

 Département de Médecine Aiguë Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques	Date création V 1.0: 31.03.2020	Version 1.0
	Date version actuelle: 02.04.2020	
Rédacteur : L Bovet	Approuvé par : C. Samer, groupe Guidelines COVID	
Anti-émétiques et allongement du QT chez les patients COVID-19 : évaluation pharmacologique		

A retenir :

- Les anti-émétiques couramment employés (métoclopramide, dompéridone, dropéridol, ondansétron, granisetron, palonosétron) sont tous associés à un risque d'allongement de l'intervalle QT et sujets à des interactions pharmacocinétiques et dynamiques avec le lopinavir/ritonavir (Kaletra®) pouvant augmenter le risque d'allongement du QT.
- Chez les patients sous traitement de lopinavir/ritonavir (Kaletra®) et/ou hydroxychloroquine (Plaquenil®) +/- azithromycine, déjà à haut risque d'allongement de l'intervalle QT, le traitement recommandé en présence de symptômes digestifs liés à l'infection à COVID-19 est l'aprépitant.
- Il convient toutefois d'être vigilant à l'effet inducteur de l'aprépitant sur le CYP2C9. Une surveillance des INR est à conseiller sous acénocoumarol et une baisse de l'efficacité des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol, noréthindrone) est attendue jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de l'aprépitant.

Antiémétiques disponibles en Suisse

Les antagonistes de la dopamine : dompéridone (Motilium®), métoclopramide (Paspertin®, Primpéran®), dropéridol (Dropéridol®)

Les antagonistes de la sérotonine (5-HT₃) : ondansétron (Zofran®), granisetron (Kytril®), palonosétron (Aloxi®)

Les antagonistes du récepteur NK₁ : aprepitant (Emend®), fosaprepitant (Ivemend®), netupitant (Akynzeo®), rolapitant (Varubi®)

Les anticholinergiques : scopolamine (Scopoderm® TTS), buthylscopolamine (Buscopan®)

1. Antagonistes dopaminergiques : dompéridone (Motilium®), métoclopramide (Paspertin®, Primpéran®) (1,2)

Toxicité de cette classe médicamenteuse : symptômes extrapyramidaux et lors d'utilisation au long cours hyperprolactinémie/ gynécomastie.

- dompéridone (Motilium®) :

Antagoniste dopaminergique agissant au niveau de l'area postrema, il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Principalement métabolisé par voie hépatique par le CYP3A et de façon mineure par les CYP1A2 et CYP2E1.

- Risque d'interactions pharmacocinétiques (PK): Les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 (tels que kétonazole) ont augmenté l'exposition à la dompéridone de 3 à 10 fois selon le fabricant. On peut donc s'attendre à de telles augmentations lors de la prise d'inhibiteurs du CYP3A tels que le ritonavir ou la clarithromycine.
- Risque d'allongement du QT : risque avéré associé à des torsades de pointes.

- droperidol (Dropéridol®) I.V.

Neuroleptique de la famille des butyrophénones avec des propriétés anti-dopaminergiques et une action périphérique et centrale. Posologie recommandée : 0,5 mg à 1 mg par IV lente (délai d'au moins

8 heures à observer jusqu'à la prochaine dose). Principalement métabolisé par les CYP3A. Elimination principalement rénale sous forme de métabolites inactifs.

- Risque d'interactions PK: augmentation attendue de l'exposition lors de la prise d'inhibiteurs du CYP3A tels que le ritonavir ou la clarithromycine.
- Risque d'allongement du QT : risque avéré associé à des torsades de pointes.

- **métoclopramide (Paspertin® I.V.), (Primperan® P.O.) :**

Action périphérique et centrale ainsi que cholinomimétique et anti-dopaminergique. Posologie recommandée oral et I.V. de 10mg 3x/jour. Respecter un intervalle de min 6h entre chaque prise même en cas de vomissement et rejet de la dose. Demi-vie d'élimination comprise entre 2,6 et 4,6 heures selon la forme galénique. Métabolisé par le CYP2D6 et transporté par la P-gp. Elimination rénale. Il convient d'adapter la dose en fonction de la filtration glomérulaire :

Insuffisance rénale modérée à sévère (GFR 15-60 ml/min) : réduire la dose de 50%

Insuffisance rénale terminale (GFR≤15ml/min) : réduire la dose de 75%

- Risque d'interactions PK : les inhibiteurs puissants du CYP 2D6 (fluoxétine, paroxétine...) ont augmenté l'exposition au métoclopramide de 89% et la Cmax de 42%(3). Ainsi en présence d'un inhibiteur du 2D6 (comme le ritonavir) la monographie recommande une dose maximale de 5mg 4x/j (max 20mg/j)
- Risque d'allongement du QT : risque conditionnel (AZCERT).

2. Antagonistes de la sérotonine (5-HT3): ondansetron (Zofran®), granisetron (Kytril®), palonosetron (Aloxi®) (1,2)

Antagonistes puissant et sélectif des récepteurs 5-HT3 au niveau des nerfs périphériques et dans l'area postrema. Mécanisme d'action exact pas encore élucidé. Autorisation de mise sur le marché pour les chimiothérapies avec effet émétisant et radiothérapie.

Toxicité de cette classe médicamenteuse : Syndromes sérotoninergiques décrits sous ondansétron en association avec d'autres agents sérotoninergiques tels que les ISRS et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSNa).

- **ondansetron (Zofran®)**

Posologie recommandée chez l'adulte de 8 mg parentérale juste avant le début de la chimiothérapie ou de la radiothérapie en perfusion (sur min 15 min), ou 8 mg par voie orale 1 à 2 h avant le début du traitement. Le traitement sera poursuivi avec une dose orale max de 8 mg toutes les 12 heures pendant 5 jours au maximum. A partir d'un âge de 65 ans, toutes les doses i.v. doivent être diluées dans 50 à 100 mL de solution de NaCl à 0,9% ou d'autres solutions compatibles et perfusées sur 15 minutes

Le métabolisme est hépatique principalement par les CYP 3A et 1A2, et de façon mineure par le CYP 2D6, et transporté par la Pgp. La demi-vie est d'environ 3 heures pour les formes orales et parentérales.

- Risque d'interactions PK : En théorie les inhibiteurs puissants du CYP3A peuvent augmenter les concentrations d'ondansetron.
- Risque d'allongement du QT : risque avéré associé à des torsades de pointes

- **granisetron (Kytril®)**

Posologie recommandée (patients >50 kg) : 1 ampoule (3 mg de granisétron pour 3 ml) dilué dans 20–50 ml de soluté pour perfusion en l'espace de cinq minutes. Patient < 50kg : posologie 20 à 40ug/kg en bolus de 30 secondes. Métabolisme hépatique principalement par le CYP 3A. Demi-vie d'élimination plasmatique 9 heures après administration intraveineuse, avec une grande variabilité interindividuelle.

- Risque d'interactions PK : En théorie les inhibiteurs puissants du CYP3A peuvent augmenter les concentrations de granisetron.
- Risque d'allongement du QT : risque possible et torsades de pointes.

- palonosetron (Aloxi®)

Posologie recommandée 0,25 mg, administrés en bolus intraveineux unique en 30 secondes. Métabolisme à 50% hépatique, par les CYP 2D6, 3A, 1A2. Demi-vie d'élimination terminale moyenne est d'environ 40 heures (-100h).

- Risque d'interactions PK : Les inhibiteurs du CYP2D6 n'ont pas eu d'influence sur les concentrations de palonosetron selon une étude Populationnelle.
- Risque d'allongement du QT : risque possible et torsades de pointes.

3. Antagonistes du récepteur NK1 : aprepitant (Emend®), fosaprepitant (Ivemend®), netupitant (Akynzeo®), rolapitant (Varubi®)(1,2)

Antagonistes sélectifs à affinité élevée pour les récepteurs de la substance P neurokinine 1 (NK₁). Utilisés en association à un antagoniste 5-HT₃ et à la dexaméthasone, chez les adultes pour la prévention des nausées et des vomissements aigus et retardés induits par une chimiothérapie.

- aprepitant (Emend® P.O.) ; fosaprepitant (Ivemend® I.V.)

Posologie habituelle 165mg p.o. en 1 dose ou 125mg p.o. à J1 puis 80mg p.o. à J2 et J3. Fosaprepitant rapidement transformé en aprepitant après injection, posologie habituelle 150mg I.V. 1x/20 à 30 min. Métabolisme hépatique principalement par le CYP3A, et de façon mineure par les CYP1A2 et 2C19. Inducteur faible du CYP2C9 (4). Demi-vie terminale apparente varie entre 9 et 13h environ. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patient souffrant d'insuffisance rénale sévère (GFR<30ml/min), ni de dialyse, ni lors d'insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh 5-9). Pas donnée clinique si Child-Pugh >9.

- Risque d'interactions PK : Les inhibiteurs modéré et puissant du CYP 3A augmentent les concentrations plasmatiques de l'aprepitant. L'AUC a été augmenté de 5 fois et la demi-vie de 3 fois, lors de la prise concomitante de kétoconazole (inhibiteur puissant du 3A4). A l'inverse l'induction du CYP 3A (par la rifampicine) a diminué l'AUC de 11 fois et divisé la demi-vie par 3.
- Risque d'allongement du QT : pas associé.

- netupitant, palonosétron (Akynzeo® 0.5mg/300mg) P.O.

Posologie habituelle : 1 cp, intervalle de 2 semaines à respecter entre chaque prise. Métabolisme majoritairement hépatique via le CYP3A. Inhibiteur modéré du CYP3A (5). Elimination multi-exponentielle, avec une demi-vie d'élimination moyenne apparente de 88 heures.

- Risque d'interactions PK : Les inhibiteurs puissants du CYP 3A (ketoconazole) peuvent augmenter de façon modérée l'AUC (1.8 fois) et la Cmax (1.3fois) du netupitant. La rifampicine à l'inverse inducteur puissant du CYP 3A, a diminué fortement l'AUC de 5.2fois et la Cmax de 2.6 fois.
- Risque d'allongement du QT : netupitant non décrit, palonosétron : risque possible.

- rolapitant (Varubi®) P.O.

Posologie 180mg à J1 avec un intervalle de 2 semaines minimum entre chaque prise. Pas d'ajustement de dose pour les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique légères ou modérées. Principalement métabolisé par le CYP3A pour former un métabolite actif principal. Inhibiteur modéré du CYP 2D6 et du BCRP. Demi-vie terminale moyenne de 7 jours (169 et 183h) et métabolite actif M19 de 158heures.

- Risque d'interactions PK : Les inhibiteurs puissants du CYP 3A4 ne modifie pas significativement l'AUC et la Cmax du rolapitant. Toutefois les inducteurs puissant (rifampicine après 7 jours de traitement) diminue significativement l'AUC (85%), la Cmax (30%) et la demi-vie (de 176h à 41h).
- Risque d'allongement du QT : non décrit.

4. Anticholinergiques : scopolamine (Scopoderm®) ; scopolamine butylbromide (Buscopan®)(4,5)

Propriétés anticholinergiques inhibant de manière compétitive les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et agit comme un antagoniste muscarinique non sélectif, produisant à la fois des propriétés antimuscariniques périphériques (scopolamine/scopolamine butylbromide) et des effets sédatifs, antiémétiques et amnésiques centraux (scopolamine).

Toxicité de cette classe médicamenteuse: Ces molécules sont contre indiquées chez les patients présentant une hypersensibilité au bromure de butylscopolamine ou un glaucome à angle fermé non traité, un adénome prostatique avec rétention urinaire, sténoses mécaniques du tractus gastro-intestinal, iléus paralytique ou obstructif, mégacôlon, tachycardie, myasthénie grave.

-scopolamine (ScopodermTTS®) 1 mg/72h patch transdermique

Indiquée pour les nausées et vomissement post-opératoires et lors de soins palliatifs contre l'encombrement bronchique, l'effet survient 6h après l'application du patch. Le métabolisme n'est pas connu. La demi-vie après avoir enlevé le patch est de 9.5h.

- Risque d'interactions PK : inconnue
- Risque d'allongement du QT : non décrit.

-scopolamine butylbromide (buscopan®) SC, IM, IV

Il est indiqué dans les spasmes et troubles de la motilité du tractus gastro-intestinal ainsi que constipation spasmodique. La posologie habituelle chez les adultes est de 20 mg 3-4x/j, maximum 100 mg/j. L'hydrolyse de la liaison ester est la principale voie de métabolisation, 50% est éliminée inchangé par voie rénale. La demi-vie terminale est de 5 heures.

- Risque d'interactions PK : inconnue
- Risque d'allongement du QT : non décrit.

5. Interactions pharmacocinétiques (1,2,6)

Molécule	Substrat de	Inhibiteur de	Inducteur de
dompéridone	CYP3A, 1A2, 2E1	-	-
métoclopramide	CYP2D6 P-gp	-	-
ondansétron	CYP3A 1A2 2D6 P-gp	-	-
palonosétron	CYP3A, 1A2, 2D6,	-	-
granisétron	CYP3A, 1A1	-	-
aprepitant	CYP3A, 1A2	CYP3A	CYP2C9
rolapitant	CYP3A !	-	-
netupitant	CYP3A	CYP3A	-
scopolamine			
ritonavir	CYP2D6 3A P-gp MRP1	CYP2D6 3A P-gp BCRP MRP1 OATP-C	CYP1A2 2B6 2C9 2C19 MRP
lopinavir	CYP3A P-gp MRP1 MRP2 OATPs	CYP3A P-gp BCRP	-

En gras les voies majeures ; !: voie menant à un métabolite actif

Références :

1. Information sur le médicament [Internet]. 2020. Disponible sur: <http://www.swissmedicinfo.ch/>
2. Home - MICROMEDEX [Internet]. 2020. Disponible sur: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/>
3. Vlase L, Leucuta A, Farcau D, Nanulescu M. Pharmacokinetic interaction between fluoxetine and metoclopramide in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* sept 2006;27(6):285-9.
4. Shadle CR, Lee Y, Majumdar AK, Petty KJ, Gargano C, Bradstreet TE, et al. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J Clin Pharmacol.* mars 2004;44(3):215-23.
5. Akynzeo [Internet]. EMA, europe; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/akynzeo-epar-product-information_fr.pdf
6. Interaction médicamenteuses, cytochromes P450 et Pgp [Internet]. SPTC; 2017. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf