

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et grossesse

N. Oumnia ; EHS Zemirli

RÉSUMÉ

La grossesse est une préoccupation majeure des patientes suivies pour maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Les questions auxquelles le médecin doit répondre sont multiples et concernent, entre autres, le risque de survenue d'une poussée au cours de la grossesse et son impact sur son bon déroulement, les risques induits par la prise de médicaments, le mode de délivrance, les risques de transmission de la maladie aux enfants, les possibilités d'allaitement etc. Une conséquence de ces interrogations multiples et du stress induite par l'incertitude des réponses est de repousser l'âge d'une première grossesse ou de repousser celui d'une seconde ou d'une troisième grossesse après une expérience plus ou moins heureuse. Des réponses adaptées et documentées sont susceptibles d'aider ces patientes à réaliser leur projet dans les meilleures conditions, sans retard excessif et sans prise de risque inconsidéré pour les enfants. Pendant la grossesse, il faut insister sur l'importance de bien contrôler la MICI afin d'avoir une grossesse sans problème et un bébé en bonne santé. La plupart des médicaments peuvent être utilisés pour la MICI. Un faible nombre de traitement est à proscrire à tout prix au cours de cette période

Mots clés : MICI, grossesse, fertilité, prématurité, 5ASA, corticoïdes, Azathioprine AntiTNF.

SUMMARY

Pregnancy is a major concern for patients being treated for inflammatory bowel disease (IBD). The questions the doctor must answer are numerous and include, among other things, the risk of a flare-up during pregnancy and its impact on its progress, the risks associated with medication use, the method of administration, the risks of transmitting the disease to children, the possibility of breastfeeding, etc.

One consequence of these multiple questions and the stress induced by the uncertainty of the answers is to postpone the age of a first pregnancy or to postpone the age of a second or third pregnancy after a more or less successful experience. Appropriate and documented answers are likely to help these patients carry out their plans under the best possible conditions, without excessive delay and without taking undue risks for the children. During pregnancy, it is important to emphasize the importance of properly managing IBD in order to have a problem-free pregnancy and a healthy baby. Most medications can be used for IBD. A small number of treatments should be avoided at all costs during this period.

Keywords: IBD, pregnancy, fertility, prematurity, 5ASA, corticosteroids, azathioprine, antiTNF.

INTRODUCTION

Les MICI (maladies inflammatoires chroniques de l'intestin), telles que la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ne sont pas incompatibles avec la grossesse, mais nécessitent une prise en charge spécifique [1]. Il est préférable que la maladie soit inactive au moment de la conception. Une maladie active peut augmenter les risques de complications pour la mère et l'enfant, notamment en termes de fausses couches, de prématurité et de faible poids à la naissance [1,2]. La conception doit donc être encouragée en période de rémission, mais pour cela la plupart des patientes devront poursuivre leur traitement de fond. Ceci est une source d'inquiétude pour de nombreuses femmes atteintes de MICI, mais aussi pour les médecins qui les prennent en charge, ce qui entraîne parfois l'arrêt des traitements par crainte des risques supposés pour le fœtus, voire même la décision par les patients de ne pas concevoir [3]. Chaque grossesse chez une patiente atteinte de MICI nécessite une discussion multidisciplinaire. Idéalement, cette discussion devrait avoir lieu avant le début du projet parental. La sécurité d'emploi des médicaments doit être évaluée en

tenant compte du bien-être de la mère et du futur bébé.

Il est donc nécessaire d'actualiser régulièrement nos connaissances sur la sécurité d'emploi des médicaments pour le traitement des MICI avant la conception, pendant la grossesse et pendant l'allaitement.

HÉRÉDITÉ ET MI : EXISTE-T-IL UN RISQUE DE TRANSMISSION DE LA MALADIE À L'ENFANT ?

L'histoire familiale est le plus grand facteur de risque de transmission. En réalité, le risque de transmettre la maladie à son enfant est faible (estimé entre 2-4% seulement) quand un seul des deux parents est porteur de la maladie [3]. Si les 2 parents sont atteints le risque pour la descendance peut aller jusqu'à 36%. Le risque de transmission en général est de 5.2% pour la maladie de Crohn et de 1.6% pour la RCH [3,4].

LA FERTILITÉ EST-ELLE INFLUENCÉE PAR LA MICI ?

La contraception est nécessaire quand le traitement en cours comporte un médicament non autorisé pendant la grossesse.

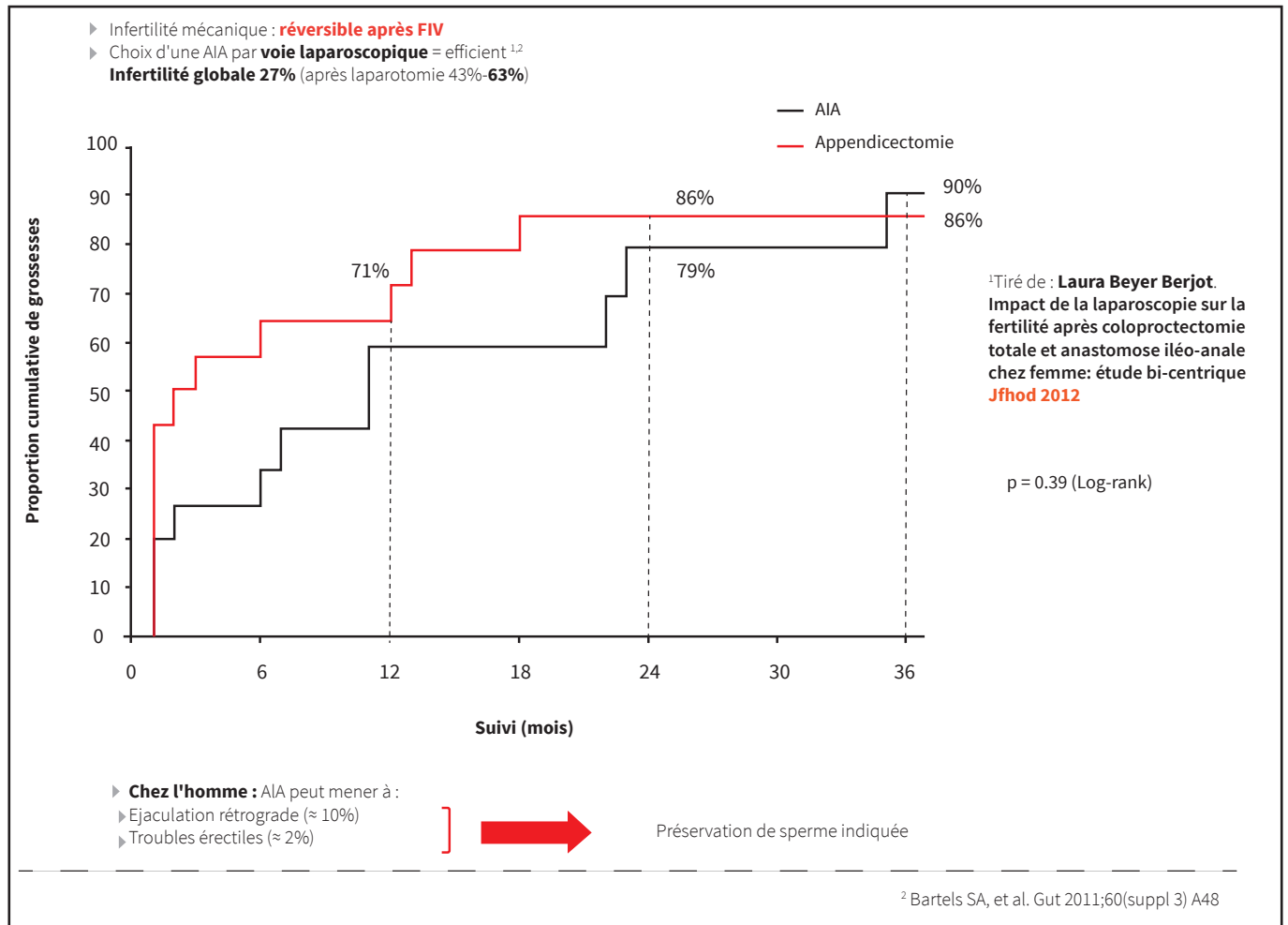
La fertilité féminine

On observe chez les femmes atteintes de MICI une diminution de 20 à 40% du nombre de grossesses. En réalité, cette diminution n'est pas due à une baisse de la fertilité de la femme, mais plutôt à la crainte de démarrer une grossesse. La fertilité des patientes atteintes de MICI est comparable à celle des autres femmes. Chez les patientes en rémission, le taux d'infertilité est d'environ de 5 à 14% (pop.gen) [3,4]. Il n'y a donc pas de risque de réduction de la fertilité liée directement à la maladie sauf parfois en cas de poussée de la maladie. En revanche des interventions chirurgicales antérieures pelviennes (source d'adhérences) ou une colectomie totale avec anastomose iléo-anale (réduction du risque d'infertilité après AIA si laparoscopie) [6] ou une atteinte inflammatoire des trompes et des ovaires, troubles sexuels (dysfonction érectile, dyspareunie) (figure 1) lors de LAP rendent plus aléatoire la fécondation et peuvent avoir une incidence sur la fertilité [5].

La fertilité masculine

La fertilité masculine n'est pas affectée par la maladie. Toutefois, la prise de salazopyrine, méthotrexate peuvent s'accompagner d'anomalies spermatiques sources d'hypofertilité. Ces anomalies disparaissent à l'arrêt du traitement. Réversible après 6 mois d'arrêt. Elles n'existent pas avec le 5-ASA qui est un dérivé de la salazopyrine. Les Thiopurines n'entraînent pas de modification de la spermatogénèse [4,5].

Figure 1 : Fertilité et MICI



EFFETS DES MICI SUR LA GROSSESSE

Les grossesses de patientes atteintes de MICI se déroulent généralement comme chez les femmes non atteintes. Une analyse de la littérature ^[1,4,6] portant sur 1 300 grossesses au cours de la RCH et 700 grossesses au cours de la maladie de Crohn ne retrouve pas de différence avec une population normale en termes de pourcentage de bébés en pleine santé (85 %), d'anomalies congénitales (1 %), d'avortements spontanés (7 à 12 %) ou de bébés mort-nés (1 %). Pertes fœtales: fausses-couches, ITG (figure2). Les accouchements prématurés semblent en revanche trois fois plus fréquents chez les femmes atteintes de MICI, même quiescente. Les accouchements prématurés surviennent au troisième trimestre, avec un poids moyen de naissance plus faible. Dans une série ^[6,7] de 510 nouveau-nés de mères atteintes de maladie de Crohn, le poids moyen de naissance était inférieur de 185 g et il y avait 10,4 % de bébés de moins de 2 500 g, contre 4,7 % dans une population contrôlée (risque multiplié par 2,4) ^[6,7].
Prématurité (<37 SA) risque X 3 .Hypotrophie: < 10ème percentile de poids

figure 2 : Effets des MICI sur la grossesse

	Impact de RCH sur Grossesse	Impact de MC sur Grossesse
Grossesse normale	76%-97%	70%-93%
Aborts spontanés	1%-13%	3%-9%
Anomalies congénitales	0%-3% (= PG)	0%-1% (=PG)
Morts in utero	0%-3%	1%-4%
Prématurité	3.2% = PG	2.3% <PG
Prééclampsie, Éclampsie	<PG	
Mode de délivrance (vn)		

Teruel C et al. MICI et grossesse .Gastroenterology 2009

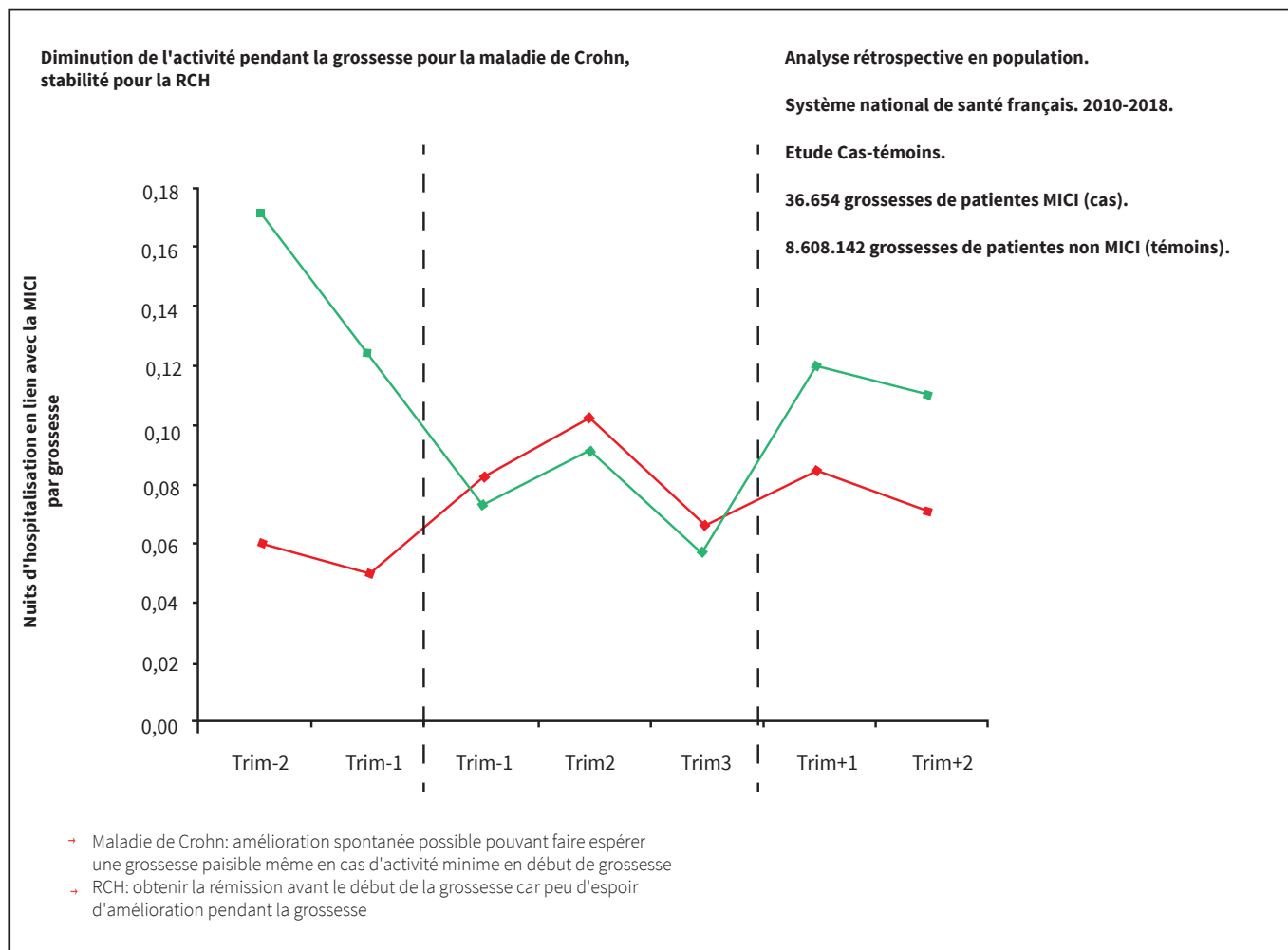
EFFETS DE LA GROSSESSE SUR LA MICI

Si la MICI est inactive au moment de la conception, le risque de poussée pendant la grossesse ou après l'accouchement est de 25 à 33 %, [7] (figure3) chiffre identique à celui retrouvé en l'absence de grossesse. Le risque semblerait exister surtout en début de grossesse.

Si la MICI est en poussée au moment de la conception, on note 45 % d'aggravation, 25 % de stabilité et 30 % d'amélioration. Le pronostic de la maladie à distance est inchangé ^[6,7]. Ces données mériteraient d'être confortées et affinées en tenant compte du tabagisme, de nombreuses femmes s'arrêtant de fumer pendant leur grossesse. La grossesse diminue peut-être le risque évolutif de la maladie de Crohn, comme le suggère une étude italienne non contrôlée ^[7]. Il existe par ailleurs une corrélation inverse entre le nombre de résections chirurgicales et le nombre de grossesses au cours de la maladie de Crohn. La présence de stomie digestive n'est pas une contre-indication à une grossesse.

Le traitement de la MICI doit faire l'objet de discussions entre la patiente, le gastro-entérologue et le gynécologue. Cette discussion doit être abordée avant la conception afin de prendre la bonne décision avant la grossesse. En règle générale, s'il existe un traitement d'entretien de la MICI lorsque la grossesse est déclarée, il est préférable de le maintenir (sauf si ce traitement est contre-indiqué pendant la grossesse).

Figure 3 : Évolution de l'activité d'une MICI pendant et après la grossesse



Meyer et al APT 2020

EXPLORATION DES MICI CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Il faut évidemment s'abstenir d'exams inutiles. Il n'y a pas de contre-indication à l'endoscopie si elle est nécessaire. Les examens radiologiques sont contre-indiqués, notamment entre la 10e et la 17e semaine. En revanche, les risques sont faibles en fin de grossesse. L'IRM est possible ^[4,6].

Peut-on faire une endoscopie au cours de la grossesse ?

Malgré l'utilisation de marqueurs biologiques d'inflammation et notamment de la calprotectine fécale, il peut parfois être nécessaire de pratiquer une endoscopie au cours de la grossesse.

Les résultats d'une étude récente suggéraient que l'endoscopie base n'augmente pas le risque fœtal ^[1,2].

MICI ET ACCOUCHEMENT

Quand proposer une césarienne ?

L'épisiotomie peut être dangereuse chez les patientes atteintes de maladie de Crohn, en raison du risque de fistule recto-vaginale. La présence de lésions anopérinéales actives de la maladie de Crohn au moment de l'accouchement est une indication à un accouchement par césarienne ^[1,2]. La césarienne est une chirurgie abdominale avec des risques de MVTE, des problèmes de cicatrisation des plaies et un risque accru de morbidité materno-fœtale. Orienter vers une césarienne si il existe des lésions périnéales actives +++ au moment de l'accouchement (fistules/abcès anorectaux, fistules rectovaginales, fissures anales, ou sténose anale) qui pourraient augmenter le risque de déchirure périnéale sévère. La stomie n'est pas une contre indication à

l'accouchement par voie basse

Dans les formes quiescentes, la décision appartient à l'obstétricien, qui fera son choix en fonction de la taille du bébé et de la souplesse du périnée. Il en est de même chez les femmes ayant une anastomose iléo-anale avec réservoir.

MICI ET CONTRACEPTION

Dispositif intra-utérin

Aucun consensus d'experts ne recommande un changement de méthode contraceptive si DIU chez des femmes sous corticoïdes.

Contraception orale

L'efficacité des contraceptifs oraux ne semble pas être réduite chez les femmes atteintes de MICI. Les contraceptifs oraux ne semblent pas être associés à une probabilité accrue de poussées de MICI ^[1]. Les contraceptifs oraux présentent généralement un faible risque chez les femmes atteintes de MICI ^[1,2,3]. Une évaluation minutieuse du risque thrombotique est recommandée avant prescription.

SÉCURITÉ D'EMPLOI DES TRAITEMENTS PENDANT LA GROSSESSE ET L'ALLAITEMENT

La nutrition parentérale

Une nutrition artificielle pauvre en lipides peut également être proposée sans risque.

Aminosalicylés

Les salicylés et les 5ASA, La mésalazine et les médicaments dérivés du 5-ASA n'ont pas d'effets indésirables significatifs à des doses inférieures à 3g (Il faut y associer de l'acide folique avant la conception et pendant la grossesse car la carence en folates entraîne un risque de fente labio-palatine [18]. Pas d'augmentation des anomalies congénitales et d'anomalie cardiovasculaires [9]. A de fortes doses (dose > 4g) il a été signalé 1 cas de néphrotoxicité. Eviter cette dose ou surveiller par une échographie des reins du fœtus. Ce traitement est compatible avec l'allaitement. Chez l'homme des cas d'oligospermie réversibles ont été décrits.

Les antibiotiques

Le métronidazole : donné généralement pour les poussées ano-rectales de la maladie en prescription de courte durée (jusqu'à 10 jours) est sans danger [10,11]. Médicament à faible risque pendant la grossesse son utilisation est possible quel que soit le terme de la grossesse. L'allaitement est envisageable lors d'un traitement court par métronidazole per os ou IV (7 à 10 jours).

Les Quinolones

Les données chez les femmes enceintes exposées à la ciprofloxacine sont nombreuses et rassurantes [12]. En cas de sepsis ou de pochite périanaire ou abdominale, le nidazole et la ciprofloxacine peuvent être administrés aux patients avec une MICI pendant la grossesse. Toutefois, étant donné le risque de arthropathies chez les enfants, la ciprofloxacine doit être évitée si possible pendant le premier trimestre de la grossesse

Corticoïdes

Prednisone et prednisolone : peuvent être utilisés sans restriction pendant la grossesse. Pas de passage placentaire aucun risque, même en première intention [13,14]. Pas de surrisque d'anomalies congénitales, d'infection ou de retard de développement confirmés par les résultats de l'étude prospective PIANO (figure4).

Stéroïdes IV : pas de sur risque d'infection ou de retard de développement ou d'anomalies congénitales.

Après ajustement de l'activité de la maladie : risque de diabète gestationnel, HTA et de faible poids de naissance [4,13,14].

Le risque de provoquer une insuffisance surrénalienne chez l'enfant est extrêmement faible. Il semble justifié d'observer une période de surveillance clinique (poids, diurèse) et biologique (glycémie) du nouveau-né.

Budénoside : peu de données, pas de signal négatif

Traitement compatible avec l'allaitement. Il est recommandé un intervalle d'au moins 4 heures entre la prise de corticoïdes et l'allaitement [6,14].

Agents antidiarrhéiques

Le Lopéramide peut être prescrit pendant la grossesse. Eviter les fortes doses les jours précédant l'accouchement

L'azathioprine et le 6-mercaptopurine

90% des spécialistes maintiennent le traitement au cours de la grossesse

Les risques sont imperceptibles [15]. On ne note pas plus de fausses couches ou de malformations que la population générale et pas de risque particulier (retard de développement ou anomalie immunologique) après 4 ans de suivi des enfants exposés [1].

En pratique : poursuivre le traitement avant la conception, et pendant la grossesse et l'allaitement. Pas d'adaptation des doses nécessaires. Le suivi de la patiente est habituel, et il n'y a pas de suivi spécifique de l'enfant [16-17]. La plupart des spécialistes considèrent qu'il y a plus d'inconvénients à arrêter le médicament qu'à le poursuivre pendant la grossesse lorsque la maladie est évolutive.

Méthotrexate

Il entraîne des anomalies chromosomiques, des malformations congénitales et des fausses couches. Il est contre indiquée lors de la conception et pendant la grossesse En cas de désir de grossesse le Methotrexate doit être interrompu, au plus tard en même temps que la contraception chez la femme, 3 à 6 mois avant la conception chez l'homme [1,4,6].

Si une grossesse survient sous traitement, il faut une Supplémentation en acide folique à fortes doses après arrêt de MTX, car c'est un antagoniste des folates.

Allaitement possible en évitant les 24 h suivant la prise

Thalidomide

Son effet tératogène a été bien documenté, il est contre-indiquée pendant la grossesse [4,2]

Ciclosporine

La ciclosporine traverse la barrière placentaire mais n'a pas d'effet tératogène connu [19,20]. On ne note aucune anomalie congénitale. Il est signalé une augmentation du risque de prématurité et de faible poids de naissance probablement lié à sévérité de la maladie

En pratique :

- En situation de colite aigue grave corticorésistante son utilisation possible en centre d'expert. C'est une très bonne alternative à la colectomie

- Allaitement : elle est excrétée dans le lait maternel, elle peut être mesurée à des taux thérapeutique chez les enfants allaités, son utilisation est déconseillée

Anti-TNF : Infliximab, Adalimumab, Golimumab

Ils représentent un réel progrès dans le traitement des MICI

La réponse clinique est souvent rapide et spectaculaire, de plus ils entraînent une réduction de l'exposition aux corticoïdes et une cicatrisation muqueuse. Mais le respect des contre-indications est impératif avec un bilan préthérapeutique précis en particulier la recherche de tuberculose+++ [21,22].

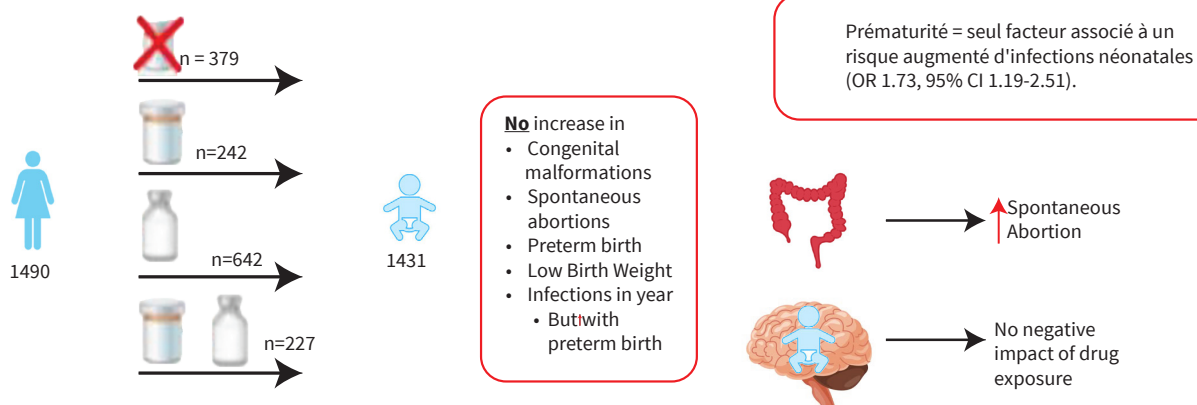
Bien que le résumé des caractéristiques du produit (RCP) pour les trois anticorps anti-TNF disponibles en Algérie indique que leur utilisation n'est pas recommandée pendant la grossesse, le maintien de ces traitements chez la femme enceinte s'est largement répandu. Les anticorps anti-TNF disponibles sont l'infliximab (IFX), l'adalimumab (ADA) et le golimumab (GOL). Ce sont des anticorps monoclonaux anti-IgG1, qui traversent activement le placenta. Ce passage transplacentaire débute faiblement à la fin du 1er trimestre, c'est-à-dire après la phase d'organogenèse, puis s'intensifie progressivement. Dans l'étude prospective PIANO [26] (figure4), incluant plus de 100 femmes exposées aux anticorps anti-TNF, aucun risque accru de grossesse défavorable ou de conséquences néonatales n'a été observé par rapport à une cohorte non exposée à la maladie [18]. Il est important de savoir aussi que l'IFX et l'ADA peuvent être détectés jusqu'à 6, voire 12 mois après la naissance chez ces enfants exposés in utero [26]. Cela contre-indique la réalisation des vaccins vivants ou atténués chez ces enfants avant l'âge de 6 mois et cette information doit être partagée avec les parents et le pédiatre en charge de l'enfant. Plusieurs études se sont attachées à suivre les enfants exposés aux anticorps anti-TNF in utero, et aucune d'entre elles n'a montré d'augmentation du risque d'infection après 12 à 47 mois de suivi [28,29,30]. De plus, plusieurs études ont montré une réponse immunitaire satisfaisante après la vaccination des nouveau-nés exposés aux anticorps anti-TNF [27,31].

AntiTNF

Cohorte prospective observationnelle PIANO

- Entre 2007 et 2019
- Etude multicentrique américaine
- patientes MICI **enceintes exposées aux thiopurines** (n = 242) **aux biothérapies** (n = 642) ou à **une combothérapie** (n = 227) **vs non-exposées** (n = 379)
- Comparaison du risque de malformations congénitales, avortements spontanés, prématurité, petits poids de naissance et infections néonatales)

Pregnancy and Neonatal Outcomes after Fetal Exposure To Biologics and Thiopurines among Women with Inflammatory Bowel Disease



Mahadevan Gastroenterology 2020

Anti TNF /Consensus ECCO 2022

Pour les femmes présentant une maladie active juste avant ou pendant grossesse ou avec une maladie difficile à contrôler la poursuite de l'anti TNF est recommandée.

Pour les femmes en rémission, l'arrêt des anti-TNF avant le troisième trimestre n'est pas recommandé, car il peut augmenter le risque de rechute et conduire à une grossesse défavorable. Si une patiente enceinte en rémission à long terme souhaite arrêter les anti-TNF avant le troisième trimestre, la reprise des anti-TNF peu après l'accouchement est recommandé.

Les enfants de mère traitée jusqu'à l'accouchement par anti-TNF doivent être considérés comme immunodéprimés jusqu'à l'âge de six mois (vaccins vivants contre-indiqués BCG, Rota virus, ROR, varicelle, fièvre jaune [27,28])

Tous les anti-TNF sont excrétés en petite quantité dans le lait maternel. Aucun effet secondaire n'a été rapporté sur le nombre limité d'enfants dans cette situation. Il faut certainement, si cela est possible, doser le médicament et les anticorps dans le lait et chez les enfants exposés [7,28]

Anti-TNF : risques obstétricaux

L'activité de la maladie pendant la grossesse est un facteur de risque, car elle associée à une rupture prématurée des membranes avant le travail, naissance prématurée et faible poids à la naissance chez les femmes enceintes atteintes d'une MICI

Traitements

	Conception	Grossesse	Allaitement
Salicylés	Risque faible	Risque faible	Risque faible
Corticoïdes	Risque faible	A limiter	Risque faible
Thiopurines	Risque faible	Risque faible	Risque faible
Méthotrexate	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la contraception	Contre-indiqué, arrêt en même temps que la contraception	Contre-indiqué
Anti-TNF	Risque faible	Risque faible	Risque faible
UST, VDZ	Risque faible	Risque faible mais données limitées	Risque faible
JAKI	Contre-indiqué, arrêt 1 mois avant conception	Contre-indiqué	Contre-indiqué

ECCO Guidelines /Consensus paper 2022

Ustekinumab et Vedolizumab (anti IL6 et anti IL23)

Le recul est plus faible mais les données publiées ne retrouvent pas de signal négatif ni pour la mère, ni pour le fœtus. Leur poursuite pendant la grossesse doit cependant faire l'objet d'une évaluation au cas par cas [30,31].

CONCLUSION

Quels sont les messages à retenir ?

Souvent les jeunes femmes porteuses de MICI sont inquiètes à l'idée de ne pas pouvoir avoir d'enfant. Une certitude est sûre : vivre avec une MICI n'empêche pas de devenir mère. Globalement, assez peu de problèmes : 75 % des grossesses sont "normales" ; l'activité de la maladie est le facteur le plus important ; si possible, la grossesse ne doit pas débuter au cours d'une poussée. Les échanges gastro-entérologue obstétricien sont primordiaux. Une prématurité survient dans 7 à 10 % des cas, et une surveillance pendant le 3e trimestre est ainsi nécessaire. De nombreuses études montrent aujourd'hui que la plupart des médicaments utilisés pour traiter les MICI (à l'exception du methotrexate) présentent un bon profil de sécurité leur permettant d'être utilisés à tous les stades de la grossesse et de l'allaitement. De plus, les études évaluant les effets à long terme chez les nourrissons exposés à ces médicaments in utero n'ont montré aucune anomalie, que ce soit en termes d'infections ou de développement psychomoteur. Les bénéfices liés au maintien des traitements dépassent donc largement les risques liés à leur interruption par excès de précaution.

RÉFÉRENCE

1. Khosla R, Willoughby CP, Jewell DP. Crohn's disease and pregnancy. *Gut*. 1984;25:52-6.
2. Nguyen GC, Seow C, Maxwell C, et al. The Toronto consensus statements for the management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterology*. 2016; 150:734-57.
3. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013 Oct; 38(8):847-53.
4. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidence-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010; 4:493-510.
5. Couve S, Seksik Ph, Elefant E, Jian R, Marteau Ph. Maladies inflammatoires de l'intestin et procréation. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:618-26.
6. Cornish JA et al. Pregnancy a meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56:830-7.
7. Ban L, Tata L, Fiaschi L, et al. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology*. 2014;146:76-84.
8. Rahimi R, Nikfar S, Rezale A, Abdollahi M. Pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease following exposure to 5-aminosalicylic acid drugs: a meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2008;25:271-5.
9. Colombel JF, Brabant G, Gubler MC, et al. Renal insufficiency in infant: side-effect of prenatal exposure to mesalazine? *Lancet*. 1994;344:620-1.
10. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, et al. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 1997;44:179-82.
11. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology*. 2001;63:186-92.

12. Bar-Oz B, Moretti M, Boskovic R, et al. The safety of quinolones - A meta-analysis of pregnancy outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;143:75-8.
13. Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, et al. Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the PIANO registry. *Gastroenterology*. 2015;146:S1.
14. Beaulieu DB, Ananthakrishnan A, Issa M, et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:25-8.
15. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, et al. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:707-13.
16. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut*. 2011;60:198-203.
17. DeJaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1048-53.
18. Mahadevan U, Martin C, Sandler RS, et al. PIANO: a 1000 patient prospective registry of pregnancy outcomes in women with IBD exposed to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology*. 2012;142:S149.
19. Bar-Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051-5.
20. Branche J, Cortot A, Bourreille A, et al. Cyclosporine treatment of steroid-refractory ulcerative colitis during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:1044-8.
21. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, et al. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:2385-92.
22. McConnell RA, Mahadevan U. Use of immunomodulators and biologics before, during and after pregnancy. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:213-31.
23. Biologics for Inflammatory Bowel Disease and Their Safety in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. [Ole Haagen Nielsen](#), [John Mark Gubatan](#), [Carsten Bogh Juhl](#), [Sarah Elizabeth Streett](#), [Cynthia Maxwell](#). *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022 Jan;20(1):74-87.
24. Julsgaard M, Christensen L, Gibson PR, et al. Concentrations of adalimumab and infliximab in mothers and newborns, and effects on infection. *Gastroenterology*. 2016;151:110-9.
25. Zelinkova A, de Haar C, de Ridder L, et al. High intra-uterine exposure to infliximab following maternal anti-TNF treatment during pregnancy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33:1053-8.
26. Mahadevan U, Martin CF, Dubinsky M, et al. Exposure to anti-TNF therapy in the third trimester of pregnancy is not associated with increased adverse outcomes: results from the PIANO registry. *Gastroenterology*. 2014;146:S170.
27. Luu M, Benzenine E, Doret M, et al. Continuous anti-TNF use throughout pregnancy: possible complications for the mother but not for the fetus. A retrospective cohort on the French National Health Insurance Database. *Am J Gastroenterol*. 2018.
28. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, et al. Long-term safety of in utero exposure to anti-TNF drugs for the treatment of inflammatory bowel disease: results from the multicenter European TEDDY study. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:396-403.
29. General review on pregnancy in inflammatory bowel disease. [Elena Santos Pérez](#), [Marta Calvo Moya](#). *Rev Esp Enferm Dig*. 2024 Jul;116(7):369-373.
30. Systematic review and meta-analysis: Safety of vedolizumab during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. [Conor Bell](#), [Parul Tandon](#), [Eric Lentz](#), [John K Marshall](#), [Neeraj Narula](#). *J Gastroenterol Hepatol*. 2021 Oct; 36(10):2640-2648.
31. Safety of Vedolizumab and Ustekinumab Compared With Anti-TNF in Pregnant Women With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2025 Jan