

11

Conduite à tenir en cas de grossesse

Evidence Based Medicine

Recommandations officielles

Avis des experts

En l'absence de données suffisantes, les inhibiteurs de Janus Kinases (JAKi) sont contre-indiqués pendant la grossesse et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement.

Voie JAK-STAT et développement embryonnaire

La voie JAK/STAT est impliquée dans l'adhésion et la polarité cellulaires pouvant affecter le développement embryonnaire. Des travaux expérimentaux ont montré l'implication de la voie JAK-STAT et de ses protéines de régulation (SOCS : Suppressor Of Cytokine Signalling) dans les processus de reproduction⁽¹⁻⁴⁾. Ainsi, la protéine SOCS3 semble indispensable à la reproduction, un déficit en SOCS3, qui régule l'activation de STAT1 et STAT3, étant associé à la pré-éclampsie lors de grossesses humaines⁽²⁾, tandis que les souris KO pour SOCS3 sont atteintes d'insuffisance placentaire⁽³⁾.

Schématiquement, les conséquences d'une mutation et/ou d'une perte de fonction des JAK sont⁽⁵⁻¹¹⁾ :

- JAK1 et JAK2 : le phénotype déficient en JAK1 et JAK2 n'a jamais été décrit chez l'homme car il est incompatible avec la vie ; une mutation ou une perte de fonction de JAK1 ou JAK2 est létale dès le stade embryonnaire chez la souris ;
- TYK2 : Une mutation/perde de fonction de TYK2 est responsable d'une immuno-dépression modérée favorisant la survenue d'infections virales ;
- JAK3 : Une mutation/perde de fonction de JAK3 est responsable d'un déficit immunitaire combiné sévère, autosomique récessif.

JAKi et grossesse

Tofacitinib

- **Propriétés pharmacocinétiques - pharmacodynamiques**⁽¹²⁾

Le tofacitinib est un inhibiteur réversible de la famille des JAK, avec une affinité particulière pour les JAK1 et JAK3. Son profil pharmacocinétique est caractérisé par une absorption rapide (concentrations plasmatiques maximales atteintes en 0,5 à 1 heure) et une élimination rapide (**demi-vie d'environ 3 heures**). Contrastant avec cette demi-vie plasmatique courte, la durée de ses **effets pharmacodynamiques** (notamment la phosphorylation des STATs) est plus prolongée, de l'ordre de **2 semaines**⁽¹³⁾.

- **Données de sécurité préclinique**⁽¹²⁾

- Il a été démontré que le **tofacitinib était tératogène chez les rats et les lapins**, et qu'il induisait des effets sur la fertilité des rats femelles (baisse du taux de gestation, diminution du nombre de corps jaunes, de sites d'implantation et de fœtus

viables), la parturition et le développement péri/post-natal. Il n'a eu aucun effet sur la fertilité des mâles, la mobilité des spermatozoïdes ou la concentration spermatique. Il était excrété dans le lait des rates allaitantes à des concentrations 2 fois supérieures à celles du sérum, de 1 à 8 heures après l'administration.

- D'après les résultats issus d'une série de tests de mutations génétiques et d'aberrations chromosomiques *in vitro* et *in vivo*, le tofacitinib ne s'est pas révélé mutagène ou génotoxique.
- Aucune étude concernant l'impact éventuel sur la fertilité humaine n'a été menée. De même, aucune donnée concernant l'excrétion dans le lait maternel humain n'est disponible.

Baricitinib

- **Propriétés pharmacocinétiques - pharmacodynamiques** ⁽¹⁴⁾

Le baricitinib est un inhibiteur réversible, préférentiel des JAK1 et JAK2. Son profil pharmacocinétique est caractérisé par une absorption (t_{max} médian d'environ 1 heure) et une élimination rapides (**demi-vie d'environ 12,5 heures**). L'administration du baricitinib a entraîné une inhibition dose-dépendante de la phosphorylation de STAT3 induite par l'IL6 dans le sang total de sujets sains, avec une inhibition maximale qui a été observée 2 heures après l'administration de la dose et est revenue à une valeur proche de celle observée à l'inclusion dans les 24 heures.

- **Données de sécurité préclinique** ⁽¹⁴⁾

- **Le baricitinib est tératogène chez les rats et les lapins.** Dans les études de toxicologie, il a été démontré que le baricitinib a réduit la croissance/le poids du fœtus et provoqué des malformations du squelette (expositions d'environ 10 et 39 fois l'exposition humaine respectivement).

Dans une étude de fertilité combinée sur des rats mâles/femelles, le baricitinib a diminué les performances d'accouplement globales (diminution des indices de fertilité et de conception). Chez les rats femelles, une diminution du nombre de corps jaunes et de sites d'implantation, une augmentation des pertes avant implantation et/ou d'effets indésirables sur la survie intrautérine des embryons ont été observées. En l'absence d'effet sur la spermatogenèse (évaluée par histopathologie) ou sur les critères d'évaluation de la semence/du sperme chez les rats mâles, la diminution des performances d'accouplement globales est sans doute due à ces effets sur les femelles.

- On ignore si le baricitinib peut traverser la barrière placentaire chez la femme enceinte. Dans les études chez les animaux, les résultats de l'administration d'une dose de 25 mg/kg de baricitinib marqué au ^{14}C ($[^{14}C]$ -baricitinib) à des rats femelles gestantes, ont montré que la radioactivité était largement distribuée dans les tissus maternels et fœtaux, confirmant le passage du $[^{14}C]$ -baricitinib à travers le placenta chez les rats femelles gestantes (données internes Lilly). On ignore si le baricitinib/ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le baricitinib a été détecté dans le lait de rats allaitantes. Dans une étude sur le développement prénatal et post-natal, une baisse du poids des petits et une diminution de la survie post-natale ont été observées à des expositions de respectivement 4 et 21 fois l'exposition humaine. On ne peut pas conclure quant à une relation de cause à effet entre la baisse du poids des petits observée chez le

rat dans les études de développement pré- et post-natal et l'exposition au baricitinib lors de l'allaitement, les animaux ayant également été exposés au baricitinib pendant la gestation.

- Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité et cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

- **Association au méthotrexate**

- **Chez la femme**, le méthotrexate peut être associé au baricitinib ou au tofacitinib et un souhait de grossesse impose en premier lieu son arrêt. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est de 3 à 4 heures, soit une élimination du compartiment plasmatique dans un délai d'environ 20 heures. En théorie, une conception serait donc possible dès le lendemain de l'arrêt du méthotrexate selon le CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes)⁽¹⁵⁾. Par précaution, il est proposé de poursuivre la contraception jusqu'à la fin du cycle en cours⁽¹⁶⁾.
- **Chez l'homme**, le méthotrexate dont les effets tératogène, abortif et mutagène sont démontrés, doit être **arrêté au moins 3 mois** (un cycle de spermatogénèse) **avant la conception**^(15, 16).

Grossesses sous JAKi

Tofacitinib

- Aucune étude pertinente, contrôlée n'a été menée sur l'utilisation du tofacitinib chez la femme enceinte. Dans les essais cliniques ayant évalué le tofacitinib dans le traitement de la PR, de la rectocolite hémorragique et du psoriasis, les femmes enceintes et allaitantes étaient exclues, les femmes en âge de procréer devaient présenter un test de grossesse négatif avant l'inclusion et utiliser des méthodes de contraception adéquates durant la période de l'étude et, enfin, le tofacitinib devait être arrêté en cas de survenue d'une grossesse.
- Toutefois, des grossesses sont survenues au cours des essais cliniques du tofacitinib, ces cas ayant été identifiés à partir d'une recherche dans les bases de données de pharmacovigilance de Pfizer jusqu'au mois d'Avril 2014, ainsi que des études non interventionnelles, post-AMM, sur la PR et du système de rapport spontané d'événements indésirables⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

PR et Psoriasis

- **Issue des grossesses dans le cadre du programme d'essais cliniques sur la PR et le psoriasis**

Au total, 31 cas de grossesse (monothérapie de tofacitinib, n=18 ; tofacitinib + MTX, n=13) ont été rapportés chez les PR et 16 dans le programme psoriasis (résumé dans le **tableau 1**). Un résumé détaillé de ces cas (fonction de la monothérapie de tofacitinib, du traitement associé, de la dose) est présenté dans le **tableau 2**. Le seul cas de malformation congénitale chez une patiente ayant reçu une monothérapie de tofacitinib 5 mg 2x/j, et l'antagoniste du récepteur de l'angiotensine II losartan, est résumé dans les annotations du tableau 2.

- **Issue des grossesses dans les études non interventionnelles sur la PR et le système de rapport spontané des événements indésirables**

En avril 2014, 3 cas de grossesse ont été identifiés dans les études non interventionnelles sur la PR (n=2) et le système de rapport spontané des événements indésirables (n=1). Dans les études non interventionnelles, une grossesse a abouti à un avortement spontané (33 ans, sous tofacitinib 10 mg 2x/j + MTX 10 mg), et l'issue de l'autre grossesse était en attente/perdue au suivi (tofacitinib en monothérapie). L'issue de la grossesse documentée dans le système de rapport spontané des événements indésirables est en attente/perdue au suivi (tofacitinib en monothérapie).

- **Rectocolite hémorragique**

Des cas de grossesse ont été identifiés à partir de la base de données interne de sécurité d'emploi de Pfizer, y compris une exposition au tofacitinib dans les essais de phase III sur la RCH, jusqu'au 23 mars 2017 ; 1139 patients ont été inclus dans les essais de phase III OCTAVE et ont reçu du tofacitinib 5 mg 2x/j, du tofacitinib 10 mg 2x/j ou un placebo, dont 296 femmes en âge de procréer (18-44 ans) et 14 cas d'exposition paternelle. Dans l'ensemble des cas, l'exposition au tofacitinib était survenue au cours du 1er trimestre. Aucun cas de malformation congénitale ou de mort fœtale n'a été rapporté. Un résumé des issues de grossesse est présenté dans le **tableau 3**.

Baricitinib

- **Grossesses survenues lors de la participation aux études cliniques**

Les données des effets sur le fœtus ont été collectées pour les cas de grossesse survenue en cours d'étude en cas d'exposition maternelle ou paternelle. Au 1^{er} avril 2017, 23 femmes avaient débuté une grossesse au cours des études cliniques avec le baricitinib (données internes Lilly). Les informations collectées sont résumées dans le **tableau 4**.

Sur les 23 cas de grossesse, 15 ont été exposés au méthotrexate ou au léflunomide (données internes Lilly). Parmi ces 23 cas de grossesse, 13 ont abouti à une interruption spontanée (n=9) ou volontaire (n=4) de grossesse ; 2 ont abouti à un accouchement prématuré et 6 à un accouchement à terme sans anomalies rapportées ; l'issue est inconnue pour un cas et l'issue était en attente pour 1 cas. Trois grossesses survenues sous exposition paternelle au baricitinib ont quant à elles été menées à terme sans anomalie rapportée (données internes Lilly).

En cas de désir de grossesse

1. Avant le traitement par JAKi

- Il faut s'enquérir d'un désir éventuel de grossesse chez les patientes en période d'activité génitale lors de la consultation d'initiation d'un traitement par JAKi. Si une grossesse est envisagée dans les mois qui suivent, l'instauration du traitement n'est pas recommandée.

- Toutefois, il faudra évaluer la sévérité de la maladie, l'indication pouvant être impérative pour l'avenir fonctionnel de la patiente, ce qui inciterait alors à différer le projet de grossesse (permettant ainsi de stabiliser la maladie, un arrêt ultérieur du JAKi étant alors possible (cf. «Au cours du traitement par JAKi »).

2. Au cours du traitement par JAKi

- Les recommandations des RCP pour **la durée d'arrêt du tofacitinib chez la femme (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont de 4 semaines** ⁽⁵⁾, contrastant avec une demi-vie plasmatique courte (3 heures ; 5 demi-vies = 15 heures). Cette proposition d'un délai de 4 semaines s'explique probablement par la rémanence des effets pharmacodynamiques, d'une durée de l'ordre de 2 semaines ⁽¹³⁾.
- Les recommandations des RCP pour la **durée d'arrêt du baricitinib chez la femme (et la poursuite d'une contraception efficace) avant la conception sont de 1 semaine** (5 demi-vies = 62,5 heures) ⁽⁵⁾. Cette proposition d'un délai de 1 semaine s'explique probablement par la courte durée de ses effets pharmacodynamiques, de l'ordre de 24 heures ⁽¹⁴⁾.
- Les JAKi étant également en cours de développement dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, nous aurons donc probablement des données à l'avenir concernant des patientes traitées en cours de grossesse par les gastro-entérologues.
- **Chez l'homme**, en raison du caractère non mutagène des JAKi, **le traitement peut être poursuivi**.

En cas de grossesse sous JAKi

- Cette situation impose, à ce jour :
 - l'arrêt du JAKi (et l'arrêt du méthotrexate associé, si cela n'est pas déjà fait) ;
 - une surveillance échographique ;
 - une déclaration à la Pharmacovigilance ou auprès du CRAT.
- Ainsi, si une grossesse survient chez une femme n'ayant pas arrêté le JAKi, il faut en premier lieu rassurer le couple. Si la surveillance obstétricale ne retrouve pas d'anomalie, la poursuite de la grossesse peut être recommandée.

En cas de conception chez un homme sous JAKi

- La survenue d'une conception pendant le traitement n'impose pas de suivi particulier de la grossesse ou de déclaration obligatoire à la Pharmacovigilance ou auprès du CRAT (absence de risque en raison du caractère non mutagène).

Allaitement

- On ne sait pas si les JAKi sont excrétés dans le lait maternel. Il est donc recommandé, soit d'interrompre l'allaitement si le traitement doit être repris dans les semaines suivant l'accouchement, soit de ne pas reprendre le traitement en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

En pratique :

- En l'absence de données suffisantes, **les JAKi sont contre-indiqués pendant la grossesse** et une contraception efficace est requise lors de l'instauration du traitement.
- Le délai recommandé entre l'arrêt du **tofacitinib** et la conception est de **4 semaines**.
- Le délai recommandé entre l'arrêt du **baricitinib** et la conception est de **1 semaine**.
- **Chez l'homme**, le traitement par JAKi **peut être poursuivi** en cas de désir de paternité.
- Par précaution, le traitement par JAKi **doit être interrompu ou ne doit pas être repris en cas d'allaitement**.

Références

1. Sato BLM, Sugawara A, Ward MA, Collier AC. Single blastomere removal from murine embryos is associated with activation of matrix metalloproteinases and Janus kinase/signal transducers and activators of transcription pathways of placental inflammation. *Mol Hum Reprod* 2014;20:1247-57.
2. Fitzgerald JS, Toth B, Jeschke U et al. Knocking of the suppressors of cytokine signalling (SOCS): their roles in mammalian pregnancy. *J Reprod Immunol* 2009;83:117-23.
3. Alexander WS. Suppressors of cytokine signalling (SOCS) in the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002;2:410-16.
4. Yoshimura A, Naka T, Kubo M. SOCS proteins, cytokine signaling and immune regulation. The predominance of Th17 lymphocytes and decreased number and function of Treg cells in pre-eclampsia. *Nat Rev Immunol* 2007;7:454-65.
5. Richez C, Truchetet ME, Kostine M et al. Efficacy of baricitinib in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(13):1399-1407.
6. Banerjee S, Biehl A, Gadina M et al. JAK-STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Auto-immune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs* 2017;77(5):521-46.
7. Rodig SJ, Meraz MA, White JM et al. Disruption of the Jak1 gene demonstrates obligatory and nonredundant roles of the Jaks in cytokine-induced biologic responses. *Cell* 1998;93(3):373-83.

8. Macchi P, Villa A, Giliati S et al. Mutations of Jak-3 gene in patients with autosomal severe combined immune deficiency (SCID). *Nature* 1995;377(6544):65-8.
9. Russell SM, Tayebi N, Nakajima H et al. Mutation of Jak3 in a patient with SCID: essential role of Jak3 in lymphoid development. *Science* 1995;270(5237):797-800.
10. Sohn SJ, Barrett K, Van Abbema A et al. A restricted role for TYK2 catalytic activity in human cytokine responses revealed by novel TYK2-selective inhibitors. *J Immunol* 2013;191(5):2205-16.
11. Casanova JL, Holland SM, Notarangelo LD. Inborn errors of human JAKs and STATs. *Immunity* 2012;36(4):515-28.
12. Résumé des Caractéristiques du Produit Xeljanz® .
13. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S et al. The mechanism of action of tofacitinib – an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34:318-28.
14. Résumé des Caractéristiques du Produit Olumiant® .
15. CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, Hôpital Armand Trousseau, Paris, AP-HP. Site internet : <http://www.lecrat.fr>
16. Pham T, Bachelez H, Berthelot JM et al. TNF alpha antagonist therapy and safety monitoring. *Joint Bone Spine* 2011;78(Suppl 1):15-185.
17. Clowse MEB, Feldman SR, Isaacs JD et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib safety databases for rheumatoid arthritis and psoriasis. *Drug Saf* 2016;39:755-62.
18. Pfizer Medical Information : EUMedInfo@Pfizer.com
19. Mahadevan U, Baumgart DC, Dubinsky MC et al. Pregnancy outcomes in the tofacitinib ulcerative colitis OCTAVE studies. Poster presented at the World Congress of Gastroenterology at the American College of Gastroenterology Annual meeting. October 13-18, 2017, Orlando, USA.

Tableau 1. Caractéristiques des patientes ayant reçu du tofacitinib et ayant débuté une grossesse (essais cliniques sur la PR et le psoriasis)

Caractéristique	Polyarthrite rhumatoïde	Psoriasis
Patiente ayant rapporté une grossesse (n/N de patientes de 18-44 ans) ^a	31/1309 (2,4 %)	16/512 (3,1 %)
Age médian (tranche d'âge), en année ^b	31 (22-40)	27 (19-40)
Médicament à l'étude (n ; % de cas identifiés)		
Monothérapie de tofacitinib	18 (58,1 %)	16 (100 %)
Tofacitinib + méthotrexate	13 (41,9 %)	0 (0,0 %)
Issue des grossesses, n (% de cas identifiés)		
Mort fœtale	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)
Malformation congénitale	1 (3,2 %)	0 (0,0 %)
Avortement spontané	6 (19,4 %)	1 (6,3 %)
Nouveau-né en bonne santé	16 (51,6 %)	9 (56,3 %)
Interruption médicale	4 (12,9 %)	4 (25,0 %)
Statut en attente/perdue au suivi	4 (12,9 %)	2 (12,5 %)
Temps passé total sous médicament à l'étude, en jours ^c	28-1344	21-349
Durée de l'exposition <i>in utero</i> au médicament à l'étude en jours ^d		
Intervalle	7-244	14-43
≤90 jours	29 cas	16 cas
>90 jours et ≤180 jours	1 cas	0 cas
>180 jours	1 cas	0 cas

^a Incluses dans les essais cliniques sur la PR et le psoriasis

^b Selon les données de 30 et 15 patientes, respectivement

^c Données disponibles pour n=26 et n=10 patientes

^d Basée sur le moment de la survenue de la grossesse et le moment de l'arrêt du médicament à l'étude.

Tableau 2. Issue des grossesses en fonction de la dose de tofacitinib, après une exposition maternelle

	Age médian (tranche d'âge), ans	Mort fœtale ^a	Malformation congénitale	Avortement spontané	Nouveau-né en bonne santé	Interruption médicale	Statut en attente/perdue au suivi
Essais cliniques sur la PR : toutes doses de tofacitinib en monothérapie (n=18)							
Tofa 5 mg 2x/j (n=8)	27 (22-39)	0	1 ^b	1	6	0	0
Tofa 10 mg 2x/j (n=9)	32 (27-39)	0	0	1	5 ^c	1	2
Tofa 15 mg 2x/j (n=1)	31	0	0	1	0	0	0
Essais cliniques sur la PR : toutes doses de tofacitinib + toutes doses de MTX (n=13)							
Tofa 5 mg 1x/j + MTX 2,5 mg (n=1)	34	0	0	0	1	0	0
Tofa 5 mg 2x/j + MTX 10 mg (n=1)	22	0	0	0	0	0	1
Tofa 5 mg 2x/j + MTX 17,5 mg (n=1)	29	0	0	0	1	0	0
Tofa 5 mg 2x/j + MTX 20 mg (n=1)	24	0	0	0	0	1	0
Tofa 5 mg 2x/j + dose MTX non spécifiée (n=2)	34 (31-36)	0	0	0	1	1	0
Tofa 10 mg 2x/j + MTX 20 mg (n=1)	28	0	0	1	0	0	0
Tofa 10 mg 2x/j + dose MTX non spécifiée (n=5)	36 (32-40)	0	0	2	1	1	1
Tofa 20 mg 1x/j + MTX 25 mg (n=1)	25 ^d	0	0	0	1	0	0
Essais cliniques sur le psoriasis toutes doses de tofacitinib en monothérapie (n=16)							
Tofa 5 mg 2x/j (n=2)	34 (31-36)	0	0	0	1	1	0
Tofa 10 mg 2x/j (n=13)	27 (19-40) ^d	0	0	1	8	2	2
Traitement en aveugle ^e (n=1)	26	0	0	0	0	1	0

1x/j : une fois par jour ; 2x/j : deux fois par jour ; MTX : méthotrexate ;
PR : polyarthrite rhumatoïde ; Tofa : tofacitinib

^a Mort survenue au bout de 20 semaines de gestation.

^b Sténose de la valve pulmonaire survenue chez le nouveau-né d'une patiente de 32 ans atteinte d'hypertension et recevant du losartan 50 mg 1x/j. La durée d'exposition *in utero* au tofacitinib était estimé à 35 jours ; accouchement à 38 semaines de gestation ; aucune complication à l'accouchement ou détresse fœtale ; le poids du nourrisson à la naissance était de 3,2 kg, sa taille était de 48 cm, son score Apgar de 8 à 1 minute et de 9 à 5 minutes après l'accouchement.

^c Inclut deux nouveau-nés prématurés/de faible poids de naissance.

^d Inclut une patiente dont l'âge n'était pas connu.

^e L'étude était en cours et en aveugle.

Tableau 3. Issues des grossesses dans le programme clinique de phase III sur le tofacitinib dans la RCH

	Mort fœtale	Malformation congénitale	Avortement spontané	Nouveau-né en bonne santé	Interruption médicale	Statut en attente ou perdue au suivi
Exposition maternelle (n=11)						
Tofacitinib 5 mg 2x/j	0	0	1	0	0	0
Tofacitinib 10 mg 2x/j	0	0	1	4 ^a	2 ^b	3
Exposition maternelle (n=11)						
Tofacitinib 5 mg 2x/j	0	0	0	2	0	1
Tofacitinib 10 mg 2x/j	0	0	0	9	0	2

^a Comprend une naissance prématurée (36 semaines ; 2,92 kg)

^b Cas 1 : la patiente a décidé d'interrompre sa grossesse en raison des risques potentiels liés au tofacitinib ; Cas 2 : raison inconnue

2x/j : deux fois par jour ; n : nombre de cas

Tableau 4. Grossesses survenues au cours du programme d'essais cliniques du baricitinib

Traitements administrés	Etude clinique	Age	Traitements de fond (DMARDs)	Résultat de la grossesse
BARI 4 mg QD	Phase 3, PR, plus extension	31	MTX	Accouchement prématuré Pas d'anomalie fœtale
BARI 4 mg QD + MTX	Phase 3, PR, plus extension	29	MTX	Accouchement prématuré Pas d'anomalie fœtale
BARI 1 mg QD partie A ; 2 mg BID partie B ; 4 mg escaladé à 8 mg QD partie C	Phase 2, PR	20	MTX Sulfasalazine	Interruption spontanée
ADA 40 mg toutes les 2 semaines (phase 3 dans la PR) ; BARI 4 mg QD dans l'extension	Phase 3, PR, plus extension	38	MTX	Interruption spontanée
BARI 4 mg QD	Phase 3, PR	33	Aucun	Interruption spontanée
BARI 2 mg QD	Phase 3, PR, plus extension	30	MTX Léflunomide	Interruption spontanée
BARI 10 mg QD	Phase 1, volontaires sains	48	Aucun	Interruption volontaire
BARI 4 mg QD + MTX	Phase 3, PR	27	MTX	Accouchement à terme Pas d'anomalie fœtale
Placebo dans l'étude de phase 3 dans la PR, BARI 4 mg QD dans l'extension	Phase 3, PR, plus extension	34	Hydroxychloroquine	Issue inconnue
BARI 4 mg QD + MTX	Phase 3, PR, plus extension	32	MTX	Issue inconnue
BARI 8 mg QD	Phase 2, PR	27	MTX	Accouchement à terme Pas d'anomalie fœtale
BARI 2 mg QD	Phase 2, psoriasis	35	Aucun	Accouchement à terme Pas d'anomalie fœtale
ADA 40 mg toutes les 2 semaines	Phase 3, PR	37	MTX	Accouchement à terme Pas d'anomalie fœtale
ADA 40 mg toutes les 2 semaines	Phase 3, PR	28	MTX Hydroxychloroquine	Interruption spontanée
Placebo	Phase 3, PR	31	MTX Hydroxychloroquine	Interruption volontaire

Abréviations : ADA = adalimumab ; BARI = baricitinib ; BID = 2 fois par jour ; DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs, traitements de fond de la maladie ; MTX = méthotrexate ; QD = une fois par jour ; PR = polyarthrite rhumatoïde.