie qui m'est devenue très chère. Merci de me faire rire, de partager avec moi tes passions (HP ou encore Mac do entre autres...), de m'écouter et de me faire confiance. Je serai toujours là pour toi, dans les bons moments comme dans les plus difficiles.

A Hélène, qui est entré dans ma vie il y plus de 6 ans maintenant et avec qui j'ai partagé tant de choses. Sans toi je n'aurais probablement pas pu surmonter l'épreuve des ECN, je n'aurais jamais mangé de sushi, j'aurais baissé les bras dans bien des domaines mais surtout je n'aurais pas la chance de vivre une amitié si enrichissante et indéfectible. Merci pour ton soutien sans faille. Et Merci à Sam d'avoir enchanté sa vie, tu es une très belle personne et je vous souhaite à tous les deux plein de bonheur pour la suite.

**A ma belle-famille**, Hélène, Francis, Eric, Emma, Baptiste, papi et mamie de Marseille, papi et mamie d'Ambert, et la famille de Villetelle et de la Seyne, pour m'avoir acceptée si gentiment dans votre famille et pour me soutenir lorsque j'en ai besoin.

**A ma famille** au sens large, que je regrette de voir si peu, tonton Bernard, tatie Josiane, Baptiste, Mathias, tonton Michel, Barbara, Benjamin, Nadège... A tonton Daniel, parti trop tôt.

A mes papis, j'espère que vous me voyez de là où vous êtes et que vous êtes fiers de moi.

A ma mamie Georgette, je sais que de là où tu es tu me vois et que tu me soutiens.

A ma mamie Monique, pour son amour sans faille, et pour son soutien. J'espère que tu seras fière de moi et j'espère un jour te donner la chance de serrer tes arrières petits-enfants dans tes bras.

A Julien, mon frère préféré ! C'est avec toi que j'ai grandi, c'est à tes côtés que j'ai découvert la vie, c'est avec toi que j'ai partagé mes premières joies et mes premiers chagrins. Je ne serai pas celle que je suis si tu n'avais pas été là, merci pour tout, je t'aime. A Aude, merci d'être là pour mon frère, de lui offrir la vie qu'il mérite, soyez heureux.

A Etienne, quelques mots ne suffiront pas à te dire combien je te suis reconnaissante de partager ma vie, combien je suis heureuse de construire petit à petit notre foyer, notre vie. Merci de m'avoir toujours soutenue, de m'avoir écoutée, rassurée, conseillée dans toutes les épreuves professionnelles, ou personnelles. Merci de partager avec moi ta passion pour la musique et les Etats-Unis. Merci d'avoir accepté d'adopter notre Sirkis, et de ne pas me tenir rigueur pour mon refus d'accueillir un petit chien ronfleur... Je t'aime.

A mes parents, tout ce travail, toutes ces années d'études, ce diplôme, tout est pour vous. Merci pour l'amour que vous nous avez donné et que vous continuez à nous donner sans compter à Julien et moi. Jamais je ne serai devenue celle que je suis sans vous. J'ai 27 ans et toujours autant besoin de vous, de vos conseils, de votre soutien. Merci de m'avoir permis de construire ma vie telle que je la rêvais. J'espère que la fierté que je lirai dans vos yeux lorsque je prononcerai le serment d'Hippocrate sera pour vous une petite récompense pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je ne vous remercierai jamais assez, papa et maman. Je vous aime tellement.

# SOMMAIRE

|   |    |
|---|----|
| ABREVIATIONS .....  | 15 |
| TABLEAUX ET FIGURES .....   | 16 |
| INTRODUCTION .....  | 17 |
| OBJECTIFS DE L'ETUDE .....  | 20 |
| MATERIEL ET METHODES .....  | 21 |
| 1. Matériel.....  | 21 |
| 2. Méthodes .....   | 21 |
| 1. Recueil de données du dossier pédiatrique.....                         | 21 |
| 2. Le questionnaire téléphonique .....                                    | 23 |
| 3. Analyses statistiques .....  | 24 |
| 4. Aspects éthiques .....   | 24 |
| RESULTATS .....   | 25 |
| 1. Effectif de la population .....  | 25 |
| 2. Descriptif de la maladie à l'âge pédiatrique .....                     | 26 |
| 3. Données générales à l'âge adulte.....                                  | 27 |
| 4. Santé gynécologique et sexuelle .....                                  | 29 |
| 1. Suivi gynécologique chez les femmes.....                               | 29 |
| 2. Santé sexuelle chez les hommes .....                                   | 30 |
| 5. Projet parental .....  | 30 |
| 1. Grossesses et parentalité chez les femmes .....                        | 30 |
| 2. Parentalité chez les hommes.....                                       | 32 |
| 3. Désir de parentalité.....  | 32 |
| 6. Impact des traitements de la période pédiatrique sur la fertilité..... | 33 |
| 7. Accord pour une consultation en AMP.....                               | 34 |
| DISCUSSION .....  | 35 |
| 1. Données générales .....  | 35 |
| 2. Fertilité, fécondabilité, aspects gynécologiques et sexualité .....    | 38 |
| 1. Fertilité et fécondabilité féminines .....                             | 38 |
| 2. Aspects gynécologiques et contraception .....                          | 38 |
| 3. Difficultés sexuelles .....  | 39 |
| 3. Désir de parentalité.....  | 40 |

|   |    |
|---|----|
| 4.Impact des traitements sur la fertilité .....                             | 41 |
| 5.Enseignements découlant de l'étude .....                                  | 42 |
| 1.La nécessité d'informer les patients .....                                | 42 |
| 2.Suivi nutritionnel .....  | 43 |
| 3.Assurer une bonne transition médecine pédiatrique – médecine adulte ..... | 44 |
| 6.Limites de l'étude .....  | 45 |
| 7.Perspectives .....  | 45 |
| CONCLUSION .....  | 47 |
| BIBLIOGRAPHIE .....   | 49 |
| ANNEXE 1: QUESTIONNAIRE MICI et FERTILITE .....                             | 55 |

## ABREVIATIONS

|                   |   |
|-------------------|---|
| AFA               | Association François Aupetit  |
| ALD               | Affection longue durée  |
| AMP               | Assistance Médicale à la Procréation  |
| ANCA              | Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles                         |
| Anti-TNF $\alpha$ | Anti-Tumor Necrosis Factor alpha (Facteur de nécrose tumorale alpha)              |
| ASCA              | Anticorps anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>                                   |
| CI                | Colite indéterminée   |
| DIU               | Dispositif intra-utérin   |
| FCS               | Fausse couche spontanée   |
| FIV               | Fécondation in vitro  |
| GETAID            | Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif       |
| GFHGPN            | Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastro-entérologie et de Nutrition pédiatriques |
| IA                | Insémination Artificielle   |
| ICSI              | Injection intracytoplasmique de sperme (IntraCytoplasmic Sperm Injection)         |
| IFOP              | Institut français d'opinion publique  |
| IMC               | Indice de masse corporelle  |
| INSEE             | Institut national de la statistique et des études économiques                     |
| IVG               | Interruption volontaire de grossesse  |
| MC                | Maladie de Crohn  |
| MDPH              | Maison Départementale des Personnes Handicapées                                   |
| MICI              | Maladie inflammatoire chronique de l'intestin                                     |
| PMI               | Protection Maternelle et Infantile  |
| RCH               | Rectocolite hémorragique  |
| TISF              | Technicienne des interventions sociales et familiales                             |



## TABLEAUX ET FIGURES

### TABLEAUX :

- **Tableau 1** : Durée des traitements en période pédiatrique 26
- **Tableau 2** : Paramètres anthropométriques de la cohorte à l'âge adulte 27
- **Tableau 3** : Caractéristiques générales de la cohorte à l'âge adulte 27
- **Tableau 4** : Consommation de toxiques de la cohorte 27
- **Tableau 5** : Comparaison de la fréquence d'utilisation des différents traitements des MICI en pédiatrie entre notre étude et la littérature 37
- **Tableau 6** : Précautions d'emploi des traitements de MICI pendant la grossesse et l'allaitement 42

### FIGURES :

- **Figure 1** : Distribution des types de MICI selon le sexe 25
- **Figure 2** : Traitements en période pédiatrique selon le sexe 26
- **Figure 3** : Professions des patients actifs 28
- **Figure 4** : Traitements de la période adulte selon le sexe 29
- **Figure 5** : Gestité des patientes 30
- **Figure 6** : Issue des grossesses 31
- **Figure 7** : Parité des patientes 31
- **Figure 8** : Désir de parentalité selon les gestité et parité des femmes 32
- **Figure 9** : Prévalence de grossesses selon les traitements reçus pendant la période pédiatrique chez les femmes 33
- **Figure 10** : Accord pour une consultation en AMP selon le sexe 34

## INTRODUCTION

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC), la rectocolite hémorragique (RCH) et les colites indéterminées (CI). Ces maladies constituent un réel problème de Santé Publique. Dans la partie Nord-Ouest de la France, à laquelle appartient la Picardie, l'incidence de la MC est de 7,6 pour 100 000 habitants et celle de la RCH de 4,3 pour 100 000 habitants. L'incidence de la MC a connu une augmentation de 30% entre 1988 et 2008 alors que celle de la RCH est restée stable [1]. Sept à 10% de ces MICI ont un début pédiatrique avec 4 fois plus de MC que de RCH [2]. Une hausse récente et constante des cas pédiatriques est observée [3]. Elles débutent principalement à la préadolescence et adolescence, avec une augmentation exponentielle chez l'adolescent et le jeune adulte [4]. Elles peuvent aussi toucher des enfants plus jeunes, voire des nourrissons. Cependant, les formes très précoces imposent de rechercher un déficit immunitaire. Ces maladies chroniques nécessitent le plus souvent un traitement prolongé. Les formes pédiatriques sont considérées comme plus sévères que les formes à révélation plus tardive [5]. Le sex-ratio est proche de 1 pour la RCH et 1,2 pour la MC. Contrairement à l'adulte, les lésions sont plus étendues, et l'évolutivité est plus importante [6].

Les MICI de l'enfant, plus particulièrement la MC, ont un début souvent insidieux, avec des manifestations cliniques peu spécifiques qui peuvent amener à un retard diagnostique (diarrhée et douleurs abdominales). La complication la plus fréquente des MICI de l'enfant est le retard de croissance staturo-pondéral. La prévalence du retard de croissance au moment du diagnostic se situe entre 23 et 36 % [6]. Un retard pubertaire peut s'y associer à l'adolescence. Les enfants atteints de MICI insuffisamment ou mal traités développent une dénutrition importante avec toutes les conséquences que cela peut avoir sur leur développement global. Le retentissement psychologique de la maladie chronique, des douleurs et symptômes et des traitements peut être considérable. De plus, les MICI à révélation pédiatrique impliquent nécessairement un traitement plus long débutant parfois avant la période pubertaire, pouvant de ce fait altérer le développement pubertaire.

La prise en charge actuelle en pédiatrie repose, en premier lieu, sur la nutrition entérale exclusive par un soluté polymérique riche en cytokine TGF  $\beta$ 2 pour la MC (Modulen®) [7], associée dès le diagnostic ou, au plus tard, dès la première rechute, à un immunomodulateur, le plus souvent l'azathioprine (Imurel®). Dans certains cas ne répondant pas au traitement de

première ligne ou dans les formes à activité importante d'emblée, un traitement par un anti-facteur de nécrose tumoral (anti-TNF $\alpha$ , anti-Tumor Necrosis Factor alpha) (infliximab ou adalimumab) est utilisé [8]. Il est parfois nécessaire d'avoir recours à la corticothérapie orale bien que son utilisation soit maintenant évitée en pédiatrie en raison des effets secondaires sur la croissance [9]. Elle était cependant fréquemment utilisée pour des périodes plus ou moins longues avant l'avènement des anti-TNF $\alpha$ . Le méthotrexate est moins fréquemment utilisé mais fait partie de l'arsenal thérapeutique, tout comme la nutrition parentérale exclusive dans les cas les plus sévères. Enfin, certaines situations peuvent nécessiter une chirurgie digestive et/ou périnéale plus ou moins étendue et délabrante.

Les traitements au long cours et les complications de ces MICI pédiatriques, outre leurs conséquences sur la croissance, ont un impact sur la fertilité des patients lorsqu'ils atteignent l'âge de concevoir. Un couple est considéré comme infertile s'il n'a pas pu concevoir d'enfant après 24 mois de rapports sexuels non protégés. Selon le dernier rapport de l'observatoire épidémiologique de la fertilité en France, après un an de tentatives sans contraception, 18% à 24% des couples restent sans enfant. Après deux ans, les couples toujours en attente d'une grossesse sont 8% à 11%. Quinze pourcents des infertilités sont inexplicables après un bilan complet [10]. Une prise en charge en Assistance Médicale à la procréation (AMP) peut être proposée à ces couples. Différentes techniques peuvent être utilisées selon les résultats du bilan du couple. Parfois, la stimulation ovarienne par traitement hormonal peut suffire. La technique d'AMP la plus simple est l'insémination artificielle (IA). La fécondation in vitro (FIV) et la FIV avec micro-injection, ou FIV avec injection intracytoplasmique de sperme (ICSI, Intracytoplasmic sperm injection), sont des techniques plus invasives [11].

Les études actuellement disponibles portant sur la fertilité des patients atteints de MICI concernent des adultes, sans faire la distinction entre ceux atteints depuis l'enfance et ceux qui le sont depuis l'âge adulte. Les données sont très souvent séparées entre hommes et femmes. En ce qui concerne les hommes, environ la moitié des patients traités pour une MICI cherchant à concevoir rencontre des difficultés. Les paramètres spermatiques (nombre de spermatozoïdes, mobilité, morphologie et volume total de sperme) peuvent être altérés par certains médicaments comme la sulfasalazine ou le méthotrexate, mais ces effets sont réversibles [12]. Un patient dont la MICI est stabilisée qui ne reçoit pas de traitement ne présente pas plus de troubles de la fertilité que les hommes de la population générale. Pour les femmes, la fertilité est normale pour les RCH [13] et quasi normale pour les MC sans traitement chirurgical [14]. En revanche, les antécédents de chirurgie digestive entraînent une

baisse conséquente de la fertilité par le biais d'adhérences pelviennes importantes entraînant des altérations tubaires [15]. Des perturbations de la fertilité liée à l'activité inflammatoire de la maladie sont observées, mais pas d'effets des différents traitements médicamenteux [16]. De plus, les traitements ne présentent pas de risque pour le fœtus [12]. Seul le méthotrexate est contre-indiqué pendant la grossesse en raison de son potentiel tératogène. Cependant, un nombre de grossesse moins élevé est retrouvé chez les patientes atteintes de MICI [16]. En effet, les refus volontaires de parentalité chez les patients atteints de MICI sont plus fréquents que dans la population générale, pour des raisons diverses telles que la peur de transmettre la pathologie à son enfant, la peur de mener une grossesse sous traitement ou encore la gêne ressentie lors des rapports intimes en lien avec les troubles digestifs [13].

L'intérêt de rechercher des troubles de la fertilité chez les patients atteints de MICI dès l'âge pédiatrique est de pouvoir mettre en place un suivi de la fertilité de ces patients à l'âge adulte, de les informer sur les éventuels troubles de fertilité et de proposer un soutien psychologique.

## **OBJECTIFS DE L'ETUDE**

Aucune étude de la fertilité n'a, à ce jour, été menée chez des patients suivis et traités dès l'âge pédiatrique pour une MICI.

L'objectif principal de notre étude est de déterminer si les patients atteints de MICI dès l'âge pédiatrique ont plus de troubles de la fertilité, comparés à la population générale.

Les objectifs secondaires sont d'étudier le désir de parentalité et l'impact des traitements de la MICI initiés à l'âge pédiatrique sur la fertilité future

Nous comparerons également l'issue des grossesses chez les patients atteints de MICI dès l'âge pédiatrique par rapport à la population générale.

# MATERIEL ET METHODES

## 1. Matériel

Nous avons colligés les dossiers de patients âgés de 18 à 35 ans pour les femmes (naissance entre 1982 et 1999) et de 20 à 35 ans pour les hommes (naissance entre 1982 et 1997) qui ont été hospitalisés durant leur enfance ou adolescence dans le service de gastro-entérologie pédiatrique du CHU Amiens-Picardie pour MC, RCH ou CI entre 2001 et 2016.

## 2. Méthodes

### 1. Recueil de données du dossier pédiatrique

Dans le dossier informatisé (logiciel DXCare®) de chaque patient inclus dans notre étude, nous avons recueilli les informations concernant leur pathologie : l'âge de la découverte, la présentation clinique initiale, certaines données biologiques comme les anticorps anti-cytoplasme des polynucléaires neutrophiles (ANCA) et les anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA), les différents traitements utilisés ainsi que leur durée, les pathologies associées et leur traitement éventuel.

Nous avons recueilli les :

#### a) Données concernant la maladie

Le diagnostic de MC ou de RCH était porté sur l'association d'arguments anamnestiques, cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques en accord avec le consensus européen de diagnostic et de prise en charge de la MC et de la RCH [17-19]. Le diagnostic de CI était porté lorsque les autres causes de colite ont été éliminées (infectieuses, toxiques, etc.) et que la distinction entre MC et RCH était impossible sur les éléments cliniques, biologiques, radiologiques, endoscopiques et histologiques.

#### i) Données de l'anamnèse

- Antécédents personnels médicaux ou chirurgicaux digestifs ou de maladie auto-immune.
- Antécédents familiaux de MICI, rhumatisme inflammatoire ou maladie auto-immune.

*ii) Données de la présentation clinique*

- Signes généraux : altération de l'état général, fièvre, perte de poids, retard de croissance staturo-pondérale et/ou pubertaire...
- Signes digestifs : diarrhée, rectorragies, douleur abdominale, lésions périanales, aphtose...
- Signes extra-digestifs : cutanés, rhumatologiques, ophtalmologiques...

*iii) Données concernant les examens biologiques*

- ASCA (anticorps anti-*Saccharomyces cerevisiae*) en faveur d'une MC.
- pANCA (anticorps anti-neutrophiles de type périnucléaires) en faveur d'une RCH [20].

*iv) Données de l'imagerie*

- Épaississement pariétal iléal ou colique ;
- Présence d'adénopathies mésentériques ;
- Sclérolipomatose ;
- Épanchement abdominal.

*v) Données des examens endoscopiques*

- Cartographie des lésions inflammatoires du tube digestif ;
- Caractères discontinu des lésions ;
- Caractères sténosants ou pénétrants des lésions.

*vi) Données des examens anatomopathologiques*

- Infiltrat inflammatoire ;
- Granulome épithélioïde géantocellulaire sans nécrose caséuse.

b) Données concernant les traitements

Les différents traitements et leur durée d'utilisation a été répertoriée pour chaque patient au cours de leur suivi pédiatrique :

- Nutrition entérale exclusive par mélange nutritif complet riche en cytokines TGFβ2 (Modulen®)
- Anti-inflammatoire : mésalazine (Pentasa®)
- Immunomodulateurs : azathioprine (Imurel®)

- Anti-TNF-alpha : infliximab (Remicade®, Inflectra®) adalimumab (Humira®)
- Méthotrexate
- Corticostéroïdes
- Chirurgie

## 2. Le questionnaire téléphonique

Nous avons rédigé un questionnaire en collaboration avec le service d'AMP du CHU Amiens-Picardie pour recueillir les informations relatives à la fertilité (Annexe 1). Il a été proposé aux patients répondant à notre appel téléphonique après avoir été prévenus préalablement par courrier, et après avoir donné leur accord verbal pour participer à l'étude. L'entretien pouvait aussi se faire lors d'un contact ultérieur après prise d'un rendez-vous à un moment qui lui convenait. Chaque patient a été contacté au maximum 5 fois avant de conclure à un refus, après avoir laissé au minimum 2 messages vocaux sur les répondeurs. Du questionnaire ont été recueillies les informations suivantes :

### a) Données générales

Age, poids, taille, lieu de vie (rural ou urbain), statut tabagique, consommation d'alcool et de produits stupéfiants, suivi de la MICI à l'âge adulte et autres événements médicaux ou chirurgicaux depuis la fin du suivi pédiatrique.

### b) Données relatives à la MICI

Traitements reçus depuis la fin du suivi pédiatrique, traitement actuel, statut de la pathologie (rémission, active, en poussée...).

### c) Données relatives au suivi gynécologique pour les femmes

Prise d'une contraception, antécédents gynécologiques, notion de dyspareunie, troubles de la libido, statut gestité/parité.

### d) Données relatives à la santé sexuelle chez les hommes

Antécédent de traumatisme ou torsion testiculaire, troubles de l'érection, de l'éjaculation ou de la libido.



#### e) Données relatives au projet parental

Présence ou non d'un projet de parentalité. En cas d'absence de projet de parentalité, la place de la maladie dans cette décision était abordée. En cas de réponse positive à la première question, le temps nécessaire à la conception, la présence d'une éventuelle infertilité et ses modalités (liée au patient, son conjoint, mixte ou inexpliquée) et le recours éventuel à l'AMP ainsi que les différentes techniques utilisées et leurs résultats étaient abordés. L'issue des différentes tentatives était répertoriée. Dans le cas où les patients étaient parents, l'état de santé de l'enfant était recueilli, à la naissance et par la suite. Enfin, dans l'optique d'une éventuelle poursuite des recherches dans le domaine en proposant des consultations avec des médecins spécialisés en AMP et d'éventuels examens complémentaires tels qu'une échographie pelvienne, un bilan sanguin hormonal ou un spermogramme, nous demandions au patient s'il serait d'accord pour bénéficier d'un tel programme dans le cadre de la recherche.

### **3. Analyses statistiques**

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne (+/- écart-type, minimum-maximum), et les variables qualitatives par des proportions (effectif).

L'effectif modeste ne nous a pas permis de réaliser de tests statistiques.

### **4. Aspects éthiques**

Le Comité de Protection des Personnes a été consulté en mars 2017 et a rendu un avis favorable (N°ID RCB : 2017-A03358-45). La déclaration à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) été également faite.

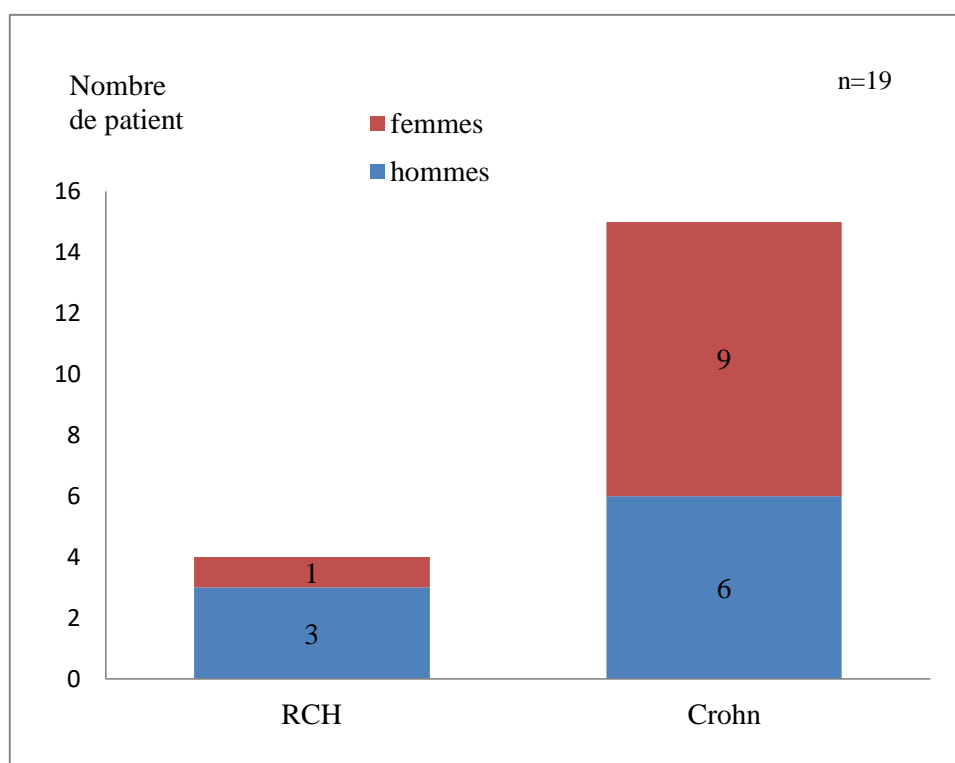
## RESULTATS

### 1. Effectif de la population

Dix-sept hommes et dix-sept femmes étaient éligibles et ont été contactés par téléphone. Un homme et une femme ont refusé de répondre au questionnaire et ont donc été exclus. Les numéros de téléphone disponibles dans le dossier pédiatrique de 3 hommes et d'une femme n'étaient plus valables, et aucun autre numéro n'a pu être trouvé. Ces 4 patients ont également été exclus. Nos appels sont restés sans réponse, malgré 5 tentatives et 2 messages vocaux, pour 5 femmes et 4 hommes. Nous avons finalement inclus 10 femmes et 9 hommes, soit un taux de réponse de 55,8% (58,8% pour les femmes et 52,9% pour les hommes).

La distribution des différents types de MICI est représentée dans la figure 1.

**Figure 1 : Distribution des types de MICI selon le sexe**



*RCH : Rectocolite hémorragique*

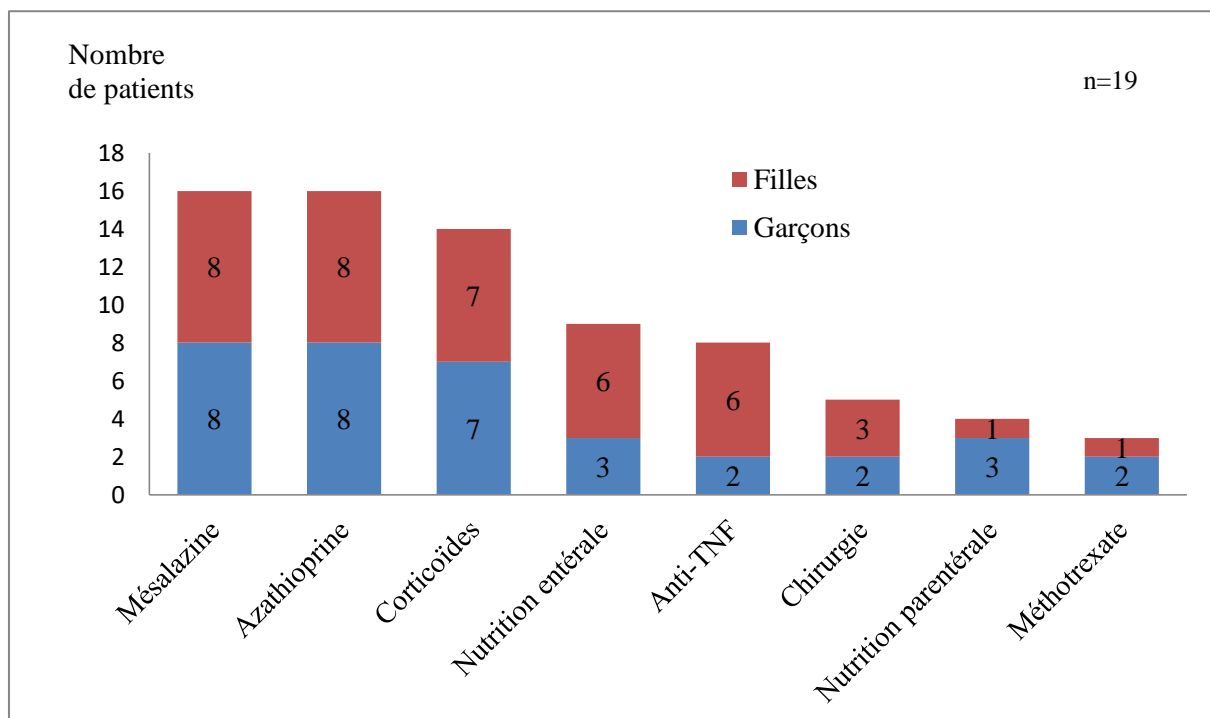
## 2. Descriptif de la maladie à l'âge pédiatrique

L'âge moyen au diagnostic était de  $11,6 \pm 2,9$  ans pour l'ensemble de la population. Il était de  $12,5 \pm 2,3$  ans pour les femmes et de  $10,7 \pm 3,2$  ans pour les hommes.

Sur le plan biologique, 50% des RCH avaient des pANCA positifs, et 53% des MC avaient des ASCA positifs.

Sur l'ensemble de la période pédiatrique, les enfants avaient reçus en moyenne 4,1 traitements différents (2 au minimum, 8 au maximum) (fig.2 et tableau 1). Certains enfants avaient reçus des molécules différentes au sein de la même famille de traitement (anti-TNF $\alpha$  principalement).

**Figure 2 : Traitements en période pédiatrique selon le sexe**



*Anti-TNF : Anti Tumor-Necrosis-Factor*

**Tableau 1 : Durée des traitements en période pédiatrique**

| Traitements           | Taux de patients concernés (%) | Durée (mois)           |
|-----------------------|--------------------------------|------------------------|
| Mésalazine            | 84                             | 24,8                   |
| Azathioprine          | 84                             | 29                     |
| Corticoïdes           | 74                             | 14,2 (non consécutifs) |
| Nutrition entérale    | 47                             | 7                      |
| Anti-TNF $\alpha$     | 42                             | 25,6                   |
| Dont Infliximab       | 87,5                           |                        |
| Adalimumab            | 50                             |                        |
| Nutrition parentérale | 21                             | 3                      |
| Méthotrexate          | 16                             | 14,6                   |

*Anti-TNF $\alpha$  : Anti Tumor-Necrosis-Factor alpha*

### 3. Données générales à l'âge adulte

Les tableaux 2, 3 et 4 présentent les caractéristiques générales des patients à l'âge adulte au moment du questionnaire.

**Tableau 2 : Paramètres anthropométriques de la cohorte à l'âge adulte**

|                          | Femmes      | Hommes     | Total       |
|--------------------------|-------------|------------|-------------|
| Age (années)             | 24,6 ±4,9   | 25,2 ±4,7  | 24,8 ±4,7   |
| Poids (kg)               | 50,6 ± 10,3 | 76,3 ±19,5 | 62,7 ±19,9  |
| Taille (cm)              | 161,8 ±5,1  | 180,1 ±5,5 | 170,5 ±10,7 |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) | 19,2 ±3,3   | 23,4 ±5,3  | 21,2 ±4,8   |

*IMC : Indice de masse corporelle*

*Résultats exprimés en moyenne ± écart type*

**Tableau 3 : Caractéristiques générales de la cohorte à l'âge adulte**

|                                     | Femmes (%) | Hommes (%) | Total (%) |
|-------------------------------------|------------|------------|-----------|
| Niveau d'étude < baccalauréat       | 20         | 33         | 26        |
| Niveau d'étude > baccalauréat       | 30         | 22         | 26        |
| Lieu de vie rural                   | 10         | 56         | 32        |
| Prise en charge MDPH                | 30         | 11         | 21        |
| Pratique du sport                   | 70         | 89         | 79        |
| Antécédents familiaux d'infertilité | 0          | 22         | 11        |
| Suivi MICI                          | 100        | 56         | 79        |
| MICI stable                         | 60         | 78         | 68        |

*MDPH : Maison départementale des personnes handicapées*

*MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin*

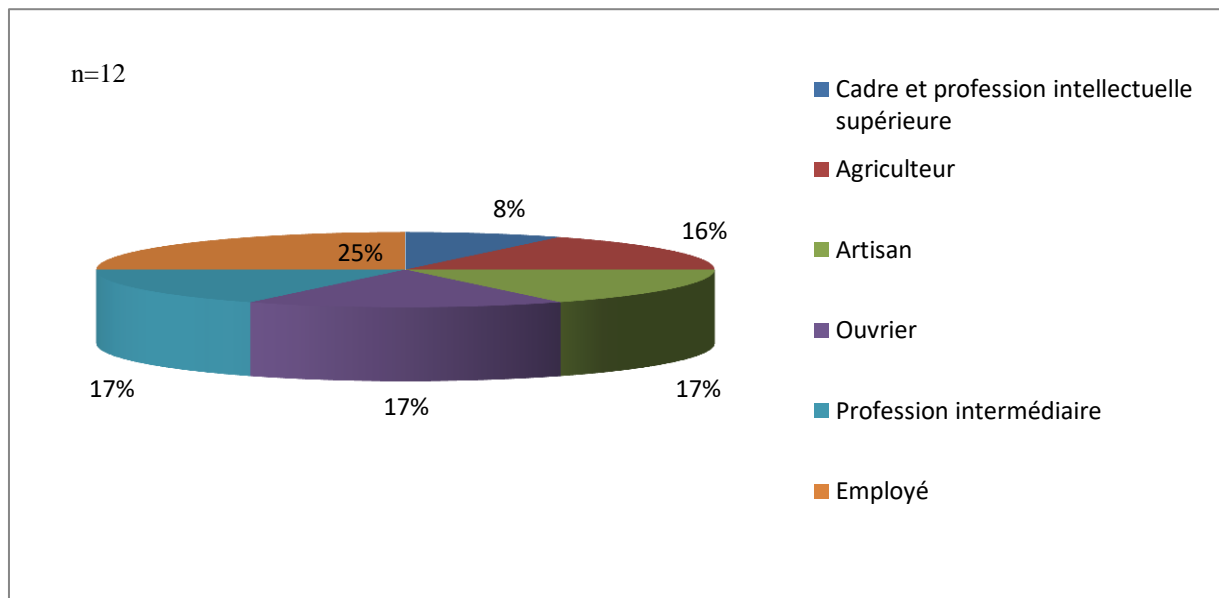
**Tableau 4 : Consommation de toxiques de la cohorte**

|                      | Femmes (%) | Hommes (%) | Total (%) |
|----------------------|------------|------------|-----------|
| Tabac                | 20         | 11         | 16        |
| Alcool               | 20         | 56         | 37        |
| Cannabis             | 20         | 11         | 16        |
| Prise d'anabolisants | 0          | 11         | 5         |

Trente et un pourcent des patients présentaient une pathologie associée à la MICI. Il y avait 2 patients atteints de spondylarthropathies, 2 de psoriasis et 2 de rhumatismes inflammatoires.

Toutes les catégories socio-professionnelles étaient représentées dans notre cohorte (fig.3). Vingt-et-un pourcents des patients étaient sans emploi lors de l'entretien. Seize pourcent des patients étaient étudiants.

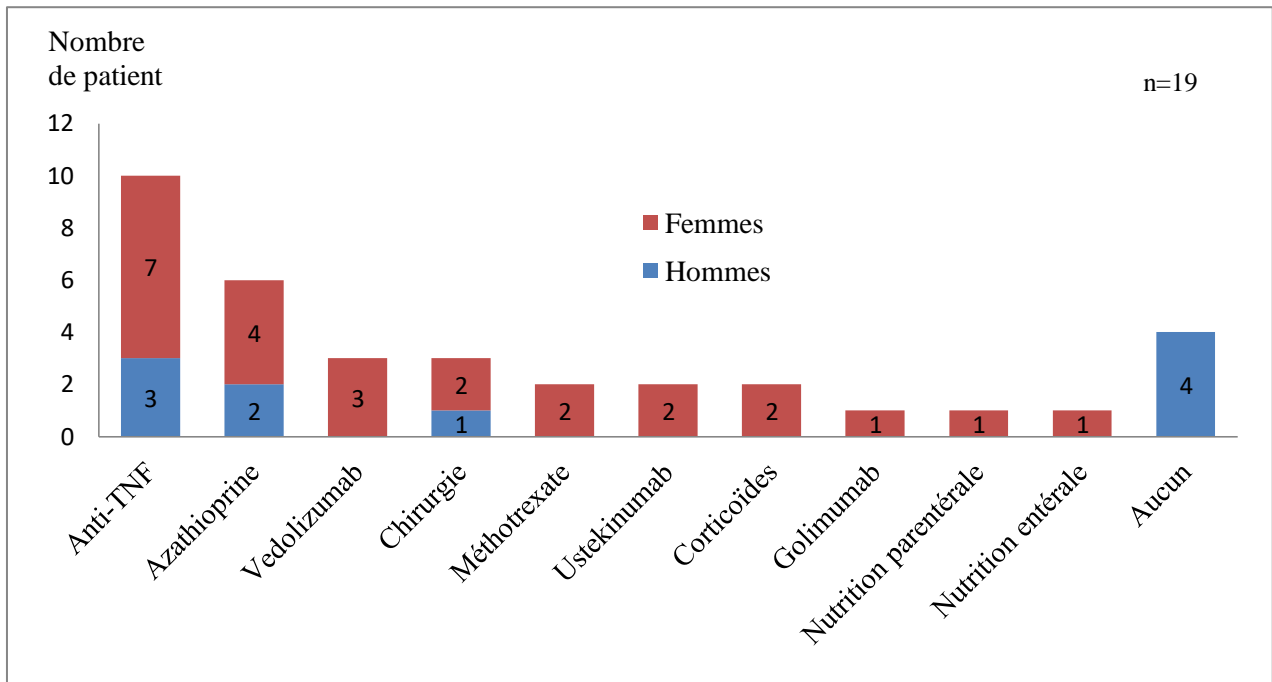
**Figure 3 : Professions des patients actifs**



*Diagramme représentant les différentes professions des patients actifs.*

Les traitements les plus utilisés pendant le suivi adulte étaient les anti-TNF  $\alpha$ , en majorité l'adalimumab, et l'azathioprine. Les autres traitements étaient plus rares. 21% des patients, tous des hommes, n'avaient reçu aucun traitement depuis la fin du suivi pédiatrique. Ce sont ces mêmes patients qui avaient déclaré ne pas être suivi de façon régulière pour leur MICI à l'âge adulte (fig 4).

**Figure 4 : Traitements de la période adulte selon le sexe**



*Diagramme représentant le nombre de patients ayant reçu les différents traitements de la MICI au cours de la période adulte, antérieure et/ou actuelle. Certains patients ont reçu plusieurs traitements différents. Le nombre de patients n'ayant reçu aucun traitement depuis la fin du suivi pédiatrique a également été comptabilisé.*

## 4. Santé gynécologique et sexuelle

### 1. Suivi gynécologique chez les femmes

Dans notre cohorte, l'âge moyen de survenue de la ménarche était de  $14,5 \pm 2,2$  ans. Quarante pourcent des patientes avaient présenté un retard pubertaire, défini ici par une ménarche apparue strictement après l'âge de 15 ans.

Trente pourcent des femmes ont déclaré présenter des cycles irréguliers, hors contraception. Deux patientes bénéficiaient d'un suivi gynécologique particulier dans les suites de la découverte de lésions au frottis du col de l'utérus, et l'une d'elle avait été traitée par conisation.

Soixante pourcent des femmes avaient une contraception au moment du questionnaire. 83% d'entre elles avait une contraception orale. Seule une patiente était porteuse d'un dispositif intra-utérin (DIU) au cuivre.

Trente pourcent des femmes ont déclaré présenter des dyspareunies. Cinquante pourcent des patientes ont déclaré souffrir de troubles de la libido, et les deux tiers d'entre elles expliquaient ces troubles en partie par la présence de la MICI. Les gênes exprimées portaient sur les antécédents de chirurgie pelvienne (n=3), la présence de douleurs abdominales ou les troubles du transit tel que la diarrhée.

## 2. Santé sexuelle chez les hommes

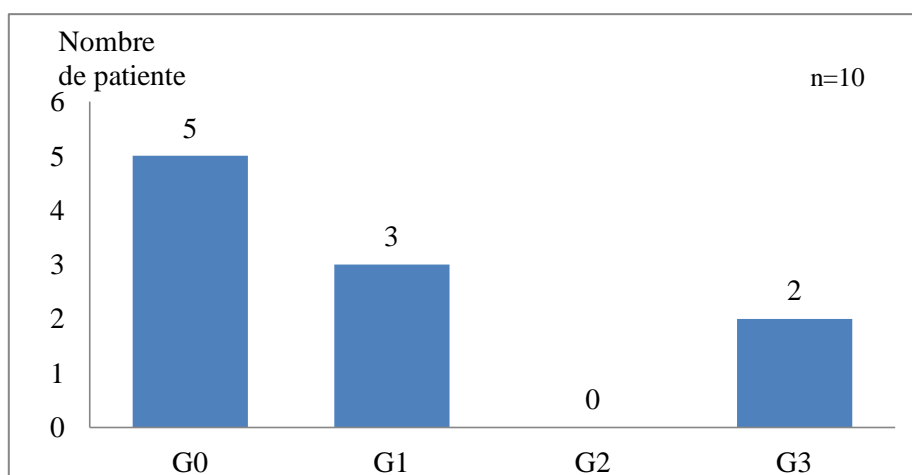
Aucun patient n'avait d'antécédent de traumatisme, de torsion ou d'ectopie testiculaire, ni de cryptorchidie. Aucun patient n'a déclaré présenter de troubles de l'érection ou de l'éjaculation. Enfin, aucun patient n'a déclaré présenter de troubles de la libido.

## 5. Projet parental

### 1. Grossesses et parentalité chez les femmes

Cinquante pourcent des patientes avaient déjà expérimenté au moins une grossesse, avec un total de 9 grossesses pour la cohorte. Le délai moyen de conception pour ces 9 grossesses était de  $6,8 \pm 5,6$  mois. Après les accouchements d'enfants vivants, les interruptions volontaires de grossesse (IVG) étaient l'issue la plus fréquente, suivie par les fausses couches spontanées (FCS). Une patiente était enceinte lorsqu'elle a répondu au questionnaire (fig.5, 6).

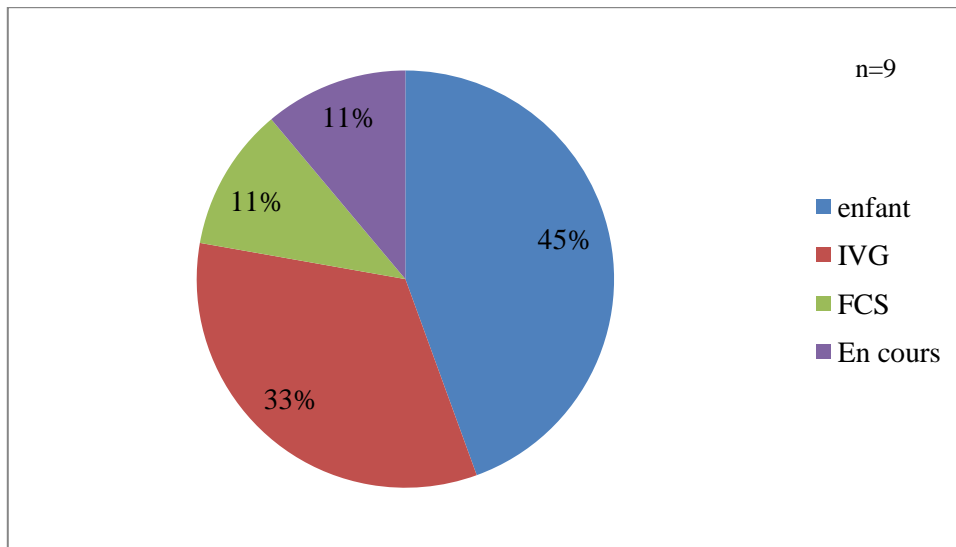
Figure 5 : Gestité des patientes



*G0 : nulligeste*

*G1 – G2 – G3 : primigeste – deuxième geste – troisième geste*

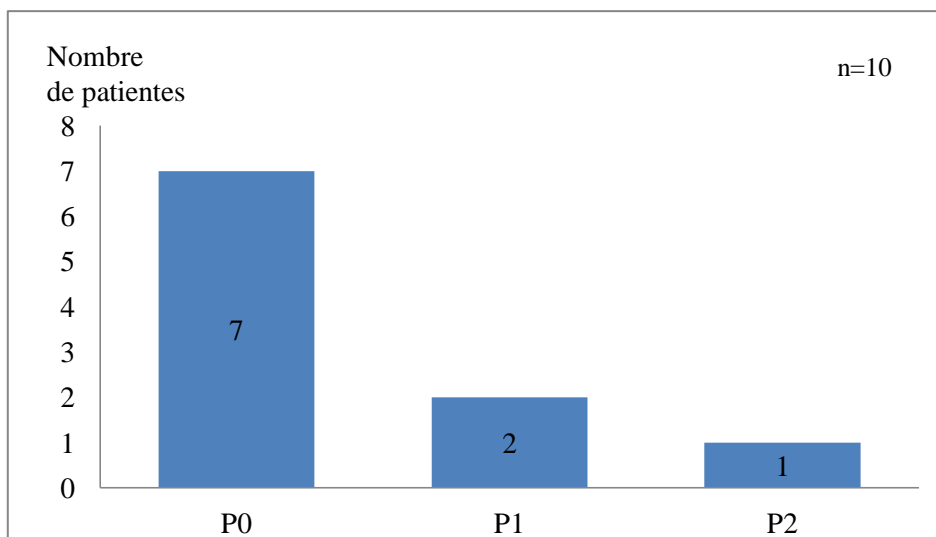
**Figure 6 : Issue des grossesses**



*Diagramme représentant l'effectif des issues des 9 grossesses de la cohorte.  
IVG : Interruption volontaire de grossesse FCS : Fausse couche spontanée*

Trente pourcent des patientes avaient au moins un enfant au moment du questionnaire, pour un total de 4 enfants sur la cohorte. Une seule patiente était multipare (fig.7).

**Figure 7 : Parité des patientes**



*P0 : nullipare  
P1 – P2 : primipare – deuxième pare*

Dans notre cohorte, un seul accouchement était survenu prématurément, à 35 semaines d'aménorrhée. Une des grossesses avait entraîné un déséquilibre de la MC de la mère. Un enfant présentait un asthme et une suspicion de déficit immunitaire dont le diagnostic exact était encore inconnu au moment du questionnaire. Les trois autres enfants étaient en bonne santé.



## 2. Parentalité chez les hommes

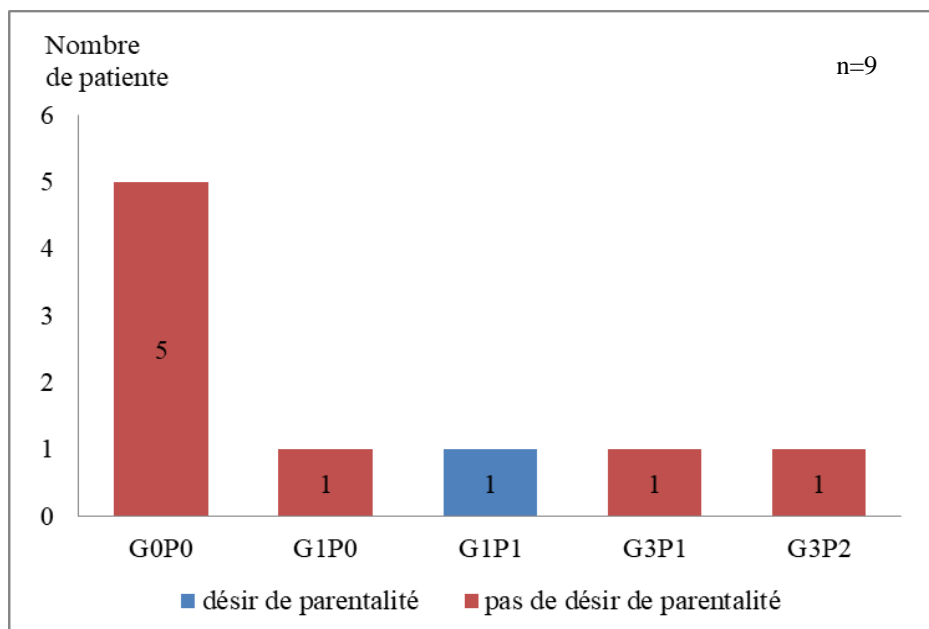
Les compagnes de 2 hommes avaient eu au moins une grossesse, avec un total de 3 grossesses pour la cohorte. Deux de ces 3 grossesses n'avaient pas été menées au terme, interrompues par IVG.

Un seul patient était père d'un enfant au moment du questionnaire. Cet enfant n'avait pas de problème de santé et avait connu une naissance sans complication.

## 3. Désir de parentalité

Dix-huit patients ont été interrogés sur leur désir de parentalité, nous avons en effet exclu de cette analyse la patiente enceinte. Seuls 3 d'entre eux ont déclaré avoir un désir de parentalité, au moment du questionnaire, soit 17% des patients, dont 2 hommes et 1 femme. La figure 8 présente le désir de parentalité des femmes selon la gestité et la parité. Il permet de noter que la totalité des femmes sans enfants ont déclaré ne pas en vouloir (fig.8).

**Figure 8 : Désir de parentalité selon les gestité et parité des femmes**



*G0 : nulligeste*

*G1 : primigeste*

*G3 : troisième geste*

*P0 : nullipare*

*P1 : primipare*

*P2 : deuxième pare*

*La patiente enceinte au moment du questionnaire a été exclue de cette analyse.*

Parmi les 15 patients qui ne présentaient pas de désir de parentalité, 5 mettaient ce choix en lien avec leur MICI, soit 33%, dont 2 hommes et 3 femmes. Les explications données par ces patients étaient : une peur de transmettre la maladie à leur enfant, une peur des effets secondaires des traitements sur la grossesse et sur l'enfant à venir, une inquiétude quant au fait de pouvoir concilier vie de famille et maladie digestive chronique ou encore une gêne ressentie dans l'intimité pouvant pour certains patients limiter les relations intimes voire même entraîner un rejet des relations amoureuses. Les 10 autres patients expliquaient leur absence de désir de parentalité par leur jeune âge, par une vie professionnelle prenante ou tout simplement par l'absence d'envie d'avoir des enfants.

## 6. Impact des traitements de la période pédiatrique sur la fertilité

La figure 9 présente le pourcentage de grossesse obtenue pour chaque traitement que les patientes ont reçu pendant leur enfance ou adolescence (fig.9).

**Figure 9 : Prévalence des grossesses selon les traitements reçus pendant la période pédiatrique chez les femmes**

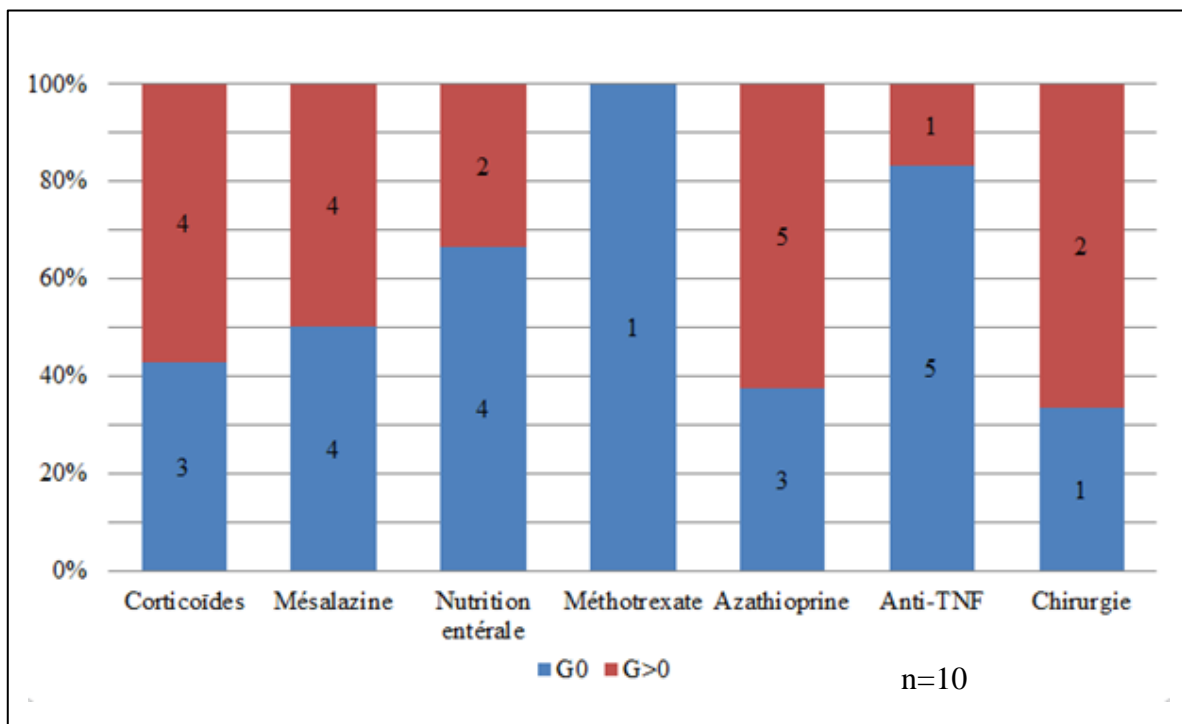


Diagramme représentant la proportion de patientes nulligestes ou non pour les différents traitements reçus pendant la période pédiatrique.

G0 : nulligeste ; G>0 : au moins une grossesse

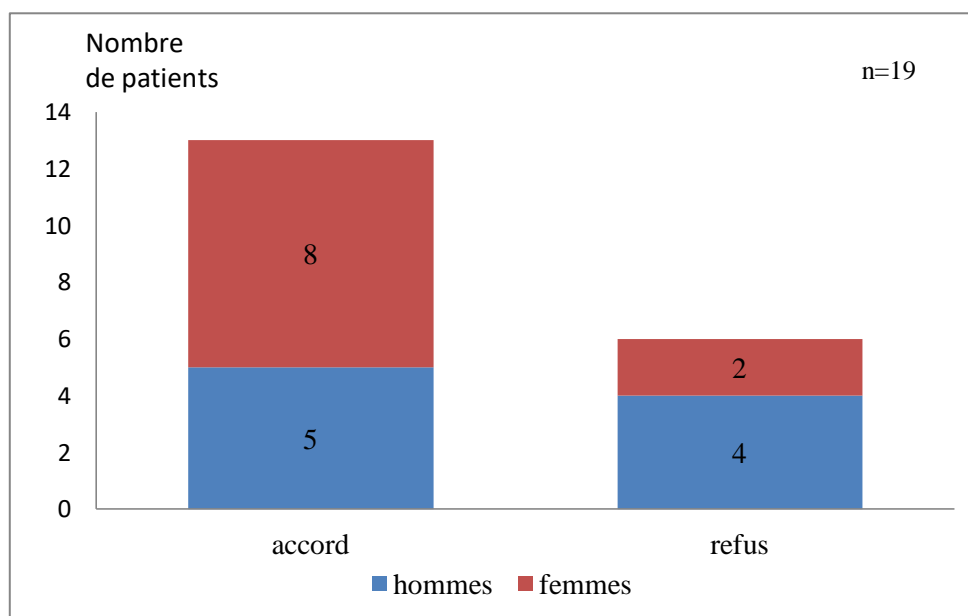
Anti-TNF : anti-Tumor-Necrosis-Factor

L'analyse de ce diagramme nous indique que moins de 20% des patientes ayant reçu des anti-TNF  $\alpha$  pendant la période pédiatrique ont eu au moins une grossesse, alors que plus de 30% des patientes ayant reçu une nutrition entérale et plus de 50% des patientes ayant reçu des corticoïdes, de la mésalazine ou de l'azathioprine ou ayant été traité par chirurgie ont déjà été enceinte au moins une fois. Ici, le cas du méthotrexate ne peut pas être interprété car il ne concerne qu'une seule patiente.

## 7. Accord pour une consultation en AMP

La figure 10 représente l'accord ou le refus pour bénéficier d'une consultation en AMP selon le sexe. Soixante-douze pourcent des patients étaient d'accord pour bénéficier d'une telle consultation (fig.10).

**Figure 10 : Accord pour une consultation en AMP selon le sexe**



## DISCUSSION

Les maladies inflammatoires du tube digestif sont des affections chroniques qui ont un impact important sur les patients et leurs entourages. Notre étude est la première à s'intéresser aux problématiques autour de la fertilité de ces patients dont la maladie s'est déclarée à l'âge pédiatrique. Les études disponibles ne distinguent pas les MICI à début pédiatrique de celle débutant à l'âge adulte. Notre étude, même si elle est préliminaire, montre une réelle préoccupation des patients sur la possibilité d'avoir des enfants et des répercussions de leur maladie sur leur fertilité.

### 1. Données générales

La distribution des MICI dans notre étude (MC (79%), RCH (21%) et CI (0%)) ainsi que l'âge moyen au diagnostic ( $11,6 \pm 2,9$  ans) étaient proches de ceux rapportés dans la littérature. Par contre le sexe ratio homme/femme pour la RCH était de 1,6 et pour la MC de 0,6 contre 1 pour la RCH et 1,18 pour la MC dans la littérature [2, 21].

#### 1. Données anthropométriques

L'indice de masse corporelle (IMC) dans notre cohorte était de  $21,2 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> ( $20,5 \pm 4,8$  kg/m<sup>2</sup> pour les MC et  $23,8 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> pour les RCH). Ces résultats sont inférieurs à ceux d'une étude de 2017 qui retrouvait un IMC de  $24,9 \pm 4,7$  kg/m<sup>2</sup> pour les MC et de  $26,6 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> pour les RCH [22]. Cette différence peut être expliquée en partie par un âge plus avancé des patients inclus dans cette étude (âge moyen de 44 ans). Il existe en effet une tendance à l'augmentation de l'IMC avec l'âge [23].

En comparaison à la population générale, notre cohorte présente un IMC inférieur. En effet, dans la population générale, l'IMC moyen des adultes de 18-74 ans est de 25,6 kg/m<sup>2</sup> (25,3-25,9), avec 26,1 kg/m<sup>2</sup> (25,7-26,5) chez les hommes et 25,1 kg/m<sup>2</sup> (24,8-25,5) chez les femmes. Ces chiffres sont stables depuis une dizaine d'année en France [24]. Là encore, la tranche d'âge n'est pas la même, ce qui peut expliquer en partie la différence d'IMC. De plus, les patients en poussée (surtout les MC) sont plus susceptibles d'avoir un IMC inférieur à la moyenne de la population générale en raison de la dénutrition.

## 2. Données socio-économiques

Le niveau d'étude de notre cohorte est plus élevé que celui de la population générale. En effet, en 2016, 67 % des jeunes de 25 à 34 ans avaient le baccalauréat, contre 74% dans notre cohorte [25]. Cependant, 45% des jeunes de 25 à 34 ans de la population générale sont diplômés de l'enseignement supérieur [26], contre 26% seulement de nos patients. En comparaison à des patients atteints de MICI sans distinction par rapport à l'âge de début de la maladie, notre population est également moins souvent diplômée du supérieur. L'institut Français d'Opinion Publique (IFOP) en 2016 recensait que 84% de ces patients avaient le baccalauréat, et 66% un diplôme d'études supérieures [27].

Dans notre cohorte, 63% des patients occupaient un emploi, donc proche des 64,3% retrouvés dans la population générale des français de 15 à 64 ans [28]. La répartition des différentes professions des actifs diffère de la moyenne nationale. En effet, notre cohorte compte une part plus importante d'agriculteurs (17% contre 1,8%) et d'artisans (17% contre 6,6%), et au contraire moins de professions intermédiaires (17% contre 25,8%) et de cadres et professions intellectuelles supérieures (8% contre 17,8%) que la population générale. Les effectifs des ouvriers (17% pour 20,3%) et des employés (25% pour 27,4%) sont globalement proches de ceux de la population générale [29].

La proportion de patients vivant en milieu urbain était moins élevée que dans la population générale : 68% contre 79% (en 2016). Cependant la Picardie, où habitaient les patients, est globalement moins urbanisée que l'ensemble de la France. De plus, nous avons une part importante d'agriculteurs dans notre cohorte (17%). Cela soulève la problématique de l'exposition chronique aux pesticides. Il est en effet démontré que cela entraîne une baisse de la fertilité surtout masculine, par leur effet de perturbateur du système endocrinien [30].

Le tabagisme est moins fréquent dans notre cohorte (16%) que dans la population générale. En effet, en 2014, 34% des français déclaraient fumer du tabac, dont 38% des hommes et 30% des femmes [31]. La sensibilisation constante des patients par les professionnels de santé au fait que le tabac est un facteur aggravant identifié de la MC explique possiblement en partie ce résultat. Les campagnes de prévention du tabagisme à l'échelle nationale et l'augmentation du prix du paquet de cigarettes peuvent également prendre part à l'explication de ce résultat. Mais il faut tout de même tenir compte du caractère déclaratif du questionnaire, ce qui peut entraîner un risque de sous-estimation du tabagisme. Cependant, ce chiffre encourageant est nuancé par la part importante de fumeurs réguliers de cannabis dans notre cohorte, pouvant

être expliqué par un taux élevé de jeunes patients. Des études récentes montrent qu'il y a un effet néfaste de la consommation régulière de cannabis sur la fertilité, aussi bien féminine que masculine [32, 33].

### 3. Suivi et traitement de la MICI

En 2007, une étude française retrouvait que 80% des patients adultes dont la MICI avait débuté dans l'enfance ou l'adolescence étaient suivis régulièrement par un gastroentérologue, soit un chiffre proche des 79% dans notre cohorte [34].

Le recensement des traitements reçus pendant la période pédiatrique sont comparables à ceux rapportés par l'étude de Vernier-Massouille G et al. en 2008 mais différent un peu de celle de Chouliaras G et al. 2017 [2,35]. En effet, la période concernée pour les traitements de la période pédiatrique est dans notre étude plus proche de l'étude de 2008 que de celle de 2017. Nos sujets ont eu plus souvent de l'azathioprine et des anti-TNF $\alpha$  mais en revanche, les interventions chirurgicales étaient moins fréquentes (Tableau 5).

**Tableau 5 : Comparaison de la fréquence d'utilisation des différents traitements de MICI en pédiatrie entre notre étude et la littérature**

| Traitements        | Notre étude<br>n=19 | Vernier-Massouille<br>et al. 2008<br>n=404 | Chouliaras et al.<br>2017<br>n=99 |
|--------------------|---------------------|--|-----------------------------------|
| 5-ASA              | 84                  | 93   | 52                                |
| Corticoïdes,       | 74                  | 85   | 39,4                              |
| Azathioprine       | 84                  | 61   | 68                                |
| Méthotrexate       | 16                  | 16   | Inconnu                           |
| Anti-TNF $\alpha$  | 42                  | 24   | 31                                |
| Nutrition entérale | 47                  | 44   | 0                                 |
| Chirurgie          | 26                  | 44   | Inconnu                           |

*Résultats exprimés en pourcentage.*

*5-ASA : Acide 5-aminosalicylique.*

*Anti-TNF  $\alpha$  : Anti- Tumor Necrosis Factor alpha*

L'étude de l'IFOP (2016) retrouvait que les traitements le plus souvent utilisés chez les patients adultes étaient les anti-TNF  $\alpha$ , (41% des patients contre 28% pour les immunomodulateurs). Dans notre cohorte, les anti-TNF  $\alpha$  étaient le plus souvent prescrits (52% des patients en recevaient ou en avaient reçu depuis la fin du suivi pédiatrique), puis les

immunomodulateurs (32% des patients). L'utilisation de la corticothérapie était similaire, avec 11% contre 10% dans notre cohorte. Pour les autres traitements, les résultats diffèrent entre notre étude et celle de l'IFOP. En effet, ils retrouvaient 30% de patients traités par 5-ASA contre 0%, 4% de vedolizumab contre 15% pour notre étude. Enfin, nous avons plus de patients qui ne recevaient aucun traitement, avec 21% contre 12% seulement dans cette étude de 2016, portant sur un plus grand nombre de patients [27].

## **2. Fertilité, fécondabilité, aspects gynécologiques et sexualité**

### **1. Fertilité et fécondabilité féminines**

La fertilité est exprimée le plus souvent en nombre d'enfants par femme pour une année donnée. Dans notre cohorte, il y avait 4 enfants pour 10 femmes âgées de 18 à 35 ans en 2017, soit 40 enfants pour 100 femmes en extrapolant ce chiffre. Le bilan démographique 2016 de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) nous permet de calculer une descendance moyenne de 73 enfants pour 100 femmes âgées de 20 à 35 ans dans la population générale, soit une diminution de fertilité de 45% pour notre cohorte de femmes [36]. Cependant il faut prendre en compte l'âge moyen des mères en France à la naissance de l'enfant qui est actuellement de 30,4 ans soit supérieur à la moyenne d'âge de nos patientes (24,6 ans). Il est de 33,4 ans pour les hommes en France.

La fécondabilité des femmes peut être évaluée par le délai moyen de conception et le nombre de recours à l'AMP. Le délai moyen de conception était de 6,8 mois dans notre cohorte. Celui de la population générale est de 6 mois. Ces chiffres très proches évoquent la possibilité d'une fécondabilité normale chez nos patientes atteintes de MICI dès l'âge pédiatrique. Cette constatation rejoint les résultats des études menées chez les patientes atteintes de MICI sans distinction d'âge de début [13]. Notre effectif modeste ne nous permet pas d'émettre de conclusion quant au recours à l'AMP puisqu'il n'a concerné qu'une seule de nos patientes.

### **2. Aspects gynécologiques et contraception**

L'âge moyen de la ménarche dans la population générale est de 12 ans. Il était décalé de plus de 2 ans dans notre cohorte à 14,5 ans. Ce retard relatif est en accord avec l'âge moyen de la ménarche chez les jeunes filles atteintes de MICI retrouvé dans la littérature, de 13,9 ans [37].

Soixante pourcent de nos patientes utilisaient un moyen de contraception nécessitant une prescription médicale (en effet, nous n'avons pas étudié l'utilisation du préservatif à visée anticonceptionnelle ainsi que les autres méthodes dites naturelles). C'est un chiffre inférieur à la moyenne nationale puisque 90% des femmes sexuellement actives déclarent utiliser un moyen de contraception. Cependant, la comparaison nécessite de connaître le statut actif ou non de la sexualité des patientes, paramètre que nous n'avons pas évalué dans notre questionnaire. La méthode de contraception la plus répandue était la contraception orale, ce qui rejoint la population générale mais également les recommandations pour la contraception des femmes atteintes de MICI [38].

### **3. Difficultés sexuelles**

La proportion de femmes déclarant présenter des dyspareunies était de 30% donc bien supérieure à celle de la population générale. En effet, 12 à 21% des femmes âgées de 18 à 29 ans déclarent présenter des dyspareunies [39]. Ce chiffre est d'autant plus important que notre cohorte est jeune car la prévalence des dyspareunies augmente avec l'âge. L'impact des dyspareunies sur l'activité sexuelle et donc sur l'éventuelle fertilité est à prendre en compte.

Dans notre cohorte, le taux de troubles de la libido déclaré est très différent selon le sexe, avec 50% pour les femmes et 0% pour les hommes. Dans la population générale, 36% des femmes et 22% des hommes déclarent présenter des troubles de la libido [40]. Ce taux, dans notre cohorte, est d'autant plus important que les troubles de la libido sont toujours sous-estimés dans les études déclaratives. Ici encore, l'impact des troubles de la libido sur la fertilité peut être important. Pour les hommes, ce taux nul déclaré est probablement expliqué par un biais de prévarication ou dit de désirabilité sociale (sous-déclaration volontaire), d'autant plus que l'interlocuteur téléphonique pour les questionnaires était une femme [41].

De la même façon, les taux de 0% de troubles de l'éjaculation et de l'érection déclarés chez les hommes sont probablement liés en partie au biais de prévarication. Il est retrouvé dans la littérature une prévalence augmentée des troubles de l'érection et de l'éjaculation après chirurgie pelvienne [42].



### 3. Désir de parentalité

Dans notre cohorte, 83% des patients déclaraient ne pas vouloir d'enfant au moment du questionnaire contre 6% seulement dans la population générale. De plus, dans notre étude, 33% des patients expliquaient que ce choix était lié à leur MICI. Récemment il a été rapporté que 64,3% des femmes atteintes de MICI n'avaient pas d'enfants [43]. Dans notre étude les patientes qui ne justifiaient pas leur absence de désir de parentalité par leur MICI, invoquaient leur jeune âge, une vie professionnelle trop prenante ou tout simplement un choix personnel. Certains patients nous ont confié être peu investis dans les "relations amoureuses" en général. Une certaine gêne dans les relations intimes a pu être évoquée par certains patients. Pour ceux qui mettaient clairement en lien la MICI et l'absence de désir d'enfant, les raisons évoquées étaient la peur de transmettre la maladie, les inquiétudes quant aux effets des traitements sur la grossesse et sur l'enfant à venir, ou encore le sentiment de ne pas pouvoir concilier maladie et vie de famille. Il est établi que les enfants de patients atteints de MC ont 2 à 3% de risque de développer une MC. De même les enfants de patients atteints de RCH ont 0,5 à 1% de risque de développer une RCH. Le risque est 2 à 13 fois supérieur à la population générale [44]. Les MICI sont des maladies multifactorielles, où les facteurs environnementaux se surajoutent au terrain génétiquement prédisposé. La majorité des patients de notre cohorte a donné son accord pour bénéficier d'une consultation en AMP dans le cadre de notre étude. Cette acceptation obtenue sans difficulté pourrait révéler une préoccupation certaine des patients autour des sujets de la fertilité et de la sexualité. Cela peut être révélateur d'un souhait de profiter de cette opportunité même si cette consultation fait partie d'une étude. Ce ressenti a été constaté principalement auprès des femmes lors de l'enquête, qui sont d'ailleurs proportionnellement plus nombreuses à avoir accepté la consultation en AMP, mais également auprès des hommes qui pourtant ne déclaraient aucun problème. Les patients évoquaient un manque d'information sur le sujet, et certains n'ont pas hésité à profiter de l'appel téléphonique pour poser des questions. Il semble que ces sujets soient trop peu fréquemment évoqués lors des consultations de suivi. Ceci a déjà été montré à plusieurs reprises dans la littérature [45].

## **4. Impact des traitements sur la fertilité**

Actuellement les anti-TNF  $\alpha$  tendent à devenir, même chez l'enfant, le traitement de première intention des MICI, surtout de la MC, ou lorsque la pathologie est sévère ou n'est pas stabilisée avec les autres traitements.

### **1. Traitements de la période pédiatrique**

L'effectif réduit de notre cohorte n'a pas permis la mise en évidence d'effet statistiquement significatif d'un traitement reçu dans l'enfance sur la fertilité à l'âge adulte, y compris pour les anti-TNF  $\alpha$ .

### **2. Traitements de la période adulte**

Les différents traitements utilisés pour la prise en charge des MICI adultes n'ont pas montré d'effets délétères sur l'issue de la grossesse et sur l'enfant à venir même si des précautions sont recommandées lors de la grossesse et pour le nouveau-né (tableau 6) [46]. Ces traitements sont tout de même pour la plupart déconseillés pendant la grossesse en raison du peu de recul disponible. Seul le méthotrexate est connu pour être tératogène mais son utilisation est contre-indiquée pendant la grossesse et une contraception efficace doit être utilisée pendant le traitement et jusque 6 mois après l'arrêt.

Cependant il est montré qu'une MICI active entraîne une diminution de fertilité aussi bien chez les femmes que chez les hommes [47]. L'absence de rémission pendant la grossesse augmente également les complications telles que la survenue de FCS, d'accouchements prématurés, d'ischémies placentaires et de naissances par césarienne [48]. Il semble donc important d'évaluer au cas par cas la possibilité d'arrêter les traitements avant la conception et de mettre en place une stratégie de prise en charge adaptée à chaque situation, d'où la nécessité d'une bonne anticipation des grossesses.

Des études ont montré que le développement staturo-pondéral et psychomoteur d'enfants exposés in utero à l'azathioprine est normal pour les 6 premières années [49]. Il en est de même pour la première année de vie pour des enfants exposés in utero à des anti-TNF  $\alpha$ .

**Tableau 6 : Précautions d'emploi des traitements de MICI pendant la grossesse et l'allaitement**

|                     | <b>Délai conseillé entre l'arrêt du traitement et la conception</b> | <b>Grossesse</b>   | <b>Allaitement Maternel sous traitement</b>                                    | <b>Vaccins vivants en cas d'exposition in utero</b>  |
|---------------------|---|--|--|--|
| <b>Infliximab</b>   | 6 mois  | Pas recommandée<br>Si indispensable, arrêt à 25 SA si rémission  | Pas recommandé dans les 6 mois qui suivent la dernière injection               | Pas recommandés pendant > 6 mois après la naissance (surveillance du taux d'anti-TNF $\alpha$ sanguin chez l'enfant, qui doit être indétectable) |
| <b>Adalimumab</b>   | 5 mois  | Pas recommandé, Si indispensable, arrêt à 25 SA si rémission   | Pas recommandé dans les 5 mois qui suivent la dernière injection               | Pas recommandés pendant les 5 mois suivant la dernière injection de la mère durant la grossesse  |
| <b>Vedolizumab</b>  | 18 semaines   | Pas recommandée  | Pas recommandé   |  |
| <b>Azathioprine</b> |   | Arrêt si possible<br>↳ de la posologie si possible<br>contrôle de la NFS du nouveau-né à la naissance (leucopénie) | Surveillance de la NFS de l'enfant après 15j et à chaque suspicion d'infection | Pas de restriction   |

*Anti-TNF $\alpha$  : anti-Tumor Necrosis Factor alpha; SA: Semaines d'aménorrhée; NFS: Numération formule sanguine*

## 5. Enseignements découlant de l'étude

### 1. La nécessité d'informer les patients

Un des résultats les plus importants de notre travail est le ressenti constant d'un manque d'information sur la fertilité et la sexualité dans notre cohorte. La littérature fait le même constat chez tous les patients atteints de MICI mais également dans d'autres pathologies comme les rhumatismes inflammatoires ou les transplantés d'organe. Ce manque d'information entraîne des inquiétudes et des peurs infondées, responsables de l'absence de désir de parentalité [45]. Les patients éprouvent une gêne à évoquer ces sujets avec leur médecin et à l'inverse, le pédiatre évoque rarement ces sujets spontanément avec le patient,

d'où la pérennisation des craintes. En consultation de pédiatrie, ce sont parfois les parents des patients qui s'inquiètent de savoir si leur enfant pourra à son tour devenir parent. Il est possible que les patients éprouvent ces inquiétudes depuis longtemps et qu'ils aient construit leur projet de vie sans enfant dès leur adolescence. Il semble donc important que les pédiatres abordent ces sujets avec les parents du patient et le patient lui-même, de façon claire et compréhensible. Cette information doit être orale mais aussi par le biais de documents à distribuer aux patients et à leur entourage. Ils peuvent également s'appuyer sur les associations de patients, telle que l'association François Aupetit (AFA), qui réunit des enfants et des adultes porteurs d'une MICI.

L'orientation du patient vers un programme d'éducation thérapeutique et/ou vers un psychologue peut lui permettre de mieux vivre sa MICI au quotidien. Pour les jeunes filles ayant une vie sexuelle active, il peut être intéressant de poser la question des troubles de la libido et des dyspareunies, qui ne seront pas abordés spontanément par la patiente. Nous avons vu en effet que ces troubles étaient plus fréquents chez les patientes atteintes de MICI. Le pédiatre doit insister sur l'importance d'un suivi gynécologique régulier, pour la gestion de la contraception mais aussi pour la prise en charge de ces troubles pouvant altérer de façon importante la sexualité et donc la fertilité. De plus, il est important que les adolescentes soient informées que l'organisation d'une éventuelle grossesse doit se faire avec l'aide du gastroentérologue et celle du gynécologue, au mieux dans le cadre d'une consultation pré-conceptionnelle. Les MICI nécessitent, comme toutes les maladies chroniques, un suivi et un équilibre stricts pendant la grossesse. Ainsi avant le début de la grossesse deux points importants devront être abordés : l'évaluation de l'activité de la MICI et l'identification parmi les traitements de ceux qui sont compatibles ou non avec une future grossesse.

## **2. Suivi nutritionnel**

Les pédiatres portent une attention particulière à l'état nutritionnel des MICI. Celui-ci peut avoir un impact sur la fertilité. En effet, il est montré que la carence en vitamine D diminue les capacités d'implantation de l'œuf fécondé dans la muqueuse endométriale et diminue le taux de grossesses menées au terme. Il a également été montré que la carence en vitamine D est associée de façon significative au déséquilibre de la maladie chronique [50]. Il est donc important de maintenir une supplémentation en vitamine D adéquate pendant toute la période pédiatrique afin que la patiente ne soit pas carencée lorsqu'elle atteint l'âge de concevoir un enfant.

Il en est de même pour l'acide folique (vitamine B9). Les patients atteints de MICI sont souvent carencés en acide folique, à cause de la malabsorption et/ou des traitements. Le méthotrexate diminue le taux sanguin de folates. Une supplémentation est systématique pendant le traitement. La mésalazine interfère également avec le métabolisme des folates. Une surveillance régulière du taux de folates et une supplémentation si nécessaire sont importantes pendant les périodes pédiatrique et adulte [51]. De plus, la supplémentation en acide folique est recommandée chez toute femme qui a un désir de grossesse car la carence en folates peut être responsable de non fermeture du tube neural.

Récemment, il est constaté que le risque de surcharge pondérale et d'obésité touche de plus en plus les MICI en rémission [22]. Notre cohorte comptait en effet deux hommes en surpoids. Celui-ci entraîne une diminution de la fertilité dans les deux sexes, des complications pendant la grossesse et à la naissance (diabète gestationnel, macrosomie, dystocie des épaules, etc...) [52]. L'apprentissage d'une bonne hygiène alimentaire et de vie doit se faire dès l'enfance.

### **3. Assurer une bonne transition médecine pédiatrique – médecine adulte**

Un des rôles du pédiatre est d'assurer au mieux la transition entre la médecine pédiatrique et la médecine de l'adulte, afin que le patient poursuive un suivi dans les meilleures conditions possibles à l'âge adulte. Dans notre cohorte, 100% des femmes étaient suivies de façon régulière par un gastroentérologue, mais seuls 56% des hommes l'étaient. En l'absence de suivi régulier, les patients ont une moins bonne observance, et présentent le risque de rechuter, ce qui peut notamment avoir un impact sur la fertilité [51]. Le patient doit dès le début de l'adolescence être informé de la nécessité de poursuivre un suivi régulier tout au long de sa vie pour sa santé globale mais également pour la fertilité. La transition doit être préparée afin de garantir l'accès à des soins de qualité adaptés aux besoins du jeune adulte. Une collaboration étroite entre pédiatre et médecin de l'adulte est nécessaire (présentation et transfert du dossier du patient, consultations communes puis en alternance...).

De plus il est nécessaire d'informer le patient des possibilités d'aide par des professionnels de santé mais également sur différentes mesures existantes. Ainsi dans les situations précaires la Caisse d'allocation familiale, délivre en fonction des ressources des aides financières ainsi que certaines mutuelles notamment dans le cadre de l'affection longue durée (ALD). Cet ensemble de dispositif permet de disposer pendant quelques heures à domicile d'une technicienne des interventions sociales et familiales (TISF) pour assumer le ménage, les courses, la préparation

des repas selon les besoins...La Protection Maternelle et Infantile (PMI) pourra intervenir par le biais d'une puéricultrice à la maison pour s'occuper du nouveau-né selon les besoins.

## **6. Limites de l'étude**

Notre enquête préliminaire présente quelques limites. Tout d'abord, nous avons un effectif modeste, ce qui limitait la puissance statistique des résultats.

De plus, l'âge moyen dans notre cohorte était plus bas de plus de 6 ans par rapport à l'âge moyen des mères et des pères en France ce qui pourrait influencer sur le nombre de grossesse, la parité ou encore le désir de parentalité [36]. Nous avons initialement choisi l'âge maximal de 35 ans pour ne pas avoir à prendre en compte la baisse de fertilité physiologique que rencontrent les femmes au-delà de cet âge.

Notre questionnaire était déclaratif. Ce type de questionnaire, portant sur des sujets intimes comme la sexualité, induit souvent un biais de sous-estimation (dit de prévarication) quant aux éventuels troubles déclarés. Dans notre étude, ce biais de minimisation était probable chez les hommes concernant, par exemple, la prévalence des troubles de la libido.

Nous n'avons pas abordé par le questionnaire la problématique du choix d'allaiter au sein s'il y a un désir d'enfant ni la peur d'avoir des poussées de la MICI plus violente pendant la grossesse ou après la naissance et la peur d'avoir un enfant malformé. Nous n'avons pas évalué la crainte des réactions de l'entourage si la patiente souffrant d'une MICI avouait une grossesse ni celle de parler plus tard de la maladie à son propre enfant.

## **7. Perspectives**

Notre étude met en lumière l'intérêt de poursuivre les travaux notamment en collaborant avec des sociétés savantes telles que le Groupe d'Étude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID pédiatrique) ou le Groupe Francophone d'Hépatologie, Gastro-entérologie et de Nutrition pédiatrique (GFHGNP). Cette collaboration permettrait de réaliser une étude multicentrique avec une puissance statistique supérieure. Il serait intéressant d'intégrer les spécialistes de la médecine de la reproduction afin d'évaluer de façon précise tous les aspects autour de la reproduction (médical, biologique, psychologique,

social...). L'impact des traitements de la période pédiatrique sur la fertilité future doit être étudié. De nouvelles molécules (biothérapies) sont régulièrement mises sur le marché. Nous pouvons notamment nous poser la question du développement de l'immunité du fœtus, puisque dans notre cohorte, l'un des enfants présentait une suspicion de déficit immunitaire. Certains travaux ont déjà mis en évidence un déficit immunitaire chez le nouveau-né, il est ainsi recommandé d'arrêter les anti-TNF  $\alpha$  au troisième trimestre de grossesse. Si cela n'a pas pu être fait, les vaccins vivants sont déconseillés chez l'enfant jusqu'à ce que le taux d'anti-TNF  $\alpha$  soit indétectable dans son sang [45].

## **CONCLUSION**

L'incidence et la prévalence des MICI révélées à l'âge pédiatrique sont en constantes augmentation. Désormais de nouveaux aspects dans la prise en charge de ces maladies lourdes sont à prendre en compte par le pédiatre. Notre étude met en lumière l'importance d'informer et d'accompagner très tôt les patients et leur entourage pour diminuer les inquiétudes sur la possibilité de parentalité en cas de MICI.





## BIBLIOGRAPHIE

1. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis* 2013;45:89–94.
2. Vernier-Massouille G, Balde M, Salleron J, et al. Natural history of pediatric Crohn's disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2008;135:1106-13.
3. Ruemmele F M. Pediatric inflammatory bowel diseases: coming of age. *Curr Opin Gastroenterol* 2010;26:332-6.
4. Gower-Rousseau C, Salomez JL, Dupas JL et al. Incidence of inflammatory bowel disease in northern France (1988-1990). *Gut* 1994;35:1433-8.
5. Pigneur B, Seksik P, Viola S, et al. Natural history of Crohn's disease: Comparison between childhood- and adult-onset disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:953-61.
6. Griffiths A M. Specificities of inflammatory bowel disease in childhood. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:509-23.
7. Day AS, Whitten KE, Sidler M, et al. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:293-307.
8. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007;132:863-73.
9. Ruemmele FM, Veres G, Kohlo KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2014;8:1179-207.
10. Slama R, Ducot B, Keiding N, et al. La fertilité des couples en France. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2012;7-9.
11. Agence de la biomédecine. Rapport d'activité annuel d'assistance médicale à la procréation 2015.  
<https://www.agence-biomedecine.fr/annexes/bilan2016/donnees/procreation/01-amp/synthese.htm> [consulté le 25/03/2018]

12. Sands K, Jansen R, Zaslau S et al. Review article: the safety of therapeutic drugs in male with inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;41:821-34.
13. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:847-53.
14. Ban L, Tata LJ, Humes DJ, et al. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel disease: a United Kingdom population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:855-66.
15. Waljee A, Waljee J, Morris AM et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut* 2006;55:1575-80.
16. Martin J, Kane SV, Feagins LA. Fertility and contraception in women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2016;12:101-9.
17. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-Based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11:649-70.
18. Van Assche G, Dignass A, Panes J, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2010;4:17-27.
19. Dignass A, Eliakim R, Magro F, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis* 2012;6:965-90.
20. Rutgeerts P, Vermeire S. Serological diagnosis of inflammatory bowel disease. *Lancet* 2000;356:2117-8.
21. Schulman JM, Pritzker L, Shaoul R. Maintenance of remission with partial enteral nutrition therapy in pediatric Crohn's disease: a retrospective study. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2017; 2017:5873158.

22. Back IR, Marcon SS, Gaino NM, et al. Body composition in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arq Gastroenterol* 2017;54:109-14.
23. ObÉpi 2012. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. Paris: Inserm/Kantar Health/Roche. 2012.  
<http://www.roche.fr/innovation-recherche-medicale/decouverte-scientifique-medicale/cardio-metabolisme/enquete-nationale-obepi-2012.html> [consulté le 14/04/2018]
24. Verdot C, Torres M, Salanave B, et al. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. *Bulletin épidémiologique Hebdomadaire-InVS* 2017 ;13:234-41.
25. Direction de l'évaluation, de la prospective et de la performance (DEPP) du ministère de l'Éducation nationale. L'état de l'école 2017. Coûts, activités, résultats. Le niveau de diplôme. 2017  
<http://www.education.gouv.fr/cid57102/l-etat-de-l-ecole-2017.-couts-activites-resultats.html> [consulté le 25/03/2018].
26. Insee. Le niveau d'étude de la population et des jeunes. L'état de l'Enseignement supérieur et de la Recherche n° 10. 2017  
[https://publication.enseignementsup-recherche.gouv.fr/eesr/9/EESR9\\_ES\\_21-le\\_niveau\\_d\\_etudes\\_de\\_la\\_population\\_et\\_des\\_jeunes.php](https://publication.enseignementsup-recherche.gouv.fr/eesr/9/EESR9_ES_21-le_niveau_d_etudes_de_la_population_et_des_jeunes.php) [consulté le 25/03/2018].
27. Département santé de l'IFOP pour AFA/Takeda. Patients MICI et monde du travail. 2016  
<http://www.epresspack.net/mmr1/resultats-de-lenquete-ifop-healthcare-pour-afa-takeda-2016/> [consulté le 25/03/2018].
28. Eurostat. Le taux d'emploi des 20-64 ans dans l'UE en hausse à 69,2 % en 2014. Communiqué de presse n° 81. 2015  
<http://ec.europa.eu/eurostat/documents/2995521/6823712/3-07052015-AP-FR.pdf/9e9d5aff-23a0-417c-abe2-8217b13c1302> [consulté le 25/03/2018].
29. Insee. Activité, emploi et chômage en 2016. Enquête emploi en continu. 2016  
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2850098?sommaire=2841366> [consulté le 25/03/2018].
30. Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, et al. Persistent Environmental Pollutants and Couple Fecundity: The LIFE Study. *Environ Health Perspect* 2013;121:231-6.

31. Guignard R, Beck F, Richard JB, et al. La consommation de tabac en France en 2014: caractéristiques et évolutions récentes. 2015.  
<http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1611.pdf> [consulté le 14/04/2018].
32. Du Plessis SS, Agarwal A, Syriac A. Marijuana, phytocannabinoids, the endocannabinoid system, and male fertility. *J Assist Reprod Genet* 2015;32:1575-88.
33. Brents LK. Marijuana, the Endocannabinoid System and the Female Reproductive System. *Yale J Biol Med* 2016;89:175-91.
34. Troadec F, Bretagne J, Heresbach D, et al. Transition vers le gastro-entérologue d'adultes des enfants suivis pour MICI. Communication orale, SNFGE 2007.
35. Chouliaras G, Margoni D, Dimakou K, et al. Disease impact on the quality of life of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2017;23:1067-75.
36. Bellamy V, Beaumel C. Division Enquêtes et études démographiques. Insee. Bilan démographique 2016 - Fécondité. 2016  
<https://www.insee.fr/fr/statistiques/2554860> [consulté le 25/03/2018].
37. Gupta N, Lustig RH, Kohn MA, et al. Menarche in pediatric patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:2975-81.
38. Résumé des recommandations du Royal College of Obstetricians de 2010 sur la contraception hormonale et le risque thromboembolique veineux - Haute Autorité de Santé - Rapport d'élaboration - Contraception chez l'homme et chez la femme - HAS - Avril 2013.
39. Harlow BL, Stewart EG. A population-based assessment of chronic unexplained vulvar pain: have we underestimated the prevalence of vulvodynia? *J Am Med Womens Assoc* 2003;58:82-8.
40. Bajos N, Bozon M. Enquête sur la sexualité en France. Pratiques, genre et santé. Paris : La Découverte ; 2008.
41. Kelly CA, Soler-Hampejsek E, Mensch BS, et al. Social desirability bias in sexual behavior reporting: evidence from an interview mode experiment in rural Malawi. *Int Perspect Sex Reprod Health* 2013;39:14-21.

42. Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, et al. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2008;51:1032–5.
43. Walldorf J, Brunne S, Gittinger FS, et al. Family planning in inflammatory bowel disease: childlessness and disease-related concerns among female patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2018;30:310-15.
44. Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2015;9:107-24.
45. Mountifield R, Bampton P, Prosser R. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:720-5.
46. Kanis SL, Van Der Woude CJ. Proper use of inflammatory bowel disease drugs during pregnancy. *Dig Dis* 2016;34:61–6.
47. Riis L, Vind I, Politi P, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1539-45.
48. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007;56:830-7.
49. De Meij TG, Jharap B, Kneepkens CM. Long-term follow-up of children exposed intrauterine to maternal thiopurine therapy during pregnancy in females with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:38-43.
50. Ota K, Dambaeva S, Han AR, et al. Vitamin D deficiency may be a risk factor for recurrent pregnancy losses by increasing cellular immunity and autoimmunity. *Hum Reprod* 2014;29:208–19.
51. Glover LE, Fennimore B, Wingfield M, et al. Inflammatory bowel Disease: influence and implications in reproduction. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22: 2724–32.
52. Fuchs F, Senat MV, Rey E et al. Impact of maternal obesity on the incidence of pregnancy complications in France and Canada. *Sci Rep* 2017;7:10859.



## ANNEXE 1: QUESTIONNAIRE MICI et FERTILITE

- NOM Prénom :  
Age :

Date de naissance :

Poids (kg) :

Taille (cm) :

IMC (Kg/m<sup>2</sup>) :

Tabac :

Alcool :

Cannabis ou autres substances:

Profession :

Niveau scolaire :

Lieu de vie (Région) :

- Maladie: MC                  RCH                  CI

Lieu de suivi actuel de la MICI ?

Pathologies associées à la MICI (rhumatisme inflammatoire, psoriasis, cholangite sclérosante...)?

Activité actuelle de la maladie (en poussée, stable, active) :

Dernier bilan sanguin : CRP (mg/l) :

Albumine (g/l):

Autres :

Traitement actuel : Corticoïdes

Immunomodulateurs

Anti-TNF $\alpha$

MTX

Nutrition entérale ou parentérale

Autres :

Traitements entre la fin du suivi pédiatrique et actuellement :

Chirurgie (type d'intervention et nombre) :



Traitements médicamenteux :

- Autres antécédents médicaux ou chirurgicaux ?

Y-a-t-il une prise en charge en MDPH ?

Traitements ?

Activités sportives ? Prise d'anabolisants, régimes hyperprotéinés ?

Antécédents familiaux de troubles de la fertilité ?

Antécédents familiaux de maladies génétiques ?

- Si vous êtes une femme, avaez-vous déjà été enceinte ? / Si vous êtes un homme, votre compagne a-t-elle déjà été enceinte ?

- **OUI** : combien ?

Grossesse spontanée ?

- **OUI** → **délai de conception**

- **NON** : AMP → diagnostic infertilité ? (vous/votre partenaire /mixte ? diagnostic ?)

Méthodes et issue des différentes tentatives ?

Complications pendant la(les) grossesse(s) et l'(les)accouchement(s) ? (si femme)

Santé de (des) l'enfant(s)?

- **NON** : avez-vous (ou avez-vous déjà eu) un projet de parentalité?

o **OUI** : depuis combien de temps essayez-vous ?

Si AMP ? → Diagnostic infertilité ?

|  |
|--|
|  |
|--|

Méthodes ?

|  |
|--|
|  |
|--|

o **NON** : votre maladie a-t-elle un rapport avec l'absence de projet de parentalité ?

▪ **OUI** : explications :

|  |
|--|
|  |
|--|

▪ **NON** : arrêt

• **Pour les femmes :**

Cycles ?

|   |
|---|
| Durée des cycles sans contraception   |
| Anomalies menstruelles (aménorrhée, spanioménorrhée, dysménorrhée, méno-métrorragies) |
| Troubles fonctionnels (dyspareunies)  |

Pathologies gynécologiques, chirurgie gynécologique?

Age de la puberté, de la ménarche ?

Contraception ?

Y-a-t-il eu une contraception à l'adolescence (par exemple en traitement de l'acné) ?

Statut G/P

Troubles de la libido ?

- **Pour les hommes**

Antécédents testiculaires ? (cryptorchidie, torsion, traumatisme, orchite...)

Y-a-t-il des troubles de l'érection ou de l'éjaculation ?

Troubles de la libido ?

- **Pour tous**

Seriez-vous d'accord pour bénéficier d'une consultation d'assistance médicale à la procréation ?





## **Fertilité chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à début pédiatrique en Picardie.**

Introduction: Dix pourcents des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) débutent avant 18 ans. La fertilité future peut être altérée par la maladie et les traitements. Pourtant il y a peu d'études explorant cette problématique. L'objectif était de déterminer si les patients atteints de MICI dès l'âge pédiatrique ont des troubles de la fertilité.

Matériel et Méthodes: Un questionnaire téléphonique étudiant la fertilité était proposé à des patients adultes souffrant d'une MICI dès l'âge pédiatrique, suivis au CHU Amiens-Picardie entre 2001 et 2016 et âgés de 18 à 35 ans pour les femmes et 20 à 35 ans pour les hommes.

Résultats: Dix femmes (âge moyen  $24,6 \pm 4,9$  ans) et 9 hommes (âge moyen  $25,2 \pm 4,7$  ans) dont 15 maladies de Crohn et 4 rectocolites hémorragiques ont été inclus. Un suivi médical régulier existait dans 79% des cas, 50% des femmes étaient nulligestes et 70% nullipares. Il y avait 9 grossesses (5 femmes) et 4 enfants (3 femmes). Le délai moyen de conception était de  $6,8 \pm 5,6$  mois. Un patient était père. Trois patients (2 hommes, 1 femme) exprimaient un désir de parentalité. Il y avait 30% de dyspareunies et 50% de troubles de la libido chez les femmes (Aucun trouble n'était déclaré par les hommes).

Comparativement à la population générale, nous avons retrouvé une baisse de la fertilité de 45% chez les femmes; un délai de conception similaire; une fréquence plus élevée des dyspareunies et des troubles de la libido; un désir de parentalité moins fréquent. Une majorité des patients a donné son accord pour une consultation en médecine de la reproduction dans le cadre de futurs travaux de recherche.

Conclusion: La constatation majeure de notre travail est la réelle préoccupation des patients autour du désir d'enfant et des craintes concernant les répercussions de leur maladie. Cela montre l'importance de l'information à aborder dès l'adolescence sur ces sujets pour accompagner les patients dans leur projet de parentalité future.

*Mots-clés: maladie inflammatoire intestinale ; maladie de Crohn ; rectocolite hémorragique ; infertilité ; fécondité ; pédiatrie.*

## **Fertility in patients with childhood-onset inflammatory bowel disease in Picardie.**

Introduction: Ten percent of cases of inflammatory bowel disease (IBD) start before the age of 18 years. Future fertility can be affected by the disease and its treatment, but few studies have addressed this issue. The objective of the present study was to determine whether patients with childhood-onset IBD present fertility disorders.

Material and methods: A telephone questionnaire studying fertility was proposed to adult patients with childhood-onset IBD followed at Amiens-Picardie University Hospital between 2001 and 2016 and between the ages of 18 and 35 for women and 20 to 35 years for men.

Results: Ten women (mean age:  $24.6 \pm 4.9$  years) and 9 men (mean age:  $25.2 \pm 4.7$  years), comprising 15 patients with Crohn's disease and 4 patients with ulcerative colitis were included. Regular medical follow-up was available for 79% of cases. Fifty percent of women were nulligravidae and 70% were nulliparous. Nine pregnancies (5 women) and 4 children (3 women) were observed in this cohort. The mean time to conception was  $6.8 \pm 5.6$  months. One patient was a father. Three patients (2 men, 1 woman) expressed a desire for parenthood. Thirty percent of women reported dyspareunia and 50% reported libido disorders (no disorders were reported by men).

Compared to the general population, fertility was decreased by 45% in women, with a similar time to conception, a higher frequency of dyspareunia and libido disorders, and a less frequent desire for parenthood. The majority of patients agreed to attend a reproductive medicine consultation for future research.

Conclusion: The major finding of this study is the patients' real concern about the desire for parenthood and fears about the impact of their disease, highlighting the importance of information on these topics right from adolescence in order to support patients in their future parenting project.

*Keywords: inflammatory bowel disease; Crohn's disease; ulcerative colitis; infertility; fertility; pediatrics.*