



HAL
open science

Impact des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sur le déroulement de la grossesse et conséquences sur le microbiote intestinal

Aurélie Dol

► **To cite this version:**

Aurélie Dol. Impact des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sur le déroulement de la grossesse et conséquences sur le microbiote intestinal. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04521619

HAL Id: dumas-04521619

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04521619>

Submitted on 26 Mar 2024

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 18 MARS 2024

PAR

Mme DOL Aurélie

Né(e) le 4 décembre 1998 à CANNES

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**Impact des maladies inflammatoires chroniques de
l'intestin sur le déroulement de la grossesse et
conséquences sur le microbiote intestinal**

JURY :

Président : Pr LEROYER Aurélie

Membres : Dr CERINI Claire
Dr MATHIAS Fanny
Dr POUILLANGE Lucile

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	M. Jean-Paul BORG
<i>Vice-Doyens :</i>	Mme Florence SABATIER-MALATERRE, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT, Mme Alexandrine BERTAUD
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGELFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE, Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Sylvie BUREAU
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Manon BONIFAY
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE**PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	M. Jérôme JOUVE Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	--

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Sok Siya BUN

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	Mme Haïfa LAYACHI RAHABI M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	M. Vincent NAIL
PHARMACIE CLINIQUE	Mme Maeva MONTALEYTANG Mme Charlotte BERARD

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Annie CILIA, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Yann COTTE, Pharmacien Assistant
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire
Mme Céline HIRSCH, Pharmacien Conseil de l'Assurance Maladie
Mme Christelle LABRANDE, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Florence LEANDRO-DIJON, Pharmacien adjoint
Mme Nathalie MARTIN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie MERLIN, Pharmacien Assistant
Mme Vanessa METZ, Pharmacien hospitalier
Mme Alice PERINEAU, Pharmacien Assistant
Mme Florence PEYRON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Bertrand POURROY, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 février 2023

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Remerciements

À Madame Aurélie LEROYER,

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

À Madame Claire CERINI,

Ma directrice de thèse, merci d'avoir accepté de m'accompagner dans ce travail, pour votre implication ainsi que toute votre bienveillance.

À Madame Fanny MATHIAS,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury en jour si important à mes yeux.

À Madame Lucile POUILLANGE,

Merci à toi d'être présente et de prendre le temps de faire partie de mon jury. Merci pour tout ce que tu m'apprends chaque jour. Je suis si heureuse de travailler avec une personne aussi bienveillante que toi.

À mes formidables parents,

Merci d'avoir toujours cru en moi, de m'avoir épaulé depuis le premier jour. Merci de m'avoir inculqué les valeurs du travail, du mérite et du partage. Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. Je vous aime.

À ma grande sœur Audrey,

Merci d'être mon pilier, mon exemple, d'être toujours si bienveillante avec moi et de me soutenir dans tout ce que je fais. Tu représentes tout pour moi. Je t'aime.

À ma petite sœur Clara,

Merci d'être là pour moi, de me faire rire et de m'avoir supporté lorsque j'étais de retour à la maison pendant ces études. Je t'aime.

À mon beau-père Éric,

Merci de m'avoir toujours soutenu, supporté et poussé vers le haut.

À mes grands-parents, mon oncle et ma tante,

Merci à vous d'avoir toujours été là pour moi, pour m'avoir toujours procuré tout ce dont j'avais besoin et pour tous les aller-retours Cannes-Marseille.

À ma meilleure amie Andréa,

Merci pour ton amitié si précieuse, pour être à mes côtés depuis si longtemps et pour toute la vie encore. Merci d'être présente à tous les moments les plus importants de ma vie.

À ma Claudia,

Merci de faire partie de ma vie, d'être toujours présente pour moi et de toujours me soutenir.

À Sonia,

Merci de m'avoir accompagné durant ces études et surtout de m'avoir aidé à surmonter cette PACES. Mon binôme. J'ai hâte d'être présente à mon tour à ta thèse.

À Julie,

Merci de rendre mes journées meilleures. D'être toujours là pour moi. Tu es mon coup de cœur. Merci pour tous ces moments partagés et pour tous ceux à venir.

À mon beau-frère Vincent,

Merci de m'avoir changé les idées lors de la rédaction de cette thèse avec nos randonnées.

À Anne-Sophie, Emerik, Camille et Augustin,

Merci à votre petite famille d'être toujours là pour moi. Vous êtes de précieux amis.

À Maria,

Merci de m'avoir soutenu.

À Kiana,

Merci d'avoir été à mes côtés durant ces études et pour tous les moments que l'on a partagé ensemble.

À toute l'équipe de la pharmacie du Chambertin : Olivier, Lucile, Amira, Julie et Maryline,

Merci de m'avoir si bien accueilli lors de mon stage de 6^{ème} année ainsi que pour tous vos conseils. Merci pour tous ces moments de partage et tous ceux encore à venir. Je suis heureuse et reconnaissante de travailler avec vous.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
1 Généralités concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	15
1.1 Définition	15
1.2 Epidémiologie	17
1.3 Physiopathologie.....	19
1.4 Facteurs influençant la survenue des MICI	21
1.4.1 Facteurs génétiques	22
1.4.2 Microbiote intestinal et dysbiose.....	23
1.4.3 Facteurs environnementaux	24
1.4.3.1 Tabagisme	25
1.4.3.2 L'appendicectomie	26
1.4.3.3 Alimentation	26
1.4.3.4 Médicaments	27
1.4.3.5 Vitamine D.....	28
1.4.3.6 Stress.....	28
1.4.3.7 Hypothèse de l'hygiène.....	28
1.5 Signes cliniques	28
1.5.1 Manifestations digestives	28
1.5.2 Manifestations extra-digestives	29
1.5.2.1 Manifestations articulaires	29
1.5.2.2 Manifestations cutanéomuqueuses (55,56)	30
1.5.2.3 Manifestations oculaires (59).....	32
1.5.2.4 Manifestations hépatobiliaires (60)	32
1.6 Évolution et complications.....	33
1.6.1 Maladie de Crohn (1,5,61)	33
1.6.2 Rectocolite hémorragique (52,62,63)	33
1.7 Diagnostic.....	34
1.7.1 Signes cliniques	34
1.7.2 Signes biologiques.....	35
1.7.3 Signes endoscopiques	35
1.7.4 Signes radiologiques (49,64)	38
1.7.5 Diagnostic différentiel.....	38
1.8 Stratégie thérapeutique.....	39
1.8.1 Maladie de Crohn.....	39

1.8.1.1	Corticoïdes (72,73)	39
1.8.1.2	Dérivés aminosalicylés (74)	40
1.8.1.3	Immunosuppresseurs.....	40
1.8.1.4	Biothérapies (77).....	40
1.8.1.5	Inhibiteurs des Janus Kinases.....	42
1.8.1.6	Thalidomide	42
1.8.2	Rectocolite hémorragique.....	42
1.8.2.1	Dérivés aminosalicylés (85).....	42
1.8.2.2	Corticoïdes (86)	43
1.8.2.3	Immunosuppresseurs (75,87)	43
1.8.2.4	Biothérapies	43
1.8.2.5	Inhibiteurs des Janus-Kinases.....	44
1.8.3	Principaux effets indésirables des traitements	45
1.9	Chirurgie.....	47
1.10	Stomie (100).....	49
2	Impact de la grossesse sur le microbiote chez la femme atteinte de MICI.....	50
2.1	Qu'est-ce le microbiote intestinal ?	50
2.2	Le microbiote intestinal chez la femme enceinte	53
2.3	Le microbiote intestinal chez la femme enceinte atteinte de MICI	55
2.4	Établissement du microbiote chez le nouveau-né	56
3	La grossesse avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin : de la pré-conception à la naissance	61
3.1	La phase de pré-conception dans les MICI.....	61
3.2	Le déroulement de la grossesse dans les MICI	64
3.3	Accouchement, post-partum et allaitement.....	71
	CONCLUSION.....	75
4	Liste des figures	84
5	Liste des tableaux.....	85

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces deux pathologies se caractérisent par une inflammation de la paroi du tube digestif. Les causes exactes des MICI ne sont pas encore clairement identifiées et semblent multifactorielles liées à des facteurs génétiques, environnementaux et immunitaires.

Elles touchent aujourd'hui plus de 250 000 personnes en France et sont le plus souvent diagnostiquées entre 20 et 30 ans. Elles évoluent par poussées, dont l'intensité et la durée sont variables, entrecoupées de phases de rémission. Elles sont responsables de signes digestifs variables notamment le plus souvent des douleurs abdominales et des diarrhées, mais bien plus encore. Les MICI peuvent également être associées à des atteintes extra-intestinales et provoquer des manifestations ostéo-articulaires, oculaires, cutanées et hépatobiliaires.

A l'heure actuelle, ce sont des pathologies dont on ne guérit pas, il n'existe pas de traitement curatif. Le but des traitements actuels est donc de contrôler durablement la maladie afin de permettre aux patients une qualité de vie satisfaisante. Ce sont des pathologies complexes qui peuvent être difficiles à gérer pour certains patients, notamment chez la femme en âge de procréer. Certaines craintes peuvent apparaître chez ces femmes qui choisissent parfois d'abandonner leur désir de grossesse au profit de leurs craintes. C'est pourquoi, il faut accompagner ces patientes de la phase pré-conceptionnelle à la période post-partum.

Ma grande sœur étant atteinte d'une rectocolite hémorragique et ayant un potentiel désir de grossesse, c'est un sujet qui me touche et m'inspire particulièrement.

Dans une première partie, nous verrons les généralités concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Dans un second temps, une partie sur le microbiote intestinal sera développée : son impact sur les MICI, chez la femme enceinte de manière générale mais aussi sur les femmes enceintes atteintes de MICI ainsi que l'établissement du microbiote intestinal chez le nouveau-né. Dans une troisième partie, nous aborderons la grossesse chez les femmes atteintes de MICI :

les traitements possibles, la phase de pré-conception, le déroulement de la grossesse ainsi que l'accouchement et la phase de post-partum.

1 Généralités concernant les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

1.1 Définition

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comprennent la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), toutes deux caractérisées par une inflammation de la paroi du tube digestif. Elles évoluent par poussées (phase active de la maladie) de durée et de fréquence variables selon les patients, entrecoupées de périodes de rémission. Elles sont, en partie, dues à une hyperactivité du système immunitaire digestif (1–3).

La maladie de Crohn a été décrite pour la première fois en 1932 par le médecin américain Dr. Burril Bernard Crohn, tandis que la RCH a été décrite pour la première fois au XIXème siècle (3,4).

L'inflammation dans la maladie de Crohn peut toucher l'ensemble du système digestif, de la bouche à l'anus mais elle atteint le plus souvent le côlon (colite), la partie terminale de l'intestin grêle (iléite) ou les deux segments (iléocolite) (5). Elle touche le système digestif de manière discontinue, c'est une atteinte segmentaire c'est-à-dire qu'il y a une alternance entre les zones saines et les zones touchées (6).

L'inflammation dans la RCH est toujours présente dans le rectum et peut atteindre le côlon de manière plus ou moins importante. L'intestin grêle et l'anus ne sont jamais atteints (7). Elle touche le système digestif de manière continue, il n'y a jamais d'intervalle de muqueuses saines (6).

INFLAMMATORY BOWEL DISEASE (IBD)

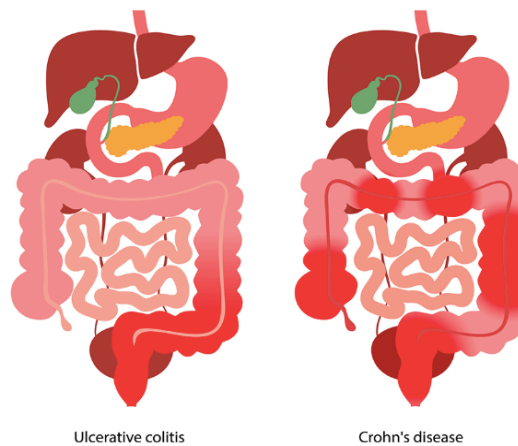


Figure 1 : Différences d'atteintes du système digestif entre la MC (à droite) et la RCH (à gauche) (8)

La classification de Montréal est utilisée pour décrire et classer les différentes manifestations des MICI. Elle a été développée lors de la conférence « World Congress of Gastroenterology » en 2005.

La maladie de Crohn est classée selon la localisation des lésions et les phénotypes que ces lésions entraînent.

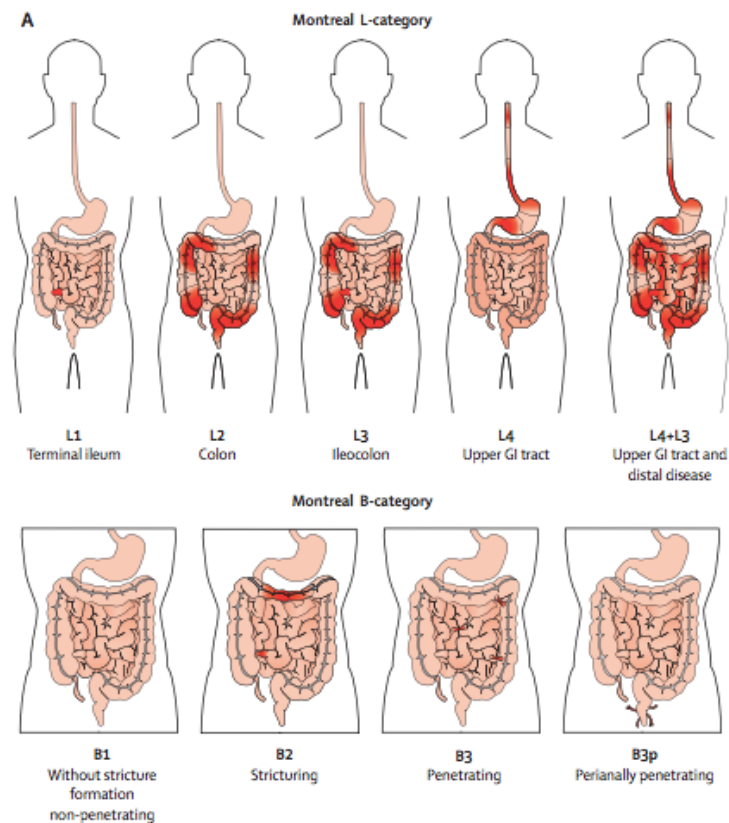


Figure 2 : Classification de Montréal dans la maladie de Crohn (9)

LOCALISATION	PHENOTYPE
L1 : ILEON TERMINAL	B1 : NON STENOSANT/NON PENETRANT
L2 : COLON	B2 : STENOSANT
L3 : ILEO-COLON	B3 : PENETRANT
L4 : LOCALISATION DIGESTIVE HAUTE	LETTRE p : EN CAS D'ABCES OU DE FISTULE PERI-ANALE
L4+L3 : ATTEINTE DE L'ENSEMBLE DU TUBE DIGESTIF	

La classification de Montréal distingue 3 types de RCH :

- E1 : Atteinte rectale isolée (30 à 60% des patients)
- E2 : Atteinte du côlon gauche (16 à 45% des patients)
- E3 : Pancolite → atteint le rectum et la totalité du côlon (15 à 35% des patients)

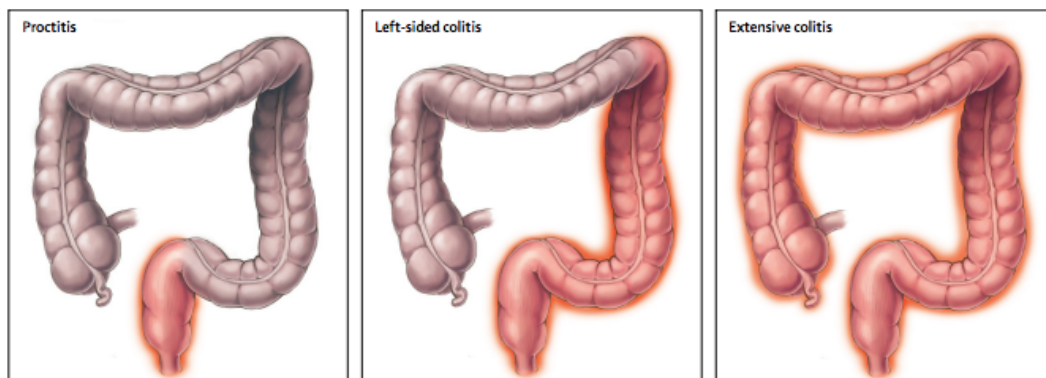


Figure 3: Extension de la maladie selon la classification de Montréal ; de gauche à droite : proctite, atteinte du côlon gauche, pancolite (10)

1.2 Epidémiologie

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont une incidence maximale au début de l'âge adulte, bien que des personnes de tout âge puissent être touchées (11). Elles sont généralement diagnostiquées entre 20 et 30 ans (1) mais apparaissent de plus en plus jeunes. La maladie de Crohn a une légère prédominance féminine tandis que la RCH a une légère prédominance masculine (12).

Les MICI concernent 10 millions de personnes dans le monde dont 3 millions en Europe et plus de 250 000 en France (13). Les taux d'incidence (nombre de nouveaux cas d'une pathologie observée pendant une période donnée) et de prévalence (nombre de malades dans une population déterminée, sans distinction entre les anciens et nouveaux cas) sont les plus élevés en Europe du Nord, Amérique du Nord et Royaume-Uni (14). Un gradient nord-sud a été décrit en France pour la maladie de Crohn mais pas pour la RCH (15). Les MICI sont devenues des maladies mondiales dont l'incidence s'est fortement accélérée dans les pays nouvellement industrialisés notamment en Asie, en Amérique du Sud et en Afrique, parallèlement au développement économique, à l'industrialisation et à l'occidentalisation de la société (16,17).

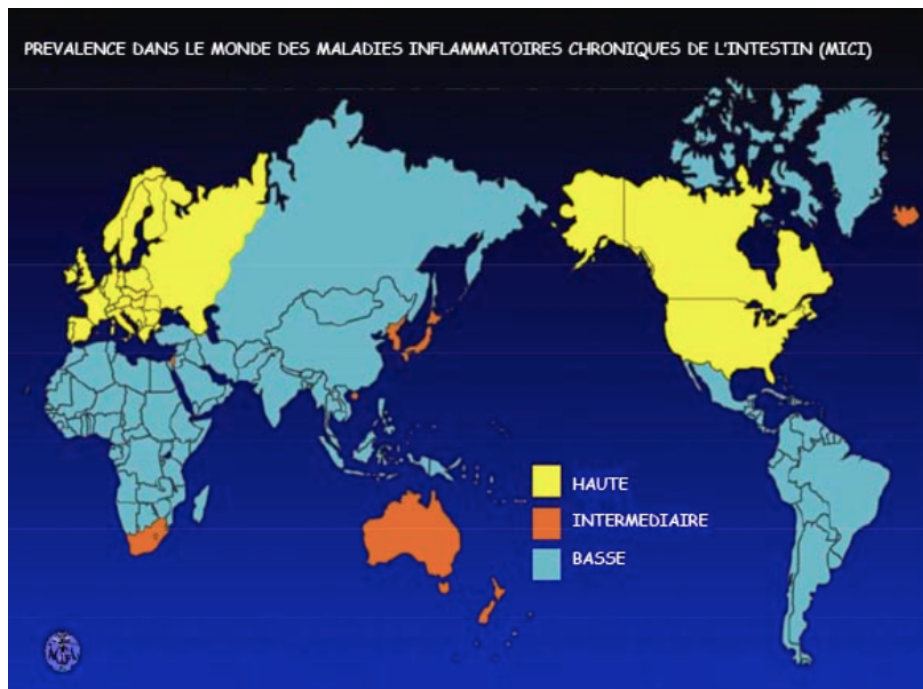


Figure 4 : Prévalence dans le monde des MICI (source ONU via l'AFA) (18)

La maladie de Crohn a une incidence en France de 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants chaque année (19). L'incidence de la RCH en France est, quant à elle, de 5 nouveaux cas pour 100 000 habitants chaque année (20). Ces maladies touchent environ 1 personne sur 1000 (prévalence) (19,20).

- Atteinte de la barrière muqueuse épithéliale

Les cellules épithéliales sont la première ligne de défense contre la pénétration et la propagation des organismes pathogènes au travers de la barrière intestinale épithéliale. Elles peuvent identifier les composants bactériens pathogènes grâce à leur récepteur aux peptides bactériens extracellulaires *Toll-like receptor* (TLR) et intracellulaires NOD2 (*Nucleotide-binding oligomerization domain 2*). Elles vont s'activer pour produire les peptides antimicrobiens afin de déclencher la réponse immunitaire adaptative (23).

Dans les MICI, il y a un défaut au niveau de la barrière épithéliale intestinale. Tout d'abord, les cellules caliciformes sont diminuées : ce sont elles qui produisent le mucus protecteur de l'épithélium intestinal. Les protéines des jonctions serrées de l'épithélium, notamment la cadhérine, sont altérées et en quantité réduite, ce qui augmente la perméabilité de la barrière physique épithéliale (23–25).

- Dérégulation de la réponse immunitaire innée

La perméabilisation de la barrière épithéliale intestinale entraîne un accroissement des interactions entre les bactéries de la flore commensale et le système immunitaire muqueux. Cela active les cellules dendritiques de la muqueuse. Lors d'une infection, ces cellules, activées par leurs récepteurs TLR et NOD2, produisent des cytokines pro-inflammatoires et vont favoriser la différenciation des lymphocytes T effecteurs Th1, Th2 et Th17, ce qui provoque une inflammation locale persistante. Dans les MICI, on observe une activation excessive des cellules dendritiques au niveau des sites inflammatoires. Cela est dû principalement à des anomalies au niveau du fonctionnement des récepteurs TLR et NOD2 : les trois mutations majeures de NOD2 sont retrouvées chez 10 à 15% des patients atteints de la maladie de Crohn. En résumé, la barrière intestinale devient plus sensible aux infections et l'activation du système immunitaire est perturbée (23).

- Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative

Dans une MICI active, on observe un déséquilibre entre le nombre de lymphocytes T effecteurs (Th) et lymphocytes T régulateurs (Trég). Dans la maladie de Crohn, ce sont

les lymphocytes Th1, marqués par une production élevée d'IL-2 et d'IFN- γ , qui prédominent. Dans la RCH, ce sont les lymphocytes Th2 qui vont prédominer avec une production plus élevée d'IL-5, d'IL-13 et TGF β (23).

Dans les MICI, les lymphocytes Th17 contribueraient à la prédominance des populations effectrices sur les populations régulatrices. Ils produisent les cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-17. Dans les MICI, la voie de signalisation de l'IL-23R favorise la prolifération et le maintien des lymphocytes Th17 (26). Ainsi, ces lymphocytes Th17 jouent un rôle central dans l'induction et le maintien de l'inflammation chronique intestinale chez les patients atteints de MICI (27).

1.4 Facteurs influençant la survenue des MICI

Les MICI sont des maladies qui surviennent chez des personnes génétiquement prédisposées, associées à une perte de tolérance envers la flore commensale de l'intestin avec l'apparition d'une réponse immunitaire dérégulée conduisant à une inflammation. Ce sont des pathologies multifactorielles complexes qui font intervenir des facteurs génétiques, environnementaux et le microbiote intestinal.

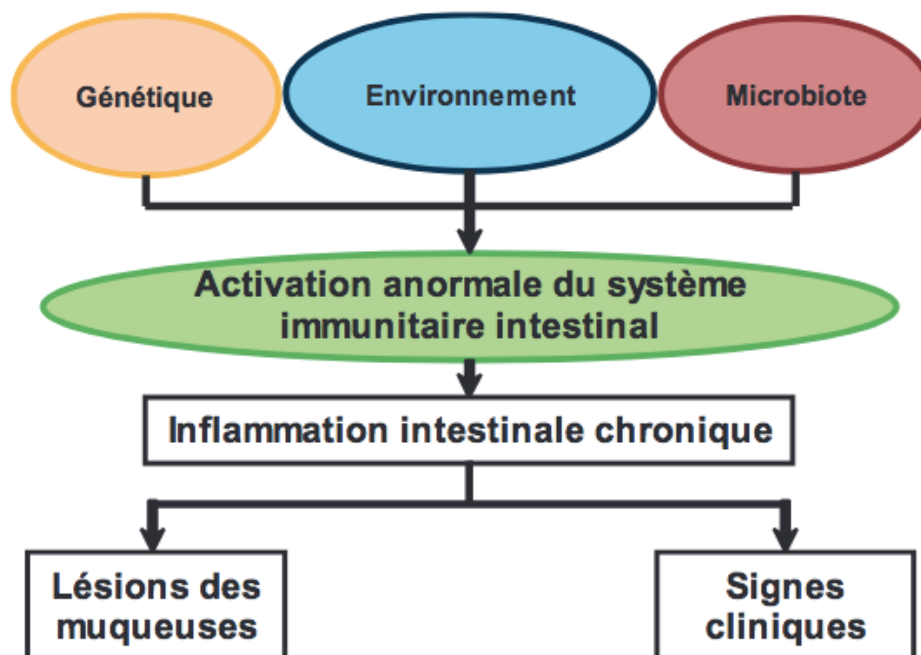


Figure 6 : Étiologies des MICI (25)

1.4.1 Facteurs génétiques

Il existe plus de 160 loci de susceptibilité associés aux MICI : 110 concernent les deux pathologies, 30 concernent la maladie de Crohn et 23 concernent la RCH (28). Il y aurait même actuellement plus de 240 gènes de susceptibilité démontrés pour la prédisposition aux MICI (29).

NOD2 (Nucleotide-binding oligomerization domain 2) est le premier gène de susceptibilité de la maladie de Crohn, découvert en 2001 par l'équipe de Gabriel Nunez, aux États-Unis (2). Ce gène NOD2 code pour une protéine qui fonctionne comme un récepteur intracellulaire impliqué dans la reconnaissance des motifs muramyl-dipeptide (MDP) que l'on retrouve dans la paroi bactérienne. La stimulation du MDP induit une autophagie qui va moduler les réponses immunitaires innée et adaptative. La protéine NOD2 est majoritairement exprimée par les cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes, cellules dendritiques) mais aussi par les cellules épithéliales intestinales (cellules de Paneth) (30). Les mutations du gène NOD2 altèrent la capacité des cellules de Paneth à reconnaître et éliminer les agents pathogènes, ce qui provoque le développement de lésions inflammatoires de l'intestin (31). Il existe trois mutations prépondérantes au niveau de ce gène et qui sont présentes chez 50% des patients atteints de la maladie de Crohn (30).

Les cellules dendritiques des patients atteints de la maladie de Crohn ayant une mutation du gène NOD2 sont déficientes au niveau de l'autophagie (28). L'autophagie est un processus cellulaire permettant la dégradation par le lysosome de constituants cellulaires. Ce phénomène peut contribuer à l'amplification de l'inflammation dans les MICI (25). Il existe d'autres gènes liés à l'autophagie : ATG16L1, IRGM et LRRK2. La perte de fonction d'ATG16L1 altère l'autophagie des cellules des Paneth et influence leur capacité à sécréter divers peptides microbiens : cela favorise la prolifération bactérienne et leur pénétration à travers l'épithélium intestinal. Chez les patients atteints de la MC et porteurs de la mutation LRRK2, on observe une augmentation de l'activation des cellules dendritiques intestinales, une augmentation de l'expression et de la libération de molécules pro-inflammatoires telles que l'IL-2 et le TNF- α (31).

Dans les MICI, il existe donc une composante génétique, mais ici cela correspond plutôt à une susceptibilité génétique. La nature familiale dans les MICI a été reconnue pour la première fois en 1909. 5 à 23% des patients atteints de MICI ont un parent du

1^{er} degré (mère, père, frère, sœur, enfant) atteint (32). Chez des parents du 1^{er} degré de personnes atteintes de MC ou de RCH, le risque est 8 à 10 fois plus élevé d'avoir la maladie (28).

De nombreuses études ont porté sur les jumeaux :

- Dans la MC : le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 20 à 50% et celui des jumeaux dizygotes est inférieur à 10%
- Dans la RCH : le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 16% et celui des jumeaux dizygotes est de 4%

La RCH a une composante héréditaire plus faible que la MC. La concordance chez les jumeaux n'atteignant pas plus de 50%, cela démontre le rôle et l'importance des autres facteurs, la susceptibilité génétique ne suffit pas à développer la maladie, elle n'expliquerait que 20 à 25% de l'héritabilité (28,33).

1.4.2 Microbiote intestinal et dysbiose

Le microbiote correspond à l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons) vivant dans un environnement bien spécifique, il en existe au niveau de la peau, du vagin, de la bouche, mais celui qui nous intéresse se situe au niveau intestinal (34). Le microbiote intestinal est essentiel à l'homéostasie intestinale, notamment à la protection contre les agents pathogènes (35). Chez les individus en bonne santé, 99% du microbiote intestinal est composé de 4 phyla prédominants : Firmicutes, Bacteroidetes, Proteobacteria et Actinobacteria dont 90% de Firmicutes et Bacteroidetes (36,37).

La dysbiose intestinale correspond à une perturbation de la diversité, de la composition et/ou de la fonction du microbiote intestinal. Tout cela affecte négativement l'individu avec une perte de l'homéostasie intestinale et une activation immunitaire inappropriée. La perte de la biodiversité bactérienne entraîne une diminution des fonctions clés nécessaires au maintien de l'intégrité de la barrière intestinale (36).

Un grand nombre d'études ont démontré une dysbiose chez les patients atteints de MICI : on retrouve une diminution de la diversité bactérienne avec notamment la réduction de certaines souches bénéfiques et la hausse de souches pathogènes (29,38). A ce jour, on ne sait toujours pas si cette modification de la flore bactérienne

est une cause ou une conséquence de l'inflammation. On observe une baisse des bactéries du phylum Firmicutes, notamment la diminution importante de l'espèce *Faecalibacterium prausnitzii* (17,29). Cela est associé à une baisse de la production de butyrate, un acide gras à courte chaîne (37). L'amoindrissement des bactéries productrices de butyrate entraîne une réduction des niveaux d'acides gras à chaîne courte (AGCC), qui ont des propriétés anti-inflammatoires (36). Tout cela au profit d'une hausse du phylum Proteobacteria, notamment des entérobactéries : chez un tiers des patients atteints de la maladie de Crohn, on retrouve dans la muqueuse iléale la présence d'*Escherichia Coli* adhérent-invasif (AIEC) (29,38).

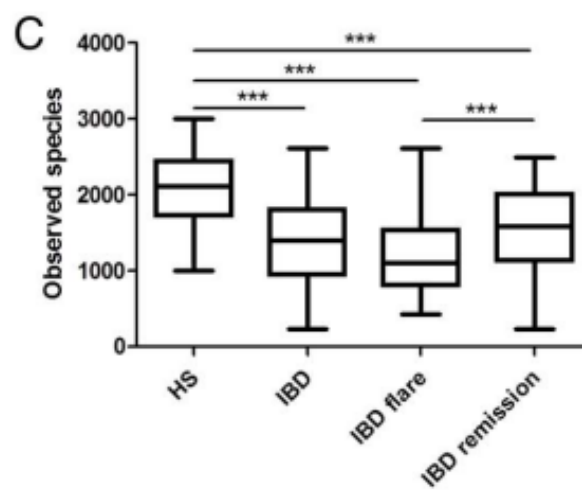


Figure 7 : Modification de la diversité du microbiote intestinal bactérien (39)

HS : volontaires sains ; IBD : patients atteints de MICI ; IBD flare : en poussée ; IBD remission : en rémission

La diversité du microbiote intestinal est diminuée chez les patients en poussée par rapport à ceux en rémission.

Les souris élevées dans un environnement sans germes ne développent pas d'inflammation intestinale et de colite, cela montre l'importance de la présence du microbiote intestinal dans le développement d'une MICI (40–42).

1.4.3 Facteurs environnementaux

Bien que le processus exact ne soit pas encore compris, il est largement admis que les facteurs de risque environnementaux contribuent à l'émergence des MICI. Il

semble que des facteurs environnementaux externes, tels que l'exposition aux antibiotiques notamment la première année de vie ainsi que l'alimentation par exemple, influencent le microbiote intestinal, augmentent la perméabilité intestinale et modifient les réponses immunitaires, y compris l'expression accrue de cytokines pro-inflammatoires, tout au long des stades de développement, de la naissance à l'âge adulte (43). Les deux seuls facteurs environnementaux ayant un rôle établi dans le développement et l'évolution des MICI sont le tabagisme et l'appendicectomie.

1.4.3.1 Tabagisme

L'exposition à long terme à la fumée de cigarette a le potentiel de modifier à la fois la structure et les composants de la muqueuse épithéliale, ce qui peut prédisposer les patients à l'inflammation intestinale (43). Les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale contiennent des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine. Les lymphocytes T possèdent également ces récepteurs pour l'acétylcholine, ce qui suggère que la nicotine pourrait avoir la capacité de réguler le comportement des lymphocytes T (44). Le tabagisme est corrélé à un moindre risque de développer une RCH. Les fumeurs actuels ont une évolution plus douce de la maladie et un pronostic plus favorable de la maladie par rapport aux non-fumeurs. L'arrêt du tabac est souvent associé une rechute de la RCH (43). Les fumeurs ont une probabilité 2,5 fois plus faible de développer une RCH par rapport aux non-fumeurs. A l'arrêt et dans les deux ans suivant le sevrage, le risque augmente de développer une RCH (2).

Les fumeurs et anciens fumeurs ont un risque accru de développer la maladie de Crohn (43). Les fumeurs ont un risque deux fois plus élevé de développer la MC par rapport à ceux qui n'ont jamais fumé mais aussi deux fois plus de risque d'aggraver leur état (2). La tabagisme exacerbe l'évolution clinique des patients en augmentant le risque de poussées, la nécessité d'une intervention chirurgicale et le risque de développer des manifestations extra-intestinales (45).

1.4.3.2 L'appendicectomie

Ici, comme le tabac, une appendicectomie affecte le risque de MC ou de RCH de façon opposée. L'appendicectomie est inversement associée au risque de RCH alors qu'elle augmente le risque de MC (43).

Le développement de la RCH semble être moins fréquent chez les patients ayant subi une appendicectomie antérieure, en particulier si elle a été réalisée alors que le patient avait moins de 20 ans (45).

	Risque de développer une MICI		Évolution de la MICI		Effet du sevrage tabagique	
	RCH	MC	RCH	MC	RCH	MC
Tabac	Effet protecteur	Augmentation du risque	Moins sévère Atteinte colique moins étendue Moins d'hospitalisation	Plus sévère Plus de poussées Plus de complications Plus de chirurgie et de récurrence Majoration des traitements	Disparition de l'effet protecteur Aggravation de l'évolution	Effet bénéfique sur l'évolution
Appendicectomie avant l'âge de 20 ans	Réduction du risque de 70%	Augmentation du risque	Moins sévère	Plus sévère		

Tableau 1 : Influence du tabac et de l'appendicectomie sur les MICI (2)

1.4.3.3 Alimentation

L'alimentation exerce son effet en modulant le microbiote intestinal, prédisposant les patients à la production de substrats pro-inflammatoires, à la perturbation de la couche mucus et à l'augmentation de la perméabilité intestinale (43). Il est probable que

l'augmentation des cas de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans les sociétés occidentales soit en partie attribuée aux changements notables des consommations alimentaires intervenus au cours des dernières décennies (45). Le régime alimentaire occidental composé de graisses animales avec une teneur élevée en protéines et une carence en fibres est associé à la pathogénèse des MICI (26). La consommation de fruits et de légumes a été associée à une diminution de la probabilité de développer une MC (22). Une alimentation riche en oméga-6, qui a des propriétés pro-inflammatoires, est associée à une sensibilité accrue à la RCH. L'industrialisation de l'alimentation c'est-à-dire riche en graisses saturées, en viandes transformées et en sucres raffinés, est associée à la dysbiose augmentant un état pro-inflammatoire (43). L'augmentation de l'apport en fibres alimentaires semblent être inversement proportionnel au risque de développer une MICI (45).

1.4.3.4 Médicaments

- Antibiotiques : L'exposition aux antibiotiques pendant l'enfance interfère avec le processus de développement de la tolérance aux bactéries intestinales, ce qui pourrait entraîner des MICI (44). Des études montrent que l'exposition aux antibiotiques au cours de la première année de vie a été associée à un risque accru de MC (43).

-Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) : Ils augmentent la perméabilité intestinale en inhibant la cyclo-oxygénase (46). Une étude nous montre une fréquence plus élevée d'utilisation d'AINS chez les personnes atteintes de MICI que chez les témoins (44). Une autre étude démontre un risque accru de MC et de RCH chez les femmes qui utilisent des AINS au moins 15 jours par mois (46).

-Pilules contraceptive orales : On constate un risque augmenté de MC avec une exposition prolongée aux contraceptifs oraux (44). Des études montrent un risque trois fois plus élevé de développer une rechute de la MC : cet effet pourrait être favorisé par les œstrogènes et modéré par la progestérone..

1.4.3.5 Vitamine D

La vitamine D joue un rôle dans le développement et le maintien des systèmes immunitaires inné et adaptatif et est connue pour moduler l'inflammation. La carence en vitamine D est plus fréquente chez les patients atteints de MICI que dans la population générale (43). Le statut en vitamine D peut également être influencé par la latitude géographique et l'exposition au soleil (gradient nord-sud) (45).

1.4.3.6 Stress

Le stress chronique augmente la probabilité de rechute chez les patients dont la maladie est au repos (14). Certaines études montrent qu'il est plus probable que le stress module les manifestations de la maladie plutôt qu'être un facteur déclenchant (47).

1.4.3.7 Hypothèse de l'hygiène

L'amélioration de l'assainissement et de l'hygiène dans les pays développés pourrait expliquer, en partie, l'augmentation de la proportion de patients souffrants de MICI. En provoquant une diminution de l'exposition à des agents microbiens et parasitaires, l'amélioration des conditions d'hygiène pourrait contribuer à une fragilisation de l'immunité en provoquant une déficience de l'apprentissage du système immunitaire, tout cela menant à une réponse immunitaire excessive lors de l'exposition ultérieure à des antigènes environnementaux (2).

1.5 Signes cliniques

1.5.1 Manifestations digestives

Les principales manifestations de la maladie de Crohn sont intestinales avec des douleurs abdominales pouvant être très intenses, de la diarrhée avec ou sans émissions de sang, parfois des écoulements de glaire ou de sang par l'anus et des

douleurs anales. Des symptômes généraux avec une altération de l'état général accompagnent souvent les poussées de la maladie : fatigue, perte d'appétit, amaigrissement et de la fièvre (5,48,49).

Les principales manifestations de la rectocolite hémorragique sont également intestinales avec des phases de poussées présentant comme symptômes : des douleurs abdominales, des diarrhées (dont la sévérité et la fréquence sont extrêmement variables d'un patient à l'autre) qui s'accompagnent de saignements par l'anus (rectorragies), d'écoulements de glaires sanglantes et des douleurs rectales et anales avec une contracture du sphincter (ténesmes). Les patients présentent souvent des fausses envies pressantes d'aller à la selle (épreintes), parfois jusqu'à vingt fois dans la journée, mais tout cela sans résultat ou en émettant juste de petites quantités de sang ou de glaires sanguinolentes. Des symptômes généraux peuvent apparaître ici aussi, avec une fatigue, un amaigrissement et de la fièvre (7,50,51).

1.5.2 Manifestations extra-digestives

Les MICI sont associées à des manifestations extra-digestives. Elles sont relativement fréquentes : un tiers des patients auront au moins une fois une lésion extra-digestive au cours de leur maladie. Elles peuvent même parfois précéder l'apparition des manifestations digestives. Elles apparaissent principalement au niveau articulaire, cutané, oculaire, et hépatobiliaire.

1.5.2.1 Manifestations articulaires

Ce sont les manifestations extra-intestinales les plus fréquentes dans les MICI (52). On estime qu'elles touchent 25 à 30% des patients. Les douleurs peuvent atteindre la colonne vertébrale, les articulations sacro-iliaques, les articulations des membres (coudes, poignets, genoux, chevilles) et les talons. Les douleurs apparaissent surtout en fin de nuit et s'accompagnent souvent de raideurs matinales (53).

Il existe deux types de rhumatismes chez les patients atteints de MICI (53,54) :

- Le rhumatisme périphérique qui s'observe généralement chez 15 à 20% des patients et touche préférentiellement les femmes. Il atteint les articulations des membres, surtout inférieurs. Ce rhumatisme évolue parallèlement à la maladie digestive. Les articulations atteintes redeviennent normales en dehors des poussées.
- Le rhumatisme axial, qui lui, s'observe chez 5 à 10% des patients et prédomine chez les hommes. Il touche la colonne vertébrale et les articulations sacro-iliaques. S'il n'est pas traité à temps, il peut enraidir les articulations et déformer la colonne vertébrale. Ce rhumatisme évolue indépendamment de la maladie digestive, nécessite un suivi par un rhumatologue et de la rééducation. Il est souvent associé à l'antigène HLA B27.

1.5.2.2 Manifestations cutané-muqueuses (55,56)

Elles sont fréquentes et touchent jusqu'à 20% des patients (52). Il existe différentes manifestations cutané-muqueuses évocatrices de MICI :

- L'érythème noueux qui est la manifestation cutanée la plus fréquemment décrite dans les MICI. Elle touche 4 à 6% des patients atteints de MICI. Elle est plus fréquente dans la maladie de Crohn que dans la RCH mais aussi chez les jeunes femmes. Elle apparaît généralement chez les patients ayant déjà des symptômes digestifs, mais peut précéder le diagnostic. Elle s'accompagne souvent d'une atteinte articulaire et oculaire. L'érythème noueux se caractérise par l'apparition de nodules sous-cutanés, symétriques et de couleur rouge à violette, d'un diamètre de 1 à 5 cm. Les lésions sont typiquement localisées sur les surfaces d'extension des membres inférieurs, notamment la zone tibiale antérieure.



Figure 8 : Erythème noueux (57)

- Pyoderma gangrenosum : cette manifestation touche 0,4 à 3% des patients. Elle est plus fréquente dans la RCH que dans la MC et également plus présente chez les femmes. Elle apparaît généralement après une dizaine d'années d'évolution des MICI et au cours d'une poussée. Elle se caractérise par une papule érythémateuse ou par une pustule qui évolue rapidement vers une ulcération douloureuse à bord violacé. Elle touche le plus souvent les membres inférieurs.



Figure 9 : Pyoderma gangrenosum (58)

- Aphtes buccaux : c'est la manifestation la plus fréquente touchant la muqueuse buccale chez les patients atteints de MICI (10 à 20% des patients). Une activité accrue de la maladie peut être le facteur déclenchant de lésions buccales.

1.5.2.3 Manifestations oculaires (59)

Elles sont plus fréquentes dans la RCH que dans la MC et représentent moins de 3% des cas.

On retrouve comme pathologies :

- L'uvéite : c'est la manifestation ophtalmologie la plus répandue. Elle se caractérise par une inflammation de l'uvée avec des symptômes tels que des rougeurs au niveau des yeux, de la photophobie, des douleurs oculaires, un larmoiement et une vision floue. Elle peut apparaître aussi bien lors d'une poussée qu'en rémission.
- L'épisclérite qui correspond à une inflammation de l'épisclère et qui se caractérise par une sensation de brûlure (qui ne s'aggrave pas à la palpation), des rougeurs, un larmoiement et une légère douleur. Elle apparaît généralement lors d'une poussée.
- La sclérite qui est la conséquence d'une épisclérite qui n'a pas été soignée à temps. C'est une pathologie plus grave, qui est susceptible de causer une perte de la vision. Les symptômes sont une douleur intense au niveau de l'œil qui s'aggrave à la palpation et qui irradie vers le front, les joues ou les sinus paranasaux et des rougeurs assez prononcées.

1.5.2.4 Manifestations hépatobiliaires (60)

Elles ont une prévalence de 5% et sont plus fréquentes dans la RCH que la MC. On retrouve principalement la cholangite sclérosante primitive qui est l'atteinte la plus répandue dans les MICI et qui correspond à une fibrose inflammatoire obstructive qui touche les parois des voies biliaires extra et intra-hépatique. On retrouve également

l'hépatite auto-immune et la cirrhose biliaire primitive qui sont plus fréquentes dans la RCH. Et enfin, il peut apparaître une hépatite granulomateuse qui, elle, est découverte quasiment exclusivement dans la maladie de Crohn, avec une prévalence de moins d'1%.

1.6 Évolution et complications

1.6.1 Maladie de Crohn (1,5,61)

- Sténose digestive : Lorsque la maladie de Crohn est sévère, la paroi intestinale a tendance à s'épaissir, ce qui réduit son diamètre. Ces sténoses peuvent entraîner une occlusion qui peut provoquer de graves crampes intestinales, de la constipation, des nausées, des vomissements et parfois de la fièvre.
- Fistules : La formation d'une fistule peut se créer par un abcès qui s'ouvre, créant un conduit anormal faisant communiquer le segment intestinal pathologique à un autre segment digestif ou un organe voisin (vessie, peau..)
- Perforation intestinale : Des cas sont possibles mais sont cependant rares. Les parois de l'intestin étant fragiles, elles peuvent se fissurer. Cela provoque une infection de la cavité abdominale, une péritonite, ce qui en fait une urgence chirurgicale.
- Cancer du côlon : Le risque est accru de développer un cancer du côlon. Il est multiplié par 2 à 2,5 après 10 ans d'évolution de la maladie et par 5 après 30 ans d'évolution.

1.6.2 Rectocolite hémorragique (52,62,63)

- Colite aigue grave : Elle représente une urgence médico-chirurgicale. Elle peut s'observer chez 10 à 15% des patients et la mortalité varie entre 1 et 3%. Il est important de déterminer sa sévérité : les critères de Truelove et Witts sont souvent utilisés. Cette colite aigue peut être à l'origine d'un mégacôlon toxique

qui se caractérise par un côlon extrêmement dilaté, notamment le côlon transverse avec un diamètre supérieur à 6 cm.

1 critère majeur	
Nombre d'évacuations sanglantes	> 6/24 heures
Et au moins 1 critère mineur	
Température	≥ 37,8 °C
Fréquence cardiaque	≥ 90/min
Hémoglobininémie	≥ 10,5 g/dL
VS ou CRP	≥ 30 mm ou 30 mg/L
Albuminémie	≤ 35 g/L

CRP : protéine C-réactive ; VS : vitesse de sédimentation.

Figure 10 : Critères de Truelove et Witts (52)

- Cancer du côlon : Lorsque la RCH évolue depuis plus d'une dizaine d'année, on estime que 2% des patients vont développer un cancer du côlon. Au bout de 20 ans, la proportion passe à 8% puis à 18% après 30 ans d'évolution (2).

1.7 Diagnostic

Le diagnostic d'une MICI repose généralement sur plusieurs critères : il est souvent établi d'abord à partir de signes cliniques et confirmé par un ensemble de critères biologiques, endoscopiques et radiologiques.

1.7.1 Signes cliniques

Il faut en premier lieu effectuer un interrogatoire du patient afin de :

- Pouvoir identifier correctement les symptômes, qui seront essentiellement digestifs avec parfois une altération de l'état général
- Pouvoir déterminer les antécédents du patient

Le praticien effectuera également un examen physique avec une recherche de douleurs à la palpation du ventre ou encore un examen rectal afin de vérifier si le rectum n'a pas d'altération pathologique.

1.7.2 Signes biologiques

Lorsqu'une MICI est suspectée avec des symptômes cliniques évocateurs, on effectue un bilan biologique complet (64,65) :

- Un hémogramme avec numération de la formule sanguine (NFS) : recherche d'une anémie et d'une éventuelle hyperleucocytose
- Dosage de la ferritinémie et du coefficient de saturation de la transferrine : recherche d'une carence martiale
- Dosage de la protéine C réactive (CRP) : paramètre de l'inflammation
- Bilan hépatique
- Dosage de l'albumine, vitamine B12 et folates sériques

La présence d'une anémie, d'une hypo-albuminémie et d'un syndrome inflammatoire sont des arguments en faveur du diagnostic de MICI, mais ne sont pas spécifiques. Il faut également procéder à un prélèvement de selles pour coproculture afin d'effectuer une analyse bactériologique et parasitologique qui permettra d'éliminer une infection. Dans certains cas, le dosage de la calprotectine fécale est recommandé lors du diagnostic initial. Elle se retrouve dans les selles uniquement en cas d'inflammation sévère de l'intestin, c'est un marqueur non invasif, le plus sensible et non spécifique mais qui permet de différencier une MICI d'un trouble fonctionnel intestinal (49,66).

1.7.3 Signes endoscopiques

Afin de confirmer le diagnostic de MC ou de RCH, il faut effectuer systématiquement une coloscopie, afin de rechercher la présence et la localisation de lésions du tube digestif (1) : sous anesthésie générale, il s'agit d'introduire dans l'intestin par voie rectale, un tube souple muni d'une caméra pour examiner le rectum, le côlon et la partie terminale de l'intestin grêle (49,51).

Une endoscopie œsogastroduodénale est recommandée pour les patients qui ont des symptômes digestifs hauts dans la MC (64).

Lorsque le bilan endoscopique est normal dans la MC, on peut procéder à une exploration du tube digestif par vidéocapsule : le patient avale une capsule (de la taille

d'un comprimé) qui renferme une petite caméra à usage unique. Cela permet d'explorer l'intestin grêle, sans anesthésie générale (49).

Pour les deux pathologies, il existe des scores endoscopiques qui permettent une appréciation quantitative des lésions et un langage commun entre les gastro-entérologues. Dans la maladie de Crohn, on utilise le CDEIS – Crohn Disease Endoscopic Index Score qui est un indice de sévérité des lésions intestinales :

CDEIS : Crohn disease endoscopic index score :

Table de calcul du score CDEIS ⁽⁶⁾				
	Ulcérations profondes 12 points	Ulcérations superficielles 6 points	Surface des lésions (0-10 cm ²)	Surface des ulcérations (0-10 cm ²)
Iléon	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Côlon droit	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Transverse	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Côlon gauche	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10
Rectum	0 ou 12	0 ou 6	0-10	0-10

*0-10 cm sur une échelle visuelle analogique

TOTAL (somme de toutes les cases)	N = segment
TOTAL/nombre de segments explorés	N/1 à 5
+ 3 si sténose ulcérée	0 à 3
+ 3 si sténose non ulcérée	0 à 3
CDEIS :	0 à 44

Les valeurs références⁽⁷⁾:
 - réponse endoscopique diminution du score de 50%
 - rémission endoscopique score < 3

Figure 11 : Index CDEIS – Crohn disease endoscopic index score (67)

Dans la rectocolite hémorragique, le score UCEIS – Ulcerative Colitis Endoscopic Index Score est le seul validé, même si le sous-score endoscopique de Mayo est le plus utilisé.

**Tableau 4 : Index UCEIS dans la RCH dont le maximum est 8.
L'index se calcul sur n'importe quel segment colique pathologique**

Trame vasculaire	0 : Normal	Trame vasculaire normale avec arborisation capillaire nettement visible
	1 : Disparition partielle	Disparition partielle de la trame vasculaire
	2 : Disparition	Disparition complète de la trame vasculaire
Saignement	0 : Aucun	Absence de sang visible
	1 : Muqueux	Traces de sang coagulé à la surface de la muqueuse, lavable lors de l'endoscopie
	2 : Luminal, discret	Présence de sang frais en faible quantité dans la lumière
	3 : Luminal modéré ou sévère	Présence nette de sang frais dans la lumière OU Suintement hémorragique de la muqueuse persistant après lavage
Érosions et Ulcères (lésions les plus sévères)	0 : Aucune	Absence d'ulcération visible
	1 : Érosions	Ulcérations planes (< 5 mm) à fond blanc ou jaune
	2 : Ulcérations superficielles	Ulcérations planes (> 5 mm), recouvertes d'un enduit fibrineux
	3 : Ulcérations profondes	Ulcérations creusantes, à bords surélevés

Figure 12 : Index UCEIS - Ulcerative Colitis Endoscopic Index Score (68)

Sous-Score endoscopique Mayo⁽⁹⁾ :

Le plus utilisé mais le nouveau score UCEIS est le seul score validé.

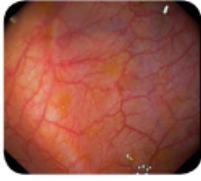
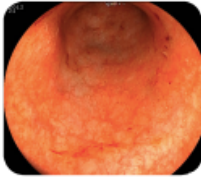
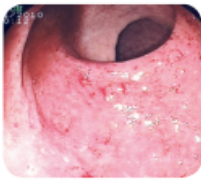
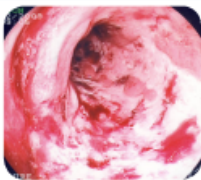
0. Normal ou RCH inactive	
1. Anomalie minime ou légère (érythème, réduction du réseau vasculaire, légère friabilité)	
2. Anomalie modérée : (érythème marqué, absence de réseau vasculaire, friabilité, érosions)	
3. Anomalie sévère (saignement spontané, ulcérations)	

Figure 13 : Score sous-endoscopique de Mayo (très utilisé mais non validé) (67)

1.7.4 Signes radiologiques (49,64)

Ils concernent principalement la MC. L'entéro-IRM permet d'évaluer l'étendue des lésions de la MC, il a un intérêt lors d'une sténose où la vidéo-capsule endoscopique est contre-indiquée. Si l'IRM est contre-indiqué, on peut procéder à un entéro-scanner. Une IRM abdominopelvienne peut être effectuée afin de rechercher la présence de fistules ou d'abcès. Le scanner abdomino-pelvien aide à localiser en urgence les abcès, une occlusion intestinale ou une perforation. L'échographie abdominopelvienne met en évidence des fistules ou un rétrécissement du diamètre intérieur de l'intestin.

1.7.5 Diagnostic différentiel

Maladie de Crohn	Rectocolite hémorragique
La maladie peut toucher l'ensemble du tube digestif : notamment l'intestin grêle Le rectum est souvent épargné	Le rectum est toujours atteint, le côlon peut l'être également mais jamais l'intestin grêle
Rectorragies plutôt rares	Rectorragies constamment présentes
Abcès et fistules fréquents	Pas de fistules
Lésions anopérinéales relativement fréquentes	Pas de lésions anopérinéales spécifiques
La paroi intestinale est atteinte de façon discontinue : intervalle de zones saines entre les segments atteints	La paroi intestinale est atteinte de façon continue, sans intervalle de muqueuse saine
L'inflammation s'étend de façon transmurale	L'inflammation est limitée le plus souvent à la muqueuse

Tableau 2 : Diagnostic différentiel entre la MC et la RCH (69)

1.8 Stratégie thérapeutique

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement curatif ni pour la maladie de Crohn, ni pour la rectocolite hémorragique. Les patients atteints de MICI nécessitent une prise en charge par un gastroentérologue mais également une prise en charge pluriprofessionnelle. La démarche doit être adaptée à chaque patient. La stratégie thérapeutique actuelle permet de traiter les poussées, de prévenir les rechutes et de maintenir une rémission de la maladie (70). L'objectif du traitement à court terme, lorsque le patient est en poussée, est de faire cesser les symptômes le plus rapidement possible, c'est le traitement d'attaque. A moyen et long terme, l'objectif est de maintenir l'absence de symptômes mais également d'obtenir une cicatrisation des lésions du tube digestif, c'est le traitement d'entretien (71). Les traitements conventionnels (anti-inflammatoires salicylés, corticoïdes, immunosuppresseurs) font toujours leur preuve, bien que les biothérapies prennent de plus en plus de place et ont révolutionné la prise en charge thérapeutique des MICI. Les approches thérapeutiques ne sont pas les mêmes dans la MC et dans la RCH. Le choix d'un traitement tient compte de plusieurs critères : l'activité de la maladie, sa sévérité, l'extension des lésions, la présence ou non de complications, la fréquence des poussées, la mauvaise réponse aux traitements antérieurs et la compréhension du traitement par le patient (70).

1.8.1 Maladie de Crohn

1.8.1.1 Corticoïdes (72,73)

Les corticoïdes ont une action anti-inflammatoire puissante. Ils permettent de traiter les poussées, mais également de prévenir les rechutes. On peut utiliser deux classes de corticoïdes dans la maladie de Crohn :

- Corticoïdes classiques : ils sont utilisés pour traiter les poussées d'intensité moyenne à sévère. Ils peuvent s'administrer par voie orale ou par voie rectale. La voie orale permet une amélioration rapide des crises, ils sont souvent prescrits à forte dose afin de faire régresser les symptômes rapidement, puis les doses sont diminuées progressivement. La voie rectale se présente sous

forme de lavement et est utilisée lorsque la MC est limitée au rectum ou à la partie terminale du côlon.

- Corticoïdes à action intestinale locale (budésonide) : ils permettent de traiter les poussées d'intensité légère à modérée. Ils s'administrent par voie orale et possèdent une action locale au niveau de l'intestin, notamment au niveau de l'iléon ou du début du côlon. Ils sont mieux tolérés que les corticoïdes classiques.

1.8.1.2 Dérivés aminosalicylés (74)

Ils possèdent une action anti-inflammatoire locale directe sur les muqueuses de l'intestin grêle et du côlon. Ils sont beaucoup moins utilisés dans la MC que dans la RCH. Ils sont donc peu actifs dans la MC, mais peuvent éventuellement être prescrits après une intervention chirurgicale lorsqu'une partie de l'intestin a été enlevée, afin de diminuer le risque de rechute.

1.8.1.3 Immunosuppresseurs

Ce sont des médicaments qui vont limiter l'action du système immunitaire.

- Azathioprine : cette molécule est indiquée dans le traitement de la MC modérée à sévère, notamment chez les patients corticodépendants. La réponse à ce médicament est assez lente, en moyenne 3 mois (75).
- Méthotrexate : l'efficacité est démontrée dans la MC, moins dans la RCH. C'est un médicament donné plutôt dans les formes sévères de la maladie. Il est généralement prescrit sous forme injectable par voie sous cutanée ou intramusculaire (76).

1.8.1.4 Biothérapies (77)

Il existe 4 biothérapies qui sont indiquées dans la MC modérée à sévère.

- Les anti-TNF : ce sont des anticorps monoclonaux qui vont neutraliser de manière spécifique le TNF- α , cytokine pro-inflammatoire produite en excès dans les MICI. Deux anti-TNF sont indiqués dans la MC :
 - o Infliximab : c'est un anticorps monoclonal chimérique, administré par perfusion. Il est administré tout d'abord selon un schéma d'induction, avec trois perfusions, puis ensuite un schéma d'entretien toutes les 8 semaines (78).
 - o Adalimumab : c'est un anticorps monoclonal humain administré par injection. Il est administré tout d'abord selon un schéma d'induction, avec deux injections, puis ensuite un schéma d'entretien toutes les 2 semaines (79).

Il existe une molécule qui n'a pas l'autorisation de mise sur le marché dans la MC en France mais qui peut être prescrite hors AMM selon certaines conditions : le certolizumab. Ce traitement est réservé aux patients en poussée malgré l'utilisation de l'ensemble des traitements disponibles : corticoïdes, immunosuppresseurs, les deux autres anti-TNF (infliximab et adalimumab) ainsi que les deux autres biothérapies (védolizumab et ustékinumab) (80).

- Les anti-intégrines : le vedolizumab bloque l'intégrine $\alpha 4$ - $\beta 7$. Cette intégrine agit en acheminant les lymphocytes au niveau des tissus inflammatoires du tube digestif. Dans les MICI, le recrutement de ces lymphocytes est trop élevé, cela amplifie et entretient l'inflammation intestinale. Il sera utilisé lors de l'échec des traitements conventionnels et des anti-TNF. Il s'agit d'un anticorps monoclonal humain, administré soit par perfusion intraveineuse soit par injection sous-cutanée. Le schéma posologique par voie intraveineuse est de 300 mg à 0, 2 et 6 semaines puis ensuite toutes les 8 semaines. L'administration par voie sous-cutanée ne se fait qu'en traitement d'entretien, après au moins deux perfusions par voie intraveineuse, à la dose de 108 mg toutes les 2 semaines (81).
- Les anti-interleukines : : l'ustékinumab est un anticorps monoclonal qui va se lier à deux cytokines : l'interleukine-12 et l'interleukine-23, qui interviennent dans l'inflammation intestinale. Il sera utilisé lors de l'échec aux traitements

conventionnels ainsi que l'échec des autres biothérapies. La première administration se fait par perfusion intraveineuse en dose unique à l'hôpital. Huit semaines plus tard doit être réalisée l'injection par voie sous-cutanée, puis ensuite a lieu une administration toutes les 12 semaines (82).

1.8.1.5 Inhibiteurs des Janus Kinases

Cette famille de médicaments se lie et bloque l'action des enzymes appelées Janus Kinases, ce qui permet de réduire l'inflammation dans l'organisme. Il existe seulement un représentant de cette famille indiqué dans la MC : l'upadacitinib (RINVOQ®). Cette molécule est indiquée dans le traitement de la MC active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique. Ce traitement s'administre par voie orale et sa posologie se déroule selon deux phases : une phase d'induction à 45 mg/jour en une prise pendant 12 semaines suivi d'une phase d'entretien de 15 à 30 mg/jour en une prise (72,83).

1.8.1.6 Thalidomide

Le thalidomide possède une recommandation temporaire d'utilisation dans la MC. Il est indiqué dans la MC active, sévère chez les enfants de plus de 6 ans qui n'ont pas répondu malgré un traitement approprié par corticoïde, immunosuppresseur et anti-TNF ou chez lesquels ces traitements sont contre-indiqués ou mal tolérés (84).

1.8.2 Rectocolite hémorragique

1.8.2.1 Dérivés aminosalicylés (85)

Ils sont souvent utilisés dans la RCH, dans le traitement des poussées d'intensité faible à modérée ou pour diminuer le risque de rechute. Ils sont utilisés sous deux formes différentes : en suppositoire, lorsque l'atteinte est limitée au rectum ou sous forme de lavement en cas d'atteinte du rectum ou de la partie gauche du côlon.

1.8.2.2 Corticoïdes (86)

Les corticoïdes par voie orale permettent de traiter efficacement les poussées de RCH, mais cependant ils ne peuvent être maintenus à dose élevée que sur des périodes courtes car ils possèdent beaucoup d'effets indésirables. Il ne faut pas arrêter le traitement brutalement. On les peut administrer par voie rectale lorsque la maladie touche le rectum et la partie gauche du côlon.

1.8.2.3 Immunosuppresseurs (75,87)

- L'azathioprine est indiquée dans les formes modérées à sévères de la RCH chez les patients ayant eu recours à de la corticothérapie. La réponse à ce médicament est souvent lente, en moyenne 3 mois.

- La ciclosporine peut être utilisée dans les poussées sévères de la RCH, notamment corticorésistantes. Cependant, cette molécule n'a pas l'AMM (Autorisation de mise sur le marché) dans cette indication.

1.8.2.4 Biothérapies

Il existe 5 biothérapies indiquées dans la rectocolite hémorragique modérée à sévère non contrôlée malgré les traitements conventionnels.

- Les anti-TNF : Ils sont indiqués chez les patients lors de poussées modérées à sévères, lorsque les traitements par corticoïdes ou immunosuppresseurs ne fonctionnent pas, sont mal tolérés ou contre-indiqués. Trois anti-TNF sont indiqués dans la RCH :
 - Infliximab : c'est un anticorps monoclonal chimérique, administré par perfusion selon le même schéma que pour la MC (78).
 - Adalimumab : c'est un anticorps monoclonal humain, administré par injection selon le même schéma que pour la MC (79).
 - Golimumab : c'est un anticorps monoclonal humain, administré par injection sous-cutanée. Il est administré tout d'abord selon un schéma d'induction, avec deux injections de 100 mg puis une injection de 100 mg, et ensuite un schéma d'entretien toutes les 4 semaines (88).

- Les anti-intégrines : le vedolizumab (81).
- Les anti-interleukines : l'ustékinumab est un anticorps monoclonal qui va se lier à deux cytokines : l'interleukine-12 et l'interleukine-23, qui interviennent dans l'inflammation intestinale. Il sera utilisé lors de l'échec aux traitements conventionnels ainsi que l'échec des autres biothérapies. La première administration se fait par perfusion intraveineuse en dose unique à l'hôpital. Huit semaines plus tard doit être réalisé l'injection par voie sous-cutanée, puis ensuite a lieu une administration toutes les 12 semaines (82).

1.8.2.5 Inhibiteurs des Janus-Kinases

Ils bloquent l'action de ces enzymes, ce qui permet de diminuer la production de molécules inflammatoires dans le tube digestif. Il existe trois molécules indiquées dans la RCH :

- Le tofacitinib (XELJANZ®) est indiqué dans le traitement de la RCH active modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate, une perte de réponse ou une intolérance au traitement conventionnel ou à un agent biologique. Il est indiqué en 3^{ème} intention chez les patients en échec aux traitements conventionnels et aux anti-TNF, en alternative au védolizumab. Il s'administre par voie orale, à la posologie de 10 mg deux fois par jour pendant 8 semaines puis elle sera diminuée à 5 mg deux fois par jour en traitement d'entretien (89).

Les deux autres molécules sont indiquées dans le traitement de la RCH active modérée à sévère de l'adulte en cas d'échec (réponse insuffisante, perte de réponse, intolérance ou contre-indication) aux traitements conventionnels, à au moins un anti-TNF et au védolizumab.

- Le filgotinib (JYSELECA®) s'administre par voie orale à la posologie de 200 mg en une seule prise (90).
- L'upadacitinib (RINVOQ®) s'administre par voie orale. Sa posologie se décompose en deux phases : une phase d'induction à 45 mg/jour en une seule

prise pendant 8 semaines et une phase d'entretien de 15 à 30 mg/jour en une seule prise (83).

1.8.3 Principaux effets indésirables des traitements

Classe thérapeutique	Principaux effets indésirables
Dérivés aminosalicylés	<p>Ils sont assez bien tolérés : céphalées, nausées et vomissements, diarrhée</p> <p>La sulfasalazine peut provoquer des réactions allergiques potentiellement graves telles que les syndromes de Lyell et de Stevens-Johnson</p>
Corticoïdes par voie orale	<p>Les effets secondaires apparaissent fréquemment dans cette classe, notamment si le traitement est poursuivi pendant longtemps (plusieurs semaines voire mois)</p> <p>On pourra observer :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Une modification de l'apparence et de la peau notamment une prise de poids, des gonflements, une peau plus fine • Des effets osseux avec notamment de l'ostéoporose • Des effets oculaires : glaucome et cataracte • Des troubles psychiques • Du diabète, de l'hypertension artérielle, des infections, une insuffisance surrénale à l'arrêt du traitement... <p>C'est un traitement qu'il faudra arrêter de manière progressive.</p>
Corticoïdes par voie locale	<p>Ils sont moins marqués qu'avec les corticoïdes oraux : ostéoporose, glaucome, cataracte, syndrome de Cushing, faiblesse musculaire</p>
Thiopurines	<p>Nausées, baisse des leucocytes augmentant le risque d'infection, toxicité hépatique, intolérance d'origine</p>

	allergique (pancréatites aiguës ou troubles digestifs intenses), risque de lymphome rare, photosensibilité augmentant le risque de cancer de la peau
Méthotrexate	Diminution du taux de leucocytes et de plaquettes, toxicité hépatique, risque allergique, intolérance pulmonaire, douleurs abdominales, nausées, vomissements, photosensibilité
Anti-TNF α	Augmentation du risque d'infection Immunsénes à une molécule anti-TNF ce qui signifie que des anticorps sont dirigés contre ce médicament et cela peut mener à des réactions allergiques (pour l'infliximab) ou une baisse d'efficacité pour tous Réactions locales au point d'injection Éruptions cutanées, céphalées
Védolizumab	Augmentation du risque d'infection Immunsénes au védolizumab Céphalées
Ustékinumab	Hypersensibilité à l'ustékinumab avec des réactions allergiques Augmentation du risque d'infection Céphalées, vertiges, nausées Douleurs musculaires et articulaires
Inhibiteurs des Janus Kinases	Hypersensibilité Augmentation du risque d'infection Diminution des leucocytes et des hématies Augmentation du taux de cholestérol Augmentation de l'incidence des tumeurs malignes, d'événements thromboemboliques veineux, d'événements indésirables cardiovasculaires majeurs Il faut éviter d'utiliser cette classe médicamenteuse, excepté s'il n'y a aucune autre alternative thérapeutique appropriée, lorsque le patient est âgé de 65 ans et plus, s'il est fumeur ou s'il l'a été pendant une longue période et

	chez les patients ayant d'autres facteurs de risque cardiovasculaire ou de tumeur maligne. Il faudra également être prudent chez les patients présentant des facteurs thromboemboliques veineux.
Thalidomide	Augmentation du risque d'infection Baisse du nombre de cellules sanguines Neuropathies périphériques, tremblements Risque de thrombose veineuse profonde
Ciclosporine	Hypertension artérielle Insuffisance rénale Effets secondaires dermatologiques et neurologiques avec sensation de fourmillements Risque accru d'infection

Tableau 3 : Principaux effets secondaires des médicaments prescrits dans les MICI (72,91,92)

1.9 Chirurgie

La chirurgie est indiquée lors de complications de la maladie ou lorsque le traitement médicamenteux n'est pas efficace. Dans la MC, la chirurgie n'empêche pas la survenue de récurrence et n'entraîne pas une guérison définitive de la maladie. Dans la RCH, l'exérèse du côlon et du rectum peut permettre une guérison de la maladie (93,94).

- Lésions ano-périnéales : Elles concernent la MC et sont assez fréquentes. Les formes secondaires telles que les abcès, fistule et sténose nécessitent une prise en charge chirurgicale urgente (95).
- Résection iléo-caecale : Elle concerne la MC. Elle se fait lors de lésions au niveau de l'intestin grêle où l'on va retirer la partie de l'intestin grêle malade et le début du côlon (caecum). C'est l'opération la plus fréquente dans la MC, elle concerne 50 à 60% des patients ayant le grêle touché (96).

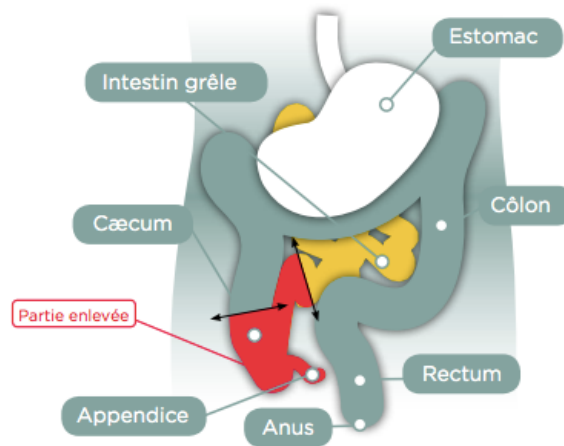


Figure 14 : Résection iléo-caecale (96)

- Colectomie subtotale : Cette chirurgie peut concerner à la fois la MC et la RCH. Elle consiste à enlever quasiment tout le côlon. On laisse l'intestin grêle, le rectum et une partie du sigmoïde. Il existe souvent un risque de perforation du côlon à ce stade, avec un patient affaibli. C'est une chirurgie réalisée en urgence ou en semi-urgence (97).

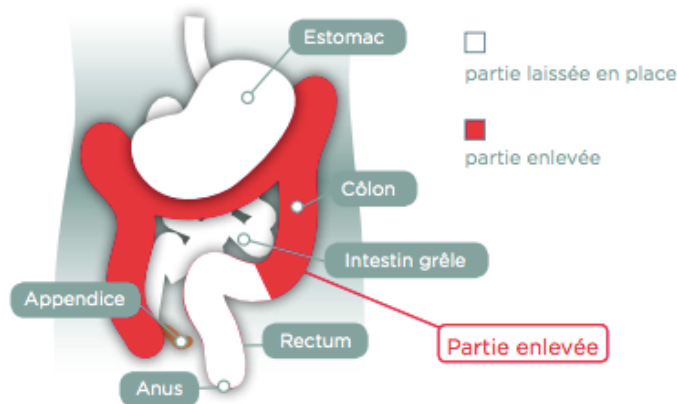


Figure 15 : Colectomie subtotale (97)

- Colectomie totale et anastomose iléo-rectale : Ici, on enlève entièrement le colon et on laisse l'intestin grêle, le rectum et l'anus. Cette chirurgie peut concerner les deux types de MICI. Elle touche 10 à 15% des patients atteints de RCH si le rectum est peu malade mais laissant un risque de récurrence et concerne surtout les patients atteints de la MC touchant l'ensemble du côlon. L'anastomose iléo-rectale correspond à une suture entre l'intestin grêle et le rectum (98).

- Coloproctectomie totale et anastomose iléo-anale : Ici, on enlève tout le côlon et le rectum et on laisse en place l'intestin grêle et l'anus. C'est la chirurgie de référence dans la RCH et elle peut être proposée chez certains patients atteints de la MC. L'anastomose iléo-anale correspond à la suture entre l'intestin grêle et l'anus (99).

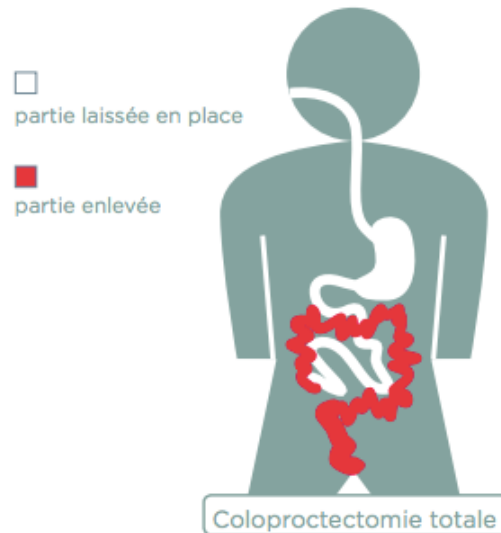


Figure 16 : Coloproctectomie totale (99)

1.10 Stomie (100)

Selon les différentes chirurgies évoquées précédemment et qui peuvent avoir lieu lorsqu'on est atteint de MICI, il peut y avoir la mise en place d'une stomie. Une stomie correspond à un abouchement chirurgical d'un morceau d'intestin à la peau, cela permettant d'évacuer les selles. La stomie peut être temporaire ou définitive.

La stomie temporaire s'avère indispensable lorsqu'est réalisée une résection intestinale et qu'on ne peut rétablir la continuité digestive immédiatement.

La stomie définitive est réalisée lorsque la maladie n'est pas contrôlée par un traitement médical et que les interventions qui ont eu lieu auparavant ont été un échec avec une atteinte sévère du rectum ou de l'anus. Les deux types de stomies digestives sont :

- L'iléostomie lorsque c'est une partie de l'intestin grêle (l'iléon) qui est amenée à la surface de l'abdomen pour former la stomie : les selles seront généralement liquides

- La colostomie lorsque c'est le côlon qui est abouché à la surface de l'abdomen : ici, les selles seront de consistance quasiment normale, généralement solides.

2 Impact de la grossesse sur le microbiote chez la femme atteinte de MICI

2.1 Qu'est-ce le microbiote intestinal ?

Le microbiote intestinal est un ensemble de microorganismes (MO) qui évoluent le long de notre tractus digestif. Il forme un écosystème contribuant à l'homéostasie intestinale et à celle de l'hôte et qui fonctionne comme un organe à part entière en symbiose avec notre organisme. Il est constitué de microorganismes endogènes qui vont résider en permanence dans l'intestin et de microorganismes transitoires (35,101). Le microbiote intestinal est le plus important de notre corps et il est composé principalement de bactéries (90%), mais aussi de virus, d'archées, de levures et de champignons (102). Ces bactéries sont réparties le long du tractus digestif mais restent majoritairement localisées dans l'intestin grêle et le côlon. Il ne s'étend donc pas de façon homogène avec une densité minimale dans l'estomac (10^4 g de contenu) et une densité maximale dans le côlon (10^{12} g de contenu) (103).

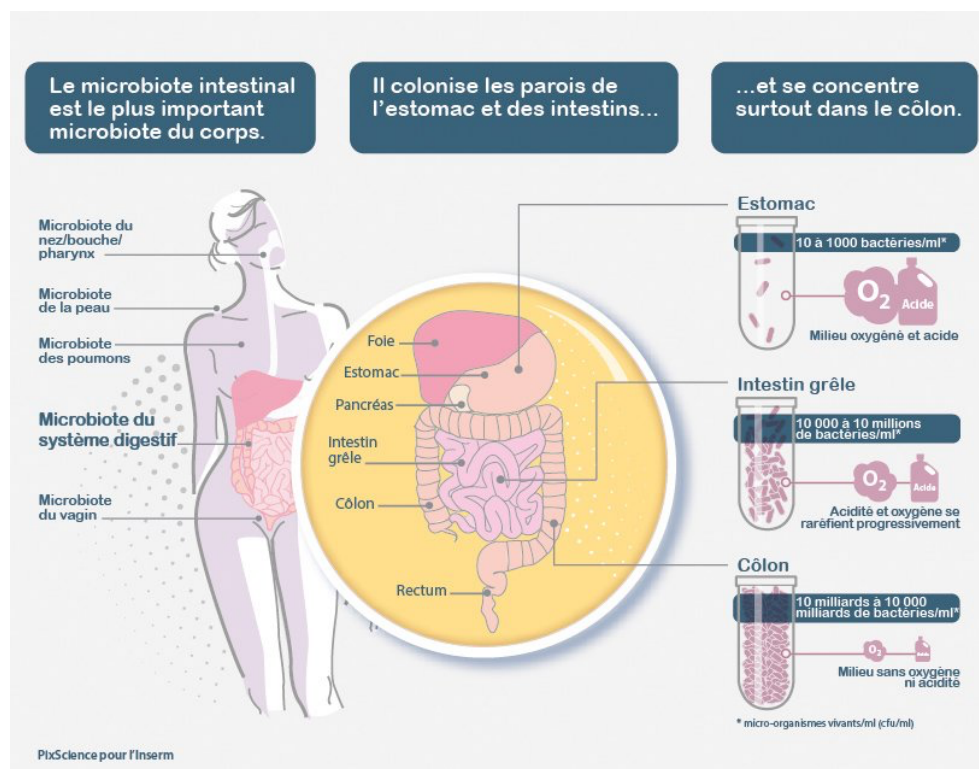


Figure 17 : Répartition du microbiote dans le tractus digestif (34)

Le microbiote colique est principalement constitué des phyla Firmicutes et Bacteroidetes suivi des phyla Actinobacteria et Proteobacteria. Le microbiote s'établit pendant l'enfance. Chaque microbiote est unique et varie d'un individu à l'autre, mais sa partie dominante et sa composition restent généralement relativement stables chez un individu sain. Cependant, sa composition peut être soumise à des perturbations selon les périodes de la vie, l'environnement, l'alimentation et la présence de pathologies (35,104).

Le microbiote intestinal possède des fonctions majeures (101,103,105) :

- Rôle de défense de l'hôte : au niveau digestif, notamment grâce à un effet barrière qui va permettre de lutter contre les microorganismes indésirables mais aussi grâce à l'activation du système immunitaire
- Rôle métabolique essentiel : la digestion des fibres alimentaires par le microbiote permet de synthétiser des acides gras à courte chaîne, la transformation des acides biliaires et la synthèse des vitamines B et K
- Rôle trophique en permettant la maturation du système digestif notamment grâce à la maturation du système immunitaire ainsi que la maturation de la barrière intestinale

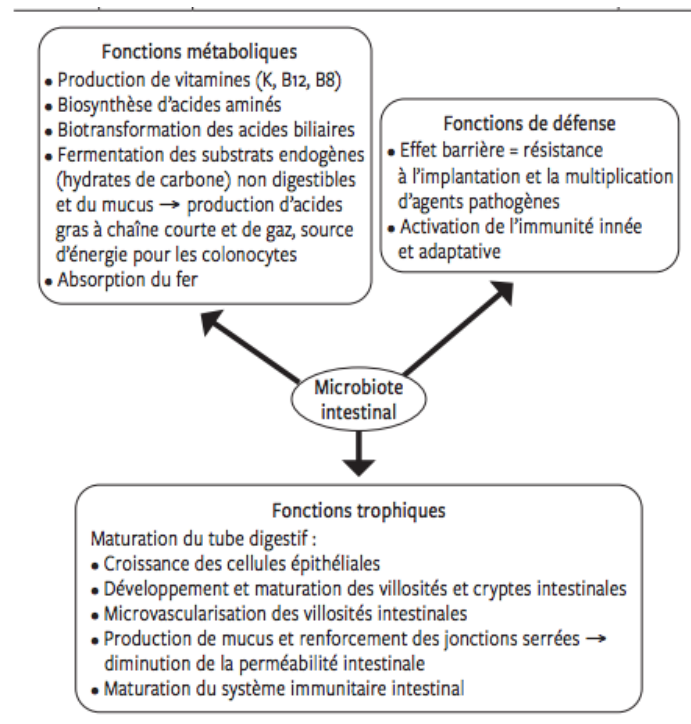


Figure 18 : Principales fonctions du microbiote intestinal (106)

Il existe différents facteurs qui influencent le microbiote intestinal chez un adulte (17,104) :

- L'alimentation : le régime alimentaire peut modifier rapidement la composition du microbiote ainsi que sa fonctionnalité → par exemple, une alimentation occidentale déséquilibrée c'est-à-dire riche en graisses, en sucres, en protéines animales et pauvres en fibres va altérer le microbiote en diminuant la diversité des microorganismes qui le composent. Cet appauvrissement est associé à une diminution de la couche protectrice de mucus et de la production d'acides gras à courte chaîne. Ces modifications font le lit d'une perte de la fonction de barrière de l'épithélium colique et d'une augmentation de la perméabilité intestinale.
- Le stress
- Le rythme circadien
- Les traitements, notamment les antibiotiques
- Le mode de vie
- L'activité physique
- Les différents âges de la vie

Une dysbiose est une anomalie de la composition du microbiote associée à une pathologie, ici les MICI. On peut distinguer 3 types de dysbiose : un excès de microorganismes potentiellement délétères (pathobiontes) et/ou un manque de microorganismes bénéfiques et/ou une perte de structure de l'écosystème avec une diminution de la biodiversité et de la richesse microbienne (17).

Il existe plusieurs arguments en faveur du rôle du microbiote dans la pathogénie des MICI (17,101,107) :

- Les lésions des MICI priment là où les bactéries sont présentes en plus grande quantité, c'est-à-dire l'iléon et le côlon
- Le microbiote des patients atteints de MICI est différent de celui des sujets sains : on observe une instabilité de la composition du microbiote dominant dans le temps
- On ne peut pas induire de MICI expérimentales chez des souris sans microbiote
- Restriction de la biodiversité des bactéries appartenant au phylum des Firmicutes, notamment *Faecalibacterium prausnitzii* qui possède des propriétés

anti-inflammatoires ; cette bactérie sécrète la protéine MAM (Microbial Anti-inflammatory Molecule) qui porte une partie de l'activité anti-inflammatoire ; des taux bas de *F. prausnitzii* sont associés à un haut risque de rechute de la MC

- Présence de bactéries inhabituelles, notamment *Escherichia Coli* adhérent invasif (AIEC) et *Mycobacterium avium paratuberculosis* qui sont des pathogènes pro-inflammatoires ; elles sont présentes en plus grand nombre dans les MICI. La bactérie *E.Coli* adhérent invasif possède des propriétés particulières d'adhésion : elle est capable de survivre et de se multiplier, sans induire de mort cellulaire, à l'intérieur des macrophages qui sécréteront des taux élevés de TNF- α . La prévalence de cette bactérie au niveau des lésions iléales est de 36% chez les patients atteints de la MC contre 6% chez les patients contrôles.

2.2 Le microbiote intestinal chez la femme enceinte

Lors de la grossesse, l'organisme subit d'importants changements physiologiques, notamment hormonaux, métaboliques et immunologiques ainsi qu'une prise de poids (108). Ces changements qui peuvent être préjudiciables à la santé des femmes non enceintes sont bénéfiques dans le contexte d'une grossesse normale car ils préparent l'organisme à la croissance et au développement du fœtus (109). Ils ont un impact direct ou indirect sur le microbiote intestinal qui subit des modifications associées aux adaptations immunologiques et physiologiques essentielles au bon déroulement de la grossesse (110). La grossesse se caractérise par une inflammation au moment de l'implantation et de l'accouchement tandis qu'un profil anti-inflammatoire est maintenu pendant la majeure partie de la gestation pour permettre le développement du fœtus. Il existe également, au début de la grossesse, un état de faible inflammation à la surface de la muqueuse intestinale caractérisé par la libération de cytokines inflammatoires (110). Lors de la grossesse, le microbiote joue plusieurs rôles : le maintien d'une grossesse saine, la contribution au développement du fœtus et l'acquisition des bactéries nécessaires au nouveau-né pour les premiers jours hors de l'utérus (104).

Au premier trimestre de la grossesse, la composition du microbiote intestinal est similaire à celle des femmes non enceintes en bonne santé. Cependant, du premier

au troisième trimestre, des études ont montré un changement global de la composition du microbiote avec notamment une augmentation de l'abondance relative des protéobactéries et des actinobactéries ainsi qu'une réduction de la richesse. Les communautés microbiennes au premier trimestre possèdent une plus grande diversité phylogénétique au sein de l'échantillon qu'au troisième trimestre. Le taux de *Faecalibacterium prausnitzii*, bactérie productrice de butyrate aux propriétés anti-inflammatoires, diminue significativement au troisième trimestre. La structure et la composition de la communauté microbiote présentent les caractéristiques d'une dysbiose au troisième trimestre de grossesse (106).

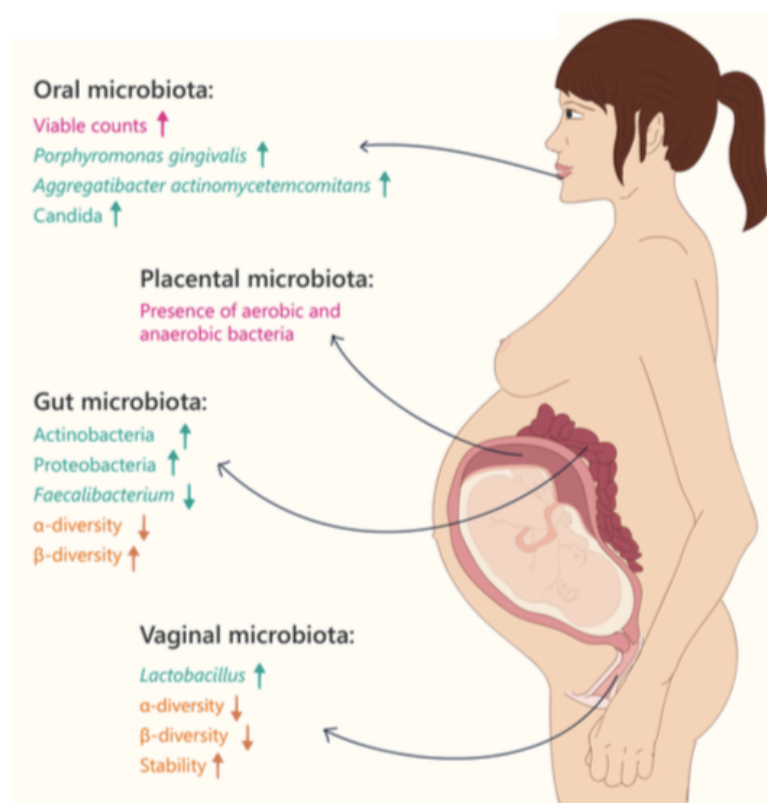


Figure 19 : Les changements des différents microbiotes durant la grossesse (108)

Une expérience où l'on a transplanté le microbiote de femmes enceintes au premier et troisième trimestre à des souris sans germes a démontré que le microbiote au troisième trimestre a entraîné une plus grande prise de poids, une inflammation de bas grade plus importante et une résistance à l'insuline (111).

2.3 Le microbiote intestinal chez la femme enceinte atteinte de MICI

Il existe très peu d'études concernant le microbiote intestinal des femmes enceintes atteintes de MICI, nous en aborderons deux dans cette partie.

Comme évoqué dans la partie précédente, il existe une inflammation lors de l'implantation et de l'accouchement, ce qui nécessite un environnement Th1 pro-inflammatoire suivi d'un passage vers une réponse Th2 plus tolérogène pendant la majeure de la grossesse. Les modifications du microbiote lors de la grossesse contribuent à l'environnement nécessaire à l'accouchement et préparent l'organisme aux demandes énergétiques de la lactation. Plusieurs cytokines pro-inflammatoires connues pour avoir un rôle dans les MICI (IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, TNF- α) ont leurs taux qui diminuent significativement lors de la grossesse. Cela suggère que celle-ci pourrait réduire les paramètres immunologiques de l'inflammation chez les patientes atteintes de MICI. (112)

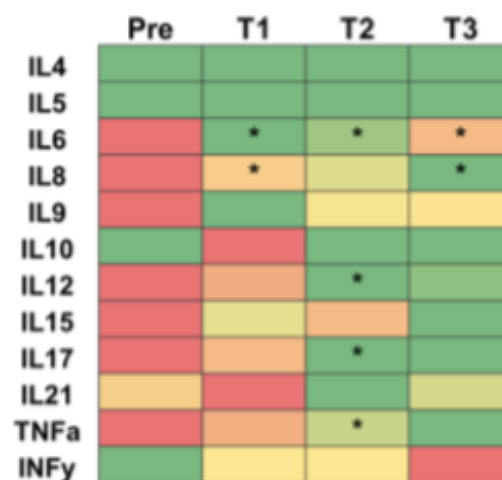


Figure 20 : Taux sériques médians des cytokines pro-inflammatoires de la préconception au troisième trimestre de grossesse (112) – les * signifient une diminution significative des taux de cytokines lors de la grossesse par rapport à la préconception

L'étude de Torres J. démontre une altération de la composition globale du microbiote intestinal avec une diminution de l'abondance relative des Bacteroidetes et une augmentation de l'abondance relative des Proteobacteria. (113) L'étude de Van der Giessen J. montre que le microbiote des patientes atteintes de MICI possède une

richesse bactérienne et une homogénéité plus faible, leur microbiote intestinal est moins diversifié que celui des témoins sains enceintes, notamment au premier trimestre. Cette étude met également en évidence une diversité β (diversité entre différents échantillons) plus faible : cela suggère que les mêmes espèces disparaissent au cours de la maladie, que ce soit dans la MC ou la RCH, chez la majorité des patientes (112). La diversité α (diversité d'un même échantillon) entre les patientes atteintes de MICI et les témoins sains enceintes diffèrent au début de grossesse (premier trimestre). Cependant, cette diversité α diminue au fur et à mesure de la gestation : cela indique que la grossesse en cas de MICI n'est pas suivie d'une perte supplémentaire de diversité en plus de la composition microbienne déjà altérée chez ces patients. Chez les femmes en bonne santé lors de la grossesse, la diversité microbienne diminue également de T1 à T3 comme cité dans la partie précédente. La diversité microbienne du microbiote intestinal des femmes enceintes atteintes de MICI se normalise à celle observée lors d'une grossesse saine.

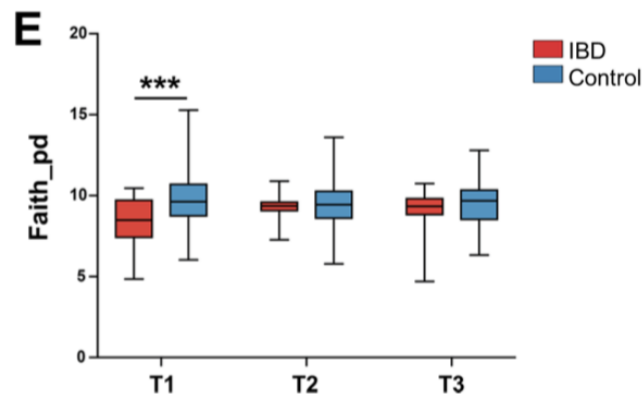


Figure 21 : Comparaison de la diversité α entre les patients atteintes de MICI et les témoins sains par trimestre de grossesse (112)

2.4 Établissement du microbiote chez le nouveau-né

Le développement initial et la maturation du microbiote néonatal sont largement déterminés par les échanges entre la mère et son enfant (114). L'écosystème intestinal des nouveau-nés est caractérisé par une grande variabilité ainsi que par des changements rapides de l'abondance et de la diversité des bactéries (115). Le développement du microbiote intestinal est essentiel à la maturation du système

immunitaire et à la santé globale. Les 1000 premiers jours de vie (de la conception jusqu'au deux ans de l'enfant) représentent la fenêtre d'opportunité pour le développement du microbiote intestinal (116). Le microbiote intestinal atteint donc une structure plus complexe et devient relativement stable vers l'âge de 3 ans (113,115). La période prénatale est la période la moins bien comprise du développement microbien (117). Jusqu'à récemment, on pensait que le processus de colonisation commençait à la naissance. Cependant, le dogme d'un environnement in utero stérile a été remis en question : ils existent des preuves scientifiques de plus en plus nombreuses indiquant la présence de bactéries dans le placenta, le sang du cordon ombical, le liquide amniotique et le méconium (118).

Le tractus gastro-intestinal est d'abord colonisé par des bactéries provenant de l'environnement immédiat selon le mode d'accouchement (115) :

- Accouchement par voie basse : la colonisation se fait par des microbes associés au vagin et aux matières fécales de la mère avec une abondance plus importante de *Lactobacillus* et *Prevotella*
- Accouchement par césarienne : la colonisation se fait par des bactéries de la peau maternelle et de l'environnement, notamment *Staphylococcus* et *Corynebacterium*.

Les bactéries anaérobies facultatives (*Escherichia Coli*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*) sont les premiers colonisateurs de l'intestin. Ils produisent des environnements anaérobies pendant les premiers jours de vie qui permettent aux anaérobies stricts tels que *Bacteroides* et *Bifidobacterium spp.* de se développer (114,115).

Un certain nombre de facteurs contribuent au développement du microbiote intestinal jusqu'à l'établissement d'une communauté microbienne stable de type adulte :

- Le mode d'accouchement est l'un des principaux facteurs de perturbation du microbiote du nourrisson. Il détermine chez le nouveau-né la composition du microbiote au début de la vie : les nourrissons nés par voie vaginale entrent en contact avec le microbiote vaginal et fécal maternel et seront plutôt colonisés par des espèces microbiennes provenant de la zone vaginale et des régions péri-anales de la mère ; les nourrissons nés par césarienne ne sont pas

directement exposés aux bactéries maternelles et sont donc colonisés par des micro-organismes environnementaux provenant de la peau maternelle et de l'environnement hospitalier (116). Les nourrissons nés par césarienne ont une complexité réduite du microbiote intestinal et ont une colonisation réduite de *Bifidobacterium* et de *Bacteroides* ainsi qu'une abondance accrue de *Clostridium difficile*. Ces différences diminuent progressivement et à l'âge de 12 mois, les schémas de colonisation sont presque les mêmes (117).

- L'alimentation du nourrisson est également l'un des facteurs de perturbation du microbiote : l'OMS recommande un allaitement exclusif les six premiers mois de vie. L'allaitement est important pour la croissance et le développement du système immunitaire de l'enfant. Les nourrissons nourris exclusivement au sein ont un microbiote composé à 70% de *Bifidobacterium* (117). Les nourrissons allaités ont donc un microbiote intestinal avec des niveaux plus élevés de bifidobactéries et lactobacilles tandis que chez les nourrissons nourris au lait maternisé on observe une augmentation de la prévalence de *Clostridium difficile*, *Bacteroides fragilis*, *Escherichia Coli* et une diminution de la prévalence des bifidobactéries (114).

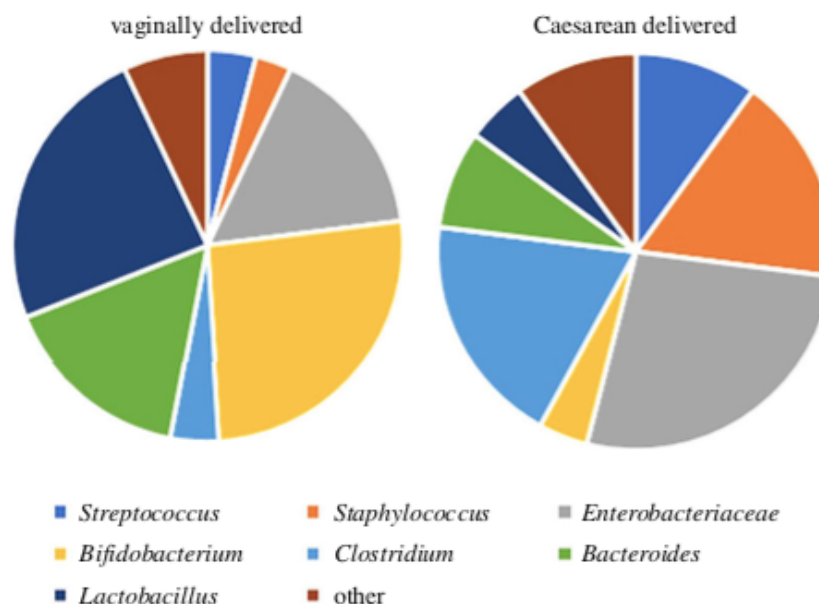


Figure 22 : Différence de composition du microbiote selon le mode d'accouchement (117)

Le lait maternel contient des oligosaccharides (HMO = human milk oligosaccharides) qui sont des polymères de sucre et qui ne sont pas ou peu digérés par le système digestif. Ils agissent comme des prébiotiques, permettant la croissance et la multiplication de bactéries bénéfiques comme les bifidobactéries. La plupart des oligosaccharides du lait humain sont digérés par *Bifidobacterium* et *Bacteroides* en acide gras à chaîne courte. Ils contribuent également à limiter l'adhésion de bactéries pathogènes nocives. Tout cela permet de renforcer la barrière intestinale (117,118). Le lait maternel humain confère aux nourrissons allaités un microbiote intestinal stable et relativement uniforme par rapport aux bébés nourris au lait maternisé.

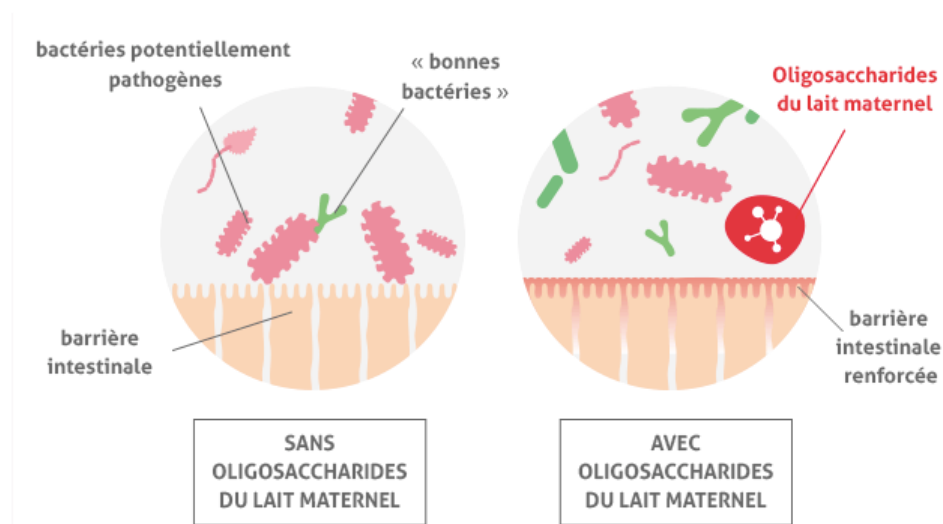


Figure 23 : Rôle des oligosaccharides du lait humain maternel (119)

L'introduction aux aliments solides permet au microbiote d'évoluer d'un environnement simple riche en bifidobactéries à une flore intestinale diversifiée riche en espèces telles que les *Bacteroides* (117). On observe donc une augmentation significative de la diversité et de la complexité de la communauté bactérienne (115). L'allaitement maternel est associé à une réduction du risque de MICI, avec une diminution du risque plus important chez les nourrissons nourris au sein pendant 12 mois (115,120).

- Il existe une corrélation entre l'administration d'antibiotiques, en particulier trois traitements ou plus, pendant la période prénatale, périnatale ou postnatale et la

composition du microbiote du nourrisson (121) : on observe une diminution de la diversité bactérienne dans les premières selles des nouveau-nés avec un amoindrissement du nombre de bifidobactéries et de lactobacilles ainsi qu'une augmentation du nombre de Clostridium (114,117). Plusieurs études montrent que l'exposition aux antibiotiques pendant l'enfance, surtout au cours de la première année de vie, est associée à une susceptibilité accrue aux MICI (115,120).

- L'âge gestationnel à la naissance joue également un rôle dans la colonisation microbienne : les nouveau-nés prématurés présentent une colonisation intestinale retardée pour les microbes anaérobies commensaux tels que Bifidobacterium ou Bacteroides. Les principaux acides gras à chaîne courte sont également retrouvés à des niveaux plus faibles (118).
- L'environnement et la génétique de la femme enceinte peuvent également impacter la composition du microbiote intestinal du nouveau-né.



Figure 24 : Facteurs modulant le microbiote intestinal du nourrisson (117)

3 La grossesse avec une maladie inflammatoire chronique de l'intestin : de la pré-conception à la naissance

3.1 La phase de pré-conception dans les MICI

La MC et la RCH touchent fréquemment les femmes en âge de procréer. L'infécondité volontaire est plus fréquente chez les patientes atteintes de MICI que dans la population générale : le taux est de 18% dans la MC, de 14% dans la RCH contre 6,2% dans la population générale (122,123). Le manque de connaissances sur ces maladies pendant la grossesse peut donc affecter le choix d'avoir un enfant ou non. Cela est dû à certaines craintes des femmes atteintes de MICI : le risque de transmettre la maladie à son enfant, les conséquences de la grossesse sur l'évolution de la maladie mais aussi les conséquences de la maladie et des traitements sur la grossesse avec la peur de potentielles malformations congénitales (124–126). Outre la peur et les craintes, les patientes atteintes de MICI ont souvent une qualité de vie sexuelle inférieure. Cela peut être causé par différents facteurs : les poussées de la maladie, les facteurs psychosociaux ou encore les effets secondaires des médicaments. Une étude australienne a montré que plus de 75% des patientes atteintes de MICI, notamment celles ayant eu des interventions chirurgicales, ont une image corporelle altérée et plus de la moitié ont une diminution de la libido ainsi que de la fréquence de l'activité sexuelle. Le risque de dysfonctionnement sexuel est accru lorsque la maladie est active ou pour les patientes ayant subies une intervention chirurgicale (123,125).

La fertilité des femmes atteintes de MICI est généralement normale : une maladie inactive au moment de la conception et une absence d'antécédents de chirurgie pelvienne sont associées à des issues de grossesse similaires à celles de la population générale. Il est donc primordial de tout mettre en œuvre pour obtenir une rémission de la maladie avant la grossesse (125,127). Le taux d'infertilité dans la population non atteinte de MICI est entre 8 et 12%, ce qui est similaire à celui des personnes dont la maladie est au repos et qui n'ont pas subi de chirurgie pelvienne antérieurement (128). Lorsque les patientes présentent une maladie active, l'inflammation systémique peut créer des conditions défavorables à une conception réussie et les symptômes rendent l'activité sexuelle moins fréquente. Lors d'absence

au traitement médical, jusqu'à 30% des patients peuvent subir une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale. Cette anastomose iléo-anale peut diminuer la fertilité jusqu'à 70%, probablement en raison des adhérences pelviennes. Il faut donc discuter avec la patiente avant d'envisager cette chirurgie et privilégier d'autres alternatives, notamment une anastomose iléo-rectale (124,125,129). S'il n'est pas possible d'éviter cette chirurgie avant la conception, on privilégiera l'approche laparoscopique qui semble réduire le risque d'infertilité. On peut également proposer à la patiente une fécondation in vitro avec conservation des embryons. (124,125).

La fertilité des hommes atteints de MICI est également comparable à la population générale. Cependant, la sulfasalazine entraîne une altération de la maturation des spermatozoïdes avec une réduction de la motilité et du nombre de spermatozoïdes ainsi qu'une augmentation du nombre de formes anormales de spermatozoïdes, dose-dépendante et régressive 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement. Certaines études montrent également que le méthotrexate peut induire une oligospermie.

Les femmes ayant un désir de grossesse se posent aussi la question de la transmission de la maladie à leur enfant : une MICI chez la mère ou chez le père augmente le risque de développer une MICI chez la descendance. Selon les études, si l'un des parents est atteint, le risque est 2 à 13 fois plus important : pour la MC, le risque est de 5,2% tandis que pour la RCH le risque est de 1,6%. Si les deux parents sont atteints, le risque de développer une MICI passe à 33% (130).

Idéalement, toutes les patientes atteintes de MICI en âge de procréer devraient bénéficier de conseils pré-conceptionnels afin de les rassurer sur leurs craintes concernant une grossesse avec leur maladie et sur la possibilité de maintenir une rémission pendant la grossesse. Il faut aborder avec les parents leurs différentes préoccupations, en particulier sur l'infertilité, sur le déroulement de la grossesse, les éventuelles complications materno-fœtales, l'hérédité de ces maladies, les différentes options thérapeutiques avant, pendant et après la grossesse notamment lors de l'allaitement ainsi que les modalités de l'accouchement (122).

S'il y a un désir de grossesse, il faut avant celle-ci (125,127) :

- Effectuer une évaluation clinique et morphologique systématiquement : iléocoloscopie pour la MC et la RCH et également une IRM pour la MC
- Évaluer l'activité de la maladie afin d'optimiser le traitement pour assurer une rémission de la maladie
- Arrêt du tabac si la patiente est fumeuse
- S'assurer que les vaccinations soient à jour
- Dépister les différentes carences : fer, vitamine B9, vitamine B12
- Supplémentation en acide folique systématique

Il faut donc bien comprendre que l'activité de la maladie au moment de la conception est un facteur important du risque de poussée lors de la grossesse, l'objectif étant donc d'obtenir une rémission et une maladie quiescente avant la conception. Le conseil pré-conceptionnel est associé à une amélioration des résultats de la grossesse (124,125). On peut observer chez les patientes atteintes de MICI un risque de dénutrition globale et protéique important, il faut surveiller la prise de poids des patientes enceintes.

Certains traitements nécessitent d'être arrêtés avant la conception :

- Le méthotrexate doit être arrêté par la patiente 3 mois voire 6 mois avant la conception
- Le thalidomide doit être arrêté au moins 1 mois avant la conception

Le CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) ne recommande pas de modifications de traitements par anti-TNF (infliximab, adalimumab) en période de conception. Concernant le védolizumab et l'ustékinumab, moins de données sont disponibles, cependant le CRAT recommande de poursuivre le traitement si celui-ci est vraiment indispensable au contrôle de la maladie. Le tofacitinib (inhibiteur de JAK) n'est pas référencé au CRAT et est peu connu, son utilisation en phase de conception reste à éviter (124).

La décision d'arrêter ou de poursuivre un traitement dépend de l'avis du spécialiste, l'objectif étant la rémission de la maladie avant la conception.

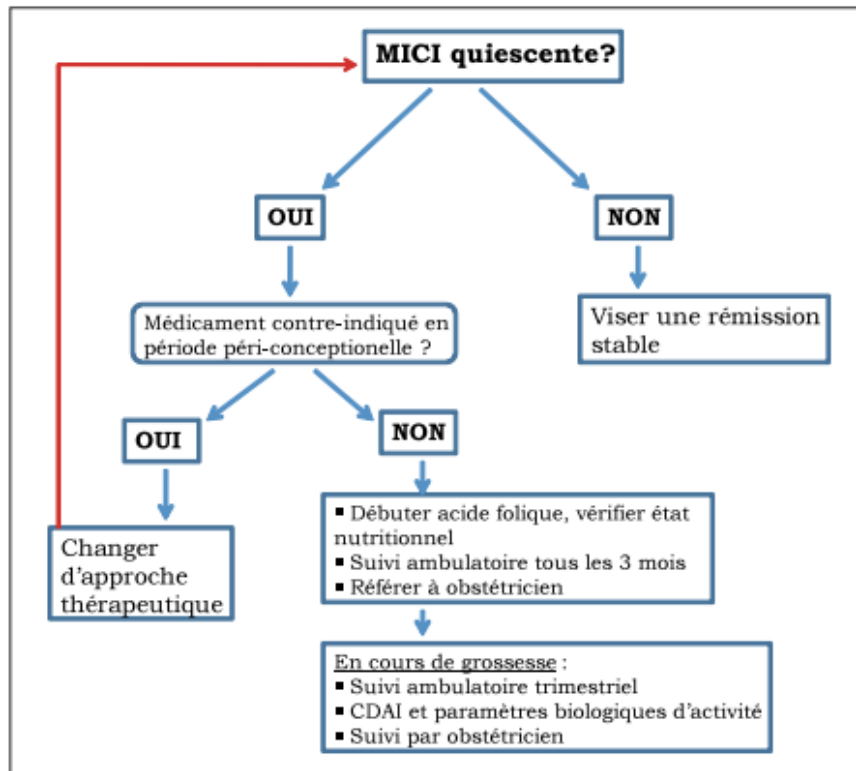


Figure 25 : Algorithme d'information et de conseil pour les patientes ayant un désir de grossesse selon les recommandations ECCO (130)

3.2 Le déroulement de la grossesse dans les MICI

L'activité des MICI lors de la grossesse est étroitement liée à l'état de la maladie avant conception (128). Lorsque la maladie est inactive et en rémission lors de la conception, le risque de réactivation de la maladie et de survenue d'une poussée est d'environ 30%, ce qui est équivalent à celui d'une femme non enceinte (123). Cependant, si la maladie est active, 2/3 des patientes risquent d'avoir une poussée lors de la période gestationnelle (124). Tomber enceinte lorsque la MICI est active prédispose donc plus facilement les femmes à avoir une poussée lors de la grossesse et en période post-partum. Des études montrent que le risque de rechute est plus important pour les patientes atteintes de RCH que pour celles atteintes de MC. Il est recommandé d'obtenir une rémission de la maladie au moins 6 mois avant la conception (123,125). Si la patiente tombe enceinte lors d'une inflammation active, il est urgent d'établir le contrôle de la maladie le plus rapidement possible afin de minimiser l'impact sur la

grossesse (128). La rechute de la maladie au premier trimestre de grossesse ainsi que la tendance à ce que la maladie s'aggrave s'explique souvent par un arrêt du traitement d'entretien (131).

Les MICI peuvent avoir un impact négatif sur la grossesse selon sa gravité, l'extension de la maladie et le traitement reçu. On observe plusieurs effets et risques des MICI sur la grossesse (124,132) :

- Fausses couches spontanées précoces (FCSP) : le taux semble augmenter avec l'activité de la maladie au moment de la conception ; le risque de FCSP et donc de mort fœtale est d'environ 1% dans la population générale et de 2% lorsque la MICI est active
- Malformations congénitales : les données sont contradictoires mais tendent vers une absence d'augmentation du risque de malformations congénitales
- Retard de croissance intra-utérin et faible poids à la naissance : le risque semble augmenter, notamment lorsque la maladie est active ; on peut proposer à la patiente une échographie de croissance intermédiaire vers la 28^{ème} SA et une évaluation clinique et/ou échographique du poids fœtal à terme, même si les bénéfices ne sont actuellement pas prouvés
- Prématurité : le risque semble également augmenter en corrélation avec une maladie active

Le risque thromboembolique est augmenté d'un facteur 4 à 6 lors d'une grossesse « normale » et celui-ci est augmenté notamment lors des poussées de MICI où il faudra instaurer un traitement par héparine de bas poids moléculaire à dose préventive (124).

Afin de garantir une grossesse la plus sereine possible, la patiente doit être entourée d'une équipe multidisciplinaire composée de spécialistes bénéficiant de connaissances sur les MICI. Elle doit être constituée à minima d'un gastro-entérologue, d'un gynécologue-obstétricien et d'un chirurgien expérimenté qui pourront intervenir en cas de poussée de la maladie lors de la grossesse et ainsi améliorer l'issue de cette poussée. Un pédiatre, un psychologue et un diététicien peuvent également compléter cette équipe. Elle doit être impliquée dans la prise en charge de la maladie, disposer d'une relation de confiance avec les futurs parents et surveiller avec rigueur l'activité de la maladie afin de permettre une

intervention et des ajustements rapides du traitement des MICI. Il faut être attentif à la santé mentale et psychologique des femmes enceintes atteintes de MICI, qui peuvent être fragiles notamment dans cette situation particulièrement stressante qu'est la grossesse (125).

Le traitement médicamenteux lors de la conception et de la grossesse est le fruit d'une décision entre le gastro-entérologue, le gynécologue et la patiente. Cependant, les recommandations actuelles s'accordent à dire que si la patiente possède un traitement d'entretien et qu'il n'est pas contre-indiqué avec la grossesse, il est alors préférable qu'il soit maintenu. Les bénéfices pour la mère et le fœtus du maintien de la rémission de la maladie surpassent les risques liés au traitement (130). Il est nécessaire de se tenir informer sur la sécurité d'emploi des médicaments pour le traitement des MICI.

- Les aminosalicylés : Méسالazine, Olsalazine, Sulfasalazine

Les aminosalicylés sont considérés à faible risque pendant la grossesse. La majorité des études ont démontré que ces médicaments ne provoquaient pas de malformations ou d'autres risques lors de la grossesse. Cependant, les données concernant de fortes doses restent limitées. Une seule étude a rapporté un cas de néphrotoxicité mais la dose administrée à la mère était de 4 g/jour, c'est pourquoi il ne faut pas dépasser la dose de 2 à 3 g/jour lors de la grossesse. Si l'on ne peut pas réduire la dose ou avoir recours à une alternative, il faut effectuer une surveillance échographique des reins du fœtus (132,133).

Le traitement par sulfasalazine inhibe l'absorption et le métabolisme de l'acide folique, ce qui peut entraîner un risque de déficience en folates qui peut amener à des anomalies du tube neural. Il faut donc instaurer une supplémentation en folates avant la conception et au début de la grossesse (132).

- Les corticoïdes par voie orale : Prednisone, Prednisolone, Bétaméthasone, Méthylprednisolone et les corticoïdes par voie locale : Budésonide

Les corticoïdes pourront être utilisés au cours de la grossesse lors d'une poussée, cela reste le traitement de première intention. On préférera utiliser la prednisone et la prednisolone, molécules qui traversent peu le placenta et qui sont rapidement

métabolisées, le fœtus ne sera exposé qu'à environ 10% de la dose maternelle. Il faudra surveiller la tension artérielle de la mère ainsi que le risque accru de développer un diabète gestationnel. Leur utilisation est donc considérée à faible risque lorsqu'il s'agit de traiter une poussée lors de la grossesse. On ne dispose pour le budésônide que de peu de données chez la femme enceinte mais son utilisation reste possible (132,133).

- L'azathioprine et le 6-mercaptopurine :

Les études faites chez l'animal, à de fortes doses, démontrent que ces molécules entraînent un risque pour le fœtus, notamment des avortements, des retards de croissance ainsi que des malformations. Cependant, les études faites chez les hommes et femmes ne démontrent pas d'augmentation du risque de malformations pour le fœtus et ne présentent pas de risque d'autres complications lors de la grossesse. Les recommandations du groupe ECCO (*European Crohn's Colitis Organization*) sont de poursuivre le traitement en monothérapie tout au long de la grossesse, si celui-ci est nécessaire pour contrôler la maladie, puisque ces médicaments ne sont pas associés à des effets indésirables néonataux significatifs. On observe tout de même un risque accru d'infection maternofoetale, au cytomégalo virus notamment et de diminution des globules blancs et des plaquettes. Une diminution de la posologie peut être envisagée à la fin de la grossesse. Il faudra également prévenir le pédiatre si le traitement est poursuivi jusqu'à l'accouchement au vu du risque d'atteinte de l'immunité (124,125,134).

- Le méthotrexate

Le méthotrexate est formellement contre-indiqué lors de la grossesse. Cette molécule est responsable et augmente le risque d'avortement spontané, de retard de croissance intra-utérin et de malformations congénitales. Toute grossesse qui survient dans un couple où l'un des partenaires est traité par méthotrexate doit amener la femme à consulter son médecin et envisager une intervention thérapeutique de grossesse (125,133).

- Les anticorps anti-TNF : Infliximab, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab

Dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces traitements, il est recommandé de ne pas les utiliser lors de la grossesse. Cependant, leur utilisation chez la femme enceinte s'est étendue. L'utilisation de l'infliximab et de l'adalimumab lors du premier trimestre de grossesse ne pose pas de problème sachant que le passage transplacentaire des anticorps ne commence faiblement qu'à la fin du premier trimestre. Le passage transplacentaire augmente fortement lors du troisième trimestre. Le spécialiste peut proposer d'interrompre le traitement après le premier trimestre si l'état de santé de la patiente le permet. Cependant, pour les femmes avec une maladie active ou celles dont la maladie est difficile à contrôler, la poursuite du traitement tout au long de la grossesse est recommandée afin de stabiliser la maladie. Il faut programmer la dernière dose d'anti-TNF par rapport à la date présumée d'accouchement. Pour les patientes ayant une MICI quiescente et stabilisée, on peut lui proposer d'administrer la dernière dose à la fin du deuxième trimestre, vers la 24 à 26^{ème} semaine d'aménorrhée afin de réduire l'exposition fœtale du médicament. Si le traitement est administré au troisième trimestre, il va donc franchir la barrière placentaire et sera détectable dans le sang du nouveau-né après la naissance et cela jusqu'à six mois de vie. On observe donc un risque d'immunosuppression avec une augmentation du risque d'infection. Il est recommandé d'éviter l'administration de vaccins vivants (rougeole, oreillons, rubéole, tuberculose, rotavirus) pendant les six voire les douze premiers mois de vie. Concernant le golimumab et le certolizumab, il n'existe que peu de données actuellement. En pratique, les recommandations sont les mêmes que pour les deux autres anti-TNF (78–80,88,133).

- Les autres biothérapies : védolizumab, ustékinumab

Il existe très peu de données chez la femme enceinte concernant ces deux molécules, cependant aucun risque accru d'issue indésirable de la grossesse n'a été identifié. Leur utilisation reste possible. La décision de maintenir ce traitement ou non repose sur une décision individualisée du spécialiste et de la patiente (124,125).

- Les antibiotiques : métronidazole, ciprofloxacine

Ces deux antibiotiques sont les plus utilisés chez les patients atteints de MICI, notamment lors de pochites ou de lésions périanales. La ciprofloxacine entraîne un risque d'atteinte articulaire chez l'animal mais qui n'est pas démontré chez l'homme. On pourra administrer ces antibiotiques pour un traitement de courte durée chez la femme enceinte, cependant un traitement au long cours n'est pas recommandé. On évitera tout de même, si cela est possible, l'administration de la ciprofloxacine lors du premier trimestre de grossesse (124,125,133).

- La ciclosporine

Ce traitement peut être utilisé pendant la grossesse, sous surveillance stricte et après évaluation des bénéfices et des risques. Cette molécule est utilisée lors de poussées sévères corticorésistantes dans la RCH et permet d'éviter la chirurgie dans 70 à 80% des cas. Lors de la grossesse, cela représente une bonne alternative à la chirurgie qui elle peut augmenter le risque de mortalité foétale (87,125,133).

- Inhibiteurs sélectifs de la famille Janus Kinases : Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de ces médicaments chez la femme enceinte. Par mesure de précaution, leur utilisation est contre-indiquée pendant la grossesse. Pour le tofacitinib et l'upadacitinib, il est nécessaire que la femme ait une contraception efficace lors du traitement et pendant au moins 4 semaines après la dernière prise. Pour le filgotinib, il est nécessaire que la femme ait une contraception efficace lors du traitement et pendant au moins 1 semaine après la dernière prise (83,90,125,135).

- Le thalidomide

Ce médicament est un puissant tératogène, il provoque des anomalies congénitales majeures et potentiellement létales. Il est formellement contre-indiqué pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer (125).

Selon les recommandations ECCO, la calprotectine fécale peut surveiller de manière assez fiable l'activité de la maladie lors de la grossesse. Certains paramètres sanguins, notamment l'hémoglobine et la protéine C réactive (CRP) peuvent être affectés par la grossesse et donc être peu fiables bien qu'utiles (125).

Pendant la grossesse, il est possible de réaliser une endoscopie si cela est nécessaire, notamment dans un but diagnostique ou thérapeutique afin de guider la prise de décision clinique. L'endoscopie par capsule est en revanche contre-indiquée. Certaines endoscopies peuvent nécessiter une sédation, on réalisera donc ces examens sous monitoring de la pression artérielle et de la saturation à partir du deuxième trimestre, ainsi qu'en décubitus latéral gauche afin de réduire le risque de compression de la veine cave inférieure et une éventuelle hypotension artérielle.

L'échographie et l'IRM sans utilisation de gadolinium seront utilisées préférentiellement à la place du scanner (124,125).

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

Figure 26 : Examens chez la femme enceinte (127)

Les indications de chirurgie chez la femme enceinte sont les mêmes que chez les patientes non enceintes. L'intervention chirurgicale aura lieu en fonction de la gravité de la MICI et de l'état de santé général de la mère. Si l'intervention chirurgicale est clairement indiquée avec une atteinte sévère, elle devra être réalisée sachant que le risque maternel et foetal d'une poussée de maladie non traitée est plus important que le risque foetal généré par les interventions chirurgicales (124,125).

Une femme stomisée peut avoir peur d'une éventuelle grossesse mais il faut savoir qu'une stomie n'empêche absolument pas une grossesse et généralement cela se déroule sans complications. Il faut en revanche attendre au moins 4 à 6 mois après la chirurgie pour envisager celle-ci. Des changements sont à prévoir au niveau de la stomie puisque le ventre s'arrondit, elle va donc changer de forme et de dimension nécessitant une adaptation du matériel. Une infirmière stomathérapeute pourrait être d'une grande aide pour la femme enceinte stomisée.

Si la femme enceinte a une iléostomie, il faudra être vigilant aux nausées et vomissements qui peuvent entraîner des déséquilibres et donc une déshydratation. Pour celles ayant une colostomie, elles seront sujettes à la constipation de fin de grossesse qui pourrait devenir problématique.

3.3 Accouchement, post-partum et allaitement

Les femmes avec une maladie active pendant la grossesse ont un risque plus important d'accouchement prématuré ainsi que de faible poids à la naissance (122,125). La période post-partum est une période sensible pour la femme atteinte de MICI puisque les changements hormonaux dus à l'accouchement ainsi qu'à l'allaitement mais aussi parfois une moins bonne observance des traitements peuvent favoriser le rebond inflammatoire et entraîner une poussée de la maladie (126,133). Généralement, pour les patientes ayant continué leur traitement d'entretien, le risque de poussée n'est pas augmenté en post-partum. Selon *l'European Crohn's and Colitis Organization*, le risque de rechute en post-partum est plus important dans la rectocolite hémorragique. Après l'accouchement, certaines recommandations sont faites, notamment : reprendre rapidement le traitement si celui-ci a été interrompu lors de la grossesse et vérifier sa compatibilité avec l'allaitement si la patiente souhaite allaiter,

surveiller la santé mentale de la patiente et reporter les vaccins vivants pendant 6 à 12 mois chez les bébés exposés à des produits biologiques lors de la grossesse (125).

L'accouchement par césarienne est plus fréquent chez les patientes atteintes de MICI que dans la population générale (124). Le consensus européen ECCO recommande une césarienne lors la présence de lésions péri-anales actives ou lorsque la patiente a été opérée d'une anastomose iléo-anales avec réservoir iléal puisqu'un problème de lésion du sphincter anal et donc d'incontinence peut apparaître suite à un accouchement par voie vaginale. Le mode d'accouchement doit être discuté au cas par cas avec l'obstétricien et le gastro-entérologue, dès le début de la grossesse. Cette discussion doit porter sur les avantages et les risques pour l'enfant et pour la mère d'un accouchement par voie basse ou d'une césarienne. Même si les femmes atteintes de MICI ont un risque de césarienne augmenté par rapport à la population générale, la plupart des femmes peuvent avoir un accouchement par voie basse (124,125).

Il est important, si la patiente souhaite allaiter, qu'elle sache si son traitement est compatible avec l'allaitement.

Médicaments	Recommandations pour l'allaitement
Les aminosalicylés	Ils sont compatibles avec l'allaitement ; il faudra réévaluer le traitement en cas de diarrhées chez l'enfant
Les corticoïdes par voie orale	Ils sont compatibles avec l'allaitement ; si la dose est supérieure à 50 mg/jour, il est préférable d'espacer de 4h la tétée de la prise du traitement
Les corticoïdes par voie locale	L'allaitement est possible, quel que soit la dose mais par mesure de précaution il est préférable de l'éviter si le traitement est prolongé
L'azathioprine et le 6-mercaptopurine	L'allaitement est possible : la quantité de médicament retrouvée dans le lait maternel est très faible
Le méthotrexate	Ce traitement est contre-indiqué lors de l'allaitement puisqu'il est susceptible d'entraîner un risque infectieux et un risque de toxicité hématologique et hépatique.

	L'allaitement sera possible 24h après l'arrêt du traitement ou après la dernière administration de méthotrexate
Les anticorps anti-TNF	Concernant l'infliximab, l'adalimumab et le certolizumab, l'allaitement est possible puisque leur concentration dans le lait maternel est très faible, voire indétectable Concernant le golimumab, il n'existe que très peu de données, son utilisation semble cependant envisageable
Védolizumab, Ustékinumab	Le peu de données mises en évidence par le CRAT démontrent que leur passage dans le lait est très faible et leur concentration quasiment indétectable dans le lait maternel ; leur utilisation semble envisageable
Métronidazole, Ciprofloxacine	Lorsque le métronidazole est pris par voie intraveineuse ou par voie orale, une quantité importante passe dans le lait maternel : son utilisation sera possible seulement si le traitement est de courte durée (inférieure à 14 jours) Concernant la ciprofloxacine, son utilisation reste envisageable au vu de son faible passage dans le lait maternel
Ciclosporine	Les avis sont divergents, la plupart déconseille l'utilisation de la ciclosporine lors de l'allaitement tandis que le CRAT juge son utilisation possible
Tofacitinib, Filgotinib, Upadacitinib	Il n'existe aucune donnée concernant leur excrétion dans le lait maternel, par conséquent par mesure de précaution ils sont contre-indiqués lors de l'allaitement
Thalidomide	On ne sait pas si le thalidomide passe dans le lait maternel, il est donc contre-indiqué

Tableau 4 : Compatibilité entre les traitements de la femme atteinte de MICI et l'allaitement (91,124,136)

Beaucoup de traitement indiqué dans les MICI restent compatibles avec l'allaitement, il est donc important d'encourager l'allaitement maternel qui sera bénéfique pour le nourrisson.

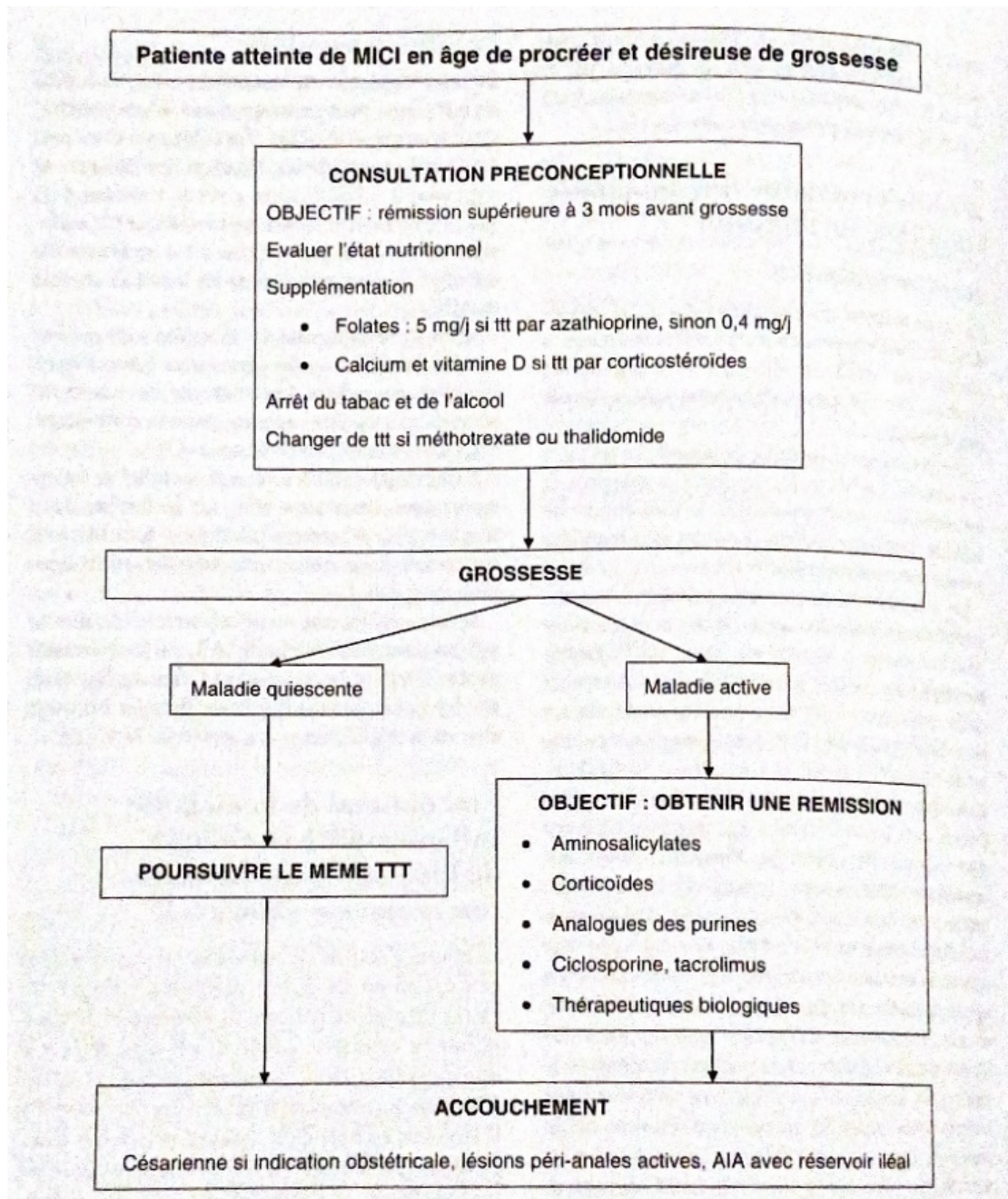


Figure 27 : Synthèse du parcours pour une femme atteinte de MICI souhaitant une grossesse (124)

CONCLUSION

Les MICI sont des pathologies complexes qui peuvent affecter le quotidien des patients. Elles peuvent être invalidantes et touchent généralement des sujets jeunes. On ne peut pas aujourd'hui en guérir puisqu'il n'existe pas de traitement curatif. L'étiologie de ces maladies reste encore floue et il est donc difficile de déterminer avec exactitude leur origine.

Ces pathologies peuvent affecter le désir de grossesse chez les patientes atteintes. Elles ont de nombreuses inquiétudes sur de nombreux points notamment au niveau de la fertilité, de l'hérédité, d'une mauvaise issue de la grossesse ou par rapport aux différents traitements qu'elles prennent. Une grossesse avec ce type de pathologie reste tout à fait possible et se déroule bien dans la plupart des cas. Cependant, cela n'est pas anodin et doit se préparer au mieux grâce à une consultation pré-conceptionnelle et avec l'aide des différents professionnels de santé. Il est préférable et fortement recommandé que la maladie soit contrôlée et en rémission lors de la conception afin de limiter le risque de poussée pendant la grossesse. Beaucoup de traitements utilisés dans les MICI restent compatibles avec la grossesse et l'allaitement.

Le microbiote intestinal joue un rôle central dans les MICI. Une dysbiose est présente chez ces patients, mais il est difficile de savoir si celle-ci est une cause ou une conséquence de la maladie. Les études sur le microbiote des femmes enceintes atteintes de MICI sont peu nombreuses, mais celui-ci semble se normaliser à celui de la femme enceinte non atteinte. Un certain nombre de facteurs affectent l'établissement du microbiote du nouveau-né. Il faut être particulièrement vigilant à ces facteurs puisque le microbiote contribue à l'élaboration du système immunitaire du nouveau-né et donc à sa bonne santé.

Références bibliographiques :

1. Inserm [Internet]. [cité 9 avr 2023]. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-mici/>
2. Louis É, Marteau P. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Rueil-Malmaison: Doin; 2009. (Progrès en hépato-gastroentérologie).
3. Huber S, éditeur. New Insights into Inflammatory Bowel Disease [Internet]. InTech; 2016 [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.intechopen.com/books/new-insights-into-inflammatory-bowel-disease>
4. contact P du contact N du. CREGG. 2019 [cité 28 mai 2023]. MICI – Historique des MICI. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/historique-des-mici/>
5. 01-Lessentiel-Maladie-de-Crohn.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/01-Lessentiel-Maladie-de-Crohn.pdf>
6. Rectocolite hémorragique | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 6 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/rectocolite-hemorragique-0>
7. 02-Lessentiel-Rectocolite.pdf [Internet]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/02-Lessentiel-Rectocolite.pdf>
8. Inflammatory Bowel Disease (IBD) [Internet]. 2022 [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/inflammatory-bowel-disease>
9. **Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. The Lancet. nov 2012;380(9853):1590-605.**
10. **Ordás I, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. The Lancet. nov 2012;380(9853):1606-19.**
11. **Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 15 juin 2011;474(7351):307-17.**
12. Riegler G, de Leone A. IBD: Epidemiology and Risk Factors. In: Delaini GG, éditeur. Inflammatory Bowel Disease and Familial Adenomatous Polyposis: Clinical Management and Patients' Quality of Life [Internet]. Milano: Springer Milan; 2006 [cité 20 mai 2023]. p. 15-22. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/88-470-0434-9_2
13. Qu'est-ce qu'une MICI (Maladie inflammatoire chronique de l'intestin) ? [Internet]. AFA. [cité 21 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/comprendre-la-maladie/mici-maladie-inflammatoire-chronique-intestin/>
14. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. The Lancet. mai 2007;369(9573):1627-40.
15. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). Dig Liver Dis. févr 2013;45(2):89-94.
16. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. The Lancet. 23 déc 2017;390(10114):2769-78.
17. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal: un organe à part entière. Montrouge: John Libbey Eurotext; 2017.
18. Quelle est la fréquence de la maladie de Crohn (MICI) ? [Internet]. AFA. [cité

- 25 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/comprendre-la-maladie/maladie-de-crohn/frequence-maladie-crohn/>
19. Comprendre la maladie de Crohn [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/definition-facteurs-favorisants>
 20. Rectocolite hémorragique : définition et facteurs favorisants [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/definition-facteurs-favorisants>
 21. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*. 1 mars 2007;117(3):514-21.
 22. Guan Q. A Comprehensive Review and Update on the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease. *J Immunol Res*. 1 déc 2019;2019:1-16.
 23. Matricon J. Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*. 1 avr 2010;26(4):405-10.
 24. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. [cité 29 janv 2023]. Maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI). Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/pro/maladies-inflammatoires-chroniques-intestinales-mici>
 25. Kökten T, Hansmann F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel*. 2016;2(2):119-29.
 26. Kikut J, Konecka N, Ziętek M, Szczuko M. Inflammatory Bowel Disease Etiology: Current Knowledge. *Pteridines*. 31 déc 2018;29(1):206-14.
 27. Lee SH, Kwon J eun, Cho ML. Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Intest Res*. janv 2018;16(1):26-42.
 28. Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Front Immunol*. 2 nov 2015;6:551.
 29. Altwegg R, Michon AL. La dysbiose intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Rev Francoph Lab*. déc 2020;2020(527):47-54.
 30. Zhang YZ. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(1):91.
 31. Jarmakiewicz-Czaja S, Zielińska M, Sokal A, Filip R. Genetic and Epigenetic Etiology of Inflammatory Bowel Disease: An Update. *Genes*. 16 déc 2022;13(12):2388.
 32. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2014;27(4):294-303.
 33. Halme L, Paavola-Sakki P, Turunen U, Lappalainen M, Färkkilä M, Kontula K. Family and twin studies in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 21 juin 2006;12(23):3668-72.
 34. Inserm [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Microbiote intestinal (flore intestinale) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
 35. Michaud É, Gayet R, Paul S, Roblin X. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) : qui dit MICI dit dysbiose.
 36. Lee M, Chang EB. Inflammatory Bowel Diseases and the Microbiome: Searching the Crime Scene for Clues. *Gastroenterology*. janv 2021;160(2):524-37.
 37. Glassner KL, Abraham BP, Quigley EMM. The microbiome and inflammatory bowel disease. *J Allergy Clin Immunol*. janv 2020;145(1):16-27.

38. Biocodex MICI.
39. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. juin 2017;66(6):1039-48.
40. Nagao-Kitamoto H, Shreiner AB, Gilliland MG, Kitamoto S, Ishii C, Hirayama A, et al. Functional Characterization of Inflammatory Bowel Disease-Associated Gut Dysbiosis in Gnotobiotic Mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. juill 2016;2(4):468-81.
41. Gancarcikova S, Lauko S, Hrcckova G, Andrejcakova Z, Hajduckova V, Madar M, et al. Innovative Animal Model of DSS-Induced Ulcerative Colitis in Pseudo Germ-Free Mice. *Cells*. 1 déc 2020;9(12):2571.
42. Peloquin JM, Nguyen DD. The microbiota and inflammatory bowel disease: insights from animal models. *Anaerobe*. déc 2013;24:102-6.
43. Vedamurthy A, Ananthakrishnan AN. Influence of Environmental Factors in the Development and Outcomes of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. févr 2019;15(2):72-82.
44. Molodecky NA, Kaplan GG. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol*. mai 2010;6(5):339-46.
45. Shouval DS, Rufo PA. The Role of Environmental Factors in the Pathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases: A Review. *JAMA Pediatr*. 1 oct 2017;171(10):999-1005.
46. Frolkis A, Dieleman LA, Barkema HW, Panaccione R, Ghosh S, Fedorak RN, et al. Environment and the inflammatory bowel diseases. *Can J Gastroenterol*. mars 2013;27(3):e18-24.
47. Danese S, Sans M, Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: the role of environmental factors. *Autoimmun Rev*. 1 juill 2004;3(5):394-400.
48. Quels sont les symptômes de la maladie de Crohn (MICI) ? [Internet]. AFA. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/maladie-de-crohn/symptomes-maladie-crohn/>
49. Symptômes, diagnostic et évolution de la maladie de Crohn [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-crohn/symptomes-diagnostic-evolution>
50. Quels sont les symptômes de la rectocolite (RCH) ? [Internet]. AFA. [cité 18 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/comprendre-la-maladie/rectocolite-hemorragique-rch/symptomes-rch/>
51. Rectocolite hémorragique : symptômes, diagnostic et évolution [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/rectocolite-hemorragique/symptomes-diagnostic-evolution>
52. Marteau P, Louis É. 50 questions sur les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, MICI. Montrouge: Doin; 2018.
53. Les manifestations articulaires dans les maladies de l'intestin (MICI) [Internet]. AFA. [cité 30 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/comprendre-maladie-inflammatoire-intestin/comprendre-la-maladie/les-symptomes-extra-digestifs/manifestations-articulaires-mici/>
54. Gay G, Granel F, Regent D. Manifestations extra-intestinales des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Acta Endosc*. 1 juin 1999;29:263-81.
55. Ungureanu L, Cosgarea R, Alexandru Badea M, Florentina Vasilovici A, Cosgarea I, Corina Şenilă S. Cutaneous manifestations in inflammatory bowel disease (Review). *Exp Ther Med*. juill 2020;20(1):31-7.
56. Seneschal J. Manifestations dermatologiques au cours des maladies

inflammatoires chroniques de l'intestin.

57. Manuels MSD pour le grand public [Internet]. [cité 18 sept 2023]. Érythème noueux - Troubles cutanés. Disponible sur:

<https://www.msmanuals.com/fr/accueil/troubles-cutan%C3%A9s/hypersensibilit%C3%A9-et-troubles-cutan%C3%A9s-inflammatoires/%C3%A9ryth%C3%A8me-noueux>

58. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 18 sept 2023].

Pyoderma gangrenosum - Troubles dermatologiques. Disponible sur:

<https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-dermatologiques/hypersensibilit%C3%A9-et-troubles-cutan%C3%A9s-r%C3%A9actifs/pyoderma-gangrenosum>

59. Les manifestations oculaires dans les maladies de l'intestin (MICI) [Internet].

AFA. [cité 30 juin 2023]. Disponible sur: [https://www.afa.asso.fr/maladie-](https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/les-symptomes-extra-digestifs/manifestations-oculaires-mici/)

[inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/les-symptomes-extra-digestifs/manifestations-oculaires-mici/](https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/comprendre-la-maladie/les-symptomes-extra-digestifs/manifestations-oculaires-mici/)

60. Chazouillères O. Les manifestations hépatobiliaires au cours des MICI. In:

Greff M, éditeur. Post'U FMC-HGE [Internet]. Paris: Springer Paris; 2009 [cité 30 juin

2023]. p. 1-12. Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/978-2-287-99247-6_1

61. VIDAL [Internet]. [cité 1 juill 2023]. Les complications de la maladie de Crohn.

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie-crohn/complications.html>

62. VIDAL [Internet]. [cité 1 juill 2023]. Les complications de la rectocolite

hémorragique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/complications.html>

63. Pariente B. Prise en charge d'une colite aiguë grave.

64. Viennot S. Diagnostic initial, suivi des MICI et détection des complications (Reco ECCO-ESGAR 2019).

65. Anamorphik S. CREGG. 2019 [cité 4 juill 2023]. MICI – Les signes de la maladie. Disponible sur: <https://www.cregg.org/espace-patients/my-mici-book/les-signes-de-la-maladie/>

66. Klotz C, Barret M, Dhooge M, Oudjit A, Chaussade S, Coriat R, et al.

Rectocolite hémorragique : conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique.

Presse Médicale. févr 2015;44(2):144-9.

67. Vuitton L, Marteau P, Sandborn WJ, Levesque BG, Feagan B, Vermeire S, et

al. IOIBD technical review on endoscopic indices for Crohn's disease clinical trials.

Gut. sept 2016;65(9):1447-55.

68. Attar A. Lésions élémentaires et scores endoscopiques dans les MICI.

69. Édition professionnelle du Manuel MSD [Internet]. [cité 4 juill 2023]. Table:

Diagnostic différentiel de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-

[hémorragique. Disponible sur: https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/diagnostic-diff%C3%A9rentiel-de-la-maladie-de-crohn-et-de-la-rectocolite-ulc%C3%A9ro-h%C3%A9morragique](https://www.msmanuals.com/fr/professional/multimedia/table/diagnostic-diff%C3%A9rentiel-de-la-maladie-de-crohn-et-de-la-rectocolite-ulc%C3%A9ro-h%C3%A9morragique)

70. Dalibon P. Comment prendre en charge une maladie inflammatoire chronique de l'intestin ? Actual Pharm. avr 2015;54(545):25-7.

71. Traitements médicamenteux dans les MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. [cité 19

juill 2023]. Disponible sur: [https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-](https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/)

[de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/](https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/)

72. VIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Les traitements de la maladie de Crohn.

Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/maladie->

crohn/medicaments.html

73. Les corticoïdes pour le traitement des MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-linstestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/corticoides-mici/>
74. DERIVES-AMINOSALICYLES.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/DERIVES-AMINOSALICYLES.pdf>
75. AZATHIOPRINE-6MERCAPTOPYRINE.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/AZATHIOPRINE-6MERCAPTOPYRINE.pdf>
76. METHOTREXATE.pdf [Internet]. [cité 25 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/METHOTREXATE.pdf>
77. Les biothérapies dans le cadre des MICI : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 18 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-linstestin/se-soigner/traitements-medicamenteux-mici/biotherapies-mici/>
78. Infliximab : REMICADE®, INFLECTRA®, REMSIMA®, FLIXABI® [Internet]. GETAID. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/linfliximab-remicade-inflectra-remsima-flixabi>
79. Adalimumab : HUMIRA® AMGEVITA®, IMRALDI®, IDACIO®, HYRIMOZ®, HULIO®, YUFLYMA®, AMSPARITY® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/ladalimumab-humira>
80. Certolizumab Pegol : CIMZIA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/certolizumab-pegol-cimzia>
81. Vedolizumab : ENTYVIO® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-vedolizumab-entyvio>
82. Ustekinumab : STELARA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lustekinumab-stelara>
83. Upadacitinib – RINVOQ® [Internet]. GETAID. [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/upadacitinib-rinvoq>
84. 9664909.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/9664909.pdf>
85. Dérivés aminosalicylés : ROWASA®, FIVASA®, PENTASA®, DIPENTUM®, SALAZOPYRINE®, QUADRASA® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-derives-aminosalicyles-rowasa-fivasa-pentasa-dipentum-salazopyrine-quadrasa>
86. Corticoïdes : CORTANCYL®, SOLUPRED®, SOLUMEDROL®, CELESTENE®, BETNESOL®, COLOFOAM® [Internet]. GETAID. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/les-corticoides-cortancyl-solupred-solumedrol-celestene-betnesol-colofoam>
87. Ciclosporine : NEORAL®, SANDIMMUN® [Internet]. GETAID. [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/la-ciclosporine-neoral-sandimmun>
88. Golimumab : SIMPONI® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-golimumab-simoni>
89. Tofacitinib : XELJANZ® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 1 août 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-tofacitinib-xeljanz>
90. Filgotinib : JYSELECA® [Internet]. GETAID. [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/filgotinib-jyseleca>
91. Fiches médicament [Internet]. GETAID. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur:

<https://www.getaid.org/fiches-medicament>

92. VIDAL [Internet]. [cité 18 avr 2023]. Les traitements de la rectocolite hémorragique. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/rectocolite-hemorragique/medicaments.html>
93. La chirurgie dans la rectocolite hémorragique (RCH) : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/chirurgie-stomie/chirurgie-rch/>
94. La chirurgie dans la maladie de Crohn : Afa Crohn RCH [Internet]. AFA. [cité 20 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/chirurgie-stomie/chirurgie-maladie-crohn/>
95. LES-LOCALISATIONS-ANO-PERINEALES.pdf [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/LES-LOCALISATIONS-ANO-PERINEALES.pdf>
96. RESECTION-ILEO-CAECALE.pdf [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/RESECTION-ILEO-CAECALE.pdf>
97. COLECTOMIE-SUBTOTALE.pdf [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/COLECTOMIE-SUBTOTALE.pdf>
98. COLECTOMIE-TOTALE-ET-ANASTOMOSE-ILEO-RECTALE.pdf [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/COLECTOMIE-TOTALE-ET-ANASTOMOSE-ILEO-RECTALE.pdf>
99. COLOPROCTECTOMIE-TOTALE-ET-ANASTOMOSE-ILEO-ANALE.pdf [Internet]. [cité 6 août 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/wp-content/uploads/2020/03/COLOPROCTECTOMIE-TOTALE-ET-ANASTOMOSE-ILEO-ANALE.pdf>
100. Qu'est-ce qu'une stomie ? Quel est son rôle dans les MICI ? [Internet]. AFA. [cité 25 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/maladie-inflammatoire-chronique-de-lintestin/se-soigner/chirurgie-stomie/stomie/>
101. 131_138_Marteau.pdf [Internet]. [cité 21 janv 2023]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/2018/03/131_138_Marteau.pdf
102. Le microbiote [Internet]. [cité 19 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-microbiote>
103. Bourlioux P. Actualité du microbiote intestinal. *Ann Pharm Fr.* janv 2014;72(1):15-21.
104. Lecerf JM. Le rôle du microbiote en santé humaine. *Actual Pharm.* juin 2021;60(607):S8-11.
105. Bertholom C. Le microbiote intestinal : implication en pathologie. *Option/Bio.* sept 2017;28(567-568):16-7.
106. Mareschal J, Schrenzel J, Lazarevic V, Genton L. Microbiote et dénutrition : état des lieux. *Rev Médicale Suisse.* 2018;14(610):1194-9.
107. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *Rev Médecine Interne.* juin 2016;37(6):418-23.
108. Nuriel-Ohayon M, Neuman H, Koren O. Microbial Changes during Pregnancy, Birth, and Infancy. *Front Microbiol.* 2016;7:1031.
109. Zhang D, Huang Y, Ye D. Intestinal dysbiosis: An emerging cause of pregnancy complications? *Med Hypotheses.* mars 2015;84(3):223-6.
110. Taddei CR, Cortez RV, Mattar R, Torloni MR, Daher S. Microbiome in normal and pathological pregnancies: A literature overview. *Am J Reprod Immunol.* août

2018;80(2):e12993.

111. Di Simone N, Santamaria Ortiz A, Specchia M, Tersigni C, Villa P, Gasbarrini A, et al. Recent Insights on the Maternal Microbiota: Impact on Pregnancy Outcomes. *Front Immunol.* 23 oct 2020;11:528202.
112. van der Giessen J, Binyamin D, Belogolovski A, Frishman S, Tenenbaum-Gavish K, Hadar E, et al. Modulation of cytokine patterns and microbiome during pregnancy in IBD. *Gut.* mars 2020;69(3):473-86.
113. Torres J, Hu J, Seki A, Eisele C, Nair N, Huang R, et al. Infants born to mothers with IBD present with altered gut microbiome that transfers abnormalities of the adaptive immune system to germ-free mice. *Gut.* janv 2020;69(1):42-51.
114. Mueller NT, Bakacs E, Combellick J, Grigoryan Z, Dominguez-Bello MG. The infant microbiome development: mom matters. *Trends Mol Med.* févr 2015;21(2):109-17.
115. Guo F, Cai D, Li Y, Gu H, Qu H, Zong Q, et al. How Early-Life Gut Microbiota Alteration Sets Trajectories for Health and Inflammatory Bowel Disease? *Front Nutr.* 6 août 2021;8:690073.
116. Pantazi AC, Balasa AL, Mihai CM, Chisnoiu T, Lupu VV, Kassim MAK, et al. Development of Gut Microbiota in the First 1000 Days after Birth and Potential Interventions. *Nutrients.* 20 août 2023;15(16):3647.
117. Moore RE, Townsend SD. Temporal development of the infant gut microbiome. *Open Biol.* sept 2019;9(9):190128.
118. The First Microbial Colonizers of the Human Gut: Composition, Activities, and Health Implications of the Infant Gut Microbiota [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://journals.asm.org/doi/epdf/10.1128/membr.00036-17>
119. Les oligosaccharides dans le lait maternel | Guigoz [Internet]. [cité 17 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.guigoz.fr/oligosaccharides-lait-maternel-caracteristiques>
120. Wong E, Lui K, Day AS, Leach ST. Manipulating the neonatal gut microbiome: current understanding and future perspectives. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* juill 2022;107(4):346-50.
121. Sabino J, Tarassishin L, Eisele C, Hawkins K, Barré A, Nair N, et al. Influence of Early Life Factors, including breast milk Composition, on the Microbiome of Infants Born to Mothers with and without Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis.* 24 nov 2023;17(11):1723-32.
122. Laube R, Paramsothy S, Leong RW. Review of pregnancy in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Ther Adv Gastroenterol.* 18 mai 2021;14:17562848211016242.
123. Grigorescu RR, Husar-Sburlan IA, Rosulescu G, Bobirca A, Cerban R, Bobirca F, et al. Pregnancy in Patients with Inflammatory Bowel Diseases—A Literature Review. *Life.* 9 févr 2023;13(2):475.
124. Pathologies maternelles et grossesse. 2e éd. Elsevier Masson; 2022.
125. Torres J, Chaparro M, Julsgaard M, Katsanos K, Zelinkova Z, Agrawal M, et al. European Crohn's and Colitis Guidelines on Sexuality, Fertility, Pregnancy, and Lactation. *J Crohns Colitis.* 27 janv 2023;17(1):1-27.
126. Ronchetti C, Cirillo F, Di Segni N, Cristodoro M, Busnelli A, Levi-Setti PE. Inflammatory Bowel Disease and Reproductive Health: From Fertility to Pregnancy—A Narrative Review. *Nutrients.* 12 avr 2022;14(8):1591.
127. Vuitton L, Gay C, Crochet E, Koch S. Grossesse et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.
128. Hossein-Javaheri N, Youssef M, Jeyakumar Y, Huang V, Tandon P. The Management of Inflammatory Bowel Disease during Reproductive Years: An

Updated Narrative Review. *Reprod Med.* 3 août 2023;4(3):180-97.

129. Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et fertilité [Internet]. AFA. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec/bien-vivre-a-tous-les-ages-de-la-vie/projet-denfant/mici-et-fertilite/>

130. EP2_40_Seirafi.pdf [Internet]. [cité 10 mars 2023]. Disponible sur: https://www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/file/pdf-2012/EP2_40_Seirafi.pdf

131. 08-carbonnel_franck_dadoun-gerometta_rafaele_barre_amelie_et_laurent_valerie-texte (3).pdf.

132. Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique et grossesse [Internet]. AFA. [cité 12 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.afa.asso.fr/vivre-avec-une-mici/s-informer-a-tous-les-ages-de-la-vie/projet-denfant/mici-et-grossesse/>

133. Nachury M. Grossesse et gestion des traitements au cours des MICI.

134. AZATHIOPRINE (IMUREL®) 6-MERCAPTOPYRIMIDINE (PURINETHOL®) [Internet]. GETAID. 2019 [cité 28 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/lazathioprine-imurel-la-6-mercaptopurine-purinethol>

135. Tofacitinib : XELJANZ® [Internet]. GETAID. 2019 [cité 24 oct 2023]. Disponible sur: <https://www.getaid.org/fiches-medicament/le-tofacitinib-xeljanz>

136. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte [Internet]. [cité 12 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.le-crat.fr/sommaireFR.php>

4 Liste des figures

FIGURE 1 : DIFFERENCES D'ATTEINTES DU SYSTEME DIGESTIF ENTRE LA MC (A DROITE) ET LA RCH (A GAUCHE) (8)	16
FIGURE 2 : CLASSIFICATION DE MONTREAL DANS LA MALADIE DE CROHN (9)	16
FIGURE 3 : EXTENSION DE LA MALADIE SELON LA CLASSIFICATION DE MONTREAL ; DE GAUCHE A DROITE : PROCTITE, ATTEINTE DU COLON GAUCHE, PANCOLITE (10).....	17
FIGURE 4 : PREVALENCE DANS LE MONDE DES MICI (SOURCE ONU VIA L'AFA) (18)	18
FIGURE 5 : MECANISMES DE DEFENSE DE LA BARRIERE EPITHELIALE INTESTINALE (23).....	19
FIGURE 6 : ÉTIOLOGIES DES MICI (25)	21
FIGURE 7 : MODIFICATION DE LA DIVERSITE DU MICROBIOTE INTESTINAL BACTERIEN (39)...	24
FIGURE 8 : ERYTHEME NOUVEUX (57).....	31
FIGURE 9 : PYODERMA GANGRENOSUM (58)	31
FIGURE 10 : CRITERES DE TRUELOVE ET WITTS (52).....	34
FIGURE 11 : INDEX CDEIS – CROHN DISEASE ENDOSCOPIC INDEX SCORE (67)	36
FIGURE 12 : INDEX UCEIS – ULCERATIVE COLITIS ENDOSCOPIC INDEX SCORE (68)	37
FIGURE 13 : SCORE SOUS-ENDOSCOPIQUE DE MAYO (TRES UTILISE MAIS NON VALIDE) (67)	37
FIGURE 14 : RESECTION ILEO-CAECALE (96).....	48
FIGURE 15 : COLECTOMIE SUBTOTALE (97).....	48
FIGURE 16 : COLOPROCTECTOMIE TOTALE (99).....	49
FIGURE 17 : REPARTITION DU MICROBIOTE DANS LE TRACTUS DIGESTIF (34)	50
FIGURE 18 : PRINCIPALES FONCTIONS DU MICROBIOTE INTESTINAL (106).....	51
FIGURE 19 : LES CHANGEMENTS DES DIFFERENTS MICROBIOTES DURANT LA GROSSESSE (108)	54
FIGURE 20 : TAUX SERIQUES MEDIANS DES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES DE LA PRECONCEPTION AU TROISIEME TRIMESTRE DE GROSSESSE (112) – LES * SIGNIFIENT UNE DIMINUTION SIGNIFICATIVE DES TAUX DE CYTOKINES LORS DE LA GROSSESSE PAR RAPPORT A LA PRECONCEPTION	55
FIGURE 21 : COMPARAISON DE LA DIVERSITE A ENTRE LES PATIENTS ATTEINTES DE MICI ET LES TEMOINS SAINS PAR TRIMESTRE DE GROSSESSE (112).....	56
FIGURE 22 : DIFFERENCE DE COMPOSITION DU MICROBIOTE SELON LE MODE D'ACCOUCHEMENT (117)	58
FIGURE 23 : ROLE DES OLIGOSACCHARIDES DU LAIT HUMAIN MATERNEL (119).....	59
FIGURE 24 : FACTEURS MODULANT LE MICROBIOTE INTESTINAL DU NOURRISSON (117)	60
FIGURE 25 : ALGORITHME D'INFORMATION ET DE CONSEIL POUR LES PATIENTES AYANT UN DESIR DE GROSSESSE SELON LES RECOMMANDATIONS ECCO (130)	64
FIGURE 26 : EXAMENS CHEZ LA FEMME ENCEINTE (127)	70
FIGURE 27 : SYNTHESE DU PARCOURS POUR UNE FEMME ATTEINTE DE MICI SOUHAITANT UNE GROSSESSE (124).....	74

5 Liste des tableaux

TABLEAU 1 : INFLUENCE DU TABAC ET DE L'APPENDICECTOMIE SUR LES MICI (2)	26
TABLEAU 2 : DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE LA MC ET LA RCH (69)	38
TABLEAU 3 : PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS PRESCRITS DANS LES MICI (72,91,92).....	47
TABLEAU 4 : COMPATIBILITE ENTRE LES TRAITEMENTS DE LA FEMME ATTEINTE DE MICI ET L'ALLAITEMENT (91,124,136).....	73

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.