RIIP

RENCONTRES EN IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

29 et 30 SEPTEMBRE 2022

UIC-P - Espaces Congrès
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

IMAGE FREEPIK

Sous l'égide de :

AI2R Alliance · aviesan · CeRéMAIA · CRI · European Reference Network · Fédération Immunologie · Imidiate · RTA · Société Française de Dermatologie · Société Française d'Immunologie · SFR · Sofrerep

RIP

RENCONTRES EN IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

Les interactions médicamenteuses à connaître en immuno-pathologie

Dr Renaud FELTEN, Strasbourg

29 et 30 SEPTEMBRE 2022
UIC-P - Espaces Congrès
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Sous l'égide de :

@DocFelten

Dr Renaud FELTEN

MCU-PH de Thérapeutique / Rhumatologue

Service De Rhumatologie / Centre De Référence National Des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares

CIC-P Hautepierre, Inserm 1434, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg

renaud.felten@chru-strasbourg.fr

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

CIC 1434 Strasbourg

Département Universitaire de Pharmacologie, Addictologie, Toxicologie et Thérapeutique | DUPATT de l'Université de Strasbourg

Université de Strasbourg

Centre de Référence des maladies auto-immunes systémiques rares Est Sud-Ouest RESO

Recherches cliniques / aides pour la recherche: Aucun

Advisory Boards : ABBVIE, BMS, JANSSEN, NOVARTIS, UCB

Cours / formations / interventions / invitations : ABBVIE, BMS, GALAPAGOS, LILLY, NORDIC, NOVARTIS, MEDAC, MSD, PFIZER, SANOFI, UCB

Plan

- Rappel sur les interactions médicamenteuses
  - Définitions
  - Mécanismes des interactions médicamenteuses
  - Interactions pharmacocinétiques : *CYP450 et P-gp*
  - Interactions pharmacodynamiques

Implications en immuno-pathologie

Définitions

- « **Interaction** » **médicamenteuse**
  - L'effet d'un médicament augmenté ou diminué par la présence d'un autre médicament, de nourriture, de boisson…
  - **Le terme d'« interaction » est réservé pour décrire des événements se passant à l'intérieur de l'organisme**

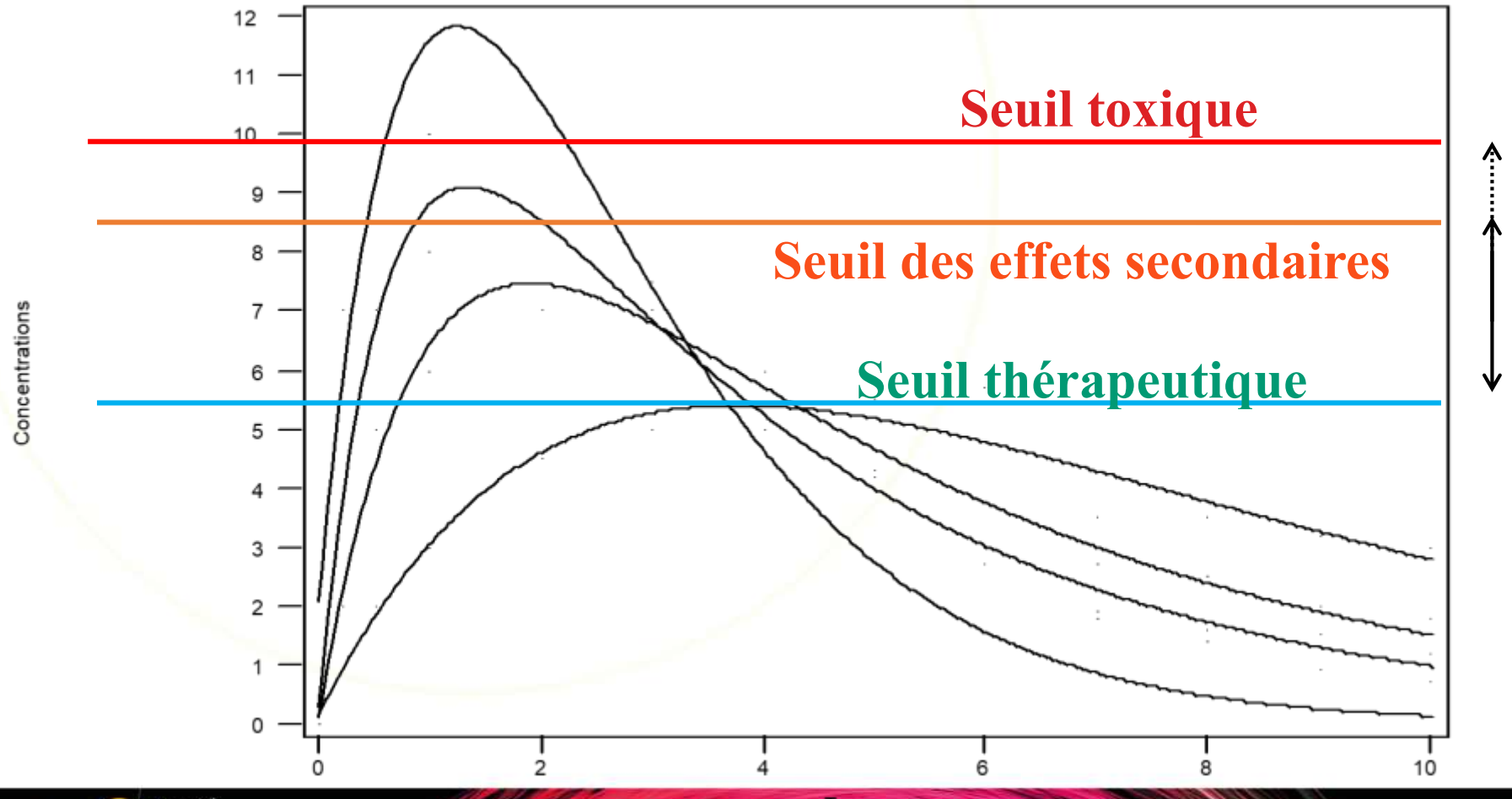
- « **Incompatibilité** » **entre 2 médicaments**
  - Réaction physico-chimique entre deux médicaments mélangés dans une seringue ou une perfusion ==> précipité, coloration, inactivation…, ayant lieu hors de l'organisme

Mécanismes des interactions médicamenteuses

2 grandes catégories :

- **Pharmacocinétique** = modifie quantité au site d'action
  - Absorption
  - Distribution
  - Métabolisme +++
  - Excrétion
- **Pharmacodynamique** = modifie action au récepteur
  - Additif
  - Synergique
  - Antagoniste

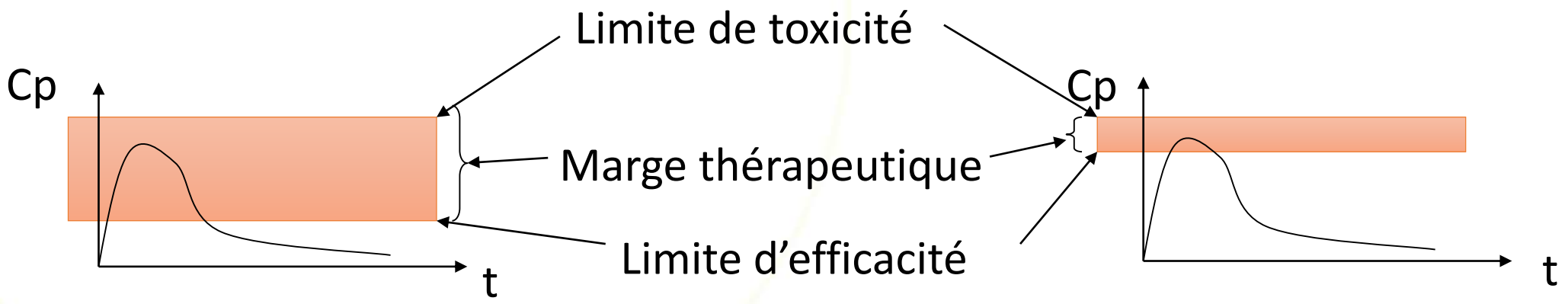
Modifications de l'effet d'un médicament : Notion de marge thérapeutique



Marge thérapeutique

Médicaments à marge thérapeutique étroite

- Médicaments dont les limites entre dose efficace, dose toxique et dose inefficace sont très proches.



- **Très sensibles aux interactions médicamenteuses** puisqu'une variation très faible de leur concentration peut entraîner des conséquences cliniques graves.

Médicaments à marge thérapeutique étroite

- Anti-arythmiques
- Anticoagulants
- Anti-inflammatoires
- Anti-épileptiques
- Antirétroviraux
- Antidépresseurs, anxiolytiques
- Sulfamides hypoglycémiants
- Bêta-bloquants
- Digitaliques
- Hypolipémiants
- Sympathomimétiques
- Immunosuppresseurs :
  - *azathioprine*
  - *ciclosporine*
  - *mycophénolate mofétil*

AU 1ER JANVIER 2020

GÉNÉRIQUES
LA LOI CHANGE

VOTRE MÉDECIN N'A PLUS LE DROIT DE NOTER
« NON SUBSTITUABLE »
SUR VOTRE ORDONNANCE,
SAUF DANS DES CAS EXCEPTIONNELS*.

Vous pouvez demander le médicament de référence mais :

- Vous devrez faire l'avance du paiement.
- Vous ne serez remboursé que sur la base du prix du médicament générique, avec pour vous un reste à charge.

Votre pharmacien et votre médecin subissent, comme vous, cette situation.

** **Non substituable « MTE » :***
concerne uniquement 13 médicaments dit à « marge thérapeutique étroite ».
** **Non substituable « CIF » :***
uniquement en cas d'allergie « formelle et démontrée » à un excipient présent dans tous les génériques du médicament de référence (s'il n'en contient pas).
** **Non substituable « EFG » :***
uniquement pour quelques rares médicaments pour les enfants de moins de 6 ans.

FSPF

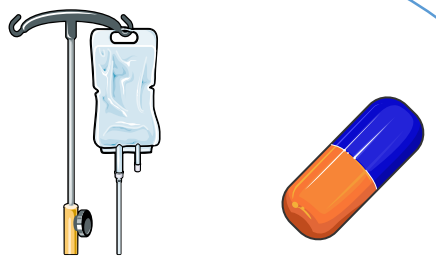
Mention "non substituable" : 3 situations médicales encadrées

- SITUATION 1 : médicament à marges thérapeutiques étroites (MTE)
  - azathioprine,
  - buprénorphine,
  - ciclosporine,
  - évérolimus,
  - lamotrigine,
  - lévétiracétam,
  - lévothyroxine,
  - mycophénolate mofétil,
  - mycophénolate sodique,
  - prégabaline,
  - topiramate,
  - valproate de sodium,
  - zonisamide
- SITUATION 2 : spécialités pédiatriques (EFG) : enfant < 6ans
- SITUATION 3 : contre-indication à un excipient (CIF)

Interactions pharmacocinétiques : *CYP450 et P-gp*

Pharmacocinétique

Pharmacocinétique

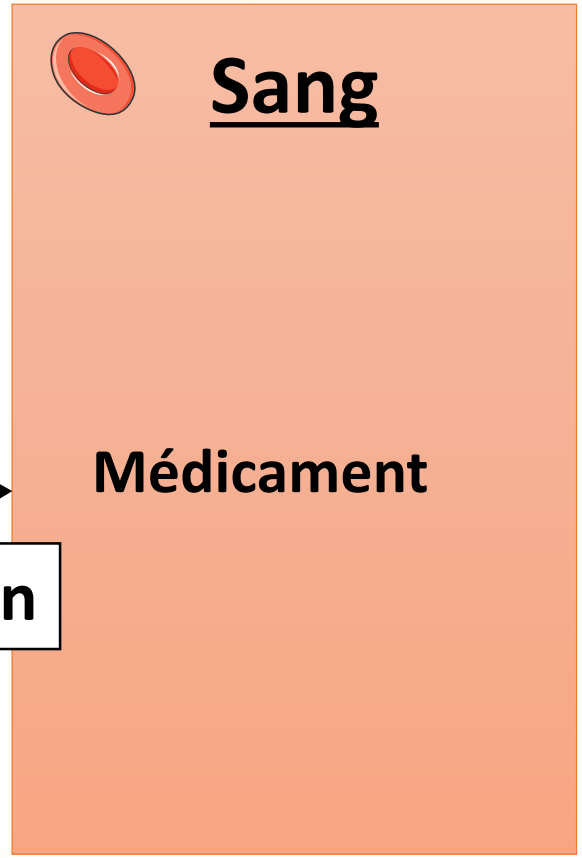


Administration

Pharmacocinétique

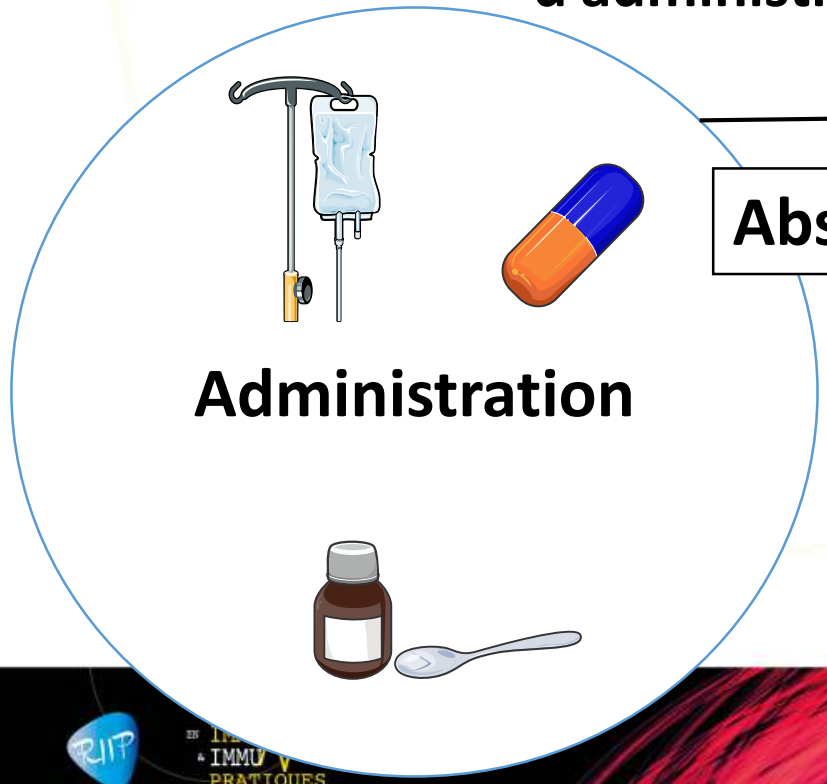
Passage du Principe actif (PA) dans la circulation à partir de son lieu d'administration

Absorption

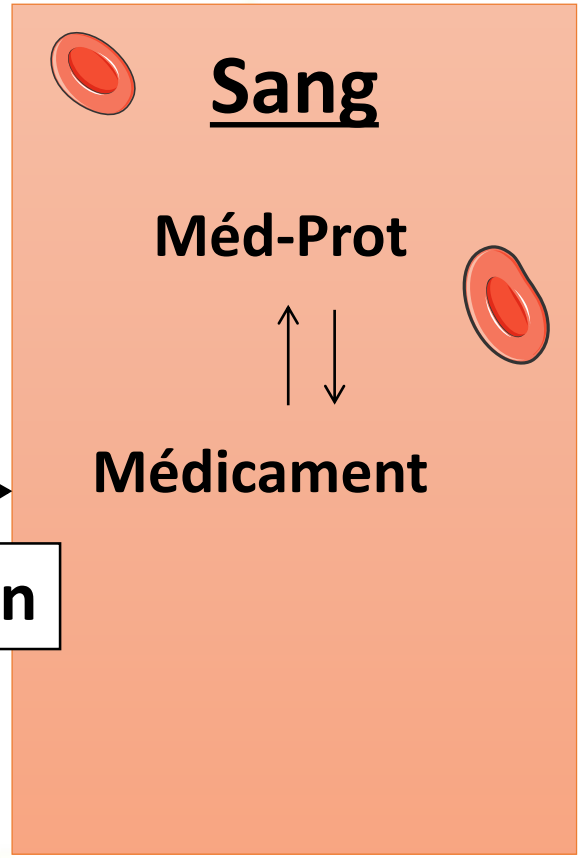


Pharmacocinétique

Passage du Principe actif (PA) dans la circulation à partir de son lieu d'administration



Absorption



Pharmacocinétique

Passage du Principe actif (PA) dans la circulation à partir de son lieu d'administration

Absorption

Sang

Méd-Prot

Médicament

Distribution

Tissu

Site d'action du Méd - Réc

Pharmacocinétique

Passage du Principe actif (PA) dans la circulation à partir de son lieu d'administration

Absorption

Sang

Méd-Prot

Médicament

Distribution

Tissu

Stockage

Site d'action du Méd - Réc

Pharmacocinétique

Passage du Principe actif (PA) dans la circulation à partir de son lieu d'administration

Absorption

Sang

Méd-Prot

Médicament

Métabolite

Distribution

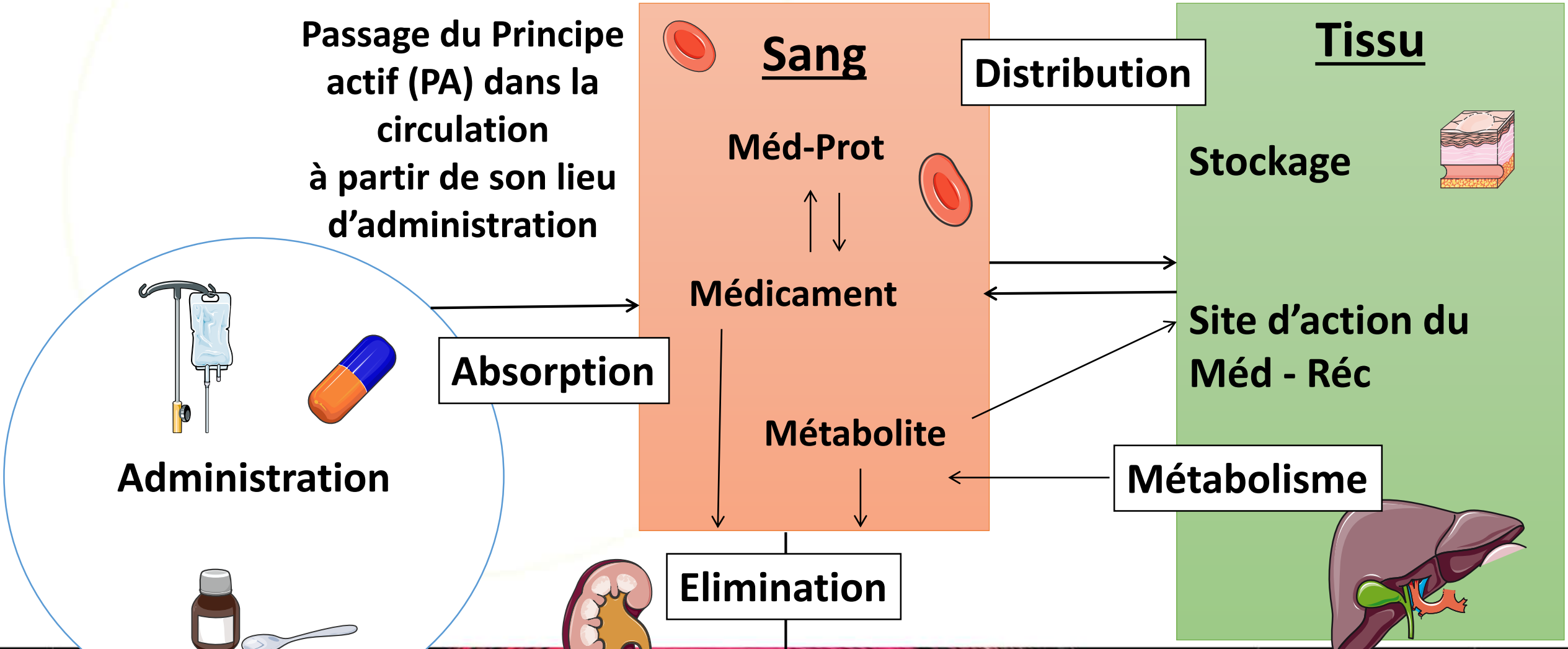
Tissu

Stockage

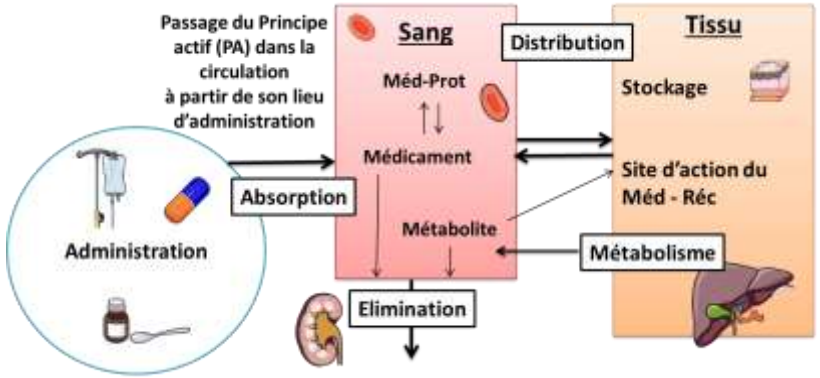
Site d'action du Méd - Réc

Métabolisme

Pharmacocinétique

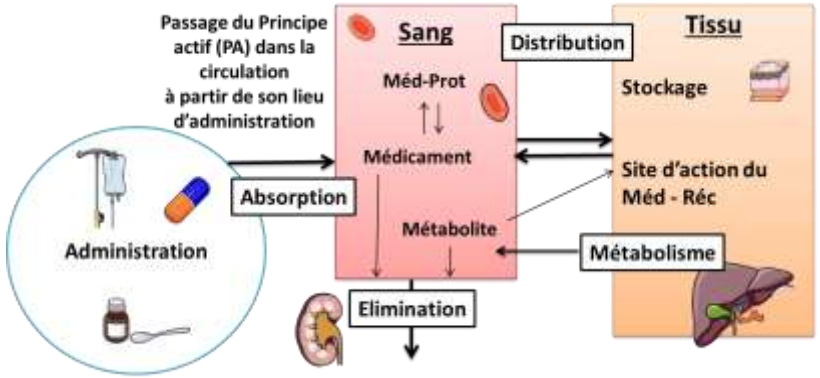


Méthotrexate et antibiotiques



Association déconseillé avec les pénicillines ! Mais pourquoi ?

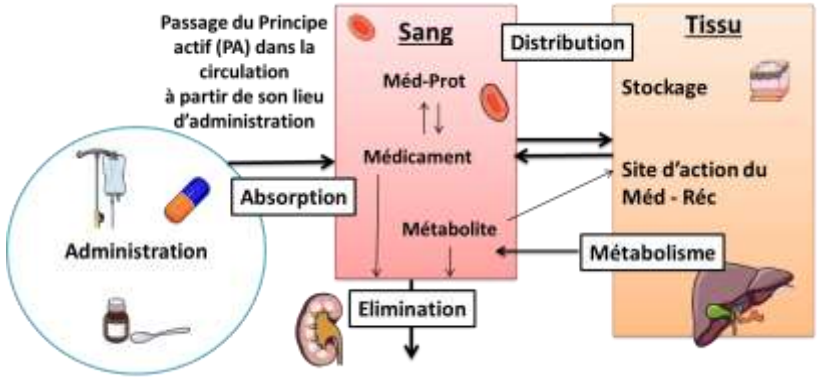
Méthotrexate et antibiotiques



Association déconseillé avec les pénicillines ! Mais pourquoi ?

Destruction de la flore digestive ➘ Catabolisme MTX	➚ Effet du MTX

Méthotrexate et antibiotiques

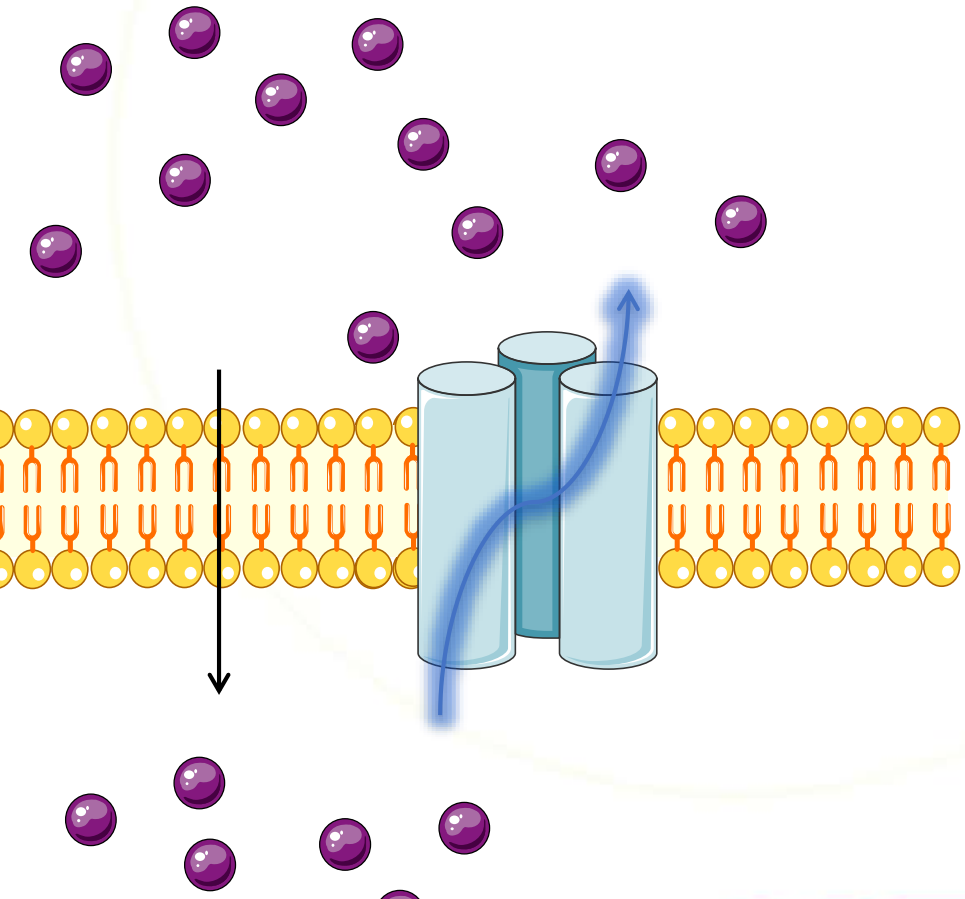


Association déconseillé avec les pénicillines ! Mais pourquoi ?

Destruction de la flore digestive ↘ Catabolisme MTX	↗ Effet du MTX
Inhibition de la sécrétion tubulaire du MTX	↗ Effet du MTX

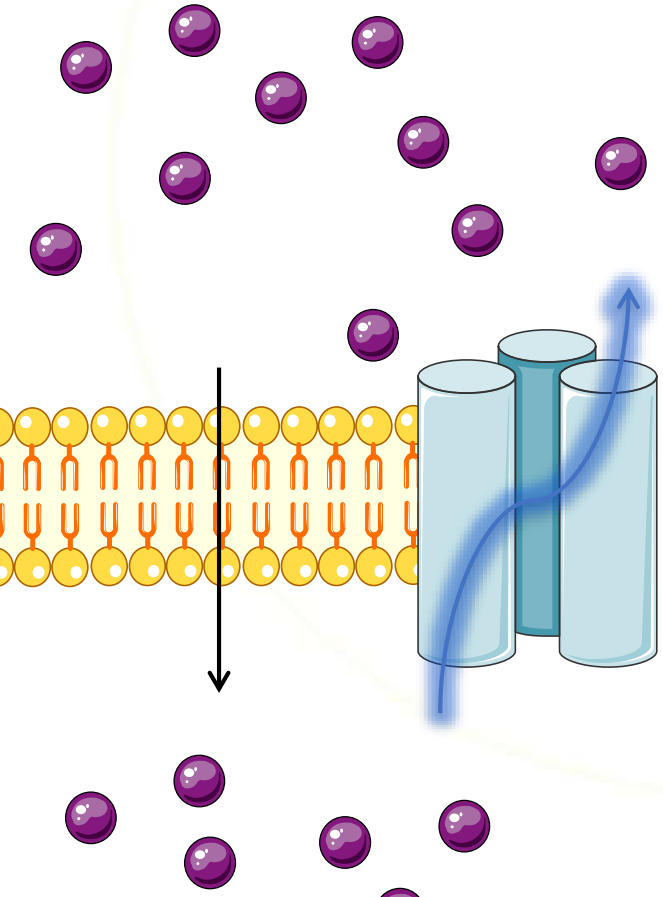
Modification de la clairance pré-systémique : l'exemple de la P-gp

La p-glycoprotéine (P-gp)



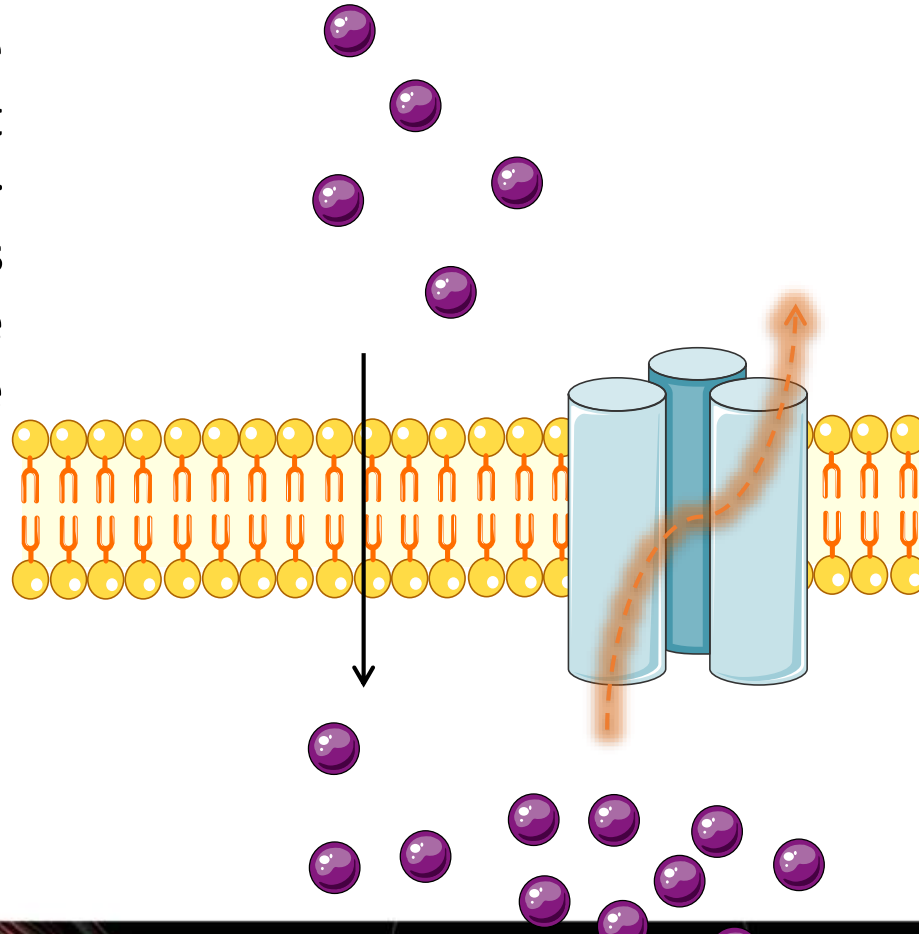
- **Pompe d'efflux**
- S'oppose au franchissement de la membrane ou expulse hors de la cellule
- Localisation ubiquitaire
- **Rôle majeur dans les étapes pharmacocinétiques des médicaments** :
  - Limitation de l'absorption intestinale,
  - Diminution de la distribution vers des organes cibles
  - Facilitation de l'élimination.

La p-glycoprotéine (P-gp)

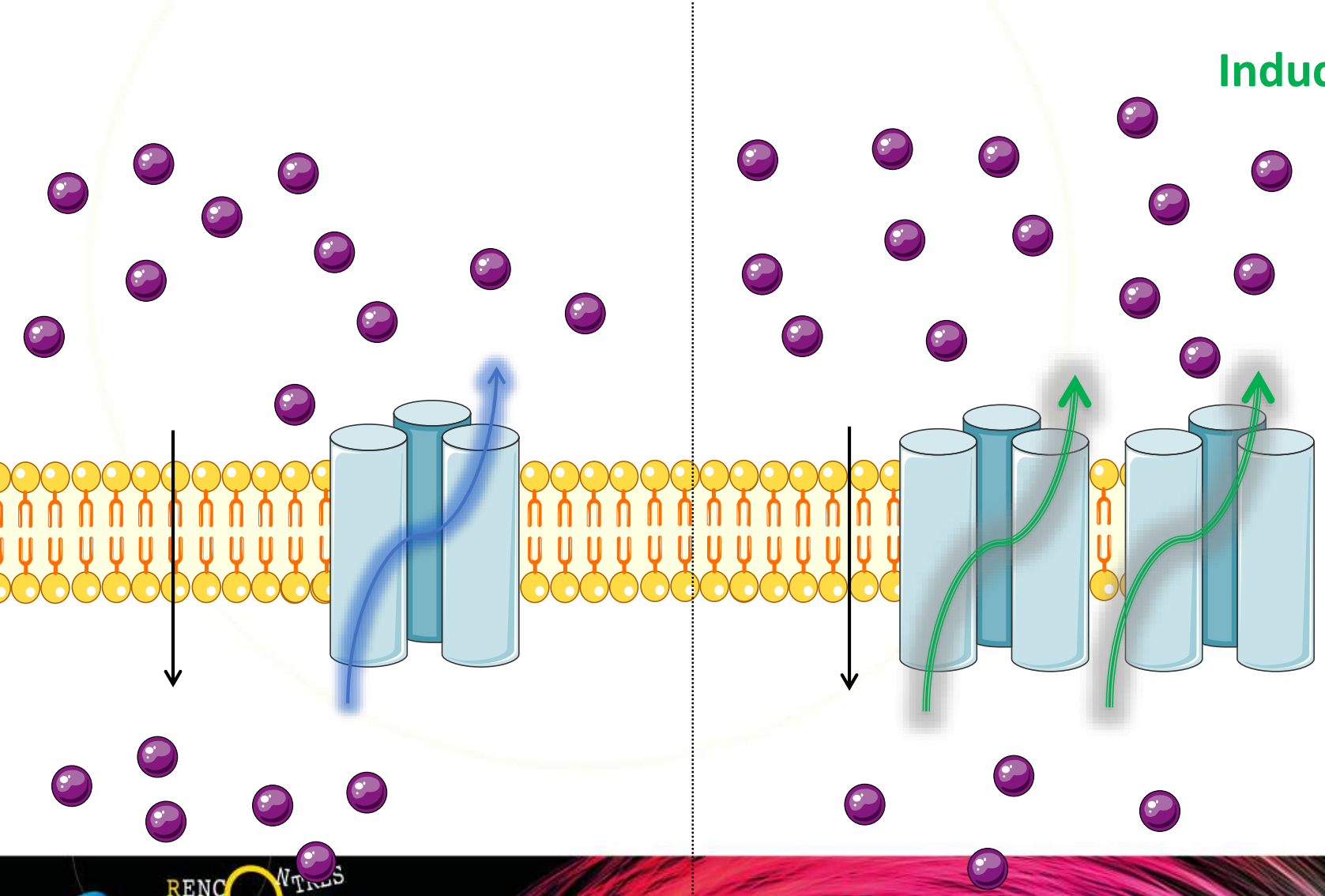


Inhibition du transport membranaire

- Par exemple, interaction entre **digoxine** (substrat de la P-gp) et **amiodarone** (inhibiteur de la P-gp) => **augmentation des concentrations sériques moyennes de digoxine** de 0,97 à 1,98 µg/L (**x2**) a pu être observée.



La p-glycoprotéine (P-gp)



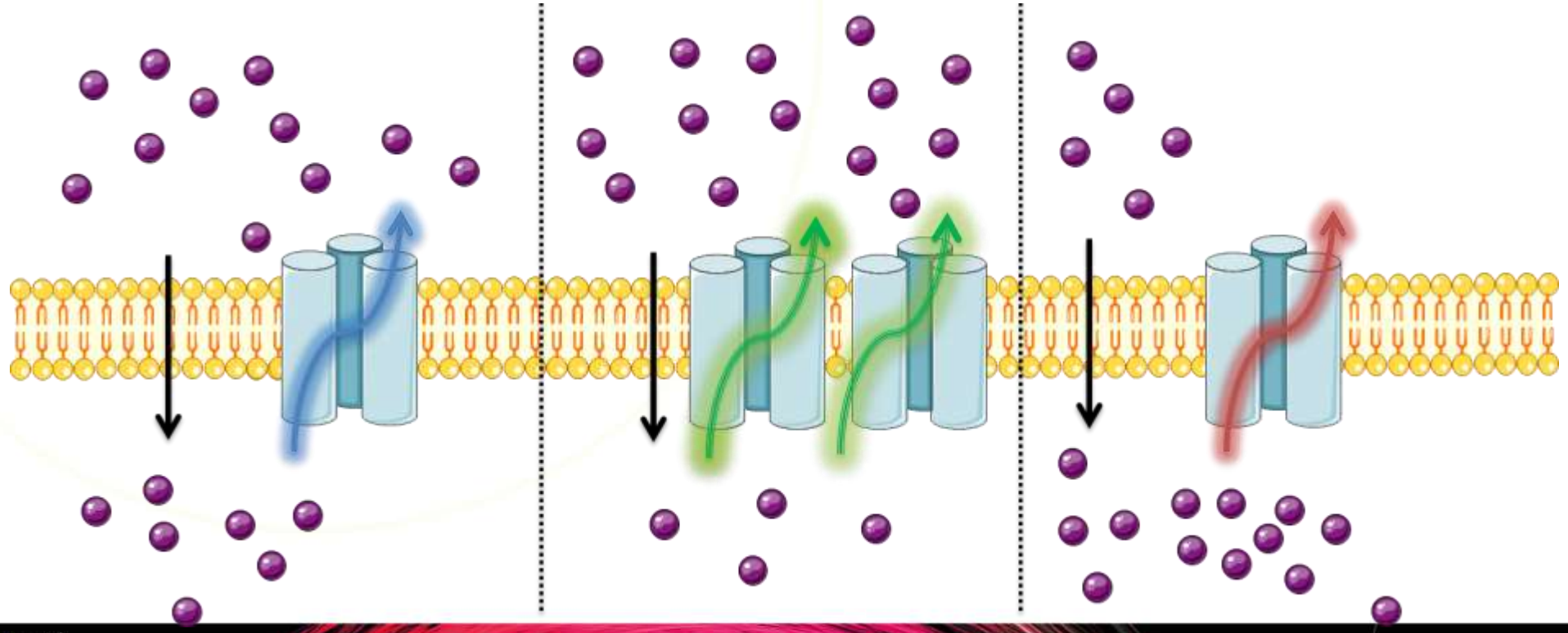
Induction du transport membranaire

L'expression de la P-gp peut augmenter en présence d'inducteurs.

Ex : interaction digoxine - rifampicine

Modification de la clairance pré-systémique : l'exemple de la P-gp

- ↓ de l'absorption avec les inducteurs de P-gp : sous dosage
- ↑ de l'absorption avec les inhibiteurs de P-gp : surdosage



Quelques substrats de la P-glycoprotéine

Anti-cancéreux
Doxorubicine, taxoïdes
Vincristine, vinblastine
Cardio-vasculaire
Digoxine
Quinidine
Anti-protéases
Indinavir
Nelfinavir
Saquinavir
Anti-diarrhéiques
Lopéramide
Antibiotiques
Erythromycine
Immunosuppresseurs
Cyclosporine, Sirolimus et Tacrolimus

Stéroïdes
Dexaméthasone, Méthylprednisolone et Prednisolone
Inhibiteurs calciques
Vérapamil
Antagonistes adrénergiques
Talinolol
Anti-histaminiques H1
Fexofénadine
Anti-histaminiques H2
Cimétidine
Anti-dépresseurs
Amitriptyline
Antalgiques
Morphine, Oxycodone, Méthadone
Divers
Colchicine

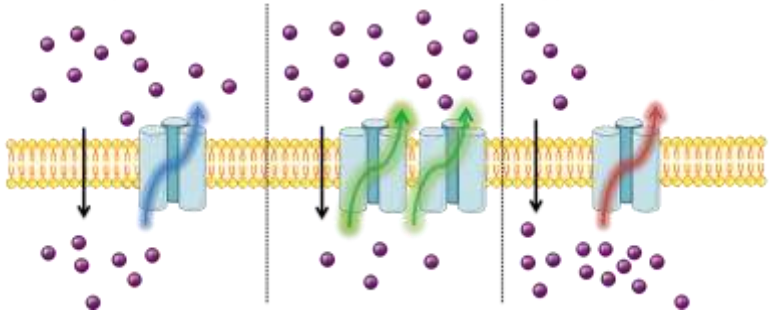
Quelques substrats de la P-glycoprotéine

Anti-cancéreux
Doxorubicine, taxoïdes
Vincristine, vinblastine
Cardio-vasculaire
Digoxine
Quinidine
Anti-protéases
Indinavir
Nelfinavir
Saquinavir
Anti-diarrhéiques
Lopéramide
Antibiotiques
Erythromycine
Immunosuppresseurs
Ciclosporine, Sirolimus et Tacrolimus

Stéroïdes
Dexaméthasone, Méthylprednisolone et Prednisolone
Inhibiteurs calciques
Vérapamil
Antagonistes adrénergiques
Talinolol
Anti-histaminiques H1
Fexofénadine
Anti-histaminiques H2
Cimétidine
Anti-dépresseurs
Amitriptyline
Antalgiques
Morphine, Oxycodone, Méthadone
Divers
Colchicine

Données en immuno-pathologie

- ↓ de l'absorption avec les inducteurs de P-gp : sous dosage
- ↑ de l'absorption avec les inhibiteurs de P-gp : surdosage



Données en immuno-pathologie

Identification des substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
INFECTIOLOGIE				
Antibiotiques				
Macrolides				
Azithromycine	Y			
Clarithromycine		Y		
Erythromycine	Y	Y		
Roxithromycine	Y			
Télithromycine				Y
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacine				Y
Lévofloxacine	Y			
Ofloxacine				Y
Péfloxacine				Y
Sparfloxacine	Y			
Divers				
Rifampicine	Y		Y	
Tétracycline				Y

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
Hypolipémiants				
Atorvastatine	Y	Y		
Fluvastatine	Y			
Pravastatine	Y	Y		
Simvastatine	Y	Y		

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
IMMUNOLOGIE				
Immunosupresseurs				
Ciclosporine	Y	Y		
Sirolimus	Y	Y		
Tacrolimus	Y	Y		
Corticoïdes				
Aldostérone	Y			
Cortisol	Y			
Dexaméthasone	Y		Y	
Méthylprednisolone	Y			
Prednisolone	Y			

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
OPIACES				
Alfentanil		Y		
Fentanyl		Y		
Lopéramide	Y			
Méthadone		Y		
Morphine	Y		Y	
Pentazocine		Y		
Sufentanil		Y		

PLANTES/ALIMENTATION				
Ail			Y	
Jus de pamplemousse		Y		
Millepertuis			Y	

Données en immuno-pathologie

Identification des substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
INFECTIOLOGIE				
Antibiotiques				
Macrolides				
Azithromycine	Y			
Clarithromycine		Y		
Erythromycine	Y	Y		
Roxithromycine	Y			
Télithromycine				Y
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacine				Y
Lévofloxacine	Y			
Ofloxacine				Y
Péfloxacine				Y
Sparfloxacine	Y			
Divers				
Rifampicine	Y		Y	
Tétracycline				Y

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
Hypolipémiants				
Atorvastatine	Y	Y		
Fluvastatine	Y			
Pravastatine	Y	Y		
Simvastatine	Y	Y		

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
IMMUNOLOGIE				
Immunosupresseurs				
Ciclosporine	Y	Y		
Sirolimus	Y	Y		
Tacrolimus	Y	Y		
Corticoïdes				
Aldostérone	Y			
Cortisol	Y			
Dexaméthasone	Y		Y	
Méthylprednisolone	Y			
Prednisolone	Y			

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
OPIACES				
Alfentanil		Y		
Fentanyl		Y		
Lopéramide	Y			
Méthadone		Y		
Morphine	Y		Y	
Pentazocine		Y		
Sufentanil		Y		

PLANTES/ALIMENTATION				
Ail			Y	
Jus de pamplemousse		Y		
Millepertuis			Y	

Données en immuno-pathologie

Identification des substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
INFECTIOLOGIE				
Antibiotiques				
Macrolides				
Azithromycine	Y			
Clarithromycine		Y		
Erythromycine	Y	Y		
Roxithromycine	Y			
Télithromycine				Y
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacine				Y
Lévofloxacine	Y			
Ofloxacine				Y
Péfloxacine				Y
Sparfloxacine	Y			
Divers				
Rifampicine	Y		Y	
Tétracycline				Y

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
Hypolipémiants				
Atorvastatine	Y	Y		
Fluvastatine	Y			
Pravastatine	Y	Y		
Simvastatine	Y	Y		

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
IMMUNOLOGIE				
Immunosupresseurs				
Ciclosporine	Y	Y		
Sirolimus	Y	Y		
Tacrolimus	Y	Y		
Corticoïdes				
Aldostérone	Y			
Cortisol	Y			
Dexaméthasone	Y		Y	
Méthylprednisolone	Y			
Prednisolone	Y			

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
OPIACES				
Alfentanil		Y		
Fentanyl		Y		
Lopéramide	Y			
Méthadone		Y		
Morphine	Y		Y	
Pentazocine		Y		
Sufentanil		Y		

PLANTES/ALIMENTATION				
Ail			Y	
Jus de pamplemousse		Y		
Millepertuis			Y	

Données en immuno-pathologie

Identification des substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
INFECTIOLOGIE				
Antibiotiques				
Macrolides				
Azithromycine	Y			
Clarithromycine		Y		
Erythromycine	Y	Y		
Roxithromycine	Y			
Télithromycine				Y
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacine				Y
Lévofloxacine	Y			
Ofloxacine				Y
Péfloxacine				Y
Sparfloxacine	Y			
Divers				
Rifampicine	Y		Y	

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
Hypolipémiants				
Atorvastatine	Y	Y		
Fluvastatine	Y			
Pravastatine	Y	Y		
Simvastatine	Y	Y		

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
IMMUNOLOGIE				
Immunosupresseurs				
Ciclosporine	Y	Y		
Sirolimus	Y	Y		
Tacrolimus	Y	Y		
Corticoïdes				
Aldostérone	Y			
Cortisol	Y			
Dexaméthasone	Y		Y	
Méthylprednisolone	Y			
Prednisolone	Y			

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
OPIACES				
Alfentanil		Y		
Fentanyl		Y		
Lopéramide	Y			
Méthadone		Y		
Morphine	Y		Y	
Pentazocine		Y		
Sufentanil		Y		
PLANTES/ALIMENTATION				
Ail			Y	
Jus de pamplemousse		Y		
Millepertuis			Y	

Quelques exemples en immuno-pathologie

- Rifampicine (inducteur de P-gp) => sous-dosage
    - Corticoïdes
    - Immunosuppresseurs
    - …

Quelques exemples en immuno-pathologie

- Rifampicine (inducteur de P-gp) => sous-dosage
  - Corticoïdes
  - Immunosuppresseurs
  - …
- Jus de pamplemousse (inhibiteur de P-gp) => sur-dosage
  - Corticoïdes
  - Immunosuppresseurs
  - …

Données en immuno-pathologie

- **Colchicine** : sa *variabilité interindividuelle* s'explique en partie par son transport par la P-gp qui régule son absorption, sa distribution et son élimination.

CHAPPEY 0, SCHERRMANN J.M. Colchicine: recent data on pharmacokinetics and clinical pharmacology. Rev. Med Interne. 1995 ; 16 : 782- 789

- **Ciclosporine, Sirolimus et Tacrolimus** : à la fois substrats et inhibiteurs de la P-gp : leur biodisponibilité orale subit une grande *variabilité interindividuelle* du fait du polymorphisme des gènes codant pour la P-gp

- **Corticoïdes** : Dexaméthasone, Méthylprednisolone et Prednisolone. La P-gp est impliquée dans *l'excrétion des corticoïdes endogènes et exogènes*.

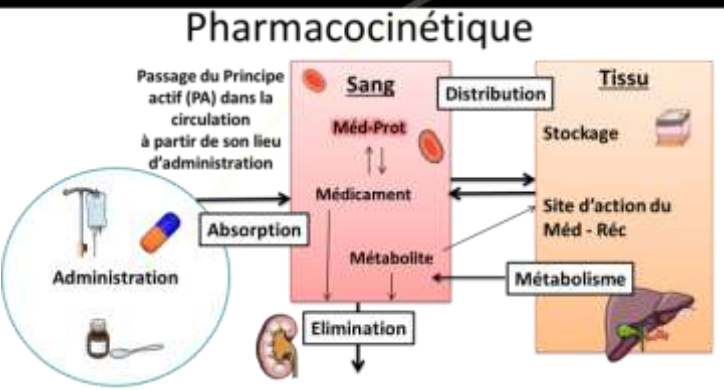
Données en immuno-pathologie

- **Colchicine** : sa variabilité interindividuelle s'explique en partie par son transport par la P-gp qui régule son absorption, sa distribution et son

Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp **agissent souvent de façon similaire sur le cytochrome P450 3A4**. Les interactions résultent dans ce cas de la modulation des deux mécanismes: **transport par la P-gp et métabolisme enzymatique.**

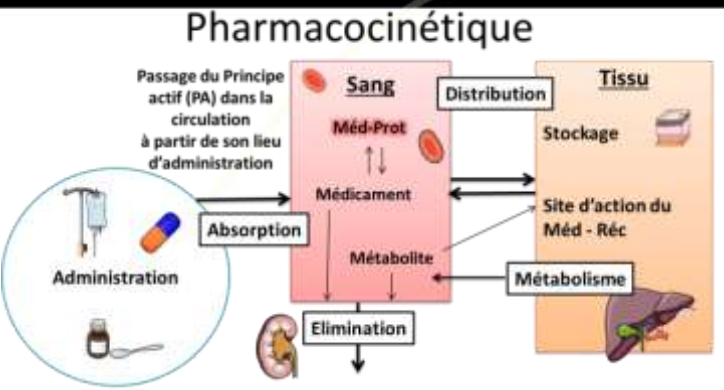
codant pour la P-gp

- **Corticoïdes** : Dexaméthasone, Méthylprednisolone et Prednisolone. La P-gp est impliquée dans l'excrétion des corticoïdes endogènes et exogènes.



Interactions pharmacocinétiques liées à la fixation aux protéines plasmatiques

Le médicament qui a la plus forte affinité se fixe en priorité et **majore la forme libre active du second**

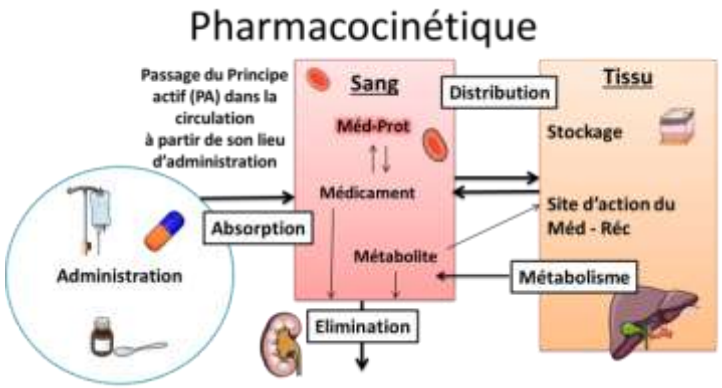


Interactions pharmacocinétiques liées à la fixation aux protéines plasmatiques

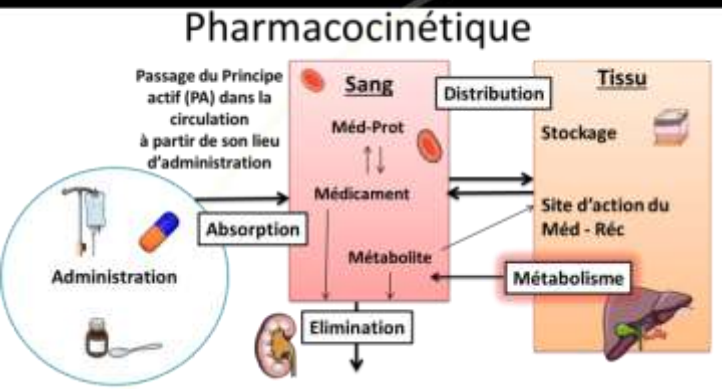
Le médicament qui a la plus forte affinité se fixe en priorité et **majore la forme libre active du second**

- fixation **réversible**,
- forme liée inactive (fixation protéique = inactivation provisoire) équilibre avec la forme libre
- permet une libération progressive du médicament,
- retarde la filtration glomérulaire, l'élimination,
- capacité de liaison à l'albumine limitée

Un exemple en immuno-pathologie



- **Méthotrexate et hypoalbuminémie** : majoration de sa forme libre = active = risque de surdosage



Interactions pharmacocinétiques liées au métabolisme

Médicament métabolisé par les **enzymes hépatiques**

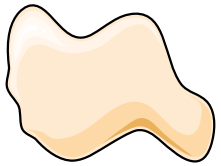
- ↑ concentration si association avec un inhibiteur enzymatique
- ↓ concentration si association avec un inducteur enzymatique

NB : Relation <u>inverse</u> si médicament <u>activé</u> par les enzymes hépatiques

Cytochrome P450

- superfamille d'isoenzymes
- situées dans le foie +++, mais aussi dans autres tissus (rein, cerveau, lymphocytes…)
- CYP1A2, 2C9, 2C19, **2D6**, **<u>3A4</u>**
  - **Inhibition = compétition au niveau de l'enzyme**
  - **Induction = stimule la synthèse de l'enzyme**

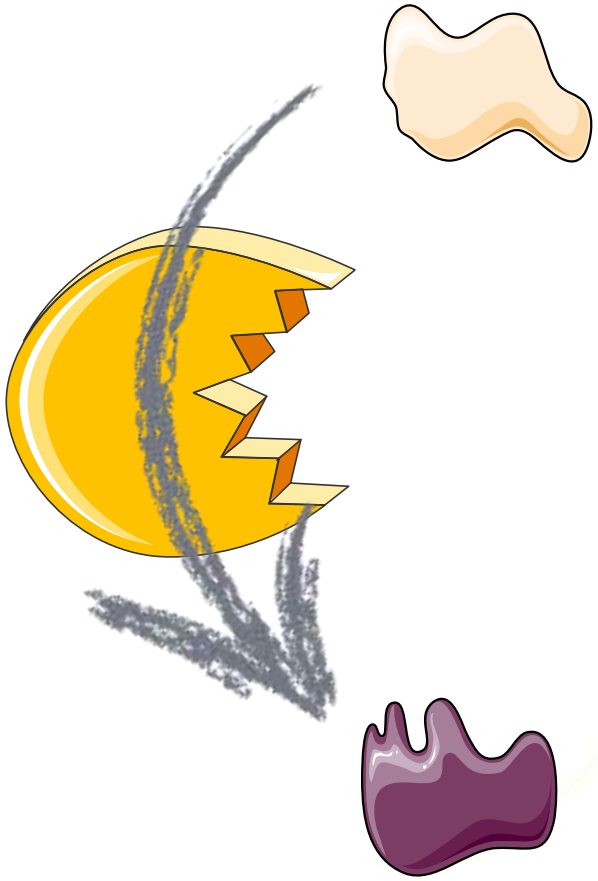
Cytochrome P450



Substrat

CYP450

Cytochrome P450



Substrat

CYP450

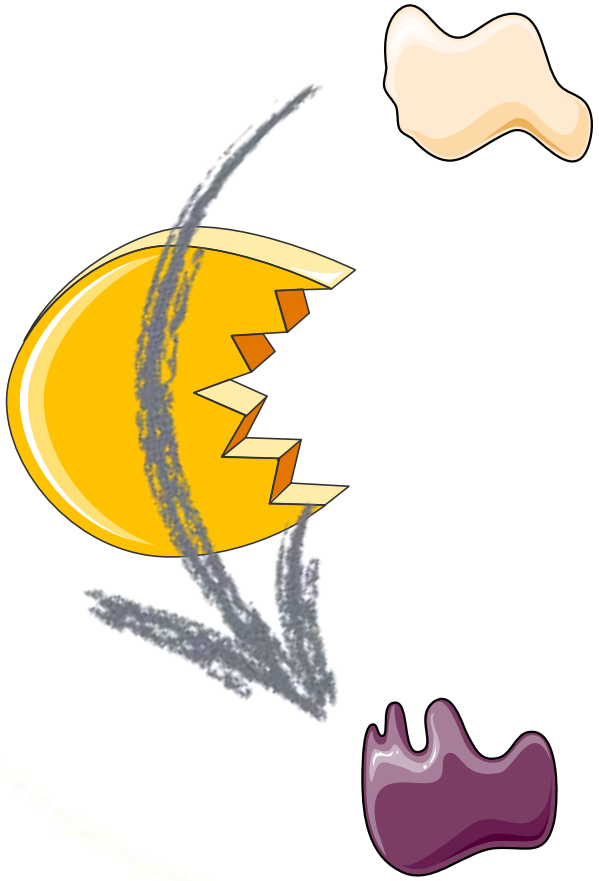
Métabolite

Cytochrome P450

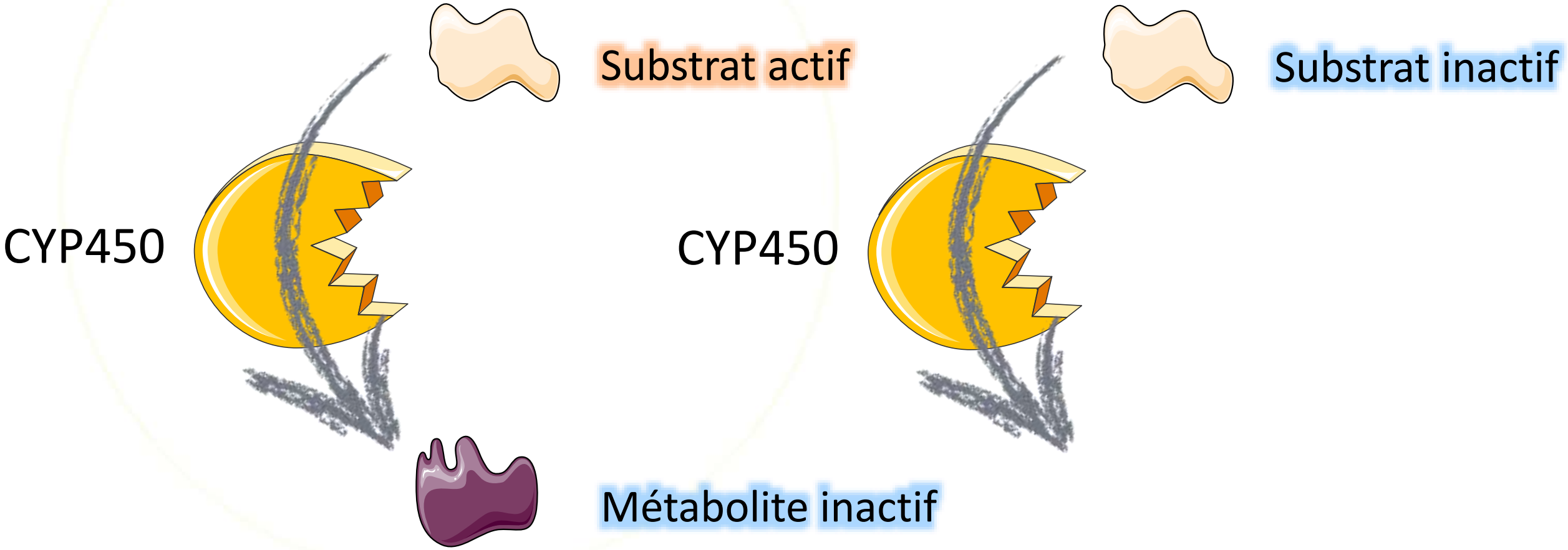
Substrat actif

CYP450

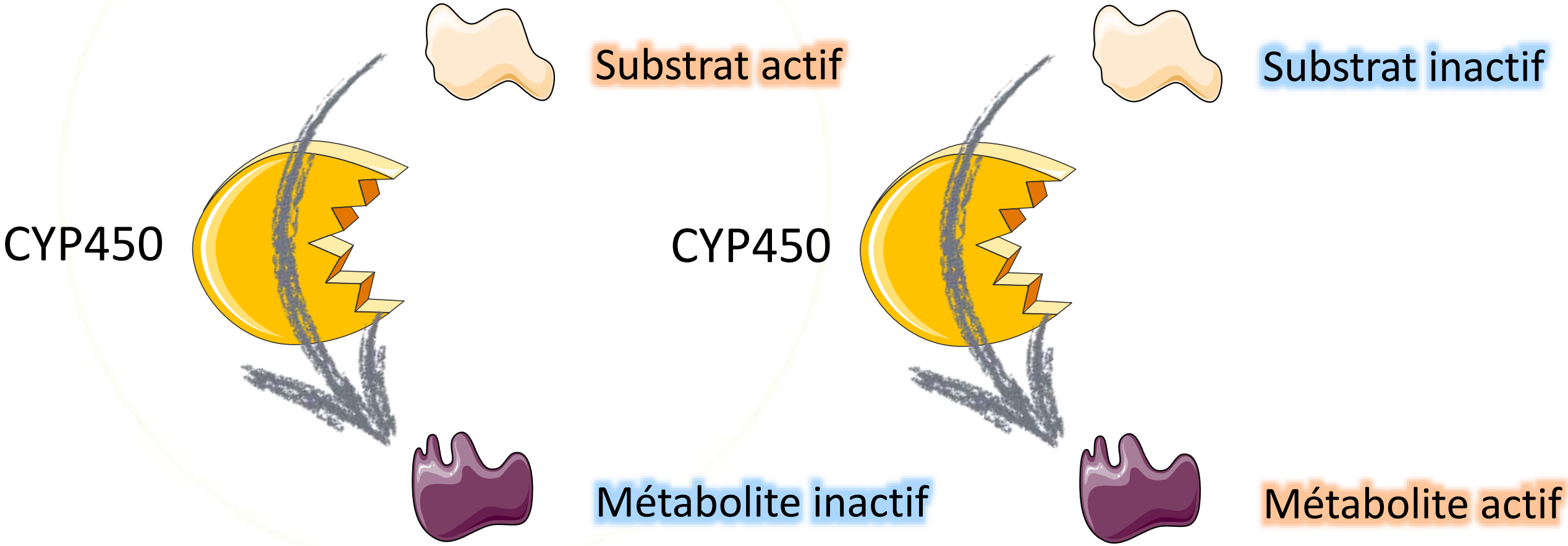
Cytochrome P450



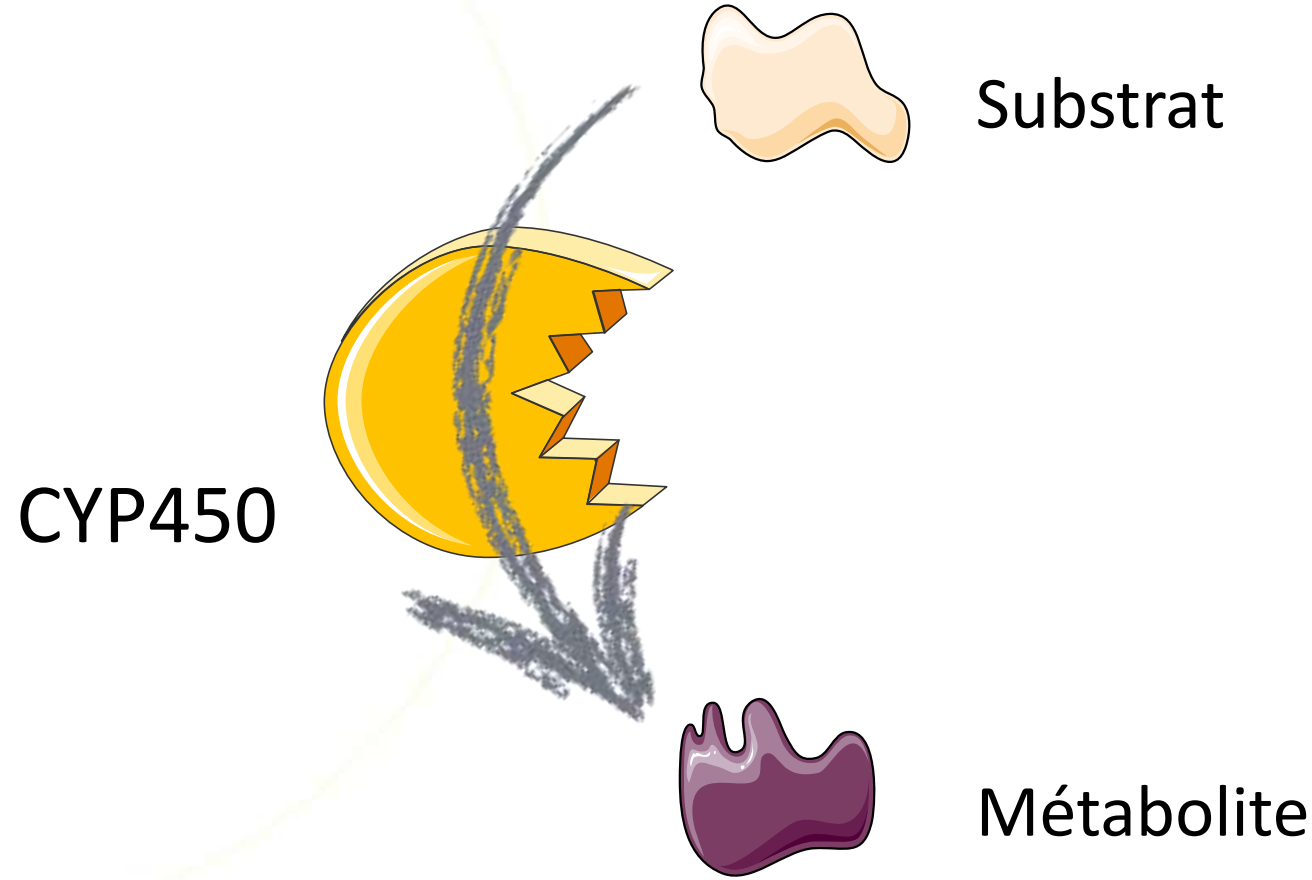
Cytochrome P450



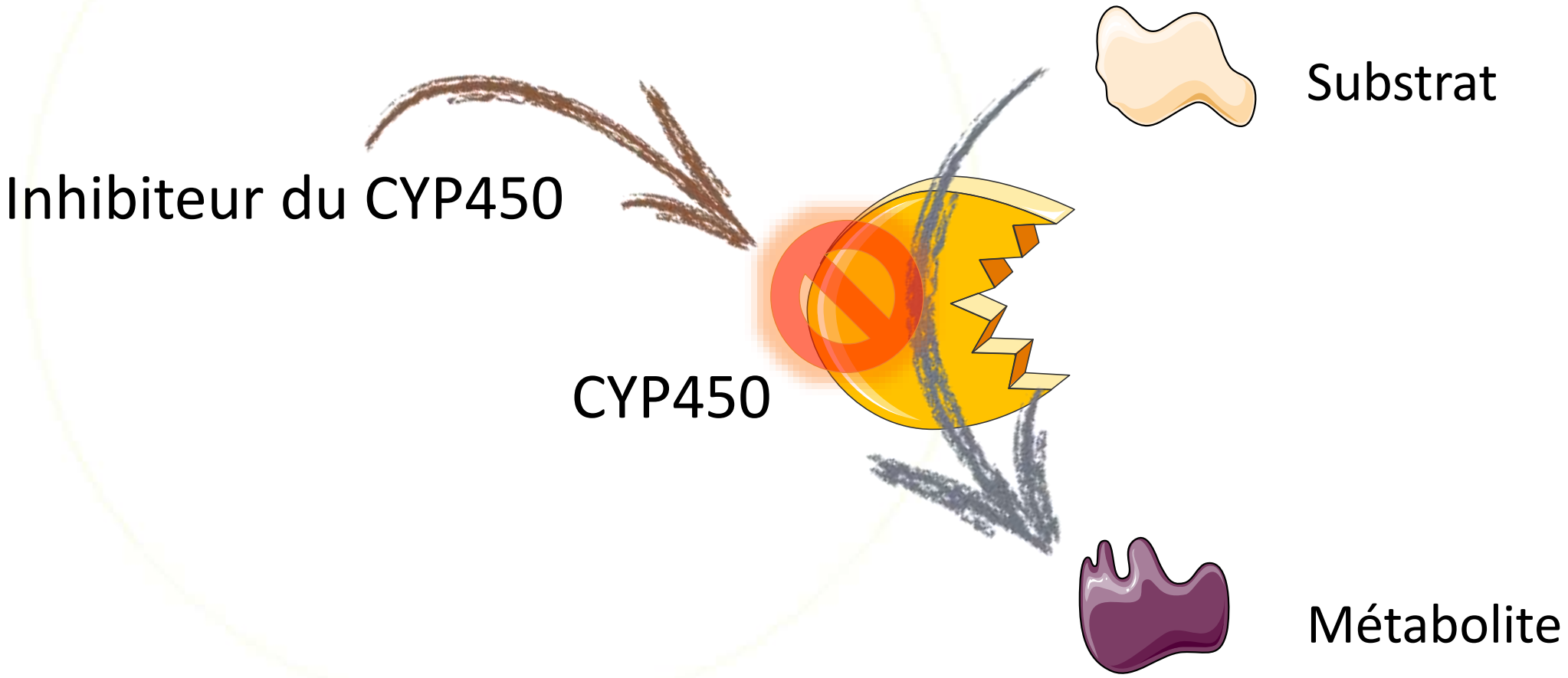
Cytochrome P450



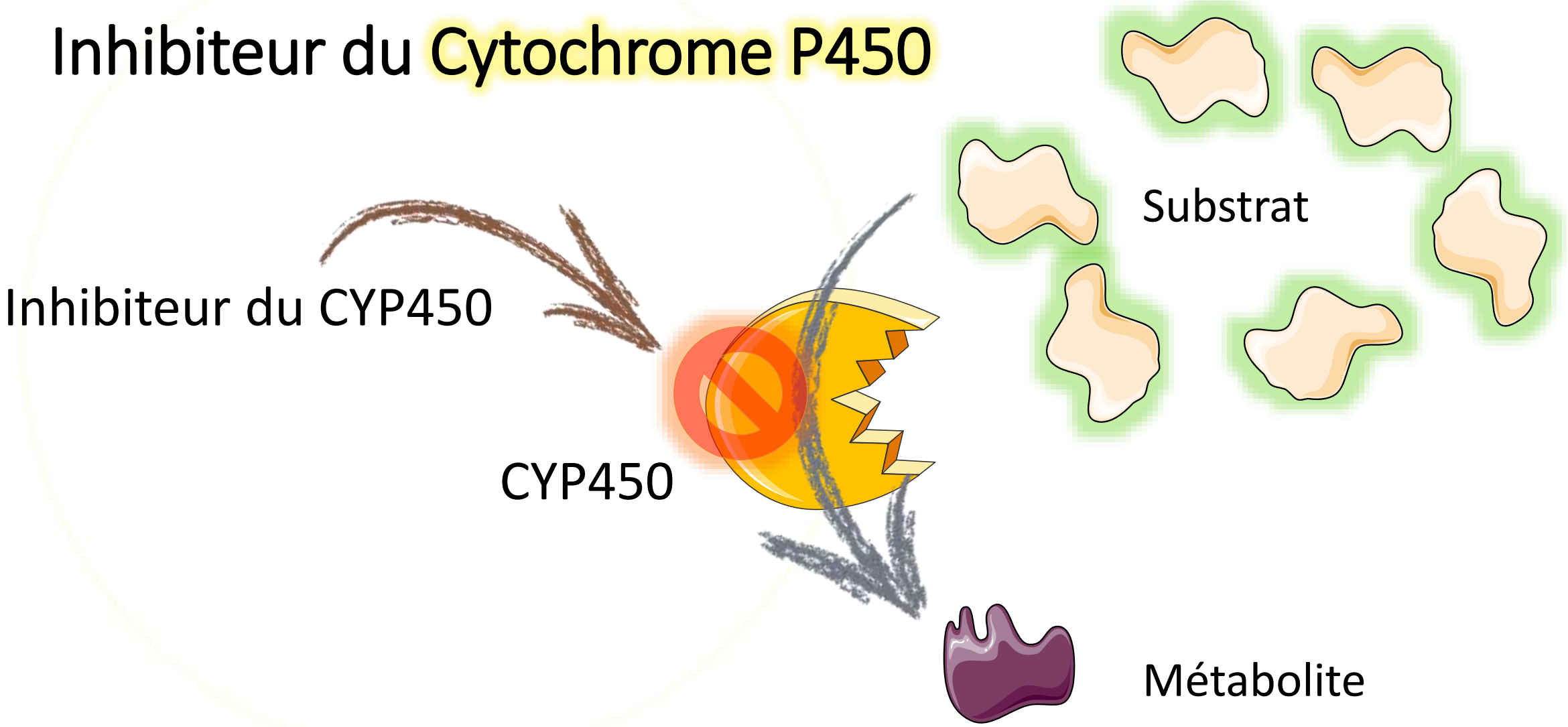
Inhibiteur du Cytochrome P450



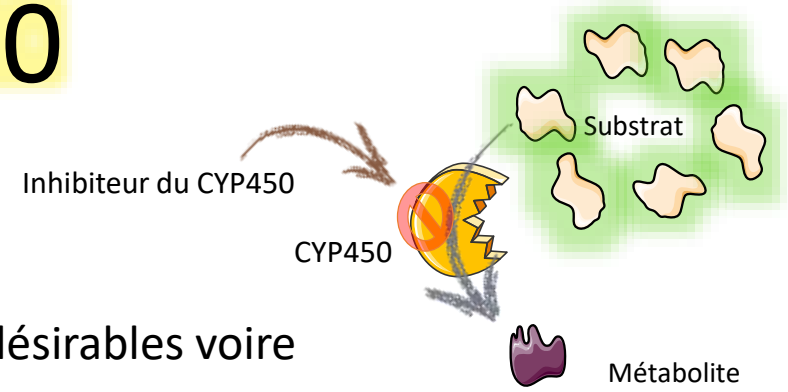
Inhibiteur du Cytochrome P450



Inhibiteur du Cytochrome P450

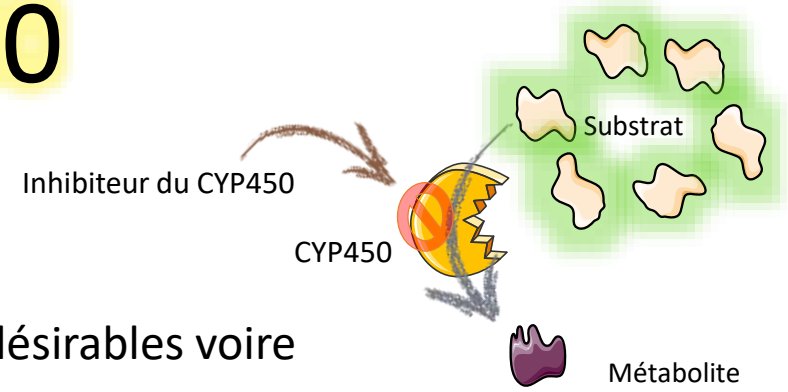


Inhibiteurs enzymatiques du CYP450



- Si le médicament est inactivé par le métabolisme (majorité des médicaments)
  - Accumulation du produit actif => Surdosage : augmentation des effets indésirables voire toxiques
- Si le médicament est activé par le métabolisme = prodrogue
  - Diminution de la formation de produit actif => Diminution de l'effet du médicament
- **Phénomène immédiat**, disparition de l'interaction selon ½ vie de l'inhibiteur

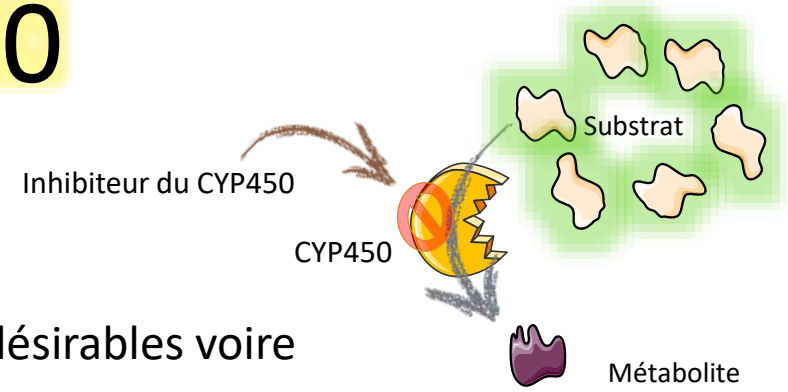
Inhibiteurs enzymatiques du CYP450



- Si le médicament est inactivé par le métabolisme (majorité des médicaments)
  - Accumulation du produit actif => Surdosage : augmentation des effets indésirables voire toxiques
- Si le médicament est activé par le métabolisme = prodrogue
  - Diminution de la formation de produit actif => Diminution de l'effet du médicament
- **Phénomène immédiat**, disparition de l'interaction selon ½ vie de l'inhibiteur

Exemples d'inhibiteurs du CYP450
- Macrolides
- Inhibiteurs de protéase (ritonavir)
- Antifongiques azolés
- Inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil)
- Jus de pamplemousse
- Inflammation chronique

Inhibiteurs enzymatiques du CYP450

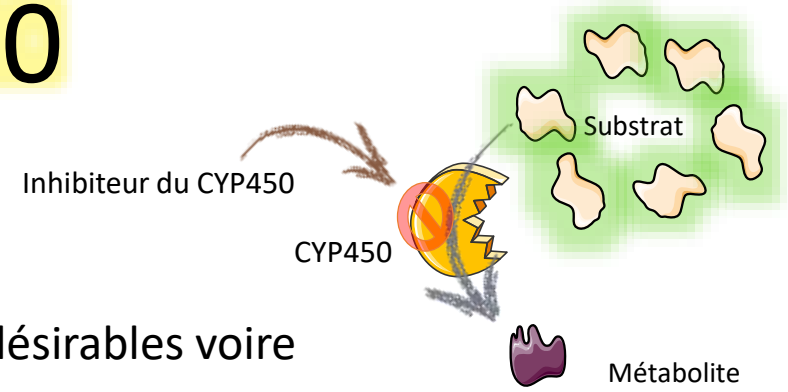


- Si le médicament est inactivé par le métabolisme (majorité des médicaments)
  - Accumulation du produit actif => Surdosage : augmentation des effets indésirables voire toxiques
- Si le médicament est activé par le métabolisme = prodrogue
  - Diminution de la formation de produit actif => Diminution de l'effet du médicament
- **Phénomène immédiat**, disparition de l'interaction selon ½ vie de l'inhibiteur

Exemples d'inhibiteurs du CYP450
- Macrolides
- Inhibiteurs de protéase (ritonavir)
- Antifongiques azolés
- Inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil)
- Jus de pamplemousse
- Inflammation chronique

Exemple 1: Colchicine + macrolide => risque surdosage en colchicine et défaillance multiviscérale
Exemple 2: simvastatine + jus de pamplemousse => risque de rhabdomyolyse (destruction musculaire)

Inhibiteurs enzymatiques du CYP450



- Si le médicament est inactivé par le métabolisme (majorité des médicaments)
  - Accumulation du produit actif => Surdosage : augmentation des effets indésirables voire toxiques
- Si le médicament est activé par le métabolisme = prodrogue
  - Diminution de la formation de produit actif => Diminution de l'effet du médicament
- **Phénomène immédiat**, disparition de l'interaction selon ½ vie de l'inhibiteur

Exemples d'inhibiteurs du CYP450
- Macrolides
- Inhibiteurs de protéase (ritonavir)
- Antifongiques azolés
- Inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil)
- Jus de pamplemousse
- Inflammation chronique

Exemple 1: Colchicine + macrolide => risque surdosage en colchicine et défaillance multiviscérale
Exemple 2: simvastatine + jus de pamplemousse => risque de rhabdomyolyse (destruction musculaire)

Exemple récent du Paxlovid® : Nirmatrelvir/ritonavir

- PAXLOVID® contient du ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatique des médicaments métabolisés par le CYP3A

MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ
Liberté
Égalité
Fraternité

Fiche pharmacien

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

PAXLOVID® contient du ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatique des médicaments métabolisés par le CYP3A

CONTRE – INDICATIONS *

Augmentation des concentrations du médicament concomitant

Antagonistes α-1 adrénergiques
- Alfuzosine

Anticancéreux
- Nératinib
- Vénétoclax

Antigoutteux
- Colchicine

Neuroleptiques
- Lurasidone
- Clozapine
- Pimozide
- Quétiapine

Analgésiques
- Péthidine
- Piroxicam
- Propoxyphène

Antibiotiques
- Acide fusidique

Antihistaminiques
- Astémizole
- Terfénadine

Hypolipémiants
- Lovastatine
- Simvastatine
- Lomitapide

Antiangoreux
- Ranolazine

Antiarythmiques
- Amiodarone
- Bépridil
- Dronédarone
- Encaïnide
- Flécaïnide
- Propaférone
- Quinidine

Dérivés de l'ergot de seigle
- Dihydroergotamine
- Ergonovine
- Ergotamine
- Méthylergonovine

Inhibiteurs PDE5
- Avanafil
- Sildénafil
- Vardénafil

Sédatifs/Hypnotiques
- Clorazépate
- Diazépam
- Estazolam
- Flurazépam
- Midazolam oral
- Triazolam

Diminution des concentrations de PAXLOVID®

Préparations à base de plante
- Millepertuis

Anticonvulsivants
- Carbamazépine
- Phénobarbital
- Phénytoïne

Anti-infectieux
- Rifampicine

* Les médicaments énumérés dans ces tableaux sont donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles susceptibles d'interagir avec PAXLOVID® (source RCP)

MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ
Liberté
Égalité
Fraternité

Fiche pharmacien

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

PAXLOVID® contient du ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatique des médicaments métabolisés par le CYP3A

AUTRES INTERACTIONS ET FORMES D'INTERACTION *

* Tableaux issus du RCP donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles susceptibles d'interagir avec PAXLOVID®

Augmentation des concentrations du médicament concomitant

Anticancéreux
- Afatinib
- Abémaciclib
- Apalutamide
- Céritinib
- Dasatinib
- Nilotinib
- Vincristine
- Vinblastine
- Encorafenib
- Fostamatinib
- Ibrutinib

Inhibiteurs PDE5
- Tadalafil

Antipsychotiques
- Halopéridol
- Rispéridone
- Thioridazine

Analgésiques
- Buprénorphine
- Norbuprénorphine
- Fentanyl

Sédatifs/Hypnotiques
- Alprazolam
- Buspirone
- Midazolam inj
- Zolpidem

Antidépresseurs
- Amitriptyline
- Fluoxétine
- Imipramine
- Nortriptyline
- Paroxétine
- Sertraline
- Désipramine

Antiarythmiques
- Digoxine

Antihistaminiques
- Fexofenadine
- Loratadine

Antirétroviraux
- Amprénavir
- Atazanavir
- Darunavir
- Fosamprénavir
- Efavirenz
- Maraviroc

Hypolipémiants
- Atorvastatine
- Fluvastatine
- Pravastatine
- Rosuvastatine

Anti-infectieux
- Rifabutin
- Kétoconazole
- Itraconazole
- Erythromycine
- Bédaquiline
- Clarithromycine

Immunosuppresseurs
- Ciclosporine
- Tacrolimus
- Evérolimus

Inhibiteurs calciques
- Amlodipine
- Diltiazem
- Nifédipine

Agonistes β-2-adrénergique
- Salmétérol

Anti VHC
- Glécaprévir
- Pibrentasvir

Anticoagulants
- Rivaroxaban
- Vorapaxar

Stéroïdes
- Dexaméthasone
- Prednisolone

Antagonistes endothéline
- Bosentan
- Riociguat

Dérivés d'amphétamine

MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ
Liberté
Égalité
Fraternité

Fiche pharmacien

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

PAXLOVID® contient du ritonavir, puissant inhibiteur du CYP3A et peut augmenter les concentrations plasmatique des médicaments métabolisés par le CYP3A

AUTRES INTERACTIONS ET FORMES D'INTERACTION *

* Tableaux issus du RCP donnés à titre indicatif et ne sont pas considérés comme une liste exhaustive de tous les médicaments possibles susceptibles d'interagir avec PAXLOVID®

Diminution des concentrations du médicament concomitant

Analgésiques
- Méthadone
- Morphine

Antiasthmatiques
- Théophylline

Anticoagulants
- R-Warfarine

Contraceptifs hormonaux
- Ethinylestradiol

Sédatifs / Hypnotiques
- Péthidine

Sevrage tabagique
- Bupropion

Anti-infectieux
- Voriconazole
- Atovaquone

Antirétroviraux
- Raltégravir
- Zidovudine

Anticonvulsivants
- Divalproex
- Lamotrigine

Interactions non liées aux modifications de concentrations

Antituberculeux
- Delamanide

Stéroïdes
- Propionate de fluticasone
- Budesonide
- Triamcinolone

Substitution hormone thyroïdienne
- Levothyroxine

Google

paxlovid liverpool

Tous | Maps | Actualités | Vidéos | Shopping | Plus | Outils

Environ 213 000 résultats (0,46 secondes)

https://www.covid19-druginteractions.org ▾ Traduire cette page

Liverpool COVID-19 Interactions

Comprehensive, up-to-date, evidence-based COVID19 drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers.

Google

paxlovid liverpool

Tous | Maps | Actualités | Vidéos | Shopping | Plus | Outils

Environ 213 000 résultats (0,46 secondes)

https://www.covid19-druginteractions.org ▾ Traduire cette page

Liverpool COVID-19 Interactions

Comprehensive, up-to-date, evidence-based COVID19 drug-drug interaction resource, freely available to healthcare workers, patients and researchers.

COVID-19 Drug Interactions

UNIVERSITY OF LIVERPOOL

About | Interaction Checkers | Prescribing Resources | Contact Us

We are aware of an issue with the COVID app affecting Apple devices. We think this may be related to recent iOS updates and are working on a fix for this.

Interaction Checker

Access our free, comprehensive and user-friendly drug interaction charts

Google

paxlovid liverpool

Tous | Maps | Actualités | Vidéos | Shopping

Environ 213 000 résultats (0,46 secondes)

https://www.covid19-druginteractions.org ▾ Traduire cette page

Liverpool COVID-19 Interactions

Comprehensive, up-to-date, evidence-based COVID19 drug-drug inte
available to healthcare workers, patients and researchers.

COVID-19 Drug Interactions

About | Interaction Checkers

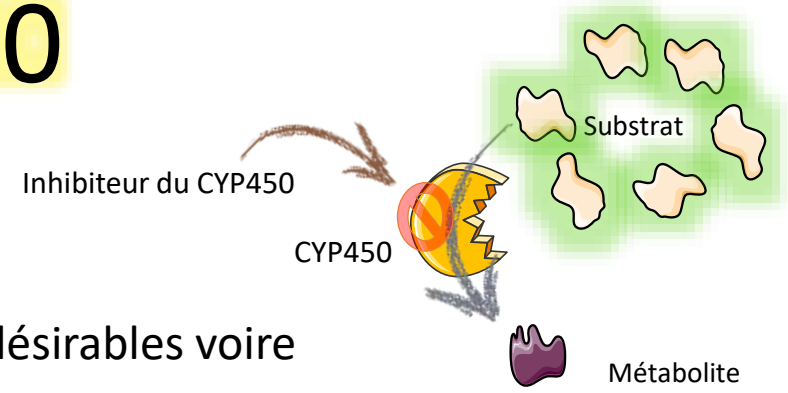
We are aware of an issue with the COVID app affecting Apple devices. We

COVID Drugs	Co-medications	Drug Interactions
		Check COVID/COVID drug interactions
Paxlovid	colchicine	Reset Checker
A-Z · Class · Trade	A-Z · Class	Switch to table view · Results Key
Nirmatrelvir/ritonavir (5 days) [Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.]	Colchicine	Do Not Coadminister
Nirmatrelvir/ritonavir (5 days) [Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.]	Colchicine	Nirmatrelvir/ritonavir (5 days) [Please read the interaction details as management of these interactions may be complex.]
		Colchicine
		More Info

Interaction Checker

Access our free, comprehensive and user-friendly drug interaction charts

Inhibiteurs enzymatiques du CYP450

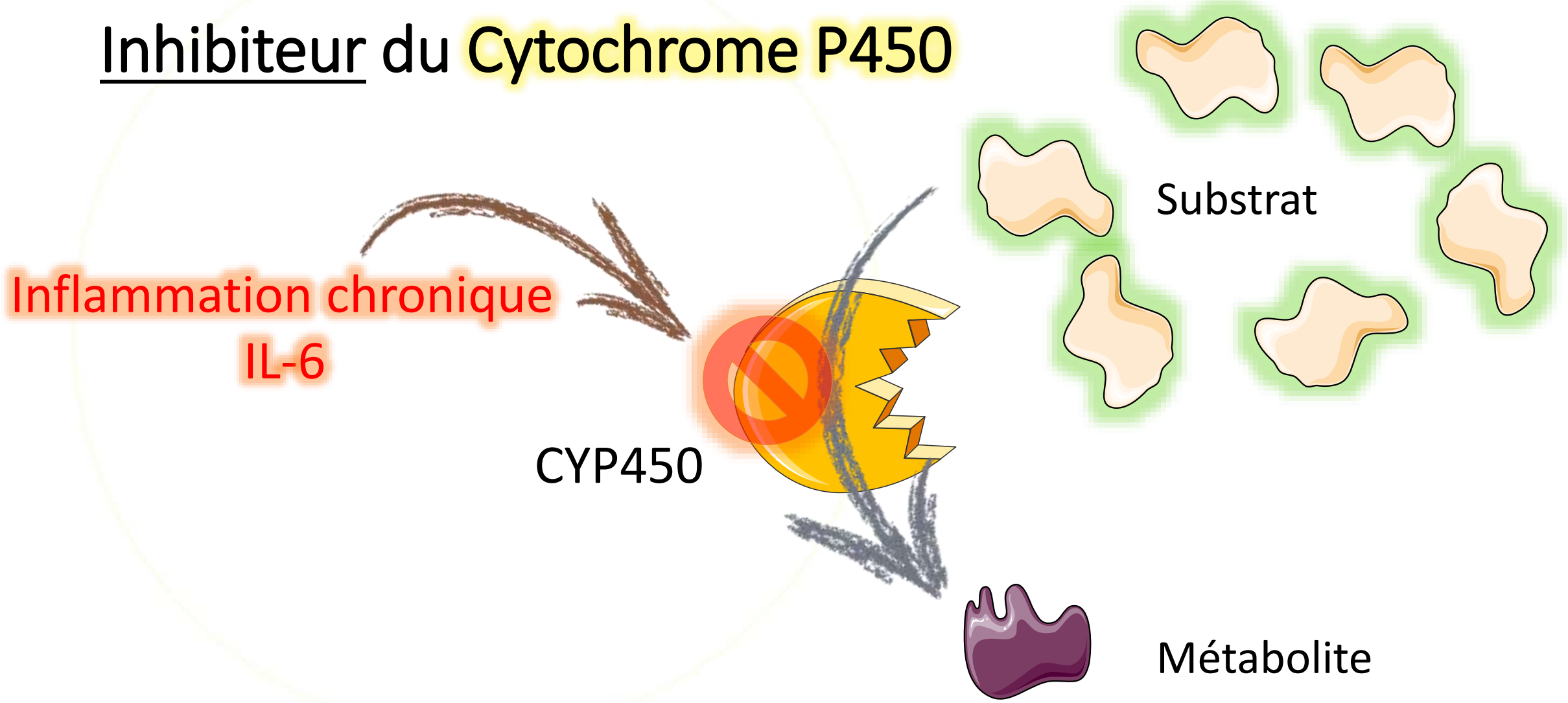


- Si le médicament est inactivé par le métabolisme (majorité des médicaments)
  - Accumulation du produit actif => Surdosage : augmentation des effets indésirables voire toxiques
- Si le médicament est activé par le métabolisme = prodrogue
  - Diminution de la formation de produit actif => Diminution de l'effet du médicament
- **Phénomène immédiat**, disparition de l'interaction selon ½ vie de l'inhibiteur

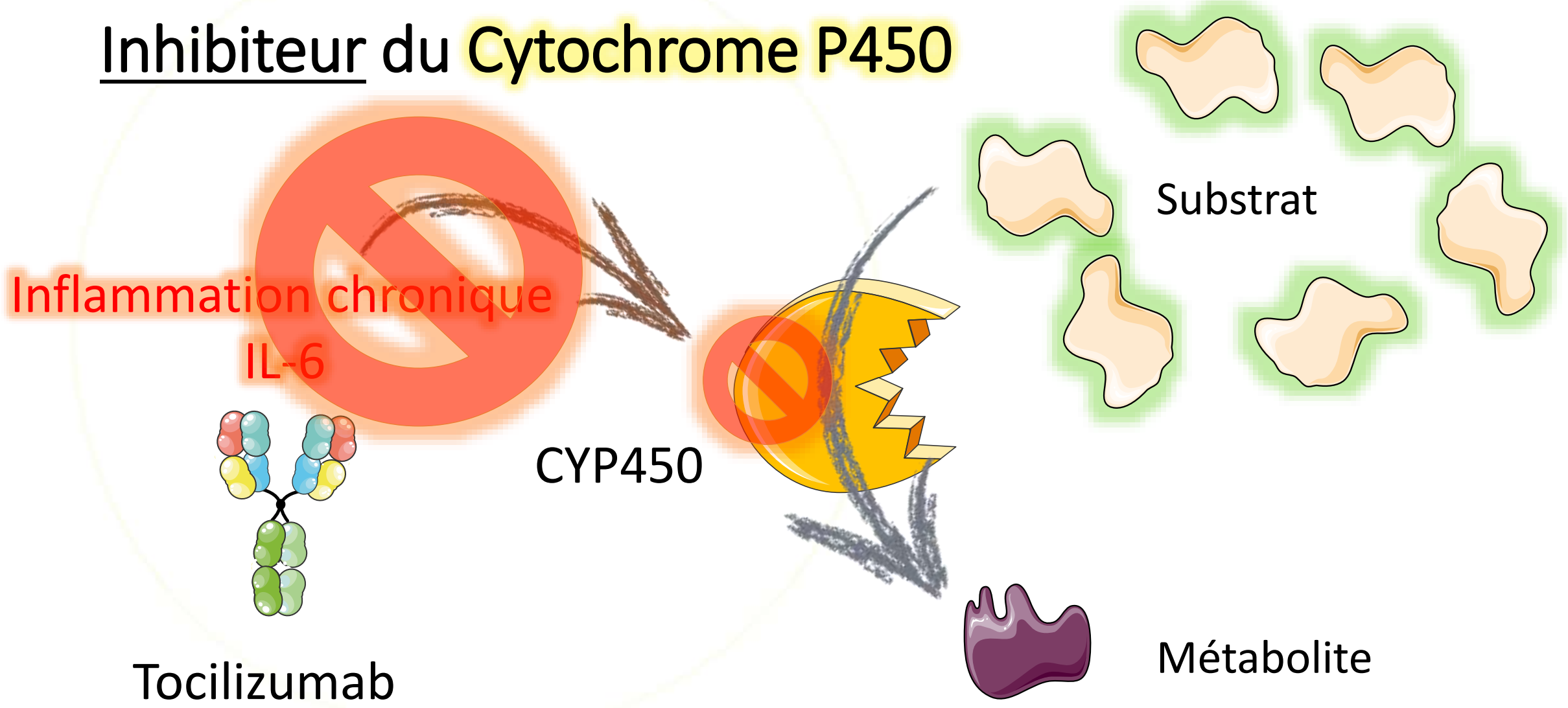
Exemples d'inhibiteurs du CYP450
- Macrolides
- Inhibiteurs de protéase (ritonavir)
- Antifongiques azolés
- Inhibiteurs calciques (diltiazem, vérapamil)
- Jus de pamplemousse
- Inflammation chronique

Exemple 1: Colchicine + macrolide => risque surdosage en colchicine et défaillance multiviscérale
Exemple 2: simvastatine + jus de pamplemousse => risque de rhabdomyolyse (destruction musculaire)

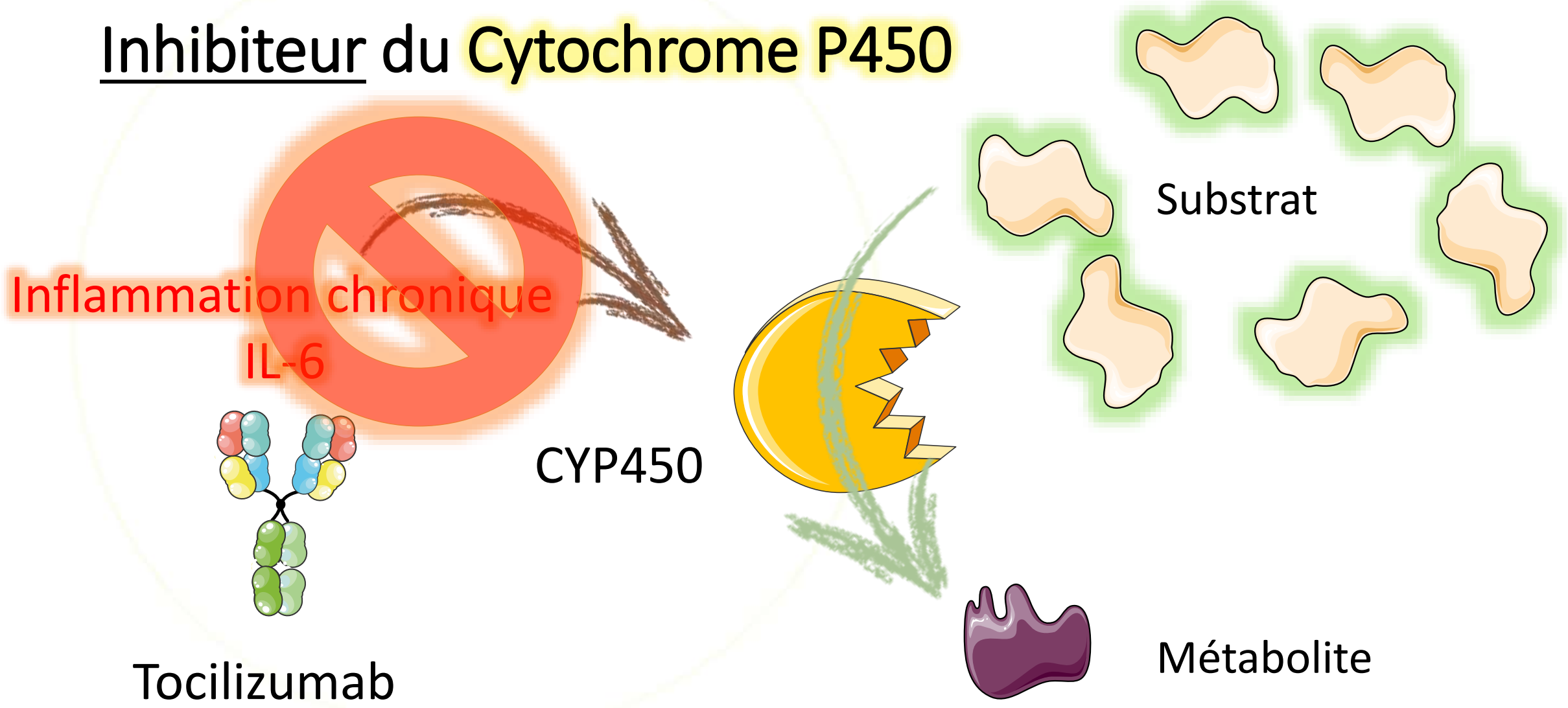
Inhibiteur du Cytochrome P450



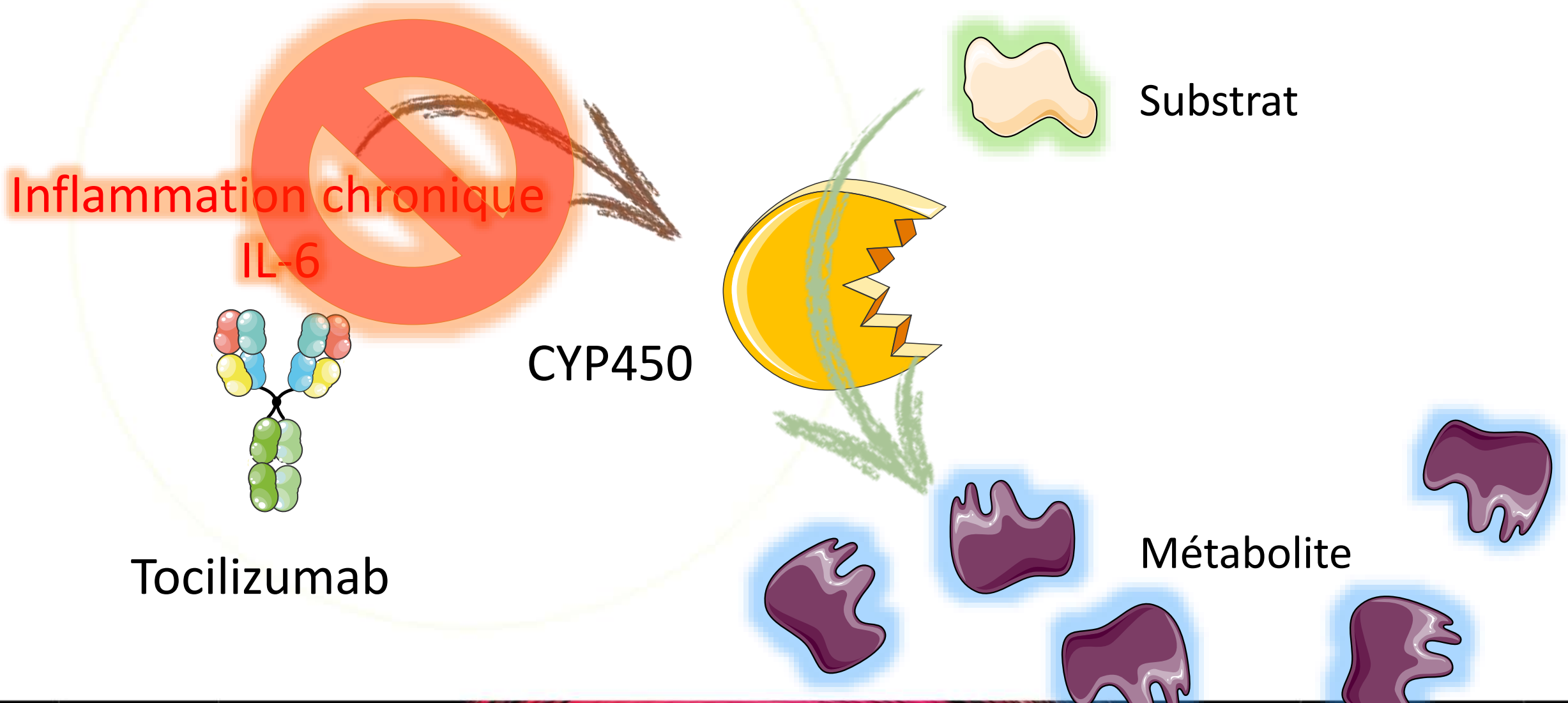
Inhibiteur du Cytochrome P450



Inhibiteur du Cytochrome P450



Inhibiteur du Cytochrome P450



Données de la littérature CYP450 et inflammation

frontiers

Frontiers in Pharmacology

SYSTEMATIC REVIEW article

Front. Pharmacol., 16 November 2021
Sec. Pharmacogenetics and Pharmacogenomics
https://doi.org/10.3389/fphar.2021.733935

This article is part of the Research Topic

Precision Medicine: Impact of Cytochromes P450 and Transporters Genetic Polymorphisms, Drug-Drug Interactions, Disease on Safety and Efficacy of Drugs

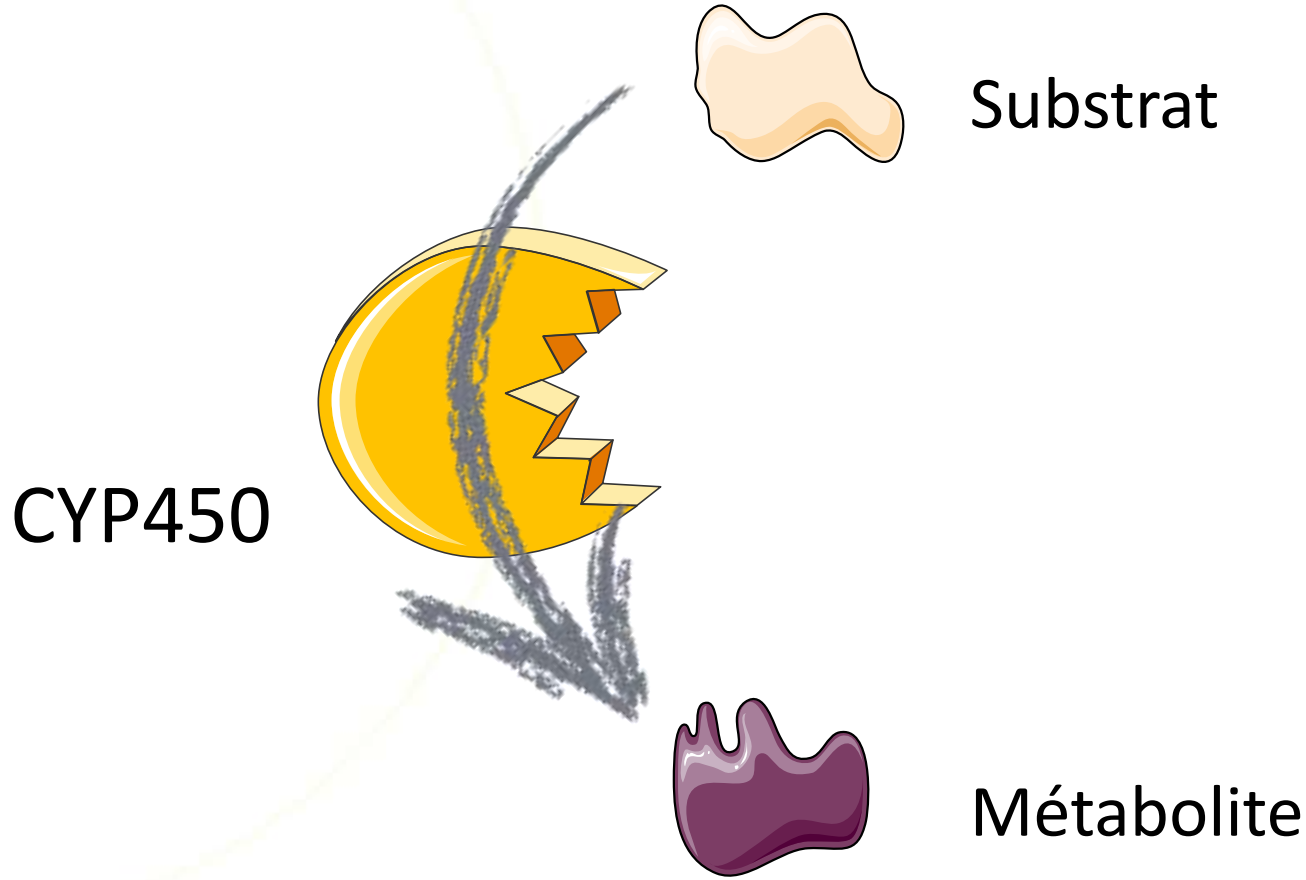
View all 14 Articles >

Influence of Inflammation on Cytochromes P450 Activity in Adults: A Systematic Review of the Literature

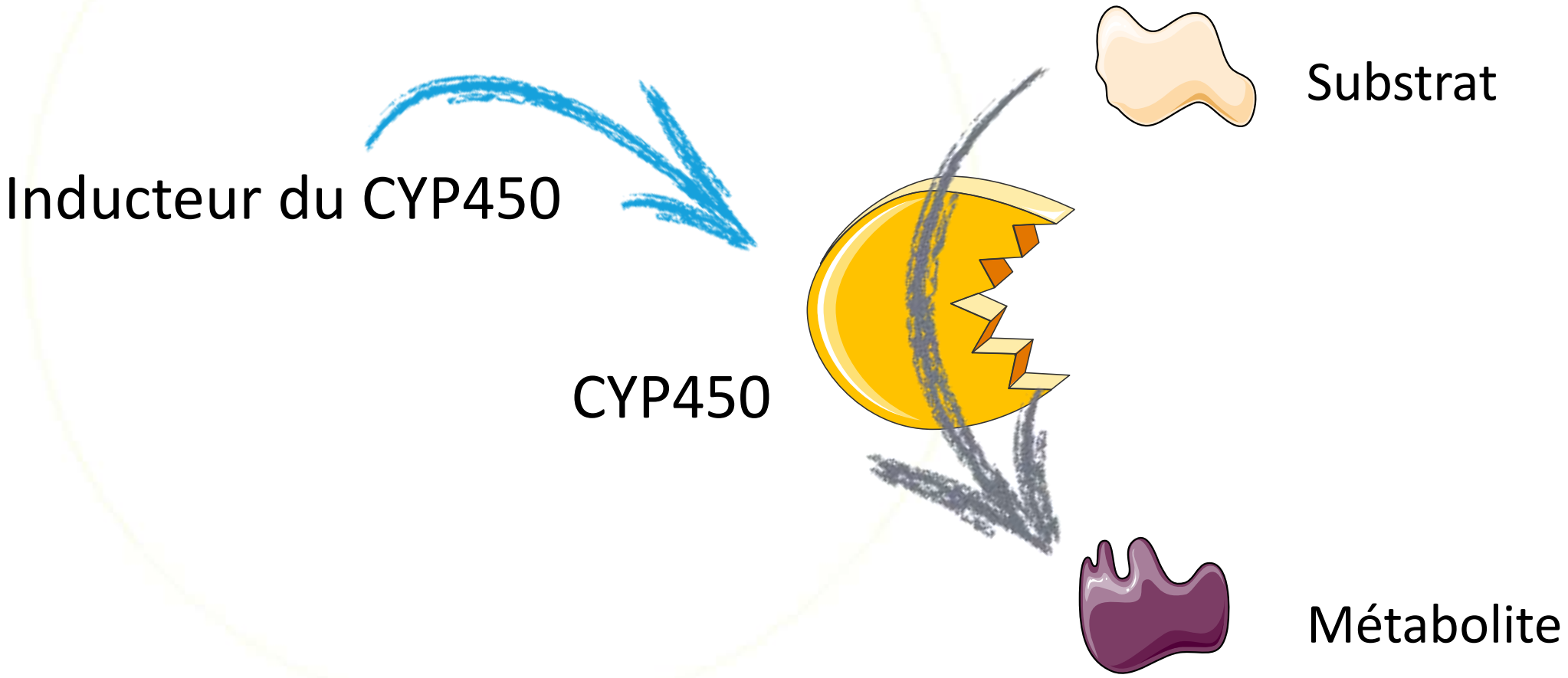
Camille Lenoir[1,2]*, Victoria Rollason[1,3], Jules A. Desmeules[1,2,3] and Caroline F. Samer[1,3]

[1] Division of Clinical Pharmacology and Toxicology, Department of Anesthesiology, Pharmacology, Intensive Care, and Emergency Medicine, Geneva University Hospitals, Geneva, Switzerland
[2] Institute of Pharmaceutical Sciences of Western Switzerland (ISPSO), School of Pharmaceutical Sciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland
[3] Faculty of Medicine, University of Geneva, Geneva, Switzerland

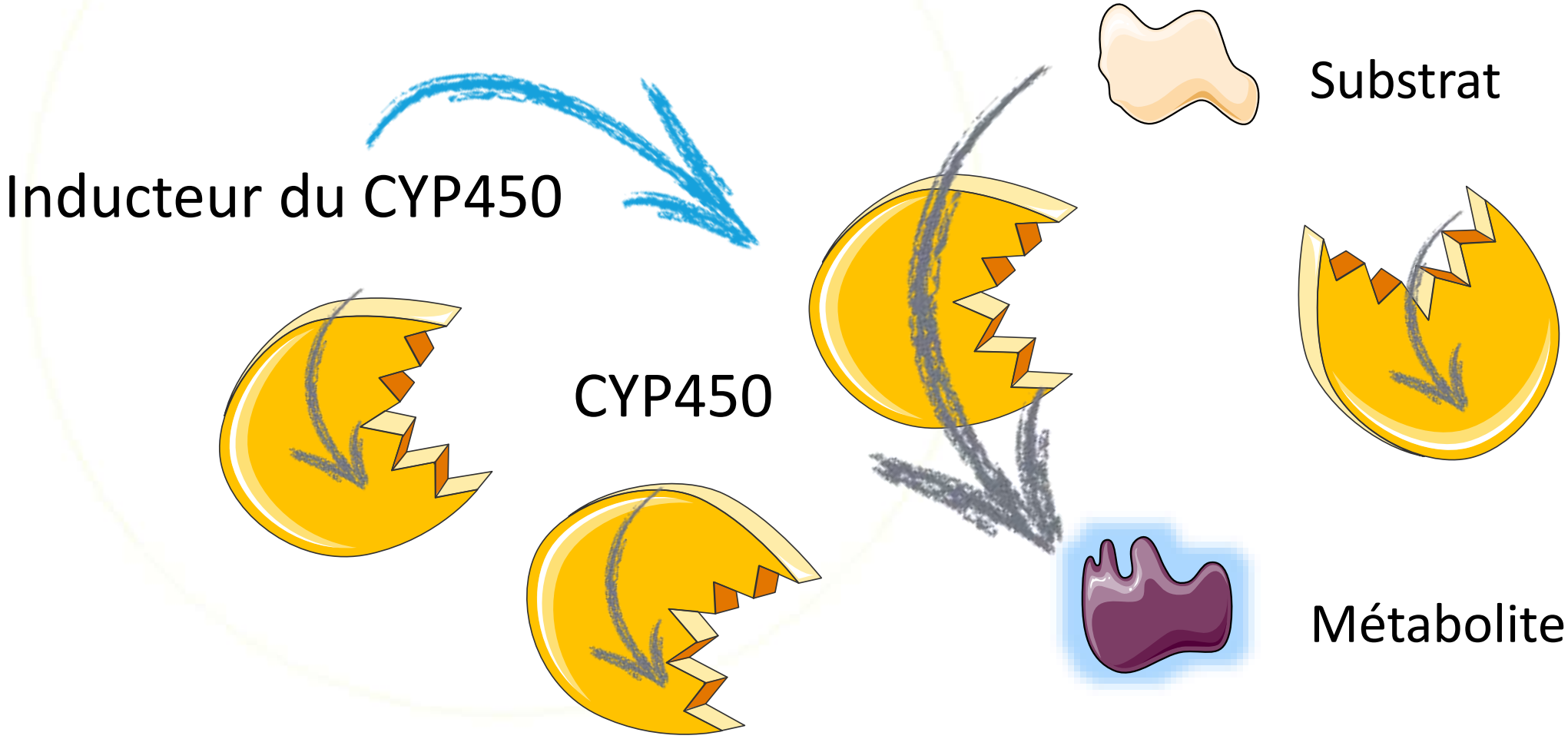
Inducteur du Cytochrome P450



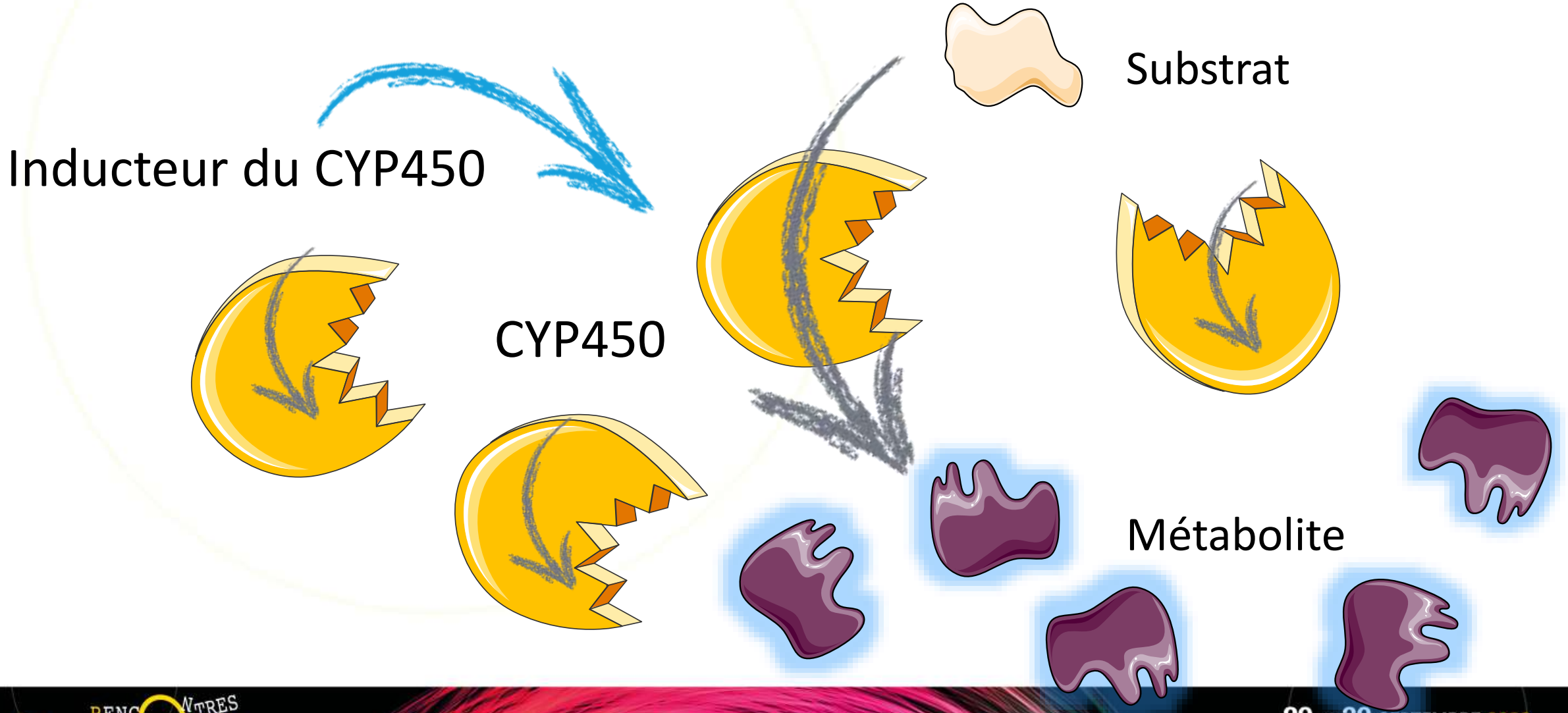
Inducteur du Cytochrome P450



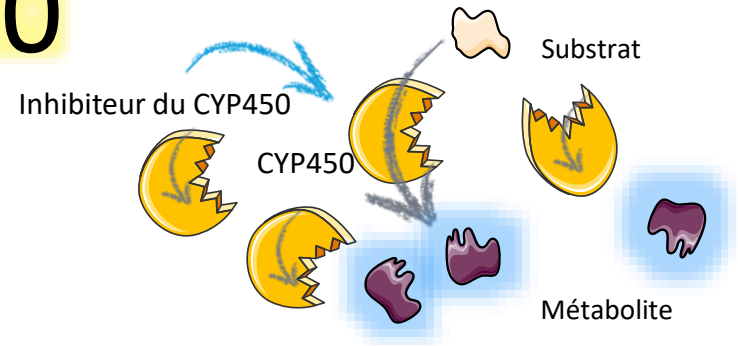
Inducteur du Cytochrome P450



Inducteur du Cytochrome P450

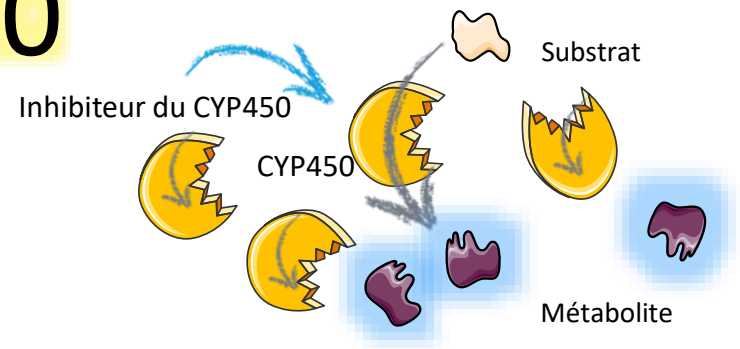


Inducteurs enzymatiques du CYP450



- Si le médicament est **inactivé** par le métabolisme
  - **Diminution** de l'efficacité du médicament
- Si le médicament est **activé** par le métabolisme
  - Augmentation de produit actif => **Augmentation des effets** notamment indésirables voire toxiques
- Si le métabolite du médicament est toxique
  - Risque accru de toxicité
- **Phénomène d'apparition et de disparition progressive** (synthèse/turnover protéique)

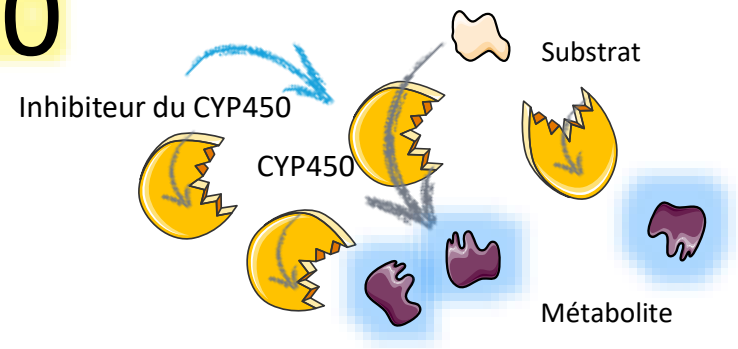
Inducteurs enzymatiques du CYP450



- Si le médicament est **inactivé** par le métabolisme
  - **Diminution** de l'efficacité du médicament
- Si le médicament est **activé** par le métabolisme
  - Augmentation de produit actif => **Augmentation des effets** notamment indésirables voire toxiques
- Si le métabolite du médicament est toxique
  - Risque accru de toxicité
- **Phénomène d'apparition et de disparition progressive** (synthèse/turnover protéique)

Inducteur du CYP450
- Anti-épileptiques : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine
- **Antibiotiques : rifampicine**
- Millepertuis (phytothérapie) : Interaction souvent méconnue
- Tabac
- Alcool (chronique)

Inducteurs enzymatiques du CYP450



- Si le médicament est **inactivé** par le métabolisme
  - **Diminution** de l'efficacité du médicament
- Si le médicament est **activé** par le métabolisme
  - Augmentation de produit actif => **Augmentation des effets** notamment indésirables voire toxiques
- Si le métabolite du médicament est toxique
  - Risque accru de toxicité
- **Phénomène d'apparition et de disparition progressive** (synthèse/turnover protéique)

Inducteur du CYP450
- Anti-épileptiques : phénobarbital, phénytoïne, carbamazépine
- **Antibiotiques : rifampicine**
- Millepertuis (phytothérapie) : Interaction souvent méconnue
- Tabac
- Alcool (chronique)

Exemple 1: antiprotéase+ rifampicine => inefficacité du traitement anti-VIH
Exemple 2: AVK + millepertuis => inefficacité des AVK

Quelques exemples en immuno-pathologie

- Rifampicine (inducteur du CYP450) => sous-dosage
    - Corticoïdes
    - …

Quelques exemples en immuno-pathologie

- Rifampicine (inducteur du CYP450) => sous-dosage
    - Corticoïdes
    - …
- Jus de pamplemousse (inducteur du CYP450) => sur-dosage
    - Corticoïdes
    - …

Implications en immuno-pathologie

Clin Rheumatol (2014) 33:1231–1238
DOI 10.1007/s10067-014-2710-3

REVIEW ARTICLE

Cytochrome P450 interactions and clinical implication in rheumatology

Audrey Cayot • Davy Laroche • Anne Disson-Dautriche • Anaïs Arbault • Jean-Francis Maillefert • Paul Ornetti

Table 2 Principal high-risk interactions via CYP for symptomatic treatments

Molecule	Risk			
	Overdose possible if associated with	Possible decrease in efficacy if associated with	Overdose possible of the following drugs	Possible decrease in efficacy of the following drugs
Paracetamol	AVK, glucor, rifampicin, *alcohol, tobacco*			
Tramadol	Amiodarone, bupropion, IRS, macrolides, azole antifungals			
Codeine	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *alcohol, tobacco, St. John's wort*	IRS, celecoxib, febuxostat		
Fentanyl Oxycodone	Amiodarone, azole antifungals, macrolides	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort, tobacco, alcohol*		
Non-selective NSAIDs	Leflunomide, fluoxetine, clopidogrel, *pineapple*			
Celecoxib			Metoprolol	Codeine, amitriptyline
Etoricoxib	Macrolides, azole antifungals, amiodarone	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort*		
Corticoids		Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort*		
Colchicine	Macrolides, pristinamycin, azole antifungals, amiodarone, verapamil, fluoxetine, *grapefruit*			

Non-medical substances are given in italics

Implications en immuno-pathologie

Clin Rheumatol (2014) 33:1231–1238
DOI 10.1007/s10067-014-2710-3

REVIEW ARTICLE

Cytochrome P450 in rheumatology

Audrey Cayot • Davy Laroche • Anaïs Arbault • Jean-Francis M

Table 2 Principal high-risk interactions via CYP for symptomatic treatments

Molecule	Risk			
	Overdose possible if associated with	Possible decrease in efficacy if associated with	Overdose possible of the following drugs	Possible decrease in efficacy of the following drugs
Paracetamol	AVK, glucor, rifampicin, *alcohol, tobacco*			
Tramadol	Amiodarone, bupropion, IRS, macrolides, azole antifungals			
Codeine	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *alcohol, tobacco, St. John's wort*	IRS, celecoxib, febuxostat		
Fentanyl Oxycodone	Amiodarone, azole antifungals, macrolides	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort, tobacco, alcohol*		
Non-selective NSAIDs	Leflunomide, fluoxetine, clopidogrel, *pineapple*			
Celecoxib			Metoprolol	Codeine, amitriptyline
Etoricoxib	Macrolides, azole antifungals, amiodarone	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort*		
Corticoids		Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort*		
Colchicine	Macrolides, pristinamycin, azole antifungals, amiodarone, verapamil, fluoxetine, *grapefruit*			

Non-medical substances are given in italics

Implications en immuno-pathologie

Clin Rheumatol (2014) 33:1231–1238
DOI 10.1007/s10067-014-2710-3

REVIEW ARTICLE

Cytochrome P450 in rheumatology

Audrey Cayot • Davy Laroche • Anaïs Arbault • Jean-Francis M

Table 2 Principal high-risk interactions via CYP for symptomatic treatments

Molecule	Risk			
	Overdose possible if associated with	Possible decrease in efficacy if associated with	Overdose possible of the following drugs	Possible decrease in efficacy of the following drugs
Paracetamol	AVK, glucor, rifampicin, *alcohol, tobacco*			
Tramadol	Amiodarone, bupropion, IRS, macrolides, azole antifungals			
Codeine	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *alcohol, tobacco, St. John's wort*	IRS, celecoxib, febuxostat		
Fentanyl Oxycodone	Amiodarone, azole antifungals, macrolides	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort, tobacco, alcohol*		
Non-selective NSAIDs	Leflunomide, fluoxetine, clopidogrel, *pineapple*			
Celecoxib			Metoprolol	Codeine, amitriptyline
Etoricoxib	Macrolides, azole antifungals, amiodarone	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort*		
Corticoids		Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort*		
Colchicine	Macrolides, pristinamycin, azole antifungals, amiodarone, verapamil, fluoxetine, *grapefruit*			

Non-medical substances are given in italics

Implications en immuno-pathologie

Clin Rheumatol (2014) 33:1231–1238
DOI 10.1007/s10067-014-

REVIEW ARTICL

Cytochrom
in rheumat

Audrey Cayot • Davy
Anaïs Arbault • Jean

Table 3 Principal high-risk interactions via CYP for disease-modifying treatments

Molecule	Risk			
	Overdose possible if associated with	Decrease in efficacy if associated with	Overdose of the following drugs	Decrease in efficacy of the following drugs
Leflunomide	Ciprofloxacin, isoniazide, omeprazole, fluconazole		Certain NSAIDs (celecoxib, parecoxib, diclofenac, ibuprofen, flurbiprofen), certain sartans (losartan, ibesartan, fluvastatin, bosentan, sitaxentan), warfarin, fluindione, hypoglycemic sulfonamides, amitriptyline, febuxostat	
Febuxostat	Leflunomide, fluconazole, ciprofloxacin, norfloxacin, *pineapple*	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort*	Certain beta-blockers, paroxetine	Certain beta-blockers, opiates, flecainide, fluoxetine, tamoxifen
Tocilizumab				Simvastatin, atorvastatin, calcium-channel inhibitors, cyclosporin, benzodiazepines, omeprazole theophylline, warfarin, phenytoin

Implications en immuno-pathologie

Clin Rheumatol (2014) 33:1231–1238
DOI 10.1007/s10067-014

REVIEW ARTICL

Cytochrom
in rheumat

Audrey Cayot • Davy
Anaïs Arbault • Jean

Table 3 Principal high-risk interactions via CYP for disease-modifying treatments

Molecule	Risk			
	Overdose possible if associated with	Decrease in efficacy if associated with	Overdose of the following drugs	Decrease in efficacy of the following drugs
Leflunomide	Ciprofloxacin, isoniazide, omeprazole, fluconazole		Certain NSAIDs (celecoxib, parecoxib, diclofenac, ibuprofen, flurbiprofen), certain sartans (losartan, ibesartan, fluvastatin, bosentan, sitaxentan), warfarin, fluindione, hypoglycemic sulfonamides, amitriptyline, febuxostat	
Febuxostat	Leflunomide, fluconazole, ciprofloxacin, norfloxacin, *pineapple*	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort*	Certain beta-blockers, paroxetine	Certain beta-blockers, opiates, flecainide, fluoxetine, tamoxifen
Tocilizumab				Simvastatin, atorvastatin, calcium-channel inhibitors, cyclosporin, benzodiazepines, omeprazole theophylline, warfarin, phenytoin

Implications en immuno-pathologie

Clin Rheumatol (2014) 33:1231–1238
DOI 10.1007/s10067-014-

REVIEW ARTICL

Cytochrom
in rheumat

Audrey Cayot • Davy
Anaïs Arbault • Jean

Table 3 Principal high-risk interactions via CYP for disease-modifying treatments

Molecule	Risk			
	Overdose possible if associated with	Decrease in efficacy if associated with	Overdose of the following drugs	Decrease in efficacy of the following drugs
Leflunomide	Ciprofloxacin, isoniazide, omeprazole, fluconazole		Certain NSAIDs (celecoxib, parecoxib, diclofenac, ibuprofen, flurbiprofen), certain sartans (losartan, ibesartan, fluvastatin, bosentan, sitaxentan), warfarin, fluindione, hypoglycemic sulfonamides, amitriptyline, febuxostat	
Febuxostat	Leflunomide, fluconazole, ciprofloxacin, norfloxacin, *pineapple*	Rifampicin, phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, *St. John's wort*	Certain beta-blockers, paroxetine	Certain beta-blockers, opiates, flecainide, fluoxetine, tamoxifen
Tocilizumab				Simvastatin, atorvastatin, calcium-channel inhibitors, cyclosporin, benzodiazepines, omeprazole theophylline, warfarin, phenytoin

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)

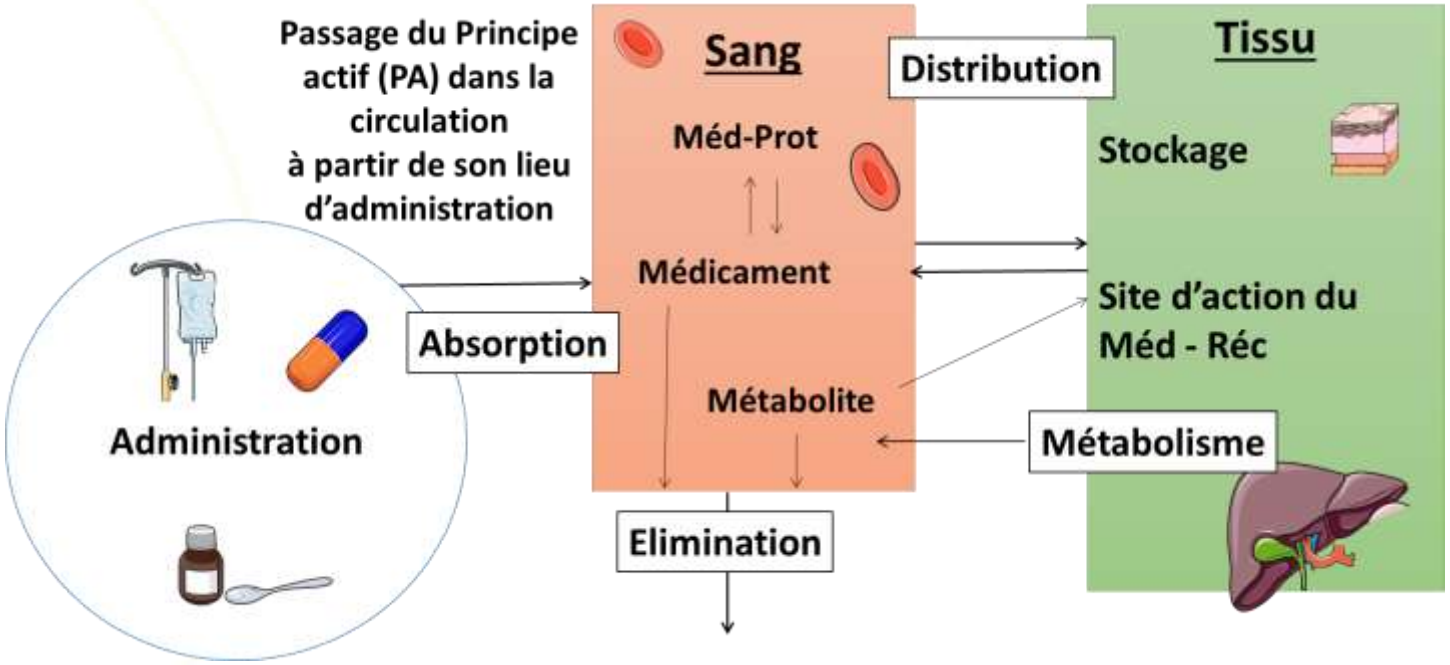
	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP
acénocoumarol	mineure			majeure	mineure				
acide méfénamique				majeure					
acide valproïque				!					
agomelatine	majeure			mineure	mineure				
alfentanil								majeure	majeure
alprazolam								majeure	
amiodarone								!	
amitriptyline	mineure			mineure	majeure	!		!	majeure
amlodipine								majeure	
apixaban								mineure	mineure
aripiprazole						majeure		majeure	majeure
artéméther		majeure						majeure	
atazanavir								majeure	mineure
atomoxétine						majeure			
atorvastatine								majeure	majeure
bisoprolol						mineure		mineure	majeure
bortézomib	mineure				mineure	mineure		majeure	mineure
bosentan				majeure				majeure	majeure
bromocriptine								majeure	majeure
buprénorphine								mineure	
bupropion		!							
caféine	majeure						mineure	mineure	
cannabidiol					majeure			majeure	
carbamazépine	mineure			mineure				!	
carvédilol				mineure		!			majeure
célécoxib				majeure				mineure	
celiprolol									majeure
chlorphéniramine						majeure			
ciclosporine								majeure	majeure
citalopram					majeure	mineure		majeure	majeure
clarithromycine								majeure	
clobazam					majeure			!	
clomipramine	majeure				!	majeure		!	
clonazépam								majeure	
clopidogrel	!	!			!			!	majeure

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP
étravirine				mineure	mineure			majeure	
everolimus								majeure	majeure
felbamate							mineure	mineure	majeure
félodipine								majeure	majeure
fentanyl								majeure	mineure
fexofénadine									majeure
finastéride								majeure	
flécaïnide						!			
fluoxétine				majeure	mineure	!		mineure	
flurbiprofène				majeure					
fluvastatine				majeure				mineure	majeure
fluvoxamine		mineure				majeure			mineure
galantamine						majeure		majeure	
géfitinib						majeure		majeure	majeure
gestodène								majeure	
glibenclamide				majeure	mineure			majeure	majeure
glicazide				majeure	majeure				
glimépiride				majeure					
granisétron								majeure	
grazoprévir								majeure	mineure
halopéridol						majeure		majeure	
hydrocodone						!		majeure	
ibuprofène				majeure	mineure				
ifosfamide			!					!	
imatinib		mineure		mineure	mineure	mineure		!	majeure
imipramine		majeure			mineure	majeure		majeure	majeure
irbésartan				majeure					
isradipine								majeure	
itraconazole								majeure	majeure
kétoconazole								majeure	
lansoprazole					majeure			majeure	majeure
ledipasvir									majeure
letrozole								mineure	
lévomépromazine						majeure			
lidocaïne	majeure							mineure	

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP
pérampanel	mineure	mineure						majeure	
phénobarbital				mineure	mineure				majeure
phenprocoumone				majeure				majeure	
phénytoïne				majeure	mineure				
pioglitazone			majeure	majeure	mineure			mineure	
piroxicam				majeure					
posaconazole									mineure
prasugrel		!		!	!			!	majeure
prednisolone								majeure	majeure
primidone				!	!				
proguanil					!				mineure
prométhazine						majeure			
propafénone	mineure					majeure			mineure
propofol		majeure		mineure					
propranolol	mineure				mineure	majeure			
quétiapine						mineure		majeure	
quinidine								majeure	majeure
quinine								majeure	majeure
ranitidine	mineure				mineure	mineure			majeure
rabéprazole					mineure				mineure
réboxétine								majeure	
répaglinide			majeure					majeure	majeure
rifabutine								majeure	
rilpivirine								majeure	
rispéridone						!		!	majeure
ritonavir						mineure		majeure	majeure
rivaroxaban								mineure	majeure
saquinavir								majeure	majeure
saxagliptine								majeure	majeure
sertraline		majeure		mineure	mineure	mineure		mineure	mineure
sildénafil				mineure				majeure	majeure
simvastatine								majeure	
siponimod				majeure				mineure	
sirolimus								majeure	majeure
sofosbuvir									majeure

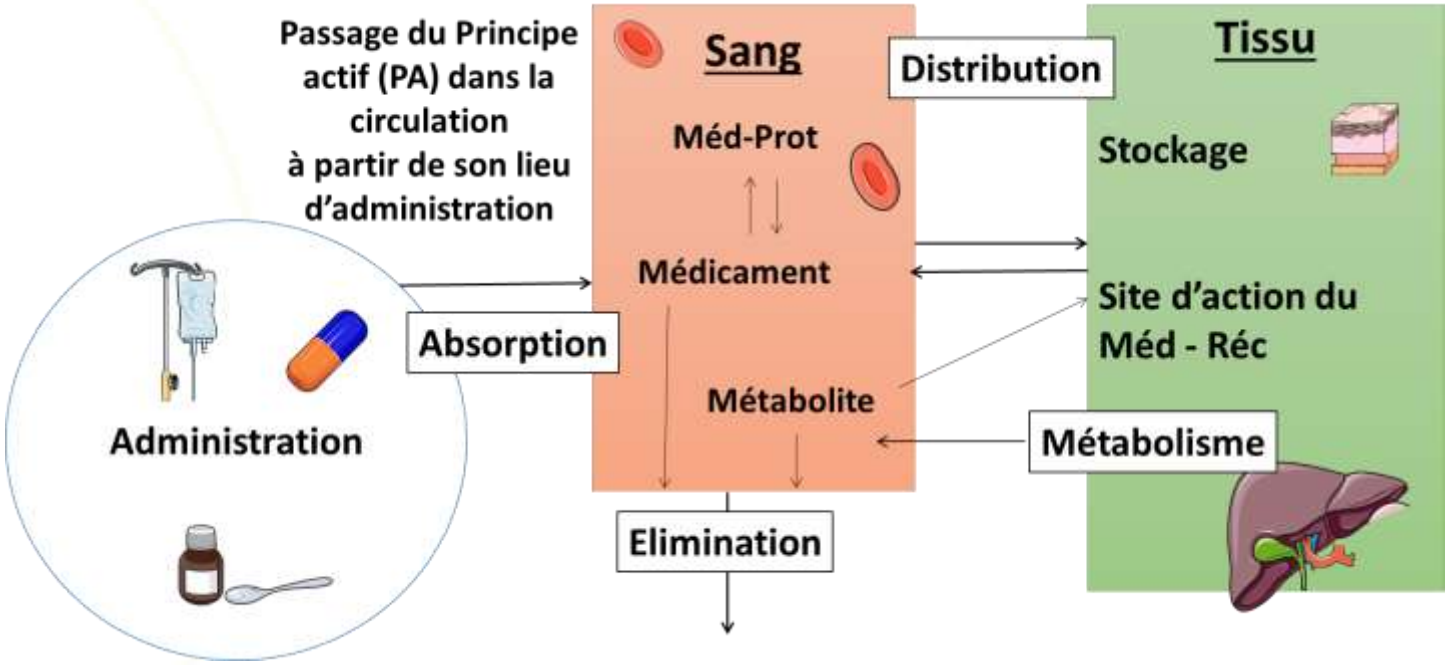
Tableau 1 : substrats des cytochromes P450 et de la Pgp majeure mineure métabolite actif !

Quid des interactions pharmacocinétiques des biothérapies ?



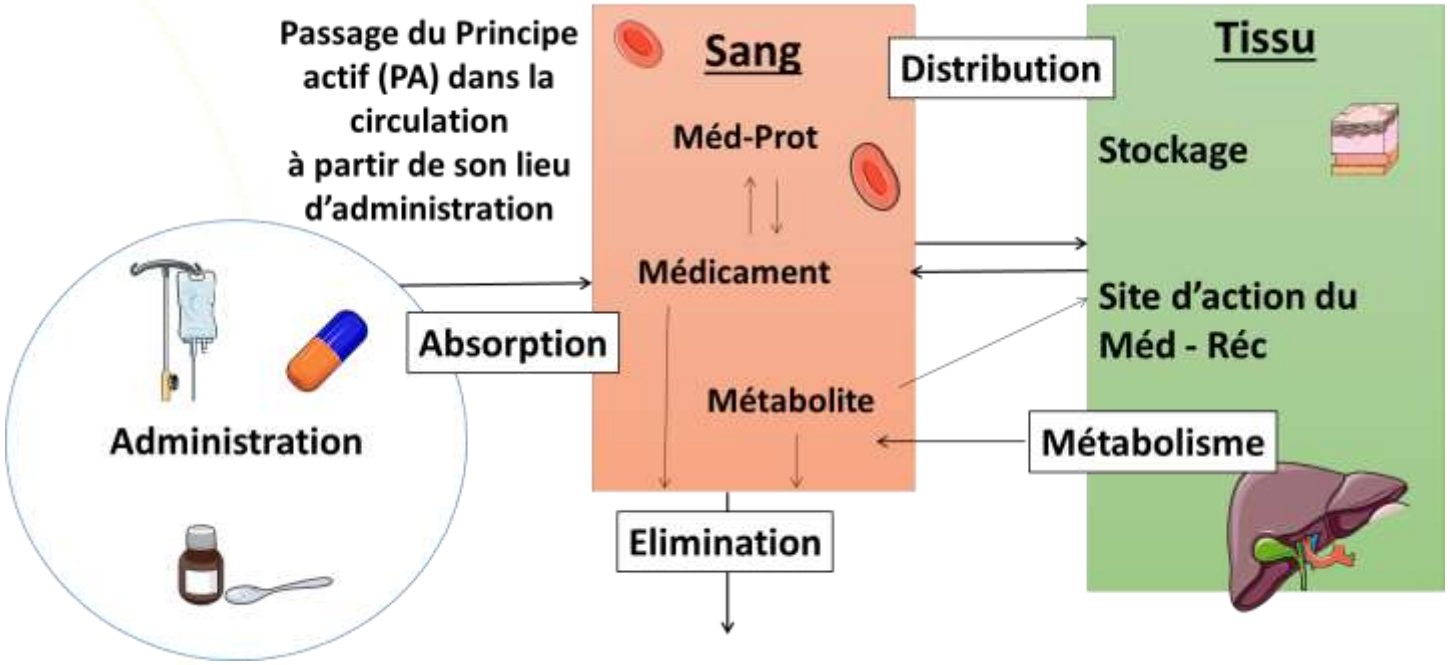
Quid des interactions pharmacocinétiques des biothérapies ?

- Absorption : voie SC ou IV car Anticorps/Protéines digérés au niveau digestif



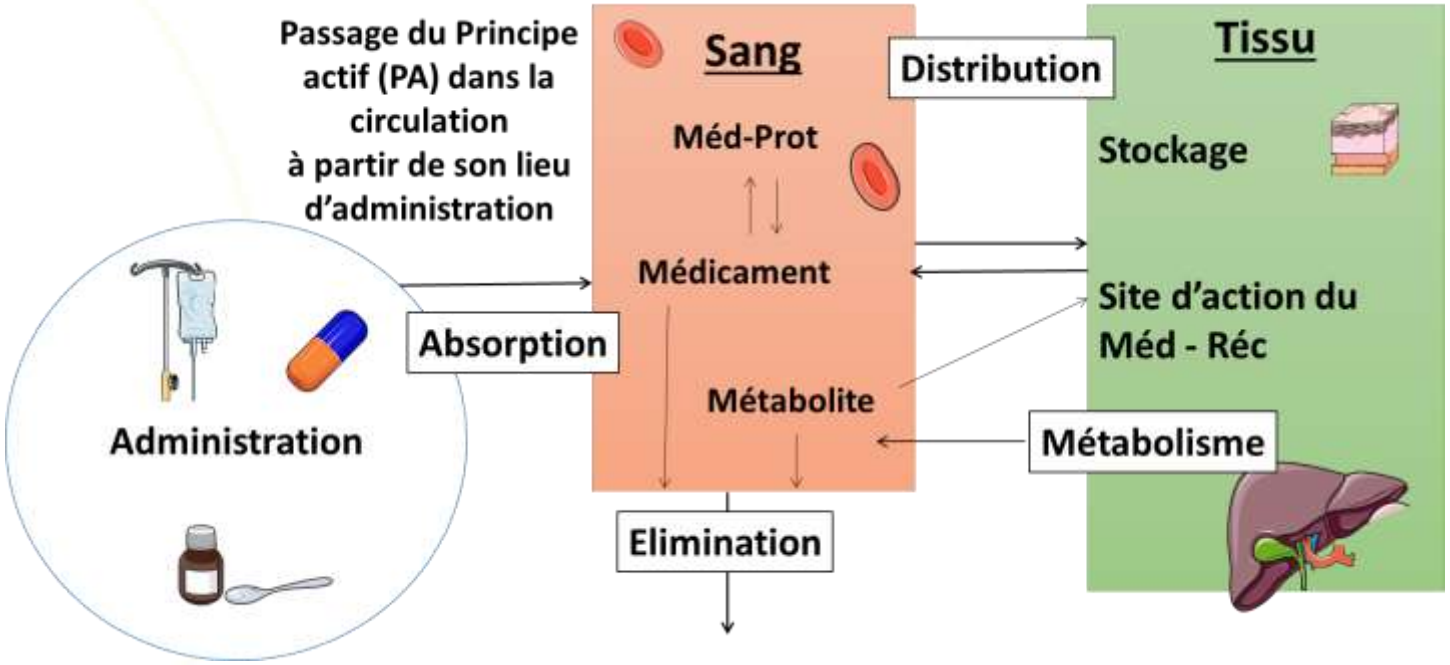
Quid des interactions pharmacocinétiques des biothérapies ?

- Absorption : voie SC ou IV car Anticorps/Protéines digérés au niveau digestif
- Pas de métabolisme hépatique



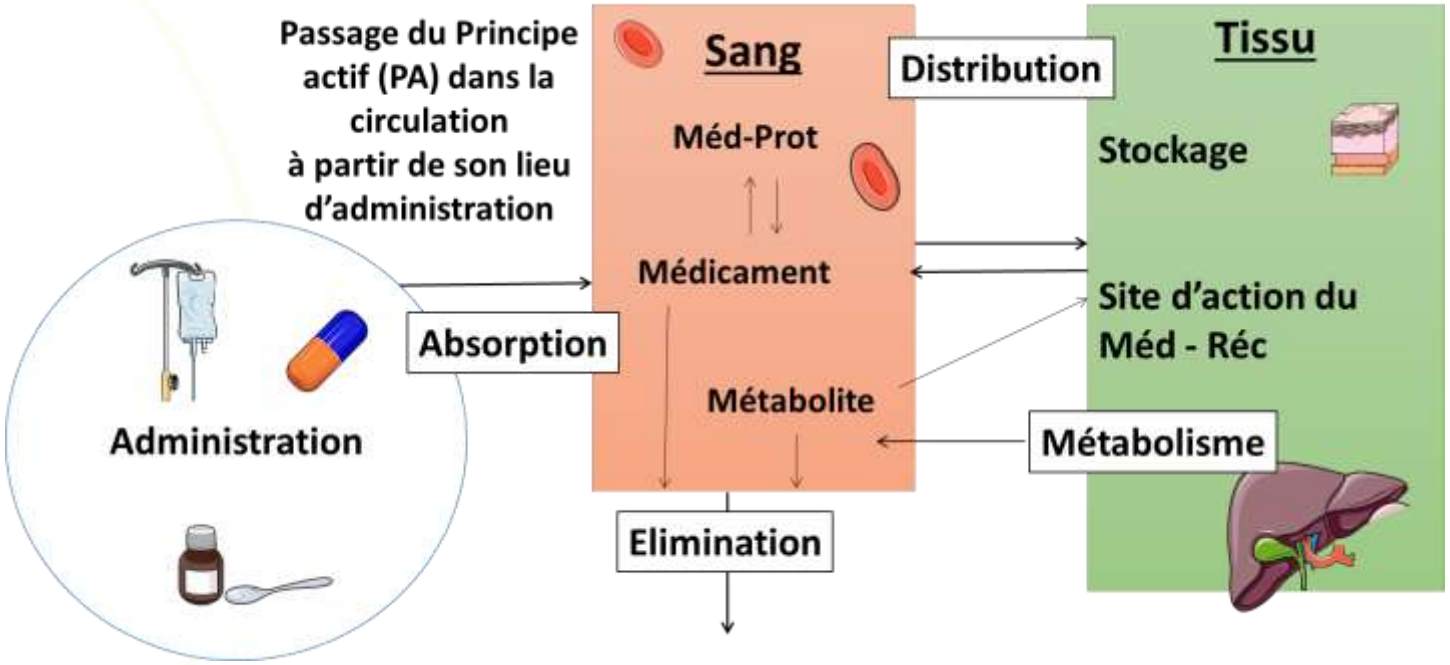
Quid des interactions pharmacocinétiques des biothérapies ?

- Absorption : voie SC ou IV car Anticorps/Protéines digérés au niveau digestif
- Pas de métabolisme hépatique
- Elimination : pas d'élimination par voie rénale ou hépatique, système endosomes-réticulum endoplasmique-Golgi



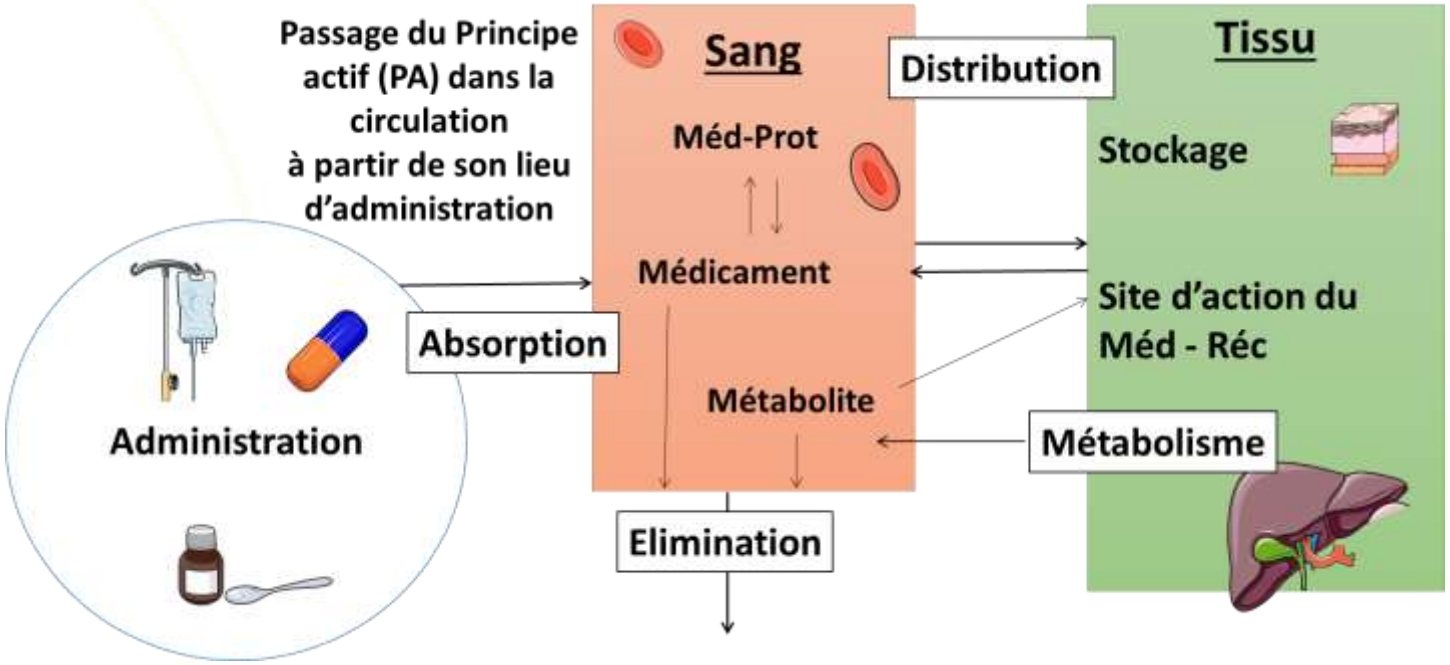
Quid des interactions pharmacocinétiques des biothérapies ?

- Absorption : voie SC ou IV car Anticorps/Protéines digérés au niveau digestif
- Pas de métabolisme hépatique
- Elimination : pas d'élimination par voie rénale ou hépatique, système endosomes-réticulum endoplasmique-Golgi



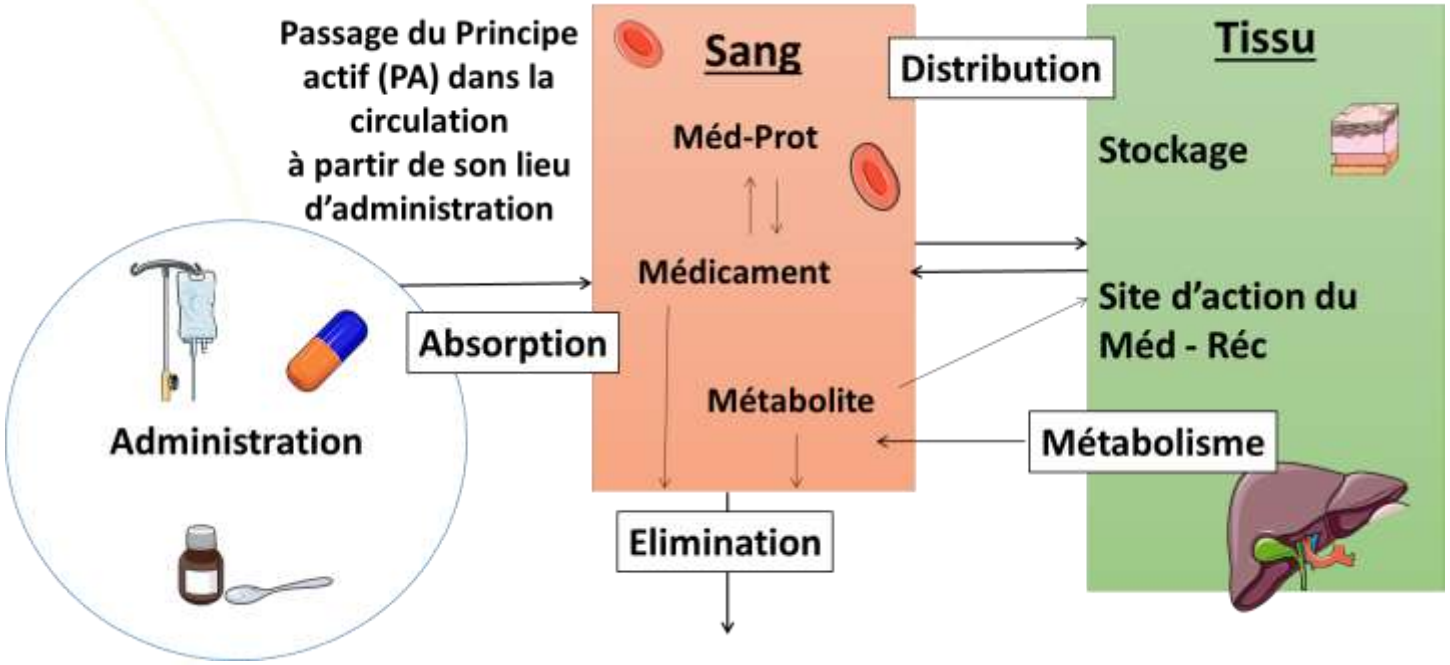
Pas d'interactions pharmacocinétiques avec les biothérapies.

Quid des interactions pharmacocinétiques des JAK inhibiteurs ?



Quid des interactions pharmacocinétiques des JAK inhibiteurs ?

- Petite molécule chimique
- Administration par voie orale
  - Tofacitinib
  - Baricitinib
  - Upadacitinib
  - Filgotinib



Quid des interactions pharmacocinétiques des JAK inhibiteurs ?

- Petite molécule chimique
- Administration par voie orale
  - Tofacitinib
  - Baricitinib
  - Upadacitinib
  - Filgotinib

Quid des interactions pharmacocinétiques des JAK inhibiteurs ?

- Petite molécule chimique
- Administration par voie orale
  - **Tofacitinib**
  - Baricitinib
  - Upadacitinib
  - Filgotinib

- Effets sur les autres médicaments incluant ceux métabolisés par le CYP450 ou éliminés par le rein :
  - Aucun

- A l'inverse, les **inducteurs ou inhibiteurs de l'activité du cytochrome CYP450 peuvent influencer la concentration systémique du tofacitinib** :
  - Ainsi, la coprescription avec un inhibiteur puissant du CYP3A4 (ex : le kétoconazole) ou du CYP2C19 (ex: le fluconazole) peut doubler la concentration sanguine en tofacitinib
    => une réduction de moitié de la dose de tofacitinib est recommandée.
  - A contrario, **les inducteurs puissants du CYP3A4 comme la rifampicine, peuvent faire effondrer la concentration systémique du tofacitinib**
    => co-prescription est donc à éviter

Quid des interactions pharmacocinétiques des JAK inhibiteurs ?

- Petite molécule chimique
- Administration par voie orale
  - Tofacitinib
  - **Baricitinib**
  - Upadacitinib
  - Filgotinib

Le baricitinib est le substrat de **différents transporteurs rénaux** (OAT3, BCRP, P-gp, and MATE2-K) expliquant les interactions médicamenteuses attendues

- **Un doublement de l'exposition au baricitinib en cas de coadministration avec le probénécide** (inhibiteurs du transporteur d'anion organique de type 3 (OAT3) à fort potentiel d'inhibition) => réduction de la dose du baricitinib à 2 mg en cas de co-prescription (14).
- Le tériflunomide, métabolite actif du léflunomide et inhibiteur de l'OAT3 à potentiel d'inhibition plus faible, pourrait augmenter l'exposition au baricitinib. Toutefois l'association léflunomide-baricitinib a été administrée dans certaines études où le traitement de fond chimique était librement choisi, sans effet indésirable supplémentaire notifié.

• Le baricitinib n'interagit pas avec les inducteurs (par exemple la rifampicine), les inhibiteurs (par exemple le ketoconazole) ou les substrats (simvastatine, ethinyl oestradiol, ou levonorgestrel) des cytochromes.

Quid des interactions pharmacocinétiques des JAK inhibiteurs ?

- Petite molécule chimique
- Administration par voie orale
  - Tofacitinib
  - Baricitinib
  - **Upadacitinib**
  - Filgotinib

- **L'upadacitinib est métabolisé principalement par le CYP3A4**.
  - **L'exposition à l'upadacitinib est augmentée en cas de co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4**.
  - **L'exposition à l'upadacitinib est diminuée en cas de coadministration avec des inducteurs puissants du CYP3A4** (tels que la rifampicine et la phénytoïne), ce qui peut entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de l'upadacitinib. *Dans une étude clinique, la co-administration d'upadacitinib après l'administration de plusieurs doses de rifampicine (puissant inducteur du CYP3A) a entraîné une diminution d'environ 50 % et 60 % de la C_{max} et de l'ASC de l'upadacitinib, respectivement.*

Effet sur les autres médicaments : faible effet d'induction sur le CYP3A => **Aucun ajustement de la posologie n'est recommandé pour les substrats du CYP3A**

Quid des interactions pharmacocinétiques des JAK inhibiteurs ?

- Petite molécule chimique
- Administration par voie orale
  - Tofacitinib
  - Baricitinib
  - Upadacitinib
  - **Filgotinib**

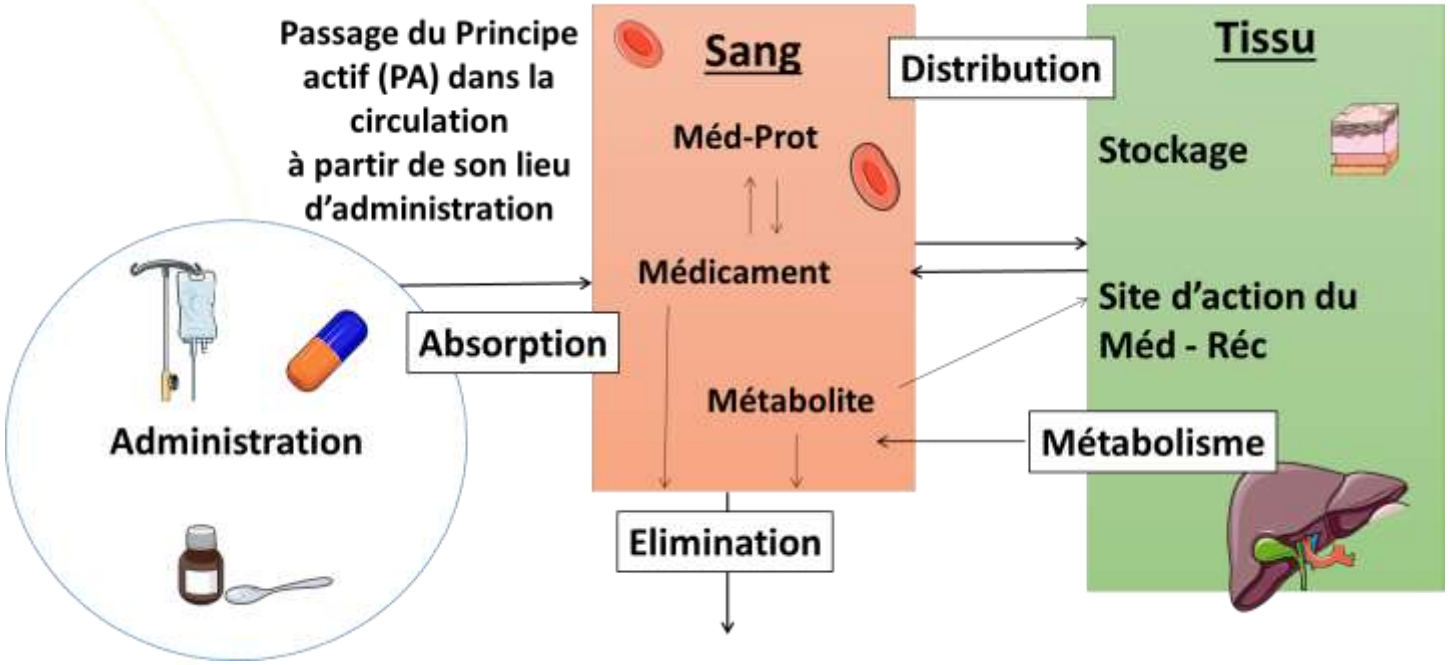
Le filgotinib est principalement métabolisé par la **carboxylestérase 2 (CES2)**, qui peut être inhibée *in vitro* par des médicaments tels que le fénofibrate, le carvédilol, le diltiazem ou la simvastatine. La pertinence clinique de cette interaction n'est pas connue.

Effet du filgotinib sur d'autres médicaments

Le filgotinib n'est pas un inhibiteur ou un inducteur cliniquement significatif de la plupart des enzymes ou transporteurs couramment impliqués dans les interactions telles que les enzymes du cytochrome P450 (CYP).

Quid des interactions pharmacocinétiques des JAK inhibiteurs ?

- Petite molécule chimique
- Administration par voie orale
  - Tofacitinib **CYP450** (3A4, 2C19)
  - Baricitinib OAT3
  - Upadacitinib **CYP450** (3A4)
  - Filgotinib CES2



Les interactions sont de natures différentes selon le JAKi en raison d'une pharmacocinétique différente.

Interactions pharmacodynamiques

Interactions pharmacodynamiques

- **<u>Additivité</u>** :

  Effet de (A+B) = Effet de A + Effet de B

- **<u>Antagonisme</u>** :

  Effet de (A+B) < Effet de A + Effet de B

- **<u>Synergie ou potentialisation</u>** :

  Effet de (A+B) > Effet de A + Effet de B

Interactions pharmacodynamiques

- **Actions simultanées sur les mêmes récepteurs** ou les mêmes voies de signalisation intracellulaires

  ➔ Exemple : Neuroleptiques et agonistes dopaminergiques sur les récepteurs dopaminergiques

- **Effets sur une même fonction physiologique** ou des fonctions compensatrices

  ➔ **Exemple : association d'immunosuppresseurs ou immunosuppresseurs et vaccination**

- **Modifications de l'équilibre ionique**

  ➔ Exemples : association de plusieurs médicaments hypokaliémiants ou de médicaments hypokaliémiants et de médicaments pouvant donner des torsades de pointe

Combinaison de thérapies ciblées :
Quelles données dans les IMIDs ?

ELSEVIER

Seminars in Arthritis and Rheumatism
Volume 49, Issue 1, August 2019, Pages 35-42

Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis

Gonçalo Boleto [a], Lukshe Kanagaratnam [b, c], Moustapha Dramé [b, c], Jean-Hugues Salmon [a, c]

Therapeutic Advances in Gastroenterology
SAGE

Therap Adv Gastroenterol. 2021; 14: 17562848211006669.
Published online 2021 Apr 27. doi: 10.1177/17562848211006669

PMCID: PMC8082976
PMID: 33995579

Novel trends with biologics in inflammatory bowel disease: sequential and combined approaches

Giuseppe Privitera, Daniela Pugliese, Loris Riccardo Lopetuso, Franco Scaldaferri, Matteo Neri, Luisa Guidi, Antonio Gasbarrini, and Alessandro Armuzzi

Tolérance

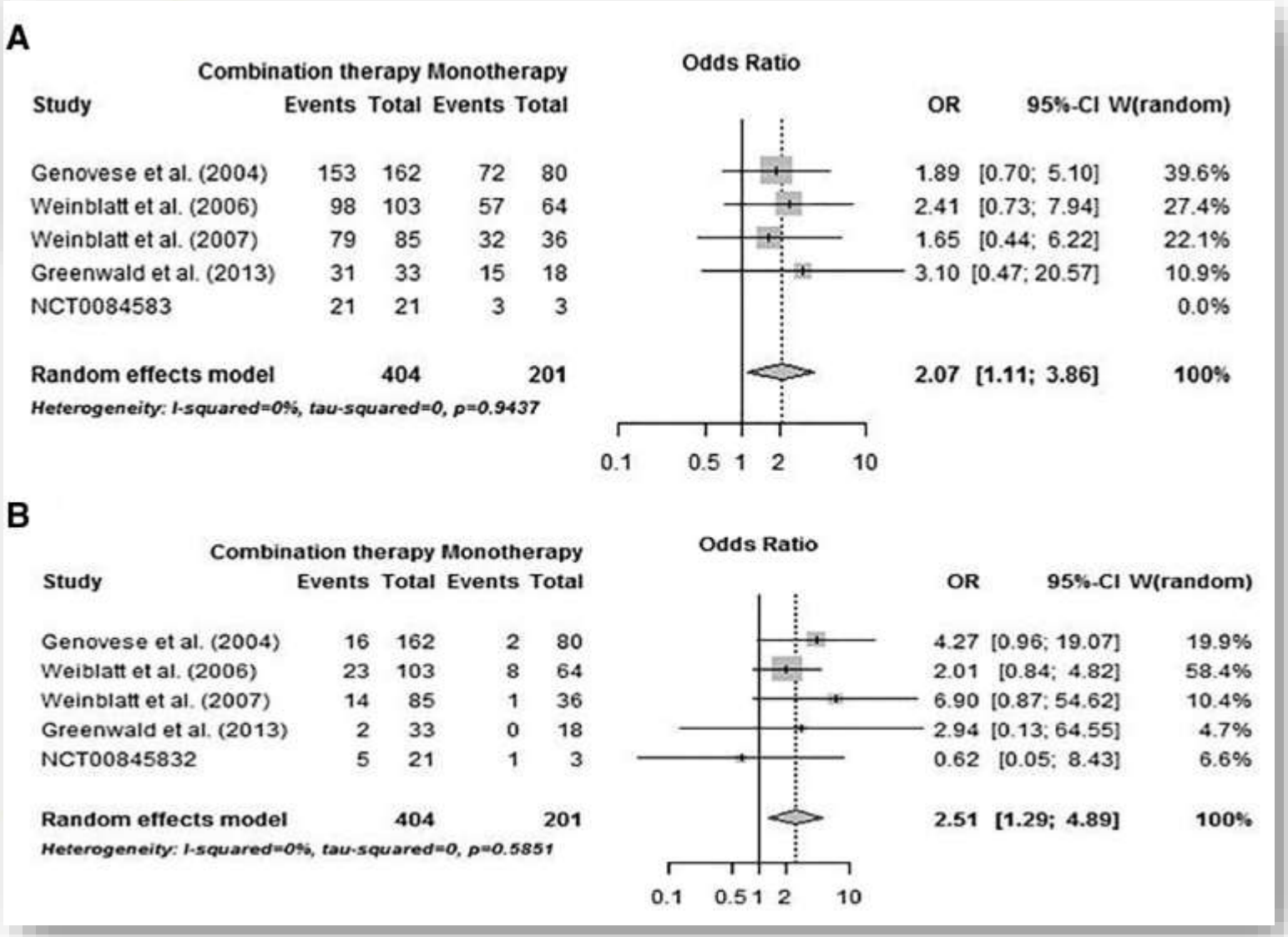
Seminars in Arthritis and Rheumatism
Volume 49, Issue 1, August 2019, Pages 35-42

Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis

Gonçalo Boleto, Lukshe Kanagaratnam, Moustapha Dramé, Jean-Hugues Salmon

A. Evénements indésirables

B. Evénements indésirables graves



ELSEVIER

Digestive and Liver Disease

Available online 16 August 2022

In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Lucas Guillo [a, **], Benoit Flachaire [b, **], Jérôme Avouac [c], Catherine Dong [d], Maria Nachury [e], Guillaume Bouguen [f], Anthony Buisson [g], Ludovic Caillo [h], Mathurin Fumery [i], Cyrielle Gilletta [j], Xavier Hébuterne [k], Pierre Lafforgue [b], David Laharie [l], Emmanuel Mahé [m], Hubert Marotte [n], Stéphane Nancey [o], Sébastien Ottaviani [p], Jean-Hugues Salmon [q], Guillaume Savoye [r], Mélanie Serrero [a], Mathieu Uzzan [s], Manuelle Viguier [t], Christophe Richez [u], Laurent Peyrin-Biroulet [v], Philipe Seksik [w], Thao Pham [b] For the COMBIO Study Group

150 COMBIO chez 143 patients atteints d'IMID ont été inclus dans l'étude.

All Diseases [n (%)]	213
Crohn's disease	91 (63.6)
Axial spondyloarthritis	54 (37.7)
Ulcerative colitis	20 (14)
Rheumatoid arthritis	13 (9.1)
Psoriatic arthritis	9 (6.3)
Psoriasis	8 (5.6)
Other*	18 (12.6)
Patient with one disease [n (%)]	73 (51)
Crohn's disease	45 (61.6)
Axial spondyloarthritis	3 (4.1)
Ulcerative colitis	6 (8.2)
Rheumatoid arthritis	7 (9.6)
Psoriatic arthritis	4 (5.5)
Psoriasis	0 (0)
Other**	8 (11)
Patients with two diseases [n (%)]	70 (49)
Crohn's disease	46 (65.7)
Axial spondyloarthritis	51 (72.9)
Ulcerative colitis	14 (20)
Rheumatoid arthritis	6 (8.6)
Psoriatic arthritis	5 (71.4)
Psoriasis	8 (11.4)
Other**	10 (14.3)

ELSEVIER

Digestive and Liver Disease

Available online 16 August 2022

In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Lucas Guillo [a, **], Benoit Flachaire [b, **], Jérôme Avouac [c], Catherine Dong [d], Maria Nachury [e], Guillaume Bouguen [f], Anthony Buisson [g], Ludovic Caillo [h], Mathurin Fumery [i], Cyrielle Gilletta [j], Xavier Hébuterne [k], Pierre Lafforgue [b], David Laharie [l], Emmanuel Mahé [m], Hubert Marotte [n], Stéphane Nancey [o], Sébastien Ottaviani [p], Jean-Hugues Salmon [q], Guillaume Savoye [r], Mélanie Serrero [a], Mathieu Uzzan [s], Manuelle Viguier [t], Christophe Richez [u], Laurent Peyrin-Biroulet [v], Philipe Seksik [w], Thao Pham [b] For the COMBIO Study Group

150 COMBIO chez 143 patients atteints d'IMID ont été inclus dans l'étude.

All Diseases [n (%)]	213
Crohn's disease	91 (63.6)
Axial spondyloarthritis	54 (37.7)
Ulcerative colitis	20 (14)
Rheumatoid arthritis	13 (9.1)
Psoriatic arthritis	9 (6.3)
Psoriasis	8 (5.6)
Other*	18 (12.6)
Patient with one disease [n (%)]	73 (51)
Crohn's disease	45 (61.6)
Axial spondyloarthritis	3 (4.1)
Ulcerative colitis	6 (8.2)
Rheumatoid arthritis	7 (9.6)
Psoriatic arthritis	4 (5.5)
Psoriasis	0 (0)
Other**	8 (11)
Patients with two diseases [n (%)]	70 (49)
Crohn's disease	46 (65.7)
Axial spondyloarthritis	51 (72.9)
Ulcerative colitis	14 (20)
Rheumatoid arthritis	6 (8.6)
Psoriatic arthritis	5 (71.4)
Psoriasis	8 (11.4)
Other**	10 (14.3)

ELSEVIER

Digestive and Liver Disease

Available online 16 August 2022

In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Lucas Guillo [a, **], Benoit Flachaire [b, **], Jérôme Avouac [c], Catherine Dong [d], Maria Nachury [e], Guillaume Bouguen [f], Anthony Buisson [g], Ludovic Caillo [h], Mathurin Fumery [i], Cyrielle Gilletta [j], Xavier Hébuterne [k], Pierre Lafforgue [b], David Laharie [l], Emmanuel Mahé [m], Hubert Marotte [n], Stéphane Nancey [o], Sébastien Ottaviani [p], Jean-Hugues Salmon [q], Guillaume Savoye [r], Mélanie Serrero [a], Mathieu Uzzan [s], Manuelle Viguier [t], Christophe Richez [u], Laurent Peyrin-Biroulet [v], Philipe Seksik [w], Thao Pham [b] For the COMBIO Study Group

150 COMBIO chez 143 patients atteints d'IMID ont été inclus dans l'étude.

All Diseases [n (%)]	213
Crohn's disease	91 (63.6)
Axial spondyloarthritis	54 (37.7)
Ulcerative colitis	20 (14)
Rheumatoid arthritis	13 (9.1)
Psoriatic arthritis	9 (6.3)
Psoriasis	8 (5.6)
Other*	18 (12.6)
Patient with one disease [n (%)]	73 (51)
Crohn's disease	45 (61.6)
Axial spondyloarthritis	3 (4.1)
Ulcerative colitis	6 (8.2)
Rheumatoid arthritis	7 (9.6)
Psoriatic arthritis	4 (5.5)
Psoriasis	0 (0)
Other**	8 (11)
Patients with two diseases [n (%)]	70 (49)
Crohn's disease	46 (65.7)
Axial spondyloarthritis	51 (72.9)
Ulcerative colitis	14 (20)
Rheumatoid arthritis	6 (8.6)
Psoriatic arthritis	5 (71.4)
Psoriasis	8 (11.4)
Other**	10 (14.3)

Digestive and Liver Disease
Available online 16 August 2022
In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

	COMBIOs (n=150)
Treatment distribution [n (%)]	
Anti-TNF	115 (76.7)
Adalimumab	34 (22.7)
Golimumab	31 (20.7)
Infliximab	21 (14)
Certolizumab	16 (10.7)
Etanercept	13 (8.7)
Vedolizumab	61 (40.7)
Ustekinumab	58 (38.7)
JAKi	23 (15.3)
Tofacitinib	15 (10)
Baricitinib	7 (4.7)
Upadacitinib	1 (0.7)
Rituximab	11 (7.3)
Secukinumab	6 (4)
Tocilizumab	6 (4)
Other*	20 (13.3)

Most frequent COMBIOs [n (%)]	
Anti-TNF + VDZ	45 (30)
GOLI + VDZ	16 (10.7)
ADA + VDZ	12 (8)
IFX + VDZ	7 (4.7)
CZP + VDZ	7 (4.7)
ETN + VDZ	3 (2)
VDZ + UST	12 (8)
Anti-TNF + UST	43 (28.7)
ADA + UST	15 (10)
GOLI + UST	13 (8.7)
IFX + UST	8 (5.3)
CZP + UST	6 (4)
ETN + UST	1 (0.7)

* abatacept (n=4); mepolizumab (n=2); denosumab (n=2); anakinra (n=2); brodalumab (n=1); risankizumab (n=1); dupilumab (n=1); canakinumab (n=1); sarilumab (n=1); guselkumab (n=1); apremilast (n=1); omalizumab (n=1); nintedanib (n=1); benralizumab (n=1)

Digestive and Liver Disease
Available online 16 August 2022
In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Time to first COMBIO (years) mean		SD
One disease	14.6	9.8
Two diseases	5.7	6.1
Crohn's disease	13.5	8.6
Axial spondyloarthritis	8.4	10
Ulcerative colitis	9.1	6.9
Rheumatoid arthritis	14.9	12.7
Psoriatic arthritis	13.1	7
Psoriasis	10	8.3
Duration of COMBIO (weeks) mean	274.5	59.3
Association with immunosuppressants [n (%)]**	36 (24)	
Cause of COMBIO discontinuation [n (%)]	47 (31.3)	
Primary nonresponse (PNR)	16 (34)	
Secondary loss of response (LOR)	15 (31.9)	
PNR + LOR	4 (8.5)	
Infection	3 (6.4)	
Remission	2 (4.3)	
Other***	7 (14.9)	

**
methotrexate, thiopurines, leflunomide or sulfasalazine.

***
hypoglycemia (n=2), abdominal pain (n=1), loss of follow-up (n=1), weight gain (n=1), headache (n=1) and pregnancy plan (n=1).

Digestive and Liver Disease
Available online 16 August 2022
In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Time to first COMBIO (years) mean		SD
One disease	14.6	9.8
Two diseases	5.7	6.1
Crohn's disease	13.5	8.6
Axial spondyloarthritis	8.4	10
Ulcerative colitis	9.1	6.9
Rheumatoid arthritis	14.9	12.7
Psoriatic arthritis	13.1	7
Psoriasis	10	8.3
Duration of COMBIO (weeks) mean	274.5	59.3
Association with immunosuppressants [n (%)]**	36 (24)	
Cause of COMBIO discontinuation [n (%)]	47 (31.3)	
Primary nonresponse (PNR)	16 (34)	
Secondary loss of response (LOR)	15 (31.9)	
PNR + LOR	4 (8.5)	
Infection	3 (6.4)	
Remission	2 (4.3)	
Other***	7 (14.9)	

**
methotrexate, thiopurines, leflunomide or sulfasalazine.

***
hypoglycemia (n=2), abdominal pain (n=1), loss of follow-up (n=1), weight gain (n=1), headache (n=1) and pregnancy plan (n=1).

Digestive and Liver Disease
Available online 16 August 2022
In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Efficacité de la COMBIO

	Total (n)	No Improvement	Mild-to-moderate Improvement	Significant Improvement
All COMBIOs [n (%)]	148†	34 (23)	40 (27)	74 (50)
Diseases [n (%)]				
Crohn's disease	95	21 (22.1)	30 (31.6)	44 (46.3)
Axial spondyloarthritis	55	6 (10.9)	16 (29.1)	33 (60)
Ulcerative colitis	21	6 (28.6)	3 (14.3)	12 (57.1)
Rheumatoid arthritis	13†	5 (38.5)	1 (7.7)	7 (53.8)
Psoriatic arthritis	9	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (55.6)
Psoriasis	8	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (75)
Other	17†	2 (11.8)	8 (47)	7 (41.2)
Number of Diseases [n (%)]				
One	78†	24 (30.8)	20 (25.6)	34 (43.6)
Two	70	10 (14.3)	20 (28.6)	40 (57.1)
Immunosuppressants [n (%)]	36	10 (27.8)	13 (36.1)	13 (36.1)

Digestive and Liver Disease
Available online 16 August 2022
In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Efficacité de la COMBIO

	Total (n)	No Improvement	Mild-to-moderate Improvement	Significant Improvement
All COMBIOs [n (%)]	148†	34 (23)	40 (27)	74 (50)
Diseases [n (%)]				
Crohn's disease	95	21 (22.1)	30 (31.6)	44 (46.3)
Axial spondyloarthritis	55	6 (10.9)	16 (29.1)	33 (60)
Ulcerative colitis	21	6 (28.6)	3 (14.3)	12 (57.1)
Rheumatoid arthritis	13†	5 (38.5)	1 (7.7)	7 (53.8)
Psoriatic arthritis	9	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (55.6)
Psoriasis	8	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (75)
Other	17†	2 (11.8)	8 (47)	7 (41.2)
Number of Diseases [n (%)]				
One	78†	24 (30.8)	20 (25.6)	34 (43.6)
Two	70	10 (14.3)	20 (28.6)	40 (57.1)
Immunosuppressants [n (%)]	36	10 (27.8)	13 (36.1)	13 (36.1)

Efficacité de la COMBIO

	Total (n)	No Improvement	Mild-to-moderate Improvement	Significant Improvement
All COMBIOs [n (%)]	148†	34 (23)	40 (27)	74 (50)
Diseases [n (%)]				
Crohn's disease	95	21 (22.1)	30 (31.6)	44 (46.3)
Axial spondyloarthritis	55	6 (10.9)	16 (29.1)	33 (60)
Ulcerative colitis	21	6 (28.6)	3 (14.3)	12 (57.1)
Rheumatoid arthritis	13†	5 (38.5)	1 (7.7)	7 (53.8)
Psoriatic arthritis	9	3 (33.3)	1 (11.1)	5 (55.6)
Psoriasis	8	1 (12.5)	1 (12.5)	6 (75)
Other	17†	2 (11.8)	8 (47)	7 (41.2)
Number of Diseases [n (%)]				
One	78†	24 (30.8)	20 (25.6)	34 (43.6)
Two	70	10 (14.3)	20 (28.6)	40 (57.1)
Immunosuppressants [n (%)]	36	10 (27.8)	13 (36.1)	13 (36.1)

Digestive and Liver Disease
Available online 16 August 2022
In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Efficacité de la COMBIO

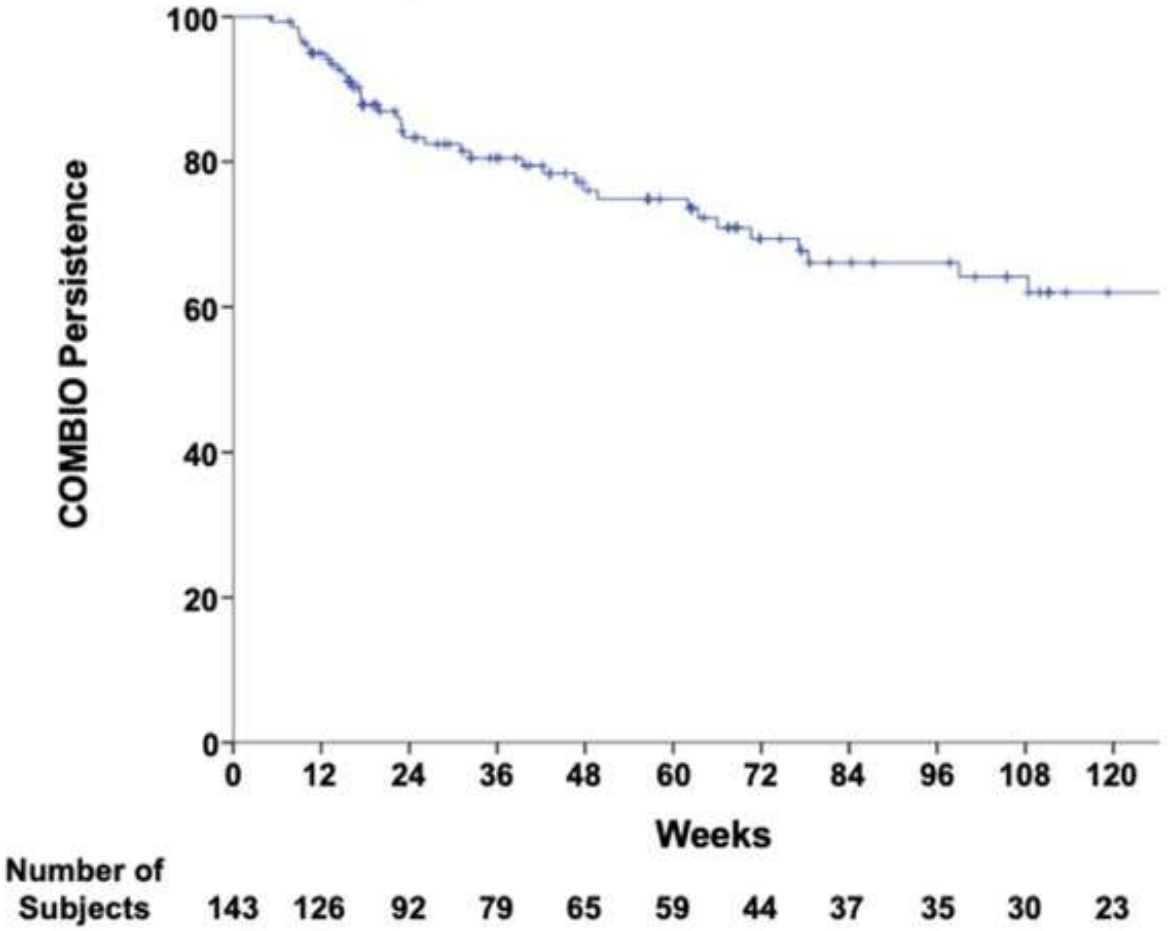
	Total (n)	No Improvement	Mild-to-moderate Improvement	Significant Improvement
Treatments [n (%)]				
Anti-TNF	115	28 (24.3)	35 (30.5)	52 (45.2)
Vedolizumab	61	16 (26.2)	15 (24.6)	30 (49.2)
Ustekinumab	58	9 (15.5)	16 (27.6)	33 (56.9)
JAKi	22†	8 (36.4)	3 (13.6)	11 (50)
COMBIOs [n (%)]				
Anti-TNF/Vedolizumab	45	14 (31.1)	14 (31.1)	17 (37.8)
Golimumab/Vedolizumab	16	6 (37.5)	5 (31.3)	5 (31.3)
Adalimumab/Vedolizumab	12	3 (25)	5 (41.7)	4 (33.3)
Anti-TNF/Ustekinumab	42	6 (14.3)	15 (35.7)	21 (50)
Adalimumab/Ustekinumab	15	4 (26.7)	6 (40)	5 (33.3)
Golimumab/Ustekinumab	13	2 (15.4)	4 (30.8)	7 (53.8)
Vedolizumab/Ustekinumab	12	2 (16.7)	1 (8.3)	9 (75)

Digestive and Liver Disease
Available online 16 August 2022
In Press, Corrected Proof

Alimentary Tract

Efficacy and safety of combination targeted therapies in immune-mediated inflammatory disease: the COMBIO study

Maintenance de la COMBIO



Tolérance de la COMBIO

	Events (n=150)
Infectious events [n (%)]	**27 (18)**
Mild-to-moderate infections	**18 (12)**
Rhinitis/sinusitis	4
Cutaneous infections[†]	4
Gastrointestinal infections[‡]	3
Vaginal mycosis	2
CMV	2
COVID-19	1
Lung infection	1
Conjunctivitis	1
Serious infections	**9 (6)**
Acute pyelonephritis	1
Clostridioides difficile infection	1
COVID-19	1
Herpes Zoster	1
Pseudomonas aeruginosa lung infection[±]	1
Catheter-related infection	1
Aspergillus sinusitis	1
Peri-appendicular abscess	1
Macrophage activation syndrome related to zoonosis	1

Infections sévères 4.51 pour 100 patients-années (95% CI 2.20-8.27)

Intérêt du MTX en combothérapie ?

Pas de débat dans la PR…

Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, Kricorian G, Chung JB. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Prir
Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1112-1124. doi: 10.1002/art.40851. Epub 2019 May

Intérêt du MTX en combothérapie ?

Pas de débat dans la PR…

THE LANCET

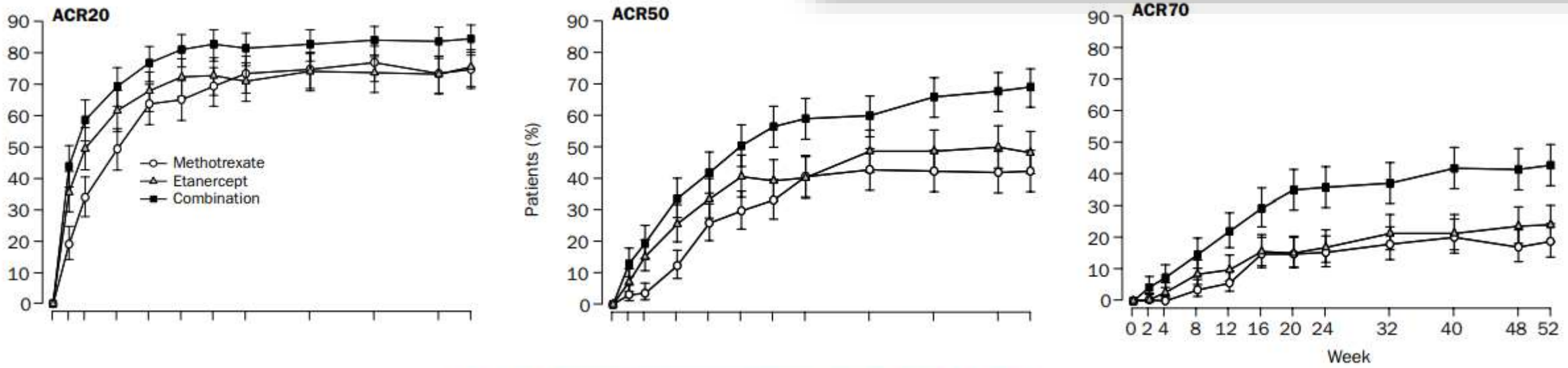
ARTICLES | VOLUME 363, ISSUE 9410, P675-681, FEBRUARY 28, 2004

Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial

Dr Lars Klareskog, MD • Désirée van der Heijde, MD • Julien P de Jager, FRACP • Andrew Gough, MD • Joachim Kalden, MD • Michel Malaise, MD • et al. Show all authors

Published: February 28, 2004 • DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15640-7

Figure 2: **Proportion of patients with rheumatoid arthritis who had improvement relative to baseline according to ACR criteria**
Error bars are 95% CIs.



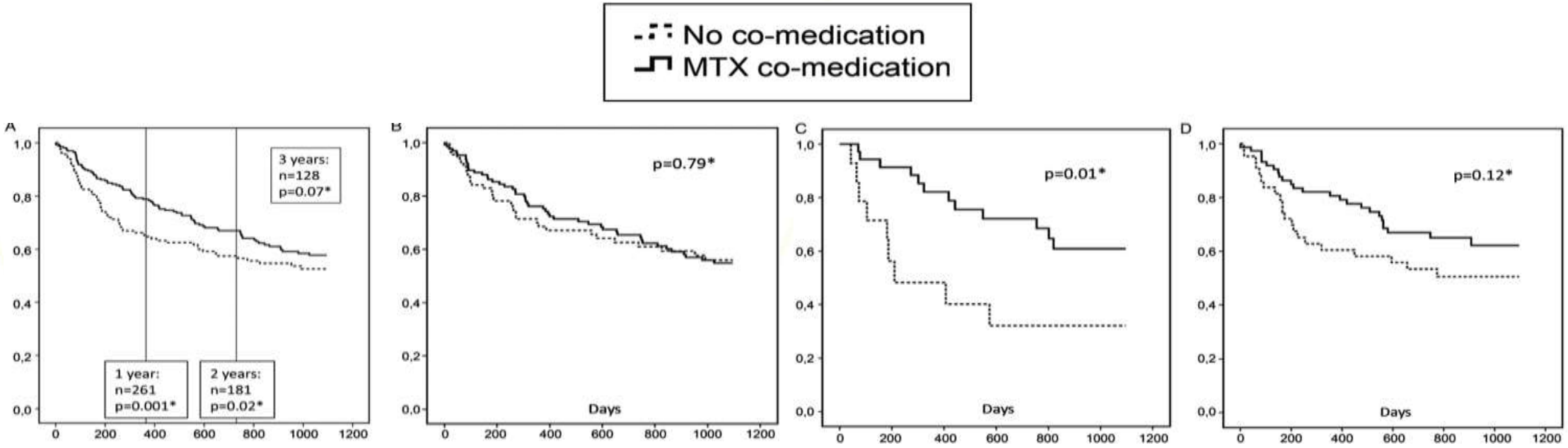
Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thomson KR, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, Kricorian G, Chung JB. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Prir
Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1112-1124. doi: 10.1002/art.40851. Epub 2019 May

Impact du méthotrexate sur le maintien thérapeutique des anti-TNF (NOR-DMARD)

Registre norvégien des DMARDs / rhumatismes inflammatoires (NOR-DMARD).

Initiation anti-TNF chez 440 patients, en monothérapie (170) ou combiné au MTX (270).

Impact du MTX sur le maintien thérapeutique de l'anti-TNF.



Anti-TNF **Étanercept** **Infliximab** **Adalimumab**

Fagerli KM, et al. Ann Rheum Dis 2014;73:132-137.

Influence du MTX sur l'immunisation dans la PR

- **Infliximab en monothérapie**
  - ADAb pour **53%** patients traités par **1 mg/kg d'IFX**
  - ADAb pour **21%** patients traités par **3 mg/kg d'IFX**
  - ADAb pour **7%** patients traités par **10 mg/kg d'IFX**

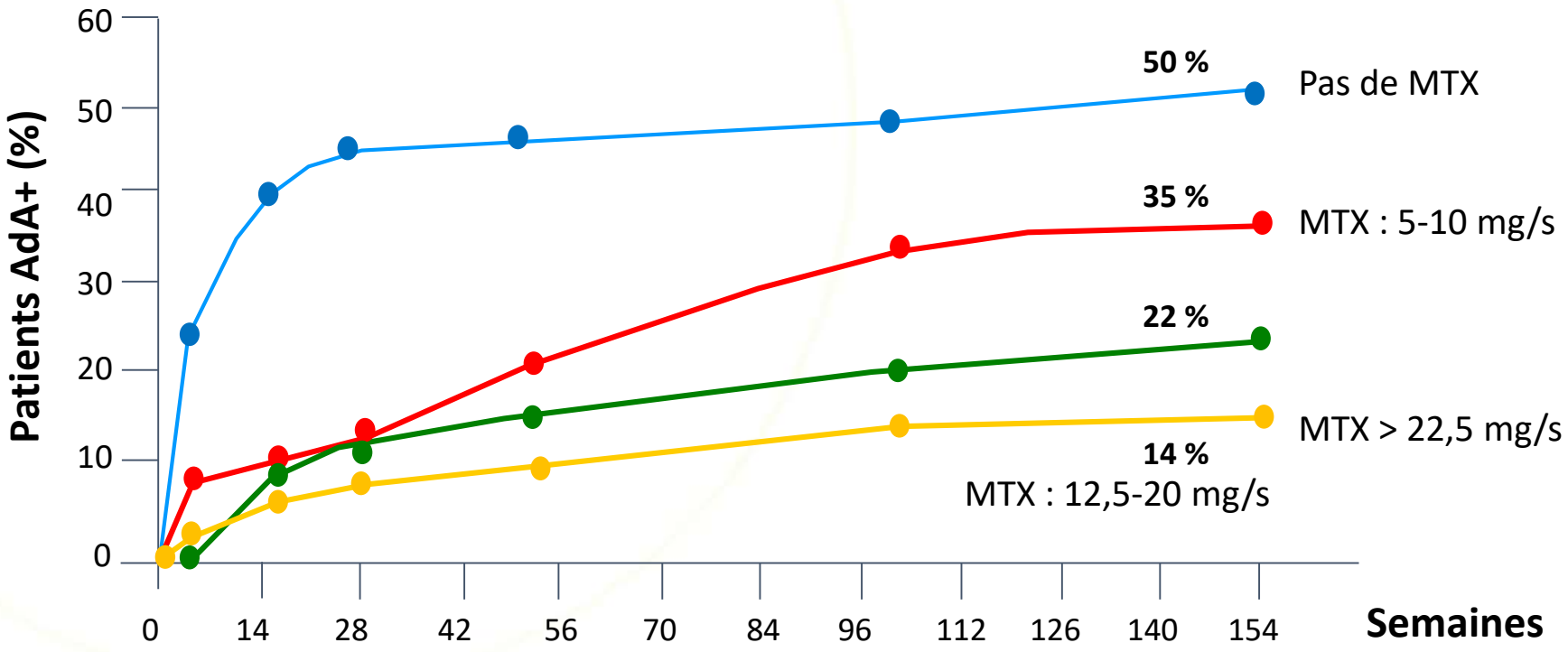
- **Infliximab associé au MTX**
  - ADAb pour **15%** patients avec **1 mg/kg d'IFX**
  - ADAb pour **7%** patients avec **3 mg/kg d'IFX**
  - ADAb pour **0%** patients avec **10 mg/kg d'IFX**

⇒ **Conclusions**
  - Relation inverse dose IFX administrée / risque d'immunisation
  - **Prévention de l'immunisation par l'association au MTX**

Maini RN. Arthritis Rheum 1998;41:1552-63

Le MTX réduit l'immunogénicité de l'adalimumab

- **Objectif :** évaluer l'effet de dose MTX sur l'immunogénicité de l'adalimumab
- Patients : 272 PR traités par adalimumab et classés selon la dose de MTX



Le MTX réduit l'immunogénicité de l'ADA de façon dose-dépendante dans la PR

Intérêt du MTX en combothérapie ?

Arthritis & Rheumatology
AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY
AMERICAN COLLEGE of RHEUMATOLOGY
Original Article | Open Access

Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Primary Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial

Philip J. Mease MD, Dafna D. Gladman MD, David H. Collier MD, Christopher T. Ritchlin MD, MPH, Philip S. Helliwell MD, Lyrica Liu PhD, Gregory Kricorian MD, James B. Chung MD, PhD

First published: 12 February 2019 | https://doi.org/10.1002/art.40851 | Citations: 96

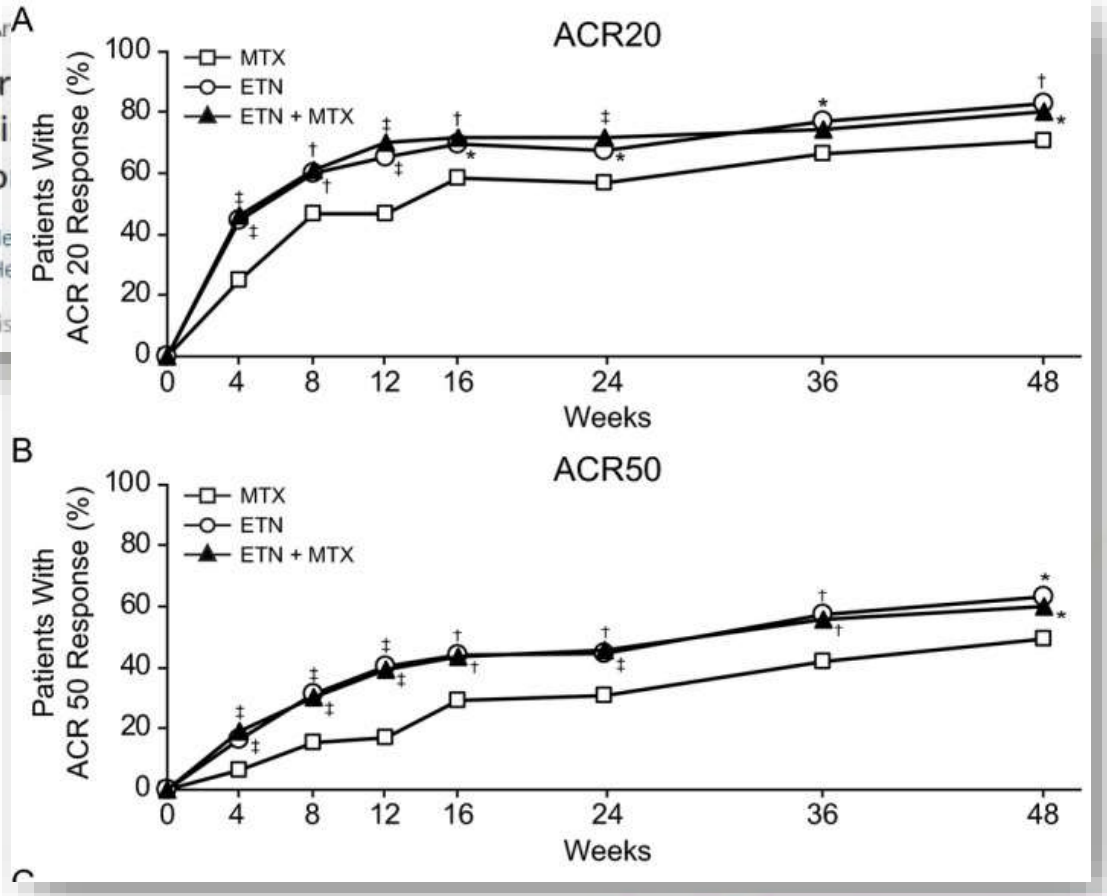
Mais dans le RPso…

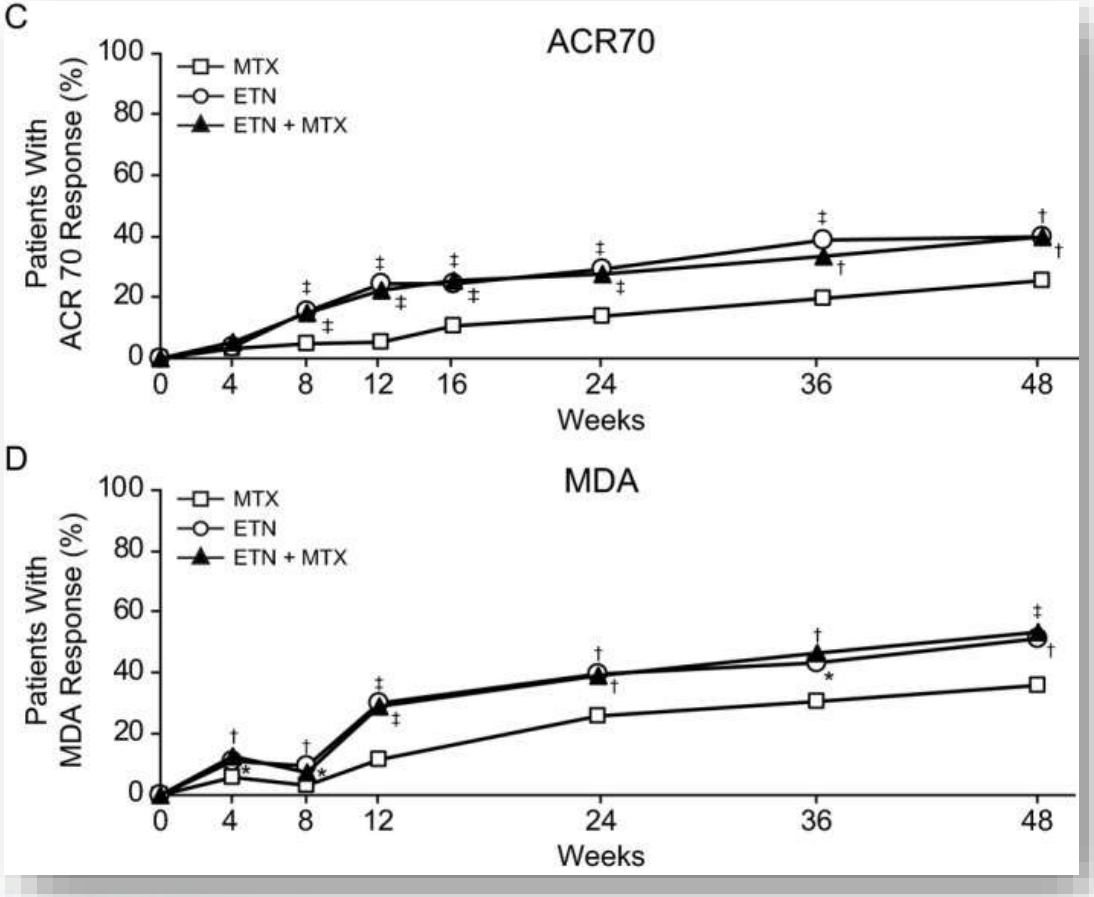
Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, Kricorian G, Chung JB. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Prir Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1112-1124. doi: 10.1002/art.40851. Epub 2019 May

Intérêt du MTX en combothérapie ?

Arthritis & Rheumatology
AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF RHEUMATOLOGY
American College of Rheumatology

Original Ar
Etaner
Combi
Rando
Philip J. Me
Philip S. He
First publis





Mease PJ, Gladman DD, Collier DH, Ritchlin CT, Helliwell PS, Liu L, Kricorian G, Chung JB. Etanercept and Methotrexate as Monotherapy or in Combination for Psoriatic Arthritis: Prir Results From a Randomized, Controlled Phase III Trial. Arthritis Rheumatol. 2019 Jul;71(7):1112-1124. doi: 10.1002/art.40851. Epub 2019 May

Intérêt du MTX en combothérapie ?

Arthritis Research & Therapy

Home About Articles Submission Guidelines

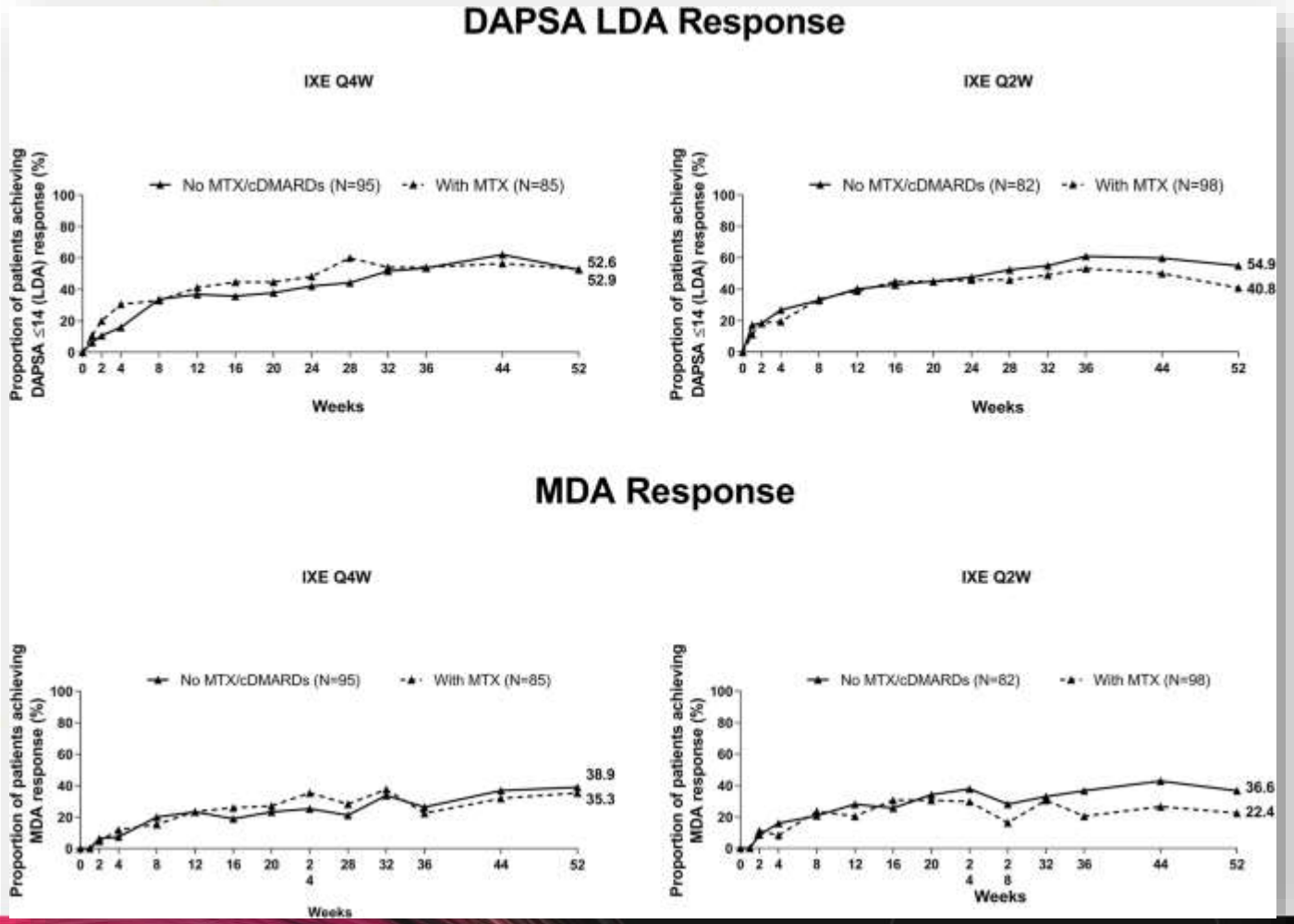
Research article | Open Access | Published: 27 January 2021

Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2 studies

Bernard Combe, Tsen-Fang Tsai, J. Eugene Huffstutter, Aubrey Trevelin Sprabery, Chen-Yen Lin, So Young Park, Andris Kronbergs, Matthew M. Hufford & Peter Nash

Arthritis Research & Therapy 23, Article number: 41 (2021) | Cite this article

2995 Accesses | 9 Citations | 7 Altmetric | Metrics



Combe B, Tsai T-F, Huffstutter JE, Sprabery AT, Lin C-Y, Park SY, et al. Ixekizumab, with or without concomitant methotrexate, improves signs and symptoms of PsA: week 52 results from Spirit-P1 and Spirit-P2 studies. Arthritis Res Ther. déc 2021;23(1):41.

Intérêt du MTX en combothérapie ?

AMERICAN COLLEGE of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

MEETING ABSTRACTS

HOME • MEETINGS ARCHIVE • KEYWORD INDEX • ADVANCED SEARCH • YOUR FAVORITES •

ABSTRACT NUMBER: L12

Neither Add-on nor Withdrawal of Methotrexate Impacts Efficacy of IL12/23 Inhibition in Active PsA: Data from a Multicenter Investigator-initiated Randomized Placebo-controlled Clinical Trial on Arthritis, Dactylitis, Enthesitis, Psoriasis, QoL and Function

Michaela Koehm[1], Tanja Rossmanith[2], Ann Christina Foldenauer[2], Eva Herrmann[3], Herbert Kellner[4], Uta Kiltz[5], Jürgen Rech[6], Gerd Burmester[7], David Kofler[8], Jan Brandt-Jürgens[9], Christin Jonetzko[10], Harald Burkhardt[1] and Frank Behrens[1], [1]Rheumatology Goethe-University Frankfurt and Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Frankfurt, Germany, [2]Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Frankfurt, Germany, [3]Institute for Biostatistics and Mathematical Modeling, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt, Germany, [4]Praxis Prof. Dr. Kellner, München, Germany, [5]Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany, [6]Department of Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunology, Friedrich-Alexander University (FAU) Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, 91054,, Erlangen, Germany, [7]Charite Universitaetsmedizin Berlin, Germany and DRFZ, Berlin, Germany, [8]Universitätsklinikum Köln, Med. Klinik I f. Innere Medizin Immunologische Ambulanz, Köln, Germany, [9]Rheumatologische Schwerpunktpraxis im Ärztehaus am Walter-Schreiber-Platz, Berlin, Germany, [10]Fraunhofer Insitute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Frankfurt, Germany

Meeting: ACR Convergence 2021

Date of first publication: October 22, 2021

Keywords: Biologicals, Late-Breaking 2021, Psoriatic arthritis, spondyloarthritis

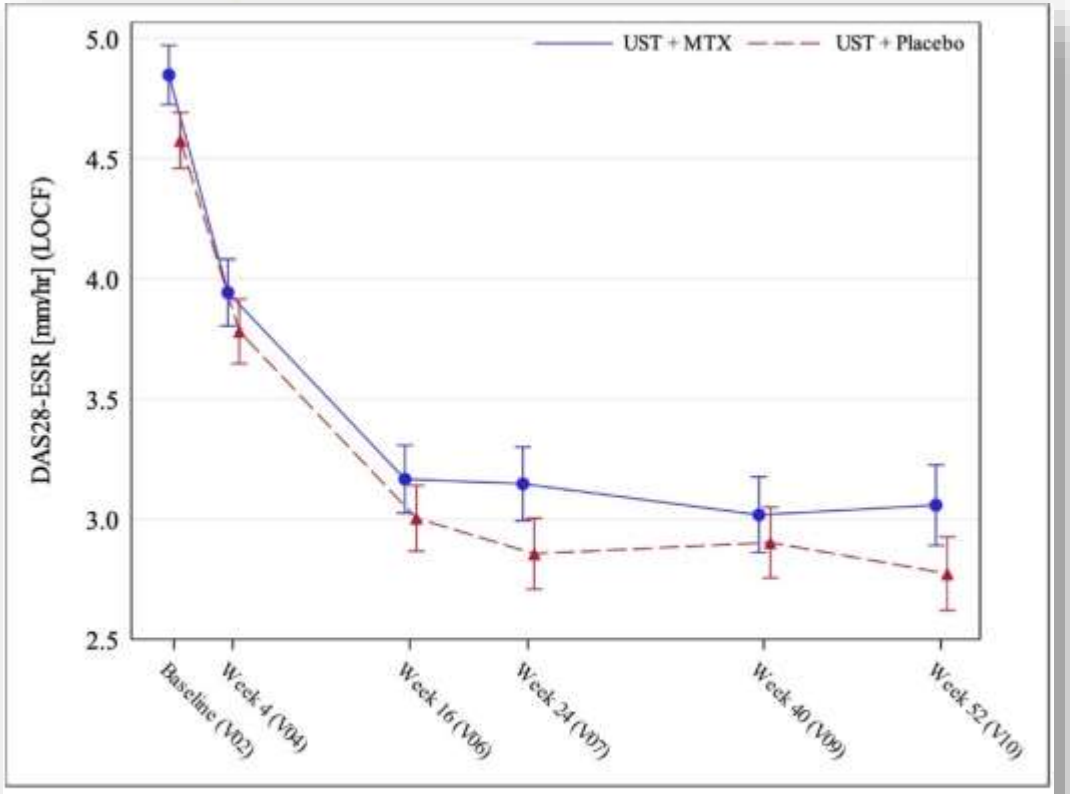


Figure 1: Changes in DAS28-ESR over time for the mITT set as mean+SEM (Standard error of mean); LOCF, last observation carried forward; mITT, modified intent-to-treat

Intérêt du MTX en combothérapie ?

- Intérêt bien démontré dans la PR
- Intérêt inexistant en terme d'efficacité dans le Rhum Pso
- Intérêt pour prévenir l'immunisation sous anti-TNF monoclonaux

Vaccination sous immunosuppresseurs

Epidemiology

Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study FREE

Victoria Furer [1,2], Tali Eviatar [1,2], Devy Zisman [3,4], Hagit Peleg [5], Daphna Paran [1,2], David Levartovsky [1], Michael Zisapel [1], Ofir Elalouf [1,2], Ilana Kaufman [1,2], Roni Meidan [2,6], Adi Broyde [1,2], Ari Polachek [1,2], Jonathan Wollman [1,2], Ira Litinsky [1,2], Katya Meridor [1,2], Hila Nochomovitz [1,2], Adi Silberman [1,2], Dana Rosenberg [1,2], Joy Feld [3], Amir Haddad [3], Tal Gazzit [3], Muna Elias [3], Nizar Higazi [3], Fadi Kharouf [5,7], Gabi Shefer [8], Orly Sharon [8], Sara Pel [1], Sharon Nevo [1], Ori Elkayam [1,2]

Correspondence to Dr Victoria Furer, Rheumatology Department, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel; furer.rheum@gmail.com

Vaccination sous immuno

Epidemiology

Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study FREE

Victoria Furer [1,2], Tali Eviatar [1,2], Devy Zisman [2,4], Hagit Peleg [5], Daphna Paran [1,2], David Levartovsky [1], Michael Zisapel [1], Ofir Elalouf [1,2], Ilana Kaufman [1,2], Roni Meidan [2,6], Adi Broyde [1,2], Ari Polachek [1,2], Jonathan Wollman [1,2], Ira Litinsky [1,2], Katya Meridor [1,2], Hila Nochomovitz [1,2], Adi Silberman [1,2], Dana Rosenberg [1,2], Joy Feld [3], Amir Haddad [3], Tal Gazzit [3], Muna Elias [3], Nizar Higazi [3], Fadi Kharouf [5,7], Gabi Shefer [8], Orly Sharon [8], Sara Pel [1], Sharon Nevo [1], Ori Elkayam [1,2]

Correspondence to Dr Victoria Furer, Rheumatology Department, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, furer.rheum@gmail.com

Table 5

Unadjusted and adjusted logistic regression models examining the factors associated with seropositivity

	Seropositivity rate, n (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	P value
Anti-CD20, n=87	36 (41.38)	0.05 (0.03 to 0.08)	0.13 (0.07 to 0.24)	**<0.001**
Anti-CD20 monotherapy, n=28	11 (39.29)	0.07 (0.03 to 0.16)	0.92 (0.33 to 2.57)	0.87
Anti-CD20 +MTX, n=14	5 (35.71)	0.07 (0.02 to 0.21)	0.94 (0.23 to 3.89)	0.93
MTX, n=176	148 (84.09)	0.64 (0.4 to 1.03)	0.58 (0.31 to 1.07)	0.08
MTX monotherapy, n=41	38 (92.68)	1.75 (0.53 to 5.79)	1.84 (0.5 to 6.74)	0.36
GC, n=130	86 (66.15%)	0.16 (0.1 to 0.29)	0.48 (0.26 to 0.87)	**0.02**
TNFi, n=172	167 (97.09)	5.6 (2.24 to 14.0)	1.89 (0.68 to 5.24)	0.22
TNFi monotherapy, n=121	119 (98.35)	9.46 (2.3 to 38.87)	2.58 (0.56 to 11.94)	0.22
TNFi +MTX, n=29	27 (93.1)	1.86 (0.44 to 7.94)	1.46 (0.31 to 6.91)	0.63
IL6i, n=37	37 (100)	NA	NA	NA
IL6i monotherapy, n=19	19 (100)	NA	NA	NA
IL6i+MTX, n=7	7 (100)	NA	NA	NA
IL17i, n=48	47 (97.92)	6.73 (0.92 to 49.32)	1.42 (0.16 to 12.83)	0.75
IL17 monotherapy, n=37	37 (100)	NA	NA	NA
IL17 +MTX, n=7	6 (85.71)	0.81 (0.1 to 6.8)	0.25 (0.02 to 2.7)	0.25
Abatacept, n=16	10 (62.5)	0.21 (0.08 to 0.6)	0.14 (0.04 to 0.43)	**<0.001**

Vaccination sous immuno

Epidemiology

Immunogenicity and safety of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases and in the general population: a multicentre study FREE

Victoria Furer [1,2], Tali Eviatar [1,2], Devy Zisman [2,4], Hagit Peleg [5], Daphna Paran [1,2], David Levartovsky [1], Michael Zisapel [1], Ofir Elalouf [1,2], Ilana Kaufman [1,2], Roni Meidan [2,6], Adi Broyde [1,2], Ari Polachek [1,2], Jonathan Wollman [1,2], Ira Litinsky [1,2], Katya Meridor [1,2], Hila Nochomovitz [1,2], Adi Silberman [1,2], Dana Rosenberg [1,2], Joy Feld [3], Amir Haddad [3], Tal Gazzit [3], Muna Elias [3], Nizar Higazi [3], Fadi Kharouf [5,7], Gabi Shefer [8], Orly Sharon [8], Sara Pel [1], Sharon Nevo [1], Ori Elkayam [1,2]

Correspondence to Dr Victoria Furer, Rheumatology Department, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel, furer.rheum@gmail.com

Table 5

Unadjusted and adjusted logistic regression models examining the factors associated with seropositivity

	Seropositivity rate, n (%)	Unadjusted OR (95% CI)	Adjusted OR (95% CI)	P value
Anti-CD20, n=87	36 (41.38)	0.05 (0.03 to 0.08)	0.13 (0.07 to 0.24)	<0.001
Anti-CD20 monotherapy, n=28	11 (39.29)	0.07 (0.03 to 0.16)	0.92 (0.33 to 2.57)	0.87
Anti-CD20 +MTX, n=14	5 (35.71)	0.07 (0.02 to 0.21)	0.94 (0.23 to 3.89)	0.93
MTX, n=176	148 (84.09)	0.64 (0.4 to 1.03)	0.58 (0.31 to 1.07)	0.08
MTX monotherapy, n=41	38 (92.68)	1.75 (0.53 to 5.79)	1.84 (0.5 to 6.74)	0.36
GC, n=130	86 (66.15%)	0.16 (0.1 to 0.29)	0.49 (0.26 to 0.87)	0.02
TNFi, n=172	167 (97.09)	5.6 (2.24 to 14.0)	1.89 (0.68 to 5.24)	0.22
TNFi monotherapy, n=121	119 (98.35)	9.46 (2.3 to 38.87)	2.58 (0.56 to 11.94)	0.22
TNFi +MTX, n=29	27 (93.1)	1.86 (0.44 to 7.94)	1.46 (0.31 to 6.91)	0.63
IL6i, n=37	37 (100)	NA	NA	NA
IL6i monotherapy, n=19	19 (100)	NA	NA	NA
IL6i+MTX, n=7	7 (100)	NA	NA	NA
IL17i, n=48	47 (97.92)	6.73 (0.92 to 49.32)	1.42 (0.16 to 12.83)	0.75
IL17 monotherapy, n=37	37 (100)	NA	NA	NA
IL17 +MTX, n=7	6 (85.71)	0.81 (0.1 to 6.8)	0.25 (0.02 to 2.7)	0.25
Abatacept, n=16	10 (62.5)	0.21 (0.08 to 0.6)	0.14 (0.04 to 0.43)	<0.001

Vaccination sous immunosuppresseurs

ELSEVIER

Joint Bone Spine
Volume 89, Issue 5, October 2022, 105391

Letter to the Editor

Different anti-SARS-CoV-2 vaccine response under B- and T-cell targeted therapies versus anti-cytokine therapies in patients with inflammatory arthritides

Renaud Felten [a, b, A], Marion Geoffroy [c], Lois Boiko [c], Pierre-Marie Duret [d], Marie Desmurs [e], Angélique Fan [f], Marion Couderc [f], Messer Laurent [d], Marc Ardizzone [e], Samira Ahmed-Yahia [a], Rose-Marie Javier [a], Alain Meyer [a], Emmanuel Chatelus [a], Christelle Sordet [a], Luc Pijnenburg [a], Jean Sibilia [a], Martin Soubrier [e], Jacques-Eric Gottenberg [a, b], Jean-Hugues Salmon [c, g]

Vaccination sous immunosuppresseurs

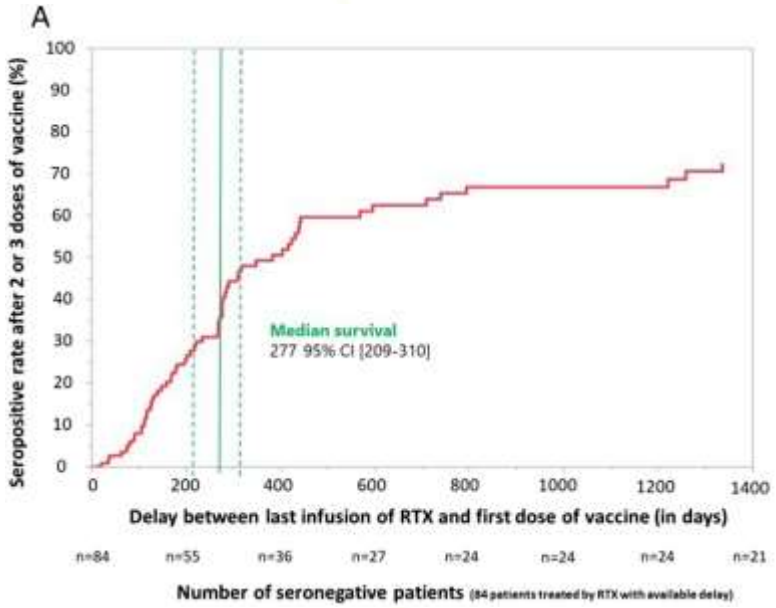
ELSEVIER

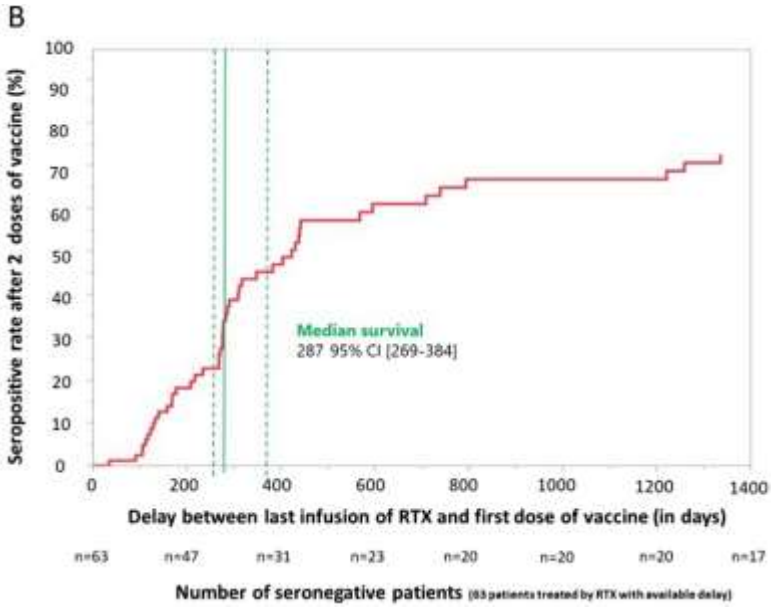
Joint Bone Spine
Volume 89, Issue 5, October 2022, 105391

Letter to the Editor

Different anti-SARS-CoV-2 vaccine response under B- and T-cell targeted therapies versus anti-cytokine therapies in patients with inflammatory arthritides

Renaud Felten, Marion Geoffroy, Lois Boiko, Pierre-Marie Duret, Marie Desmurs, Angélique Fan, Marion Couderc, Messer Laurent, Marc Ardizzone, Samira Ahmed-Yahia, Rose-Marie Javier, Alain Meyer, Emmanuel Chatelus, Christelle Sordet, Luc Pijnenburg, Jean Sibilia, Martin Soubrier, Jacques-Eric Gottenberg, Jean-Hugues Salmon





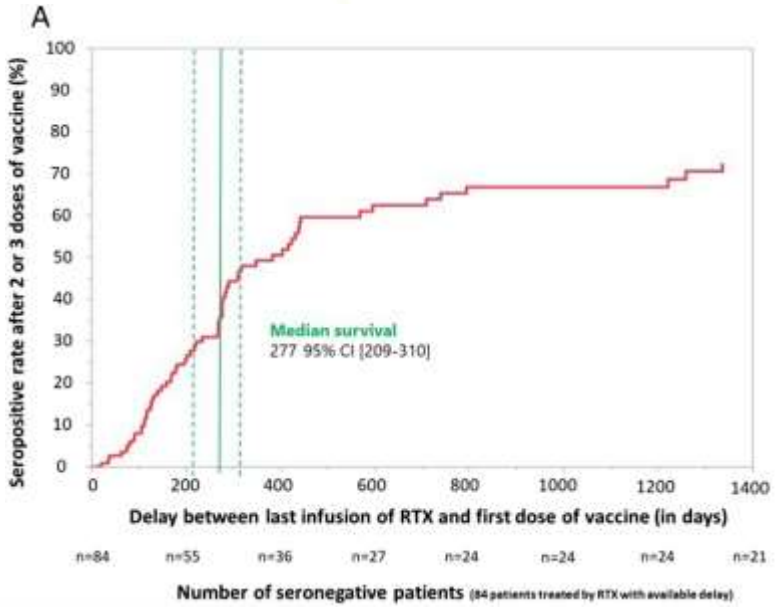
Vaccination sous immunosuppresseurs

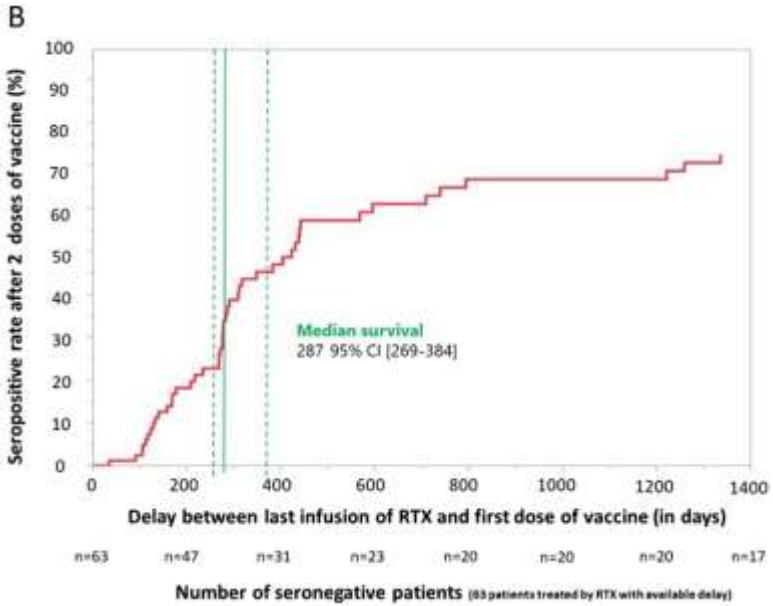
Joint Bone Spine
Volume 89, Issue 5, October 2022, 105391

Letter to the Editor

Different anti-SARS-CoV-2 vaccine response under B- and T-cell targeted therapies versus anti-cytokine therapies in patients with inflammatory arthritides

Renaud Felten, Marion Geoffroy, Lois Boiko, Pierre-Marie Duret, Marie Desmurs, Angélique Fan, Marion Couderc, Messer Laurent, Marc Ardizzone, Samira Ahmed-Yahia, Rose-Marie Javier, Alain Meyer, Emmanuel Chatelus, Christelle Sordet, Luc Pijnenburg, Jean Sibilia, Martin Soubner, Jacques-Eric Gottenberg, Jean-Hugues Salmon





COMMENT | VOLUME 4, ISSUE 1, E13-E16, JANUARY 01, 2022

Cellular and humoral immunity after the third dose of SARS-CoV-2 vaccine in patients treated with rituximab

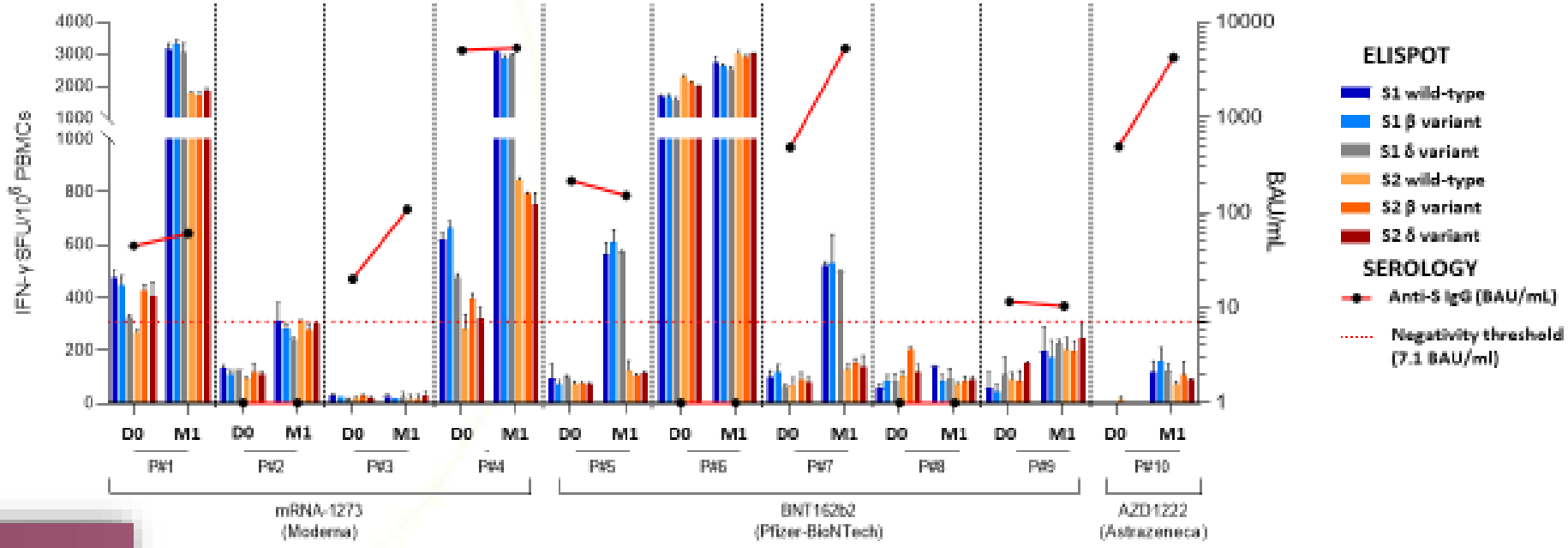
Renaud Felten • Floriane Gallais • Cédric Schleiss • Emmanuel Chatelus • Rose-Marie Javier • Luc Pijnenburg • et al.
Show all authors

Published: November 08, 2021 • DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00351-9 • Check for updates

Vaccination sous immunosuppresseurs

NEUTRALIZATION

Wild type D614G	Neg	2,33	Neg	Neg	Neg	Neg	2,7	2,87	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	2,68	Neg	Neg	Neg	1,66	Neg	2,87
B.1.351 β variant	Neg	1,82	Neg	Neg	Neg	Neg	2,5	2,49	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	2,07	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	2,28



COMMENT | VOLUME 4, ISSUE 1, E13-E16, JANUARY 01, 2022

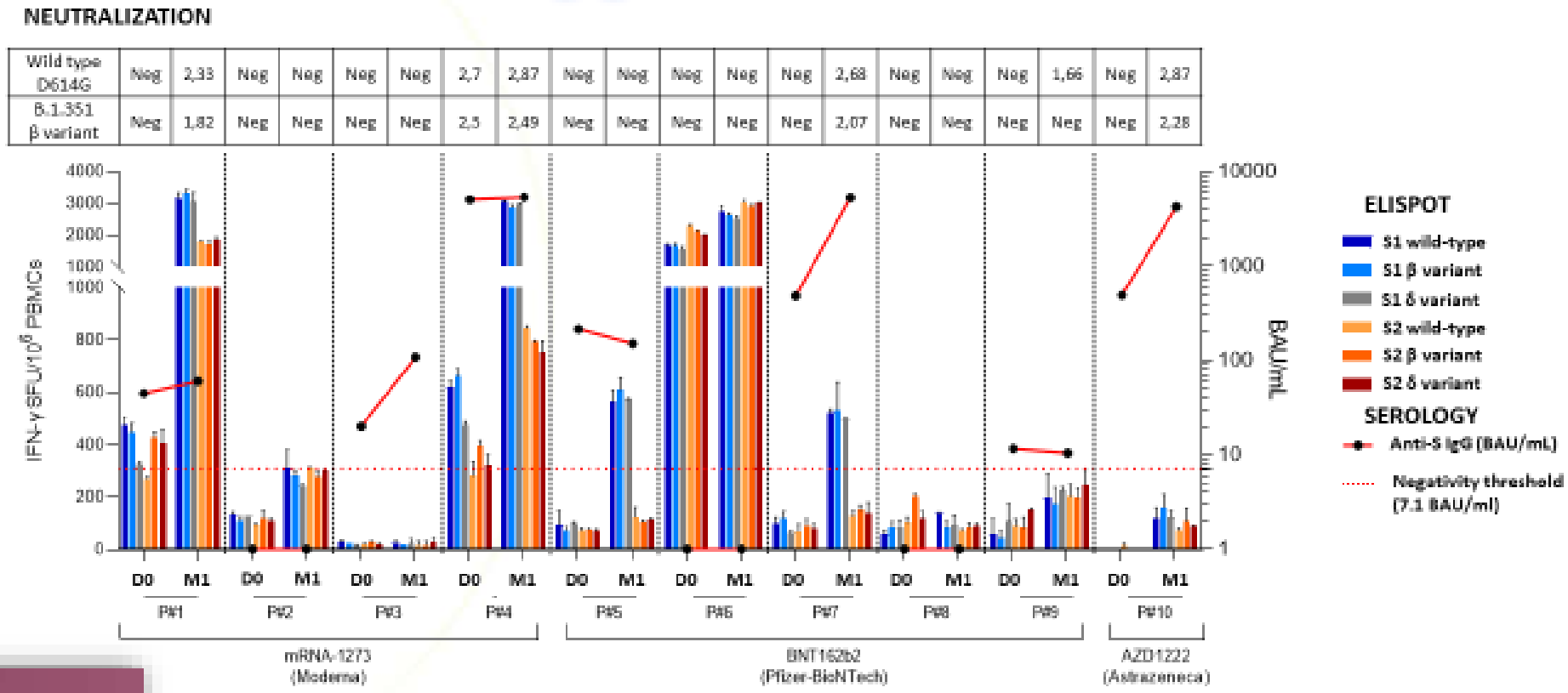
Cellular and humoral immunity after the third dose of SARS-CoV-2 vaccine in patients treated with rituximab

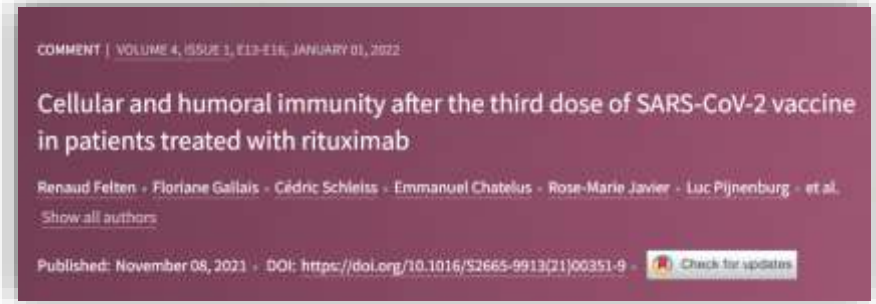
Renaud Felten · Floriane Gallais · Cédric Schleiss · Emmanuel Chatelus · Rose-Marie Javier · Luc Pijnenburg · et al.

Show all authors

Published: November 08, 2021 · DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00351-9 · Check for updates

Vaccination sous immunosuppresseurs




COMMENT | VOLUME 4, ISSUE 1, E13-E16, JANUARY 01, 2022

Cellular and humoral immunity after the third dose of SARS-CoV-2 vaccine in patients treated with rituximab

Renaud Felten · Floriane Gallais · Cédric Schleiss · Emmanuel Chatelus · Rose-Marie Javier · Luc Pijnenburg · et al.

Show all authors

Published: November 08, 2021 · DOI: https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00351-9 · Check for updates

Tous les patients séronégatifs et présentant une déplétion des cellules B après deux doses sont restés séronégatifs après la troisième dose.

Nous avons trouvé une corrélation significative entre le nombre de cellules B au moment de la troisième dose de vaccin et les concentrations d'anticorps neutralisants 1 mois après la troisième dose (r2 de Spearman 0-81 ; p=0-0009).

Take Home Messages

- Connaître les interactions médicamenteuses c'est bien !

Take Home Messages

- Connaître les interactions médicamenteuses c'est bien !
- Les comprendre c'est mieux ! ☺

Take Home Messages

- Connaître les interactions médicamenteuses c'est bien !
- Les comprendre c'est mieux ! ☺
  - Interaction pharmacocinétiques :
    - Attention aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

Take Home Messages

- Connaître les interactions médicamenteuses c'est bien !
- Les comprendre c'est mieux ! ☺
  - Interaction pharmacocinétiques :
    - Attention aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques
  - Interactions pharmacodynamiques :
    - Sur-immunodépression
    - Prévention immunisation
    - Synergie d'efficacité ?
    - Réponse vaccinales

Les interactions médicamenteuses à connaître en immuno-pathologie

@DocFelten

Dr Renaud FELTEN

MCU-PH de Thérapeutique / Rhumatologue

Service De Rhumatologie / Centre De Référence National Des Maladies Auto-Immunes Systémiques Rares

CIC-P Hautepierre, Inserm 1434, Hôpitaux Universitaire de Strasbourg

renaud.felten@chru-strasbourg.fr

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

CIC 1434 Strasbourg

Département Universitaire de Pharmacologie, Addictologie, Toxicologie et Thérapeutique | DUPATT de l'Université de Strasbourg

Université de Strasbourg

Centre de Référence des maladies auto-immunes systémiques rares Est Sud-Ouest RESO

RIP

RENCONTRES EN IMMUNOLOGIE & IMMUNOTHERAPIE PRATIQUES

Les interactions médicamenteuses à connaître en immuno-pathologie

Dr Renaud FELTEN

29 et 30 SEPTEMBRE 2022
UIC-P - Espaces Congrès
16, rue Jean Rey - 75015 Paris

Sous l'égide de :