

ARGUMENTAIRE 6

Situations particulières au cours du traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique

Bernard FLOURIE (1), Vered ABITBOL (2), Anne LAVERGNE-SLOVE (3), Ruth TENNENBAUM (4), Emmanuel TIRET (5)

(1) Service d'hépatogastroentérologie, CH Lyon SUD, 69495 Pierre Bénite ; (2) Service d'hépatogastroentérologie, Hôpital Cochin, 75014 Paris ; (3) Service d'anatomie et de cytologie pathologique, Hôpital Lariboisière, 75010 Paris ; (4) Service de Hépatogastroentérologie, Hôpital de Poissy, 78300 Poissy ; (5) Service de chirurgie digestive, Hôpital Saint Antoine, 75012 Paris.

TABLE DES MATIÈRES

CONDUITE À TENIR DEVANT LA DÉCOUVERTE D'UNE DYSPLASIE

PRISE EN CHARGE D'UNE STÉNOSE COLIQUE ET/OU RECTALE

SPÉCIFICITÉ DU PRONOSTIC OBSTÉTRICAL ET DE LA PRISE EN CHARGE CHEZ LA FEMME ENCEINTE ET DANS LE POST-PARTUM

CONTENTS

Treatment of ulcerative colitis: special situations

Bernard FLOURIE, Vered ABITBOL, Anne LAVERGNE-SLOVE, Ruth TENNENBAUM, Emmanuel TIRET

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:1031-1038)

PROCEDURE TO FOLLOW IN CASE OF DYSPLASIA THERAPEUTIC MANAGEMENT OF COLONIC OR RECTAL STENOSIS

PREGNANCY AND POST-PARTUM: SPECIFICITY OF THE OBSTETRICAL PROGNOSIS AND MANAGEMENT

Le risque de cancer colo-rectal est augmenté au cours de la RCH [1]. Selon une méta-analyse récente, ce risque est de 2 %, 8 % et 18 % après respectivement 10, 20 et 30 ans d'évolution de la maladie [2]. Le risque est surtout marqué en cas de pancolite ; en cas de colite gauche, le risque est plus faible et débute plus tardivement. En cas de rectite ou de recto-sigmoïdite, le risque n'est pas augmenté. L'existence d'une cholangite sclérosante primitive et d'un antécédent familial de cancer colo-rectal majeure également le risque [1].

Les patients ayant une RCH et un risque élevé de développer un cancer colo-rectal doivent être inclus dans un programme de surveillance endoscopique, dont le but est de dépister la survenue d'une dysplasie ou d'un cancer à un stade précoce [1, 3-5]. Le cancer compliquant la RCH, comme le cancer sporadique, survient à partir de lésions épithéliales dysplasiques. Cependant, en cas de cancer sporadique la dysplasie survient habituellement sur un polype, alors qu'en cas de RCH la dysplasie est trouvée le plus souvent sur une muqueuse plane. La dysplasie n'atteint pas la muqueuse de façon uniforme, mais elle est focale ; elle est parfois visible macroscopiquement sous forme d'une zone décolorée ou d'un épaississement nodulaire [6, 7] dont la mise en évidence est facilitée par la chromo-endoscopie avec magnification [5]. Très rarement, dans moins de 5 % des cas, la dysplasie est trouvée sur des lésions surélevées appelées dysplasia-associated lesion or mass (DALM) [6, 8]. Les DALM siègent dans une zone préalablement atteinte par la colite ; ce sont des lésions dysplasiques développées sur une muqueuse inflammatoire et dysplasique ; ainsi, le composant exophytique (lésion ou masse) n'est qu'une partie de la zone dysplasique. La mise en évidence de la dysplasie sur la lésion, mais également à proximité d'elle permettra de la rattacher formellement à une DALM et de la distinguer d'un polype sporadique en dysplasie [8-12]. Les DALM ont un aspect suspect lorsqu'elles sont sessiles ou nodulaires, étendues en plaques, larges aux limites irrégulières, de consistance ferme ou dure [6, 8, 11, 13]. Elles peuvent cependant apparaître sous forme de lésions sessiles plus discrètes [8, 10, 11].

La dysplasie correspond à une transformation épithéliale, qui est de façon non équivoque néoplasique, mais n'est pas invasive [12]. Son identification repose sur la reconnaissance de modifica-

tions architecturales et d'anomalies cytologiques visibles avec les techniques usuelles (coloration à l'hématoxyline-éosine). Les critères diagnostiques et les grades de la dysplasie actuellement utilisés au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont ceux établis en 1983 [12] et les termes, tel que carcinome *in situ*, ont été abandonnés. On distingue des dysplasies de bas grade (DBG) et des dysplasies de haut grade (DHG). En cas de DBG, les cryptes atteintes sont uniformément bordées par des cellules épithéliales peu différenciées, ayant un noyau de taille augmentée, hyperchromatique et pseudo-stratifié restant le plus souvent localisé dans la moitié inférieure de la cellule. Des mitoses peuvent être trouvées à tout niveau le long de la crypte, mais la polarité basale du noyau persiste en cas de DBG. En cas de DHG, les mitoses sont également retrouvées à tous les niveaux de la crypte, mais il apparaît une véritable stratification des cellules glandulaires : les noyaux perdent leur polarité et sont distribués au hasard dans les cellules, pouvant atteindre le pôle luminal ; on note également un pléiomorphisme nucléaire important avec hyperchromatisme. En cas de présence sur la même lame de DBG et de DHG, le grade de la dysplasie est déterminé par le changement le plus sévère, mais le nombre de cryptes qui doivent être intéressées par ce changement n'est pas consensuel [12, 14].

Dans la plupart des cas le diagnostic de dysplasie pose peu de problème : en effet, il existe une similitude avec les lésions des adénomes sporadiques et l'on y observe des modifications de l'architecture, villosité ou tubulée. La principale difficulté réside dans le diagnostic de certaines DBG, du fait de leur ressemblance avec les modifications épithéliales réactionnelles rencontrées au cours de la RCH, d'autant plus fréquemment qu'il existe un contexte inflammatoire et régénératif [12, 14-16]. Dans un certain nombre de cas, les difficultés diagnostiques sont telles que les lésions sont classées dans un cadre qui autorise l'expression du doute : « dysplasie incertaine ». En cas d'inflammation (cryptite), la DHG peut par contre être habituellement reconnue. Une autre difficulté peut résider dans la distinction entre DBG et DHG, même si les critères différentiels semblent bien définis. Dans ces deux circonstances — DBG versus modifications réactionnelles et DBG versus DHG — les études de reproductibilité (intra-observateur) et de concordance (inter-observateur) montrent des résultats

suffisamment peu satisfaisants pour recommander une double lecture dans tous les cas où le terme de dysplasie est prononcé, y compris dans les cas où les lésions sont classées dysplasie incertaine. Ce sont dans ces situations diagnostiques difficiles que certaines équipes ont proposé l'utilisation de techniques immunohistochimiques, notamment des anticorps anti - Ki-67, - P53 et -bcl2 ; leur utilité reste à valider et doit faire l'objet d'investigations complémentaires [15, 17, 18]. Enfin, il convient de distinguer les lésions dysplasiques d'un adénome sporadique de celles d'une DALM, ce qui n'est généralement pas possible sur la seule analyse de la lésion et doit faire entrer en ligne de compte l'aspect endoscopique et l'aspect des biopsies de la muqueuse de voisinage : l'absence de dysplasie et de contexte inflammatoire doit alors être interprétée comme en faveur d'un adénome sporadique, la présence d'une dysplasie permet au contraire de retenir le diagnostic de DALM.

Conduite à tenir devant la découverte d'une dysplasie

Le diagnostic de dysplasie, qu'elle soit de bas grade, haut grade ou incertaine doit être confirmé par un second anatomopathologiste [3, 4, 12, 15, 19-23] (niveau 4). Comme le laisse présager l'existence d'une catégorie « dysplasie incertaine », le diagnostic de dysplasie est difficile si elle n'intéresse qu'une partie de la crypte ou un nombre limité de cryptes et surtout en cas de régénération épithéliale. Plusieurs études ont testé la variabilité intra-observateur (reproductibilité) et inter-observateur (concordance) du diagnostic et de la gradation de la dysplasie [12, 24-26]. Globalement, la reproductibilité et la concordance sont bonnes aux deux extrêmes de la gradation, absence de dysplasie et DHG. Par contre, elles sont mauvaises en cas de dysplasie incertaine et de DBG, avec parfois un niveau de discordance inquiétant [24, 26, 27]. Ceci a conduit à recommander une double lecture des lames en cas de découverte d'une dysplasie [12, 15, 19, 21] (niveau 4). Compte tenu des conséquences thérapeutiques de ce diagnostic, cette deuxième lecture est impérative ; il paraît logique qu'elle soit effectuée par un pathologiste expérimenté dans ce domaine, même si la concordance entre plusieurs pathologistes expérimentés n'est pas tellement supérieure à celle évaluée avec des pathologistes généralistes [24]. La constatation d'une dysplasie, quel que soit son grade, sur un autre prélèvement au cours de la même coloscopie est aussi d'une grande aide au diagnostic [12].

Ainsi, le diagnostic de dysplasie ne sera finalement retenu qu'après un deuxième avis concordant ; les chances de faux négatifs pour le diagnostic de dysplasie en général et de faux positifs pour le diagnostic de DHG sont faibles.

La découverte d'une DHG sur une muqueuse plane doit conduire, après confirmation, à pratiquer une proctocolectomie avec idéalement AIA et mucosectomie [3, 4, 11, 23, 28, 29] (niveau 4).

Cette recommandation repose sur la probabilité de trouver un cancer sur la pièce de colectomie réalisée lorsque les prélèvements endoscopiques ont mis en évidence une DHG. Deux articles ont colligé les résultats des différentes études publiées jusqu'en 1994 [23, 29]. Si des prélèvements biopsiques systématiques ont mis en évidence une DHG sur une muqueuse plane, un cancer sera trouvé dans 42 % des cas sur la pièce de colectomie (niveau 4). Cette forte probabilité justifie la réalisation d'une proctocolectomie avec idéalement AIA et mucosectomie. Elle incite également à faire une proctocolectomie « carcinologique », en liant les pédicules vasculaires à distance du côlon et en réalisant une exérèse totale du mésorectum. La recommandation de faire une mucosectomie tient à ce qu'en l'absence de mucosecto-

mie, le risque de voir apparaître des lésions de dysplasie ou un cancer sur le cylindre de muqueuse rectale laissé en place est d'autant plus élevé que des lésions de dysplasie ou un cancer étaient présents sur le côlon ou le rectum [30-32] (niveau 4).

La conduite à tenir en cas de découverte d'une DBG sur une muqueuse plane après confirmation reste controversée [3, 4, 20, 23] (niveau 4).

Si les prélèvements biopsiques systématiques ont mis en évidence une DBG sur une muqueuse plane, un cancer sera trouvé dans 19 % des cas sur la pièce de colectomie [23] (niveau 4). De plus, dans un tiers des cas la DBG est la seule lésion présente lors de l'analyse des pièces de colectomie porteuses de cancer [28] (niveau 4). Surtout, de 30 à 70 % des DBG, qu'elles soient uni ou multi-focales, évoluent en 5 ans vers une DHG, une DALM ou un cancer [19, 23, 25, 33-36] (niveau 4). Ce pourcentage n'est cependant pas toujours aussi élevé ; ainsi, seulement 3 à 10 % des patients ayant une DBG en muqueuse plane (sans DALM, ni DHG associée) évoluaient vers un grade plus sévère dans 2 études récentes ayant respectivement suivi ou revu les dossiers de 60 et 29 porteurs d'une DBG pendant 10 ans [27, 37] (niveau 4).

Certaines équipes se référant aux incertitudes sur l'histoire naturelle de la DBG et aux difficultés à poser un diagnostic fiable de DBG, surtout en cas d'inflammation concomitante, préconisent une surveillance endoscopique rapprochée — tous les 6 mois — éventuellement précédée d'un traitement corticoïde jusqu'à disparition de toute dysplasie [22, 24, 25, 27, 38, 39] (niveau 4). La disparition éventuelle de la DBG lors du suivi, que ces auteurs attribuent soit à une erreur diagnostique, soit à sa régression ou encore à sa résection endoscopique, semble conforter cette attitude. Sa persistance au deuxième examen nécessite la proctocolectomie. Pour d'autres équipes, dans la mesure où la dysplasie est sans équivoque une transformation néoplasique de l'épithélium, et à condition qu'elle ait été confirmée par un second pathologiste expérimenté, la proctocolectomie est recommandée en cas de DBG constatée sur une muqueuse plane, surtout si elle est multi-focale [3, 4, 19, 21, 23, 33, 40-44] (niveau 4). Pour les défenseurs de la proctocolectomie immédiate, la disparition éventuelle de la DBG lors de la surveillance endoscopique serait liée à l'impossibilité de reprélever au même endroit le côlon et n'apporterait qu'une fausse sécurité [35, 45] (niveau 4). Cette tendance plus récente à recommander une proctocolectomie en cas de découverte d'une DBG en muqueuse plane est peu suivie en pratique. En effet, son impact a été étudié aux États-Unis en 1993 et plus récemment en Grande-Bretagne en 2000 : seulement 4 % des gastroentérologues interrogés par questionnaire recommandent une colectomie en cas de DBG sur muqueuse plane privilégiant la surveillance endoscopique rapprochée [46, 47] (niveau 4). Aucune recommandation ne peut donc être tirée des données de la littérature, les deux propositions n'ayant pas été comparées prospectivement. Cependant, la découverte d'une DBG sur une muqueuse plane constitue un argument qui, ajouté à d'autres éléments anamnestiques, cliniques et endoscopiques, pousse vers la réalisation d'une proctocolectomie avec anastomose ileo-anale.

La découverte d'une dysplasie incertaine doit conduire, après confirmation, à une surveillance endoscopique rapprochée (niveau 4). En effet, 20 % à 30 % des patients ayant une dysplasie incertaine évoluent vers une DBG, une DHG, une DALM ou un cancer [23, 48] (niveau 4). Il est habituellement préconisé une surveillance endoscopique rapprochée — tous les 6 mois — éventuellement précédée d'un traitement corticoïde en cas de persistance de la dysplasie incertaine [3, 4, 19, 41] (niveau 4). En cas de disparition, la surveillance habituelle est reprise ; en cas de découverte d'une DHG, la proctocolectomie est recommandée, et, comme précédemment l'attitude n'est pas consensuelle en cas de découverte d'une DBG.

La découverte d'une DHG ou d'une DBG sur une DALM doit conduire à une proctocolectomie [11, 23] (niveau 4) ; sa décou-

verte sur une lésion surélevée ressemblant à un adénome banal nécessite une simple polypectomie [9, 10, 49] (niveau 4). Il est parfois difficile de faire la différence entre une vraie DALM et un polype adénomateux sporadique ; dans ce cas la conduite à tenir n'est pas consensuelle [10, 50, 51] (niveau 4). Le siège et l'aspect de la lésion surélevée, l'existence d'une dysplasie au voisinage de celle-ci permettent le plus souvent de distinguer une DALM d'un simple polype sporadique. Dans cette situation, un cancer sera trouvé dans 43 % des cas sur la pièce de colectomie [11, 23] (niveau 4). Ainsi, la découverte d'une DALM justifie une proctocolectomie (niveau 4).

Les DALM doivent être distinguées des pseudo-polypes inflammatoires (qui ne sont jamais dysplasiques) lorsqu'ils sont épais et surtout des polypes adénomateux sporadiques. Ceci est facile lorsque le polype est pédiculé et situé en amont d'une zone atteinte par la colite mais peut être difficile lorsque le polype est sessile et situé sur un segment colique atteint par la RCH. La distinction est d'importance puisque les polypes adénomateux sporadiques, survenant de façon fortuite chez un patient ayant par ailleurs une RCH, ne constituent pas un marqueur de développement d'une muqueuse à risque de cancer et ne nécessitent qu'une simple polypectomie. La validité de cette mesure a été confirmée par des études prospectives ou rétrospectives au cours desquelles une simple polypectomie a été réalisée en l'absence de DALM. Le suivi régulier de ces patients a confirmé l'absence de survenue de carcinome [9-11, 49, 52, 53] (niveau 4).

En présence d'une lésion polypoïde, un protocole rigoureux doit s'appliquer : l'endoscopiste doit d'abord préciser si la lésion siège dans une zone atteinte macroscopiquement par la RCH et, si ce n'est pas le cas, réaliser des prélèvements à la recherche d'une atteinte microscopique. Après polypectomie ou à défaut biopsies, s'il s'avère que la lésion dysplasique siège dans une zone non atteinte macroscopiquement et histologiquement par la colite, il s'agit a priori d'un adénome sporadique ne nécessitant que la surveillance habituelle à ce type de lésion [9, 10, 20, 53-56] (niveau 4). Lorsque la lésion polypoïde siège dans une zone atteinte ou préalablement atteinte par la colite, et si elle ressemble à un polype sporadique (lésion pédiculée ou sessile mesurant moins de 2 cm, régulière et non dure) une polypectomie ou à défaut des biopsies exérèse doivent être pratiquées et des biopsies doivent être réalisées au pourtour de la lésion et à distance sur le côlon [7, 19, 20, 55]. L'endoscopiste doit mettre dans des pots séparés, bien étiquetés, d'une part le polype réséqué ou les prélèvements effectués sur la lésion surélevée et d'autre part ceux réalisés à son pourtour ; il doit aussi pratiquer de nombreux prélèvements tout le long du côlon à la recherche de dysplasie en muqueuse plane [9, 10, 19, 21, 54, 55]. Il peut également tatouer la zone afin d'en faciliter le suivi endoscopique [19, 56].

La polypectomie est suffisante dans cette situation à condition (niveau 4) :

- que la lésion soit un simple adénome et ait été enlevée totalement ou puisse l'être ultérieurement [53, 54, 56] ;
- qu'il n'y ait pas de dysplasie à la base du polype [54], [12, 19, 52, 55] ;
- qu'il n'y ait pas d'autres zones dysplasiques dans le côlon [9, 19, 21, 53-57] ;
- que le côlon puisse être surveillé facilement (patient compliant, absence de nombreux pseudo-polypes) et éventuellement de façon rapprochée si la lésion n'a pas été réséquée totalement [50, 53] ;
- pour certains, que le patient ait un âge compatible avec un adénome sporadique, une lésion polypoïde dysplasique survenant avant 40 ans étant suspecte de DALM [6, 10-12, 21, 50, 53].

Parfois la lésion surélevée en dysplasie n'a pas en endoscopie l'aspect caractéristique d'un polype sporadique, notamment lors-

que sa base d'implantation est large et irrégulière. Dans ce cas, l'aspect peut être celui d'une nappe villose et la lésion n'est pas résécable. Si une dysplasie a été trouvée au pourtour et à distance de la lésion, il convient de considérer la lésion comme une DALM et de pratiquer une proctocolectomie [9, 19, 21, 53-55] (niveau 4).

Lorsque aucune dysplasie n'a été trouvée à proximité ou à distance de la lésion, l'attitude n'est pas consensuelle. Un nombre plus élevé de cellules inflammatoires dans la lamina propria, un mélange de cryptes normales ou présentant des lésions dysplasiques et la présence de glandes irrégulières avec des noyaux ronds et ovales constituent pour certains experts des arguments morphologiques en faveur d'une DALM [10, 58] (niveau 4). Cependant, ces critères morphologiques ont une spécificité contestée et n'ont pas été validés au cours d'études cliniques comportant un suivi prolongé [56]. Dans cette situation clinique, si certains ont proposé une colectomie segmentaire [21] (niveau 4), la plupart des auteurs préconisent de s'aider des critères cliniques pour décider ou non d'une proctocolectomie : âge du patient, risque élevé de cancer (ancienneté de la RCH, cholangite sclérosante primitive associée, antécédents familiaux de polypes ou de cancers colo-rectaux), résistance aux traitements ou rechutes fréquentes [9, 10, 50] (niveau 4).

Prise en charge d'une sténose colique et/ou rectale

La fréquence des sténoses au cours de la RCH varie de 3 % à 11 % [59, 60]. Leur pathogénie est incertaine : elles pourraient correspondre à un processus fibrotique ou à une hypertrophie musculaire. Surtout, elles peuvent être liées au développement d'un cancer infiltrant. En effet, si le plus souvent les sténoses sont bénignes, dans 7 % à 47 % des cas un cancer est trouvé à leur niveau lors de la colectomie [59-62]. En d'autres termes, environ 25 % des cancers colo-rectaux compliquant une RCH se manifestent par une sténose et dans ce cas le stade du cancer est plus avancé [63, 64]. La probabilité de trouver une dysplasie en présence d'une sténose a été moins étudiée. Dans la série de Lashner et al. [60], 11 patients sur les 15 ayant une sténose présentaient sur les prélèvements endoscopiques une dysplasie (de bas ou haut grade) et 2 un cancer ; lors du suivi ou sur la pièce de colectomie, un cancer était trouvé au site de la sténose chez 7 des 15 patients.

Certains facteurs plaident pour le caractère malin d'une sténose [59, 65] mais aucun n'est spécifique. Dans la série de Gumaste et al. [59], les critères en faveur de la malignité étaient : a) la survenue de la sténose après 20 ans d'évolution de la maladie (62 % de cancers dans ce cas) ; b) sa localisation en amont de l'angle colique gauche (80 % de cancers dans ce cas *versus* 47 % dans le côlon sigmoïde et 0 % à 10 % dans une autre localisation) ; c) la présence de symptômes obstructifs (100 % de cancers *versus* 14 % en l'absence de symptômes).

Conduite à tenir

Un processus néoplasique doit être éliminé par tous les moyens en présence d'une sténose. Des biopsies multiples doivent être pratiquées dans la sténose et à ses extrémités. Le reste du côlon doit être soigneusement examiné et biopsié à la recherche de dysplasie ou de cancer. La découverte d'un cancer ou d'une dysplasie, qu'elle que soit son grade sur les prélèvements endoscopiques doit conduire à la proctocolectomie [28, 60, 66] (niveau 4). En l'absence de dysplasie ou de cancer, l'indication d'une colectomie peut être retenue surtout si la sténose est proximale à l'angle colique gauche, si elle est symptomatique ou survenant après 20 ans d'évolution de la maladie [50, 60] (niveau 4).

Lorsque la sténose ne peut être correctement étudiée ou prélevée (sténose infranchissable même par un coloscope pédiatrique), certains auteurs proposent de réaliser un brossage pour cytologie [67]. La validité du résultat n'est pas démontrée [68]. Dans cette situation, la plupart des auteurs recommandent de réaliser une colectomie totale, surtout si la RCH est ancienne et la sténose localisée en amont de l'angle colique gauche [28, 50, 54, 60, 61, 68] (niveau 4).

Spécificité du pronostic obstétrical et de la prise en charge chez la femme enceinte et dans le post-partum

La RCH atteint souvent des femmes jeunes et désireuses d'avoir des enfants. L'activité de la RCH au moment de la conception augmente le risque d'activité persistante pendant la grossesse [69, 70] (niveau 4) ; il est ainsi conseillé de débiter une grossesse en phase quiescente. Le pronostic foetal est favorable, avec cependant une tendance à la prématurité et à un plus petit poids de naissance [69, 71-77]. La prise en charge de la patiente enceinte ou susceptible de concevoir dépend de l'évolution et de la gravité de la maladie ; elle dépend également des effets secondaires possibles des différents traitements sur le foetus. Très peu d'études contrôlées étant disponibles dans ce domaine, le niveau de preuve est bas pour édicter des recommandations collectives et pour le praticien qui doit prendre les décisions en coopération avec sa patiente.

Traitement médical au cours de la grossesse

Pratiquement tous les médicaments utilisés pour traiter la RCH traversent le placenta.

CORTICOÏDES

Chez la mère, la prednisone est transformée en prednisolone dans le foie ; elle se lie en grande partie à la transcortine qui ne traverse pas le placenta. De plus, la prednisone et la prednisolone sont en partie métabolisées dans le placenta. Ainsi, le passage de prednisone dans le sang foetal est faible et le taux sérique foetal est de l'ordre de 10 % de celui de la mère. La sécrétion cortisonique du nouveau-né est ainsi habituellement normale [78]. En revanche, le métabolisme placentaire de la bétaméthasone et de la dexaméthasone est inférieur, aussi, ces corticostéroïdes peuvent-ils causer une insuffisance surrénale chez le nouveau-né. De fortes doses de corticoïdes peuvent induire des fentes palatines chez les rongeurs ; dans une méta-analyse récente [79] une augmentation discrète de ce risque chez l'humain est suggérée, cependant cette suggestion ne reposait que sur un sous-groupe d'études uniquement rétrospectives et a été critiquée par les experts en tératologie [77] (niveau 2).

Au total, le faible risque potentiel pour le foetus lors de l'utilisation de doses élevées de corticoïdes doit être mis en balance avec l'aggravation du pronostic foetal et de l'état maternel secondaire à une maladie active et avec l'alternative d'une intervention chirurgicale. Ainsi, il existe un consensus pour reconnaître que la prednisone et la prednisolone peuvent être utilisées pour traiter la RCH chez la femme enceinte de la même manière que chez la femme non enceinte [77, 78, 80] (niveau 3).

SULFASALAZINE ET 5-ASA

La sulfapyridine et le 5-ASA traversent le placenta. La moitié sulfamidée déplace la bilirubine de l'albumine et pourrait théoriquement exposer le nouveau-né exposé à un ictère néo-natal. Cependant, des concentrations sériques très élevées sont néces-

saires pour déplacer la bilirubine de son site de liaison à l'albumine et de telles concentrations ne sont pas atteintes dans le sang du cordon aux doses thérapeutiques utilisées [70]. Le risque est donc théorique, aucun cas d'ictère nucléaire n'ayant été rapporté. La fréquence des malformations et des complications fœtales des grossesses sous sulfasalazine n'excède pas celle de la population générale [70, 81] (niveau 2). Ainsi, dans une large étude épidémiologique menée sur le registre épidémiologique hongrois cas-contrôle des malformations congénitales, il n'était pas noté plus de traitements par sulfasalazine pendant la grossesse en cas de malformation que dans la partie contrôle du registre (sans malformations) soit 0,07 % dans les deux groupes [81]. La sulfasalazine freine l'absorption des folates. Par ailleurs, la supplémentation en folates pendant la grossesse et lors de la conception réduit le risque de malformation du tube neural [82] (niveau 1). Il est donc recommandé de prescrire des folates aux patientes traitées par sulfasalazine et désireuses de concevoir.

Six séries [77, 83-87] et un cas clinique [88] ont étudié le pronostic foetal lors de la prise de 5-ASA. L'incidence des malformations fœtales était comparable à celle attendue dans la population générale. Une des plus importantes séries a été menée sur une période de dix ans au Danemark, à partir de trois types de registres danois dont celui des prescriptions et celui des naissances [77] (niveau 2). Les auteurs ont identifié 148 prescriptions de mésalazine (65 grossesses chez des patientes atteintes de RCH), dont 60 (42 RCH) avant le début de la grossesse ou au cours du premier trimestre. L'évolution de ces grossesses a été comparée à celle de 19 418 grossesses n'ayant pas eu de prescriptions, ce qui incluait notamment les patientes avec un diagnostic de MICI n'ayant pas eu de prescriptions. Une analyse par régression logistique a montré qu'il n'y avait pas d'augmentation significative des malformations congénitales. Par contre, une augmentation significative des enfants mort-nés et des enfants prématurés était constatée dans le groupe 5-ASA. Ces données ont été contrôlées par rapport à l'âge, à la parité et à la consommation de tabac mais il est impossible de faire la part entre un effet spécifique du 5-ASA et le retentissement de l'activité de la RCH sur le pronostic foetal (niveau 4). La seule étude prospective contrôlée est une étude canadienne [86] menée chez 165 femmes (56 % de RCH) (niveau 2). Par rapport au groupe contrôle, il existait une augmentation significative du taux de prématurité et un plus petit poids de naissance chez les enfants nés de mère traitée par mésalazine. Dans la mesure où le groupe contrôle était composé de femmes n'ayant pas de MICI, les conséquences sur le foetus pouvaient là encore n'être liées qu'à la MICI. Dans une observation publiée par Colombel et al. [88], la prise de 5-ASA pendant le deuxième trimestre de grossesse à la dose de 4 g/j était tenue pour potentiellement responsable d'une néphropathie foetale. Celle-ci avait été révélée par une hyperechogénicité des reins du foetus et s'était accompagnée d'une insuffisance rénale chez le nouveau-né, secondairement régressive [77] (niveau 4). Aucun autre cas de néphrotoxicité n'a été rapporté depuis. Ainsi, de ces études, on peut conclure à l'absence de toxicité de la mésalazine lorsqu'elle prescrite à une dose inférieure ou égale à 2 g/j (niveau 2). Si une dose supérieure ou égale à 3 g/j est nécessaire, et alors que peu de données sont disponibles, les avis d'experts sont de préférer une alternative thérapeutique ou de proposer une surveillance échographique des reins du foetus si la mésalazine est maintenue [77, 88] (avis d'expert). Une courte série de 19 grossesses chez 16 malades a suggéré que les traitements topiques par 5-ASA (suppositoires ou lavements) étaient eux aussi sans danger et bien tolérés chez les femmes enceintes [89] (niveau 4).

AZATHIOPRINE (AZA) ET 6-MERCAPTOPYRINE (6-MP)

L'azathioprine est rapidement transformé *in vivo* en 6-mercaptopurine. L'AZA a été utilisé chez des centaines de femmes

transplantées rénales ou atteintes de maladies auto-immunes sans augmentation de la prévalence des malformations [90] (niveau 4). Des cas d'immunodépression, exceptionnellement sévères, chez des nouveaux-nés ont été rapportés [70, 80, 91, 92]. Si dans trois séries rétrospectives de malades avec MICI, aucun problème n'a été signalé chez l'enfant, hormis une tumeur de Wilms d'évolution favorable [92-94] (niveau 4), la quatrième publiée récemment rapportait davantage de complications chez les enfants de pères prenant de la 6-MP lors de la conception [95] (niveau 4). Dans ce travail rétrospectif, Rajapske et al. ont comparé le devenir des grossesses dans deux groupes; le premier groupe, constitué de 50 grossesses engendrées par des hommes ayant pris de la 6-MP était subdivisé en groupe 1A (13 grossesses, prise de 6-MP au cours des 3 mois précédant la date présumée de la conception) et 1B (37 grossesses, interruption du traitement plus de 3 mois avant la conception). Le deuxième groupe était constitué de 90 grossesses conçues par des pères atteints de MICI d'évolutivité comparable mais ne prenant pas d'immunosuppresseurs. Quatre des 13 grossesses du groupe 1A ont été compliquées : 2 FCS et deux anomalies congénitales du squelette, soit un taux de complication de 30 % versus 2,7 % dans le groupe 1B (1 FCS) et de 2,2 % dans le groupe 2. Enfin, Ben-Neriah et Ackerman ont publié une observation d'un syndrome associant une tumeur de Wilms, une aniridie, des anomalies génitales et un retard mental associé à des anomalies caryotypiques (WAGR syndrome) chez un nouveau-né de père atteint de maladie de Crohn traitée par 6-MP [96] (niveau 4).

Les données sur MICI, grossesse et AZA ou 6-MP, sont insuffisantes aussi les avis d'experts sont-ils divergents. Si un rôle tératogène est discuté, la possibilité d'un rôle mutagène doit rester présente à l'esprit. Il est recommandé d'informer la malade et de prendre en compte dans la décision finale l'évolution de sa maladie et son avis éclairé. Si l'indication est correcte, le traitement doit être maintenu [75] (niveau 4). Si sous traitement la maladie est quiescente depuis plusieurs années, le risque de reprise évolutive est plus faible et certains préconisent alors de suspendre le traitement 3 mois avant la conception [97] (niveau 4).

Autres médicaments

Le méthotrexate et la thalidomide sont tératogènes et formellement contre-indiqués chez la femme enceinte (ainsi que chez l'homme souhaitant engendrer) [77]. Les quinolones le sont aussi du fait de l'arthropathogénicité chez l'animal [77]. La ciclosporine peut avoir un bénéfice au cours des poussées sévères de RCH cortico-résistantes. Dans les séries de patients transplantés sous ciclosporine, les auteurs rapportent un taux élevé de prématurité et de petit poids de naissance [98]. Les auteurs d'une méta-analyse regroupant 410 grossesses menées sous ciclosporine concluent que la ciclosporine ne semble pas tératogène (OR : 3,83 IC95 % : 0,75-19,6, NS) ; elle peut être associée à un taux plus élevé de prématurité [99] (niveau 1). Ainsi, l'utilisation de la ciclosporine peut se discuter au cours d'une colite grave résistante aux corticoïdes, afin d'éviter la colectomie, qui comporte un risque élevé de décès du fœtus [100] (niveau 4).

Traitements chirurgicaux et grossesse

Les deux points à discuter sont la chirurgie au cours de la grossesse (qui ne se conçoit que dans des conditions d'urgence) et la grossesse chez la femme antérieurement opérée. Lorsqu'une intervention chirurgicale s'impose en cours de grossesse, la mortalité fœtale est de 20 % à 40 % en cas de colectomie et peut atteindre 50 % en cas de mégacolon toxique [98]. La grossesse peut entraîner le prolapsus ou l'obstruction d'une stomie et aggraver des troubles du transit (antécédent de colectomie) avec parfois une incontinence anale (antécédent d'AIA) [98]. Ces symptômes sont souvent régressifs après la grossesse. Selon un large travail rétrospectif cas-contrôle (290 patientes opérées et

651 contrôles), la coloproctectomie totale avec AIA diminue de façon très nette la fécondité (fecundity ratio : 0,2), alors qu'avant le geste chirurgical celle-ci était identique à celle de la population générale [101] (niveau 3). Dans la polyposé adénomateuse familiale, une étude de la même équipe a montré également une réduction de la fécondité après AIA, alors qu'après AIR celle-ci était identique à celle de la population générale [102]. Les patientes en âge de procréer et devant être opérées doivent donc être informées des ces données avant l'intervention. Dans une étude rétrospective menée chez 29 patientes ayant une AIA — 49 grossesses, 25 césariennes et 24 délivrances par voie basse —, l'accouchement par voie basse n'affectait pas significativement la fonction du réservoir [103] (niveau 3). Une AIA avec réservoir n'impose pas systématiquement le recours à une césarienne ; l'accouchement par voie basse reste possible si la qualité du sphincter anal et les conditions obstétricales le permettent. Il faut cependant ne pas perdre de vue que les lésions sphinctériennes post-obstétricales ne se révèlent souvent que 20 à 30 ans après les accouchements, recul dont ne dispose aucune des études ayant évalué l'impact d'un accouchement par voie vaginale chez les femmes ayant eu une AIA.

Examens complémentaires et grossesse

La grossesse entraîne des modifications des examens biologiques qui ne doivent pas être interprétées comme pathologiques. L'albumine et l'hémoglobine diminuent, la CRP n'est pas modifiée.

Bien que la coloscopie ne soit pas fréquemment responsable d'un déclenchement du travail et ne provoque pas de malformations congénitales, il existe un consensus général pour limiter son emploi au cas indispensable [104] (niveau 4). Les examens radiologiques, dont la tomодensitométrie, utilisant les rayons X doivent être évités au cours de la grossesse (niveau 4). La période la plus critique de sensibilité aux radiations ionisantes est celle entre la 10^e et la 17^e semaine de gestation au cours de laquelle le système nerveux central est particulièrement sensible. Les complications de l'irradiation prénatale dans l'espèce humaine sont rares : augmentation discrète du risque de leucémie chez l'enfant et très discrète de la fréquence des mutations génétiques [105]. Les clichés radiologiques ne doivent être pratiqués qu'en cas de suspicion de mégacolon toxique. L'échographie peut rechercher un abcès ou un épaississement de la paroi intestinale, ce qui rend la tomодensitométrie inutile [98] (niveau 4). L'imagerie par résonance magnétique semble pouvoir être effectuée sans danger au cours de la grossesse [106] (niveau 4).

Après l'accouchement

L'allaitement est possible sous sulfasalazine, 5-ASA et lopéramide. Seules de faibles quantités de 5-ASA passent dans le lait maternel, même à des doses de 3 g/j. Certains cas de réaction allergique avec diarrhée aqueuse ont été rapportés, réversibles à l'arrêt du traitement. Les corticostéroïdes peuvent être utilisés au cours de l'allaitement maternel [91]. Ost et al. [107] ont évalué que le nourrisson allaité n'était exposé qu'à environ 0,1 % d'une dose journalière de 80 mg de prednisone prise par sa mère (ce qui correspond à moins de 10 % de sa sécrétion endogène de cortisol). Certains médecins recommandent cependant que les mères recevant des doses de corticoïdes à une posologie supérieure à 20 mg/j d'équivalent prednisone attendent 4 h entre cette prise et l'allaitement [91, 107]. L'allaitement maternel est contre-indiqué en cas de prise d'immunosuppresseurs tels que les analogues des purines, le méthotrexate et la ciclosporine (niveau 4).

RÉFÉRENCES

- Flourie B, Moussata D, Nancey S, Bonvoisin S, Benahmed M, Descos L. Cancer et maladies inflammatoires de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:S104-11.

2. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35.
3. Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;51 Suppl 5:V10-2.
4. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults. American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 1997;92:204-11.
5. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
6. Tytgat KM, van der Wal JW, Einerhand AW, Buller HA, Dekker J. Muc2 in ulcerative colitis: a quantitative study. *Biochem Soc Trans* 1995;23:531S.
7. Bernstein CN. Ulcerative colitis and colon cancer: Epidemiology, surveillance, diagnosis, and treatment. *Problems in General Surgery* 1999;16:107-14.
8. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, Levin B. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-74.
9. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746-50.
10. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol* 1998;22:275-84.
11. Suzuki K, Muto T, Shinozaki M, Yokoyama T, Matsuda K, Masaki T. Differential diagnosis of dysplasia-associated lesion or mass and coincidental adenoma in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1998;41:322-7.
12. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931-68.
13. Bernstein CN. Cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 1999;1:496-504.
14. Pascal RR. Dysplasia and early carcinoma in inflammatory bowel disease and colorectal adenomas. *Hum Pathol* 1994;25:1160-71.
15. Geboes K, Rutgeerts P. Dysplasia in inflammatory bowel diseases: definition and clinical impact. *Can J Gastroenterol* 1999;13:671-8.
16. Morson BC. Precancer and cancer in inflammatory bowel disease. *Pathology* 1985;17:173-80.
17. Wong NACS, Harrison DJ. Colorectal neoplasia in ulcerative colitis — Recent advances. *Histopathology* 2001;39:221-34.
18. Wong NA, Mayer NJ, MacKell S, Gilmour HM, Harrison DJ. Immunohistochemical assessment of Ki67 and p53 expression assists the diagnosis and grading of ulcerative colitis-related dysplasia. *Histopathology* 2000;37:108-14.
19. Itzkowitz SH. Cancer prevention in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:1133-44.
20. Greenson JK. Dysplasia in inflammatory bowel disease. *Seminars in Diagnostic Pathology* 2002;19:31-7.
21. Rubin DT, Hanauer SB. Screening and surveillance for individuals with inflammatory bowel disease. *Seminars in Colon and Rectal Surgery* 2000;11:34-40.
22. Pohl C, Hombach A, Kruijs W. Chronic inflammatory bowel disease and cancer. *Hepatogastroenterology* 2000;47:57-70.
23. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343:71-4.
24. Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol* 2001;194:152-7.
25. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934-44.
26. Melville DM, Jass JR, Shepherd NA, Northover JM, Capellaro D, Richman PI, et al. Dysplasia and deoxyribonucleic acid aneuploidy in the assessment of precancerous changes in chronic ulcerative colitis. Observer variation and correlations. *Gastroenterology* 1988;95:668-75.
27. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DA, Axon AT. Ten year follow up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52:1127-32.
28. Harpaz N, Talbot IC. Colorectal cancer in idiopathic inflammatory bowel disease. *Semin Diagn Pathol* 1996;13:339-57.
29. Axon AT. Cancer surveillance in ulcerative colitis — a time for reappraisal. *Gut* 1994;35:587-9.
30. Remzi FH, Fazio VW, Delaney CP, Preen M, Ormsby A, Bast J, et al. Dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of prospective evaluation after a minimum of ten years. *Dis Colon Rectum* 2003;46:6-13.
31. Coull DB, Lee FD, Henderson AP, Anderson JH, McKee RF, Finlay IG. Risk of dysplasia in the columnar cuff after stapled restorative proctocolectomy. *Br J Surg* 2003;90:72-5.
32. O'Riordain MG, Fazio VW, Lavery IC, Remzi F, Fabbri N, Meneu J, et al. Incidence and natural history of dysplasia of the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis: results of a five-year to ten-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1660-5.
33. Gorfine SR, Bauer JJ, Harris MT, Kreef I. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? *Dis Colon Rectum* 2000;43:1575-81.
34. Lindberg B, Persson B, Veress B, Ingelman-Sundberg H, Granqvist S. Twenty years' colonoscopic surveillance of patients with ulcerative colitis. Detection of dysplastic and malignant transformation. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:1195-204.
35. Woolrich AJ, DaSilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia. *Gastroenterology* 1992;103:431-8.
36. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1311-9.
37. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2002;45:615-20.
38. De Vos M, Cuvelier C, Elewaut A. Is endoscopic surveillance worthwhile in IBD? *Acta Gastroenterol Belg* 1995;58:405-8.
39. Axon AT. Colonic cancer surveillance in ulcerative colitis is not essential for every patient. *Eur J Cancer* 1995;31A:1183-6.
40. Lashner BA. Colorectal cancer surveillance for patients with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:135-43, viii.
41. Judge TA, Lewis JD, Lichtenstein GR. Colonic dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2002;12:495-523.
42. Riddell RH. Grading of dysplasia. *Eur J Cancer* 1995;31A:1169-70.
43. Riddell RH. Implications of a diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 1995;30 Suppl 8:25-9.
44. Lennard-Jones JE. Is colonoscopic cancer surveillance in ulcerative colitis essential for every patient? *Eur J Cancer* 1995;31A:1178-82.
45. Croog VJ, Ullman TA, Itzkowitz SH. Chemoprevention of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Int J Colorectal Dis* 2003;18:392-400.
46. Eaden JA, Ward BA, Mayberry JF. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance. *Gastrointest Endosc* 2000;51:123-8.
47. Bernstein CN, Weinstein WM, Levine DS, Shanahan F. Physicians' perceptions of dysplasia and approaches to surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2106-14.
48. Jani N, Regueiro MD. Medical therapy for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:147-66.

49. Odze RD, Brown CA, Hartmann CJ, Noffsinger AE, Fogt F. Genetic alterations in chronic ulcerative colitis-associated adenoma-like DALMs are similar to non-colitic sporadic adenomas. *American Journal of Surgical Pathology* 2000;24:1209-16.
50. Bernstein CN. ALMs versus DALMs in ulcerative colitis: polypectomy or colectomy? *Gastroenterology* 1999;117:1488-92.
51. Friedman S. Management of inflammatory bowel disease during pregnancy and nursing. *Semin Gastrointest Dis* 2001;12:245-52.
52. Medlicott SA, Jewell LD, Price L, Fedorak RN, Sherbaniuk RW, Urbanski SJ. Conservative management of small adenomata in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2094-8.
53. Rubin PH. Adenomas in ulcerative colitis: endoscopic polypectomy or colectomy? *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:304-5.
54. Murthy S, Flanigan A, Clearfield H. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: molecular and clinical features. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:551-64, x.
55. Chawla A, Judge TA, Lichtenstein GR. Evaluation of polypoid lesions in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2002;12:525-34, ix.
56. Petras RE. The significance of "adenomas" in ulcerative colitis: deciding when a colectomy should be performed. *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:306-8;discussion 9-10.
57. Rubin DT, Hanauer SB. Smoking and inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:855-62.
58. Schneider A, Stolte M. Differential diagnosis of adenomas and dysplastic lesions in patients with ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 1993;31:653-6.
59. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992;33:938-41.
60. Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG, Frank PH, Hanauer SB. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1990;35:349-52.
61. Greenstein AJ. Cancer in inflammatory bowel disease. *Mt Sinai J Med* 2000;67:227-40.
62. Hunt RH, Teague RH, Swarbrick ET, Williams CB. Colonoscopy in management of colonic strictures. *Br Med J* 1975;3:360-1.
63. Hinton JM. Carcinoma in ulcerative colitis. *Proc R Soc Med* 1966;59:632-3.
64. Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Pucillo A, Papatestas AE, Kreel I, et al. Cancer in universal and left-sided ulcerative colitis: factors determining risk. *Gastroenterology* 1979;77:290-4.
65. Goulston SJ, McGovern VJ. Nature of strictures in chronic ulcerative colitis. *Gut* 1969;10:952.
66. Yardley JH. Comments on comparative pathology of colonic neoplasia in cotton-top marmoset (*Saguinus oedipus oedipus*). *Dig Dis Sci* 1985;30:126S-33S.
67. Melville DM, Richman PI, Shepherd NA, Williams CB, Lennard-Jones JE. Brush cytology of the colon and rectum in ulcerative colitis: an aid to cancer diagnosis. *J Clin Pathol* 1988;41:1180-6.
68. Reiser JR, Wayne JD, Janowitz HD, Harpaz N. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:119-22.
69. Korelitz BI. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998;27:213-24.
70. Mogadam M, Dobbins WO, 3rd, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology* 1981;80:72-6.
71. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;58:229-37.
72. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:987-94.
73. Kornfeld D, Cnattingius S, Ekbohm A. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease--a population-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:942-6.
74. Larzilliere I, Beau P. Inflammatory bowel diseases and pregnancy: A case-control study. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 1998;22:1056-60.
75. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983;18:735-42.
76. Stein RB, Hanauer SB. Medical therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America* 1999;28:297-321.
77. Couve S, Seksik P, Elefant E, Jian R, Marteau P. Maladies inflammatoires et procréation. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:618-26.
78. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
79. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385-92.
80. Roubenoff R, Hoyt J, Petri M, Hochberg MC, Hellmann DB. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on pregnancy and fertility. *Semin Arthritis Rheum* 1988;18:88-110.
81. Norgard B, Czeizel AE, Rockenbauer M, Olsen J, Sorensen HT. Population-based case control study of the safety of sulfasalazine use during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:483-6.
82. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-5.
83. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology* 1993;105:1057-60.
84. Jonville-Bera AP, Soyez C, Fignon A, Moraine C, Berger C, Autret E. [Pentasa (mesalazine) and pregnancy]. *Thérapie* 1994;49:443-5.
85. Trallori G, d'Albasio G, Bardazzi G, Bonanomi AG, Amorosi A, Del Carlo P, et al. 5-Aminosalicylic acid in pregnancy: clinical report. *Ital J Gastroenterol* 1994;26:75-8.
86. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasantharam G, Polachek H, Bologna M, Pastuszak A, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology* 1998;114:23-8.
87. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, Lemann M, Cosnes J. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1101-8.
88. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, Locquet A, Comes MC, Dehennault M, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet* 1994;344:620-1.
89. Bell CM, Habal FM. Safety of topical 5-aminosalicylic acid in pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2201-2.
90. Bermas BL, Hill JA. Effects of immunosuppressive drugs during pregnancy. *Arthritis Rheum* 1995;38:1722-32.
91. Ramsey-Goldman R, Schilling E. Immunosuppressive drug use during pregnancy. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23:149-67.
92. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;124:9-17.
93. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1990;99:443-6.
94. Tennenbaum R, Marteau P, Elefant E, Rambaud J-C, Modigliani R, Gendre J-P, et al. Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease. *Gastroenterologie Clinique et Biologique* 1999;23:464-9.
95. Rajapakse RO, Korelitz BI, Zlatanic J, Baiocco PJ, Gleim GW. Outcome of pregnancies when fathers are treated with 6-mercaptopurine for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:684-8.
96. Ben-Neriah Z, Ackerman Z. WAGR syndrome in a baby — the result of 6-MP treatment in a father affected by Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2001;96:251.
97. Rajapakse R, Korelitz BI. Inflammatory Bowel Disease During Pregnancy 2001;4:245-51.

98. Lamah M, Scott HJ. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Int J Colorectal Dis* 2002;17:216-22.
99. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051-5.
100. Bertschinger P, Himmelmann A, Risti B, Follath F. Cyclosporine treatment of severe ulcerative colitis during pregnancy. *Am J Gastroenterol* 1995;90:330.
101. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative colitis: female fecundity before diagnosis, during disease, and after surgery compared with a population sample. *Gastroenterology* 2002;122:15-9.
102. Olsen KO, Juul S, Bulow S, Jarvinen HJ, Bakka A, Bjork J, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *British Journal of Surgery* 2003;90:227-31.
103. Ravid A, Richard CS, Spencer LM, O'Connor BI, Kennedy ED, MacRae HM, et al. Pregnancy, delivery, and pouch function after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1283-8.
104. Cappell MS, Colon VJ, Sidhom OA. A study at 10 medical centers of the safety and efficacy of 48 flexible sigmoidoscopies and 8 colonoscopies during pregnancy with follow-up of fetal outcome and with comparison to control groups. *Dig Dis Sci* 1996;41:2353-61.
105. Toppenberg KS, Hill DA, Miller DP. Safety of radiographic imaging during pregnancy. *Am Fam Physician* 1999;59:1813-8, 20.
106. Forstner R, Kalbhen CL, Filly RA, Hricak H. Abdominopelvic MR imaging in the nonobstetric evaluation of pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:1139-44.
107. Ost L, Wettrell G, Bjorkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985;106:1008-11.