



**HAL**  
open science

# **Dompéridone et troubles extrapyramidaux : étude observationnelle des cas notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance et identification des facteurs de risque associés**

Fanny Radoubé

## ► To cite this version:

Fanny Radoubé. Dompéridone et troubles extrapyramidaux : étude observationnelle des cas notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance et identification des facteurs de risque associés. Sciences pharmaceutiques. 2016. <dumas-01400109>

**HAL Id: dumas-01400109**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01400109v1>**

Submitted on 21 Nov 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

Université de Picardie Jules Verne

U.F.R. DE PHARMACIE

Année Universitaire 2015/2016

MEMOIRE

POUR LE DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES

**DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

Soutenu publiquement le 21 Juin 2016

Par **Mademoiselle Fanny Radoubé**

Conformément aux dispositions du Décret du 19 octobre 1988 ou du 10 septembre 1990

tient lieu de

THESE EN VUE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

-----

**Dompéridone et troubles extrapyramidaux :**

**Étude observationnelle des cas notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance et identification des facteurs de risque associés**

Membres du jury :

**Président :**

Dr LIABEUF Sophie, Pharmacien MCHU-PH, CHU Amiens

**Assesseur(s) :**

Dr GAUTIER Sophie, Pharmacien, MCU-PH, CHRU Lille

Dr GRAS Valérie, Pharmacien PH, CHU Amiens

Dr MASMOUDI Kamel, Médecin PH, CHU Amiens

Dr MORAGNY Julien, Pharmacien Praticien Attaché, CHU Amiens

Pr VARIN Rémi, Pharmacien, PU-PH, CHU Rouen

Mémoire n° : 3071

## Remerciements

A Madame Le Docteur Sophie Liabeuf pour avoir accepté la présidence de jury,

A Madame Le Docteur Valérie Gras pour votre soutien, votre relecture et vos conseils,

A Monsieur Le Docteur Kamel Masmoudi, pour votre experte relecture,

A Monsieur Le Docteur Julien Moragny, pour ton aide durant l'élaboration de cette thèse,

A Madame Le Docteur Sophie Gautier de faire le déplacement et d'avoir accepté de juger ce travail,

A Monsieur Le Docteur Rémi Varin pour avoir accepté de relire ce travail.

Aux pharmaciens du CHU d'Amiens, du C.H.S de Pinel, du CH d'Abbeville qui m'ont transmis leur savoir durant mon internat.

A mes parents et à mon p'tit frère pour leur soutien durant toutes mes études et plus encore...

A Christophe.

Merci à Marine, Adrien, Clémence, Julien, Maïté, Amélie, Benjamin, Lisa pour leur écoute et leurs conseils.

A tous mes cointernes de Lille, de Paris ou d'Amiens, trop nombreux à citer mais qui se reconnaîtront.

Et à Marjorie pour son aide à la recherche d'articles.

## Sommaire

Remerciements .....	2
Sommaire .....	3
Abréviations .....	5
Glossaire .....	6
Introduction .....	10
I. La dompéridone .....	11
I.1 Structure chimique .....	11
I.2 Mécanisme d'action .....	11
I.3 Pharmacocinétique .....	12
I.4 Posologie .....	13
I.5 Indications .....	13
I.5.1 Nausées et vomissements .....	13
I.5.2 Dyspepsie .....	14
I.5.3 Gastroparésie .....	15
I.5.4 Induction de la lactation .....	15
I.5.5 Synthèse des indications .....	15
I.6 Principaux effets indésirables de la dompéridone .....	16
I.6.1 Par ordre de fréquence .....	17
I.6.2 Focus sur les troubles cardiovasculaires .....	17
I.6.3 Focus sur les troubles neurologiques .....	18
I.7 Etat des lieux de la consommation de la dompéridone en France .....	19
II. Les troubles extrapyramidaux .....	21
II.1 Système extrapyramidal .....	21
II.1.1 Composition .....	21
II.1.2 Rôle .....	22
II.1.3 Symptômes des troubles extrapyramidaux .....	22
II.2 Facteurs de risque de survenue de troubles extrapyramidaux .....	23
II.2.1 L'âge .....	23

II.2.2	La démence.....	24
II.2.3	Le sexe féminin.....	24
II.2.4	Antécédents familiaux de TE-prédisposition individuelle.....	25
II.2.5	Infection par le VIH.....	25
II.2.6	Facteurs protecteur : le tabac.....	25
II.2.7	Posologie et durée de traitement.....	26
II.2.8	Situations cliniques particulières .....	26
II.3	Médicaments induisant des troubles extrapyramidaux .....	27
III.	Etude observationnelle des cas notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance.....	28
III.1	Objectifs de l'étude .....	28
III.2	Matériels et méthode .....	28
III.2.1	Sélection des cas.....	28
III.2.2	Recueil des informations.....	29
III.2.3	Analyse des cas.....	29
III.2.4	Recherche bibliographique.....	29
III.3	Résultats.....	30
III.3.1	Population d'inclusion .....	30
III.3.2	Caractéristiques des patients .....	31
III.3.3	Caractéristiques des effets indésirables .....	32
III.3.4	Caractéristiques des traitements .....	36
III.4	Discussion .....	40
III.4.1	Population d'inclusion .....	40
III.4.2	Caractéristiques des patients .....	41
III.4.3	Caractéristiques des effets indésirables .....	43
III.4.4	Caractéristiques des traitements .....	47
III.4.5	Intérêts et limites de l'étude.....	50
	Conclusion.....	52
	Bibliographie.....	53
	Annexes .....	60

## Abréviations

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

**BHE** : Barrière HématoEncéphalique

**BNPV** : Base Nationale de Pharmacovigilance

**CRPV** : Centre Régional de PharmacoVigilance

**DCI** : Dénomination Commune Internationale

**EI** : Effet(s) Indésirable(s)

**EMA** : European Medicines Agency = Agence Européenne du médicament

**G** : Grave

**ISRS** : Inhibiteurs Sélectifs de Recapture de la Sérotonine

**MedDRA** : Medical Dictionary for Regulatory Activities

**N/V** : Nausées/Vomissements

**NG** : Non Grave

**NR** : Non Renseigné (donnée non disponible)

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit

**RGO** : Reflux Gastro Œsophagien

**SNC** : Système Nerveux Central

**SOC** : System Organ Class

**TE** : Trouble Extrapyramidal/Troubles Extrapyramidaux

**V** : Vomissements

## Glossaire

**Akathisie**<sup>1</sup> : Trouble extrapyramidal se traduisant par une impossibilité à s'asseoir ou à rester assis, un besoin d'agitation, de se balancer en position debout ou assise, de piétiner ou de croiser et décroiser les jambes.

**Akinésie**<sup>1</sup> : Absence de motilité spontanée : gestes volontaires rares, absence de mimique faciale, visage figé. Perte de souplesse de la marche.

**BNPV** : Base nationale de Pharmacovigilance (créée en 1985) permettant la saisie, la consultation et l'extraction de l'ensemble des cas de pharmacovigilance notifiés en France. Ces notifications sont ensuite transmises à l'EMA.

**Brief Information Report** : Listing de cas extraits de la BNPV avec les informations suivantes pour chaque cas : numéro de déclaration, médicament(s) suspect(s) et concomitant(s), type d'effet(s) indésirable(s) et évolution.

**Crises oculogyres**<sup>1</sup> : Contraction spasmodique des muscles oculogyres (commande du mouvement des globes oculaires) qui immobilisent les yeux, en général vers le haut.

**Drugdex**<sup>2</sup> : Base de données sur le médicament dont les sources se basent sur les RCP approuvés par la FDA et les données de la littérature internationale.

**Dyskinésie**<sup>1</sup> : Mouvements choréoathétosiques irréguliers, involontaires impliquant souvent la région orofaciale, les doigts et les orteils. Des mouvements de la tête, du cou et des hanches peuvent également se produire.

**Dyskinésie aiguë** : Dyskinésie survenant lors des premières prises ou premiers jours du traitement.

**Dyskinésie tardive** : A la différence des dyskinésies aiguës, elles ne surviennent pas en début de traitement. Le délai d'apparition est variable selon les médicaments.

**Dystonie**<sup>1</sup> : Contractions musculaires, soutenues, involontaires entraînant des mouvements répétitifs, des torsions et des postures anormales : crises oculogyres, protrusion de la langue, torticolis, dystonies laryngo-pharyngées et dystonies des membres et du tronc.

**EMA**<sup>3</sup> : European Medicines Agency = Agence Européenne du médicament. Organisme décentralisé de l'Union européenne créé en 1995, siégeant à Londres et chargé de coordonner les ressources scientifiques mises à disposition par les autorités compétentes des Etats membres en vue de fournir à ces derniers, ainsi qu'à la Commission européenne, des avis scientifiques sur toute question d'autorisation (qualité, efficacité et sécurité) et de surveillance des médicaments dans la Communauté européenne, qui lui est soumise conformément aux dispositions de la réglementation communautaire. L'EMA est également responsable de la coordination du système de pharmacovigilance.

**Fiche dense** : Ensemble des informations concernant un cas saisi par le CRPV dans la BNPV (cf annexe 1).

**Hypertonie**<sup>1</sup> : Rigidité musculaire due à une exagération permanente du tonus musculaire.

**Martindale**<sup>4</sup> : Base de données sur les médicaments faite à partir des avis d'experts, des essais cliniques et des données de la littérature.

**MedDRA**<sup>5</sup> : Dictionnaire standardisé, gratuit, créé par la Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques relatives à l'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) pour faciliter sur le plan international, le partage d'informations réglementaires concernant les produits médicaux à usage humain. Ce dictionnaire est structuré en plusieurs niveaux hiérarchiques : SOC, HLG, HLT, PT, LLT (cf figure I-1). La SOC représente le plus haut niveau.

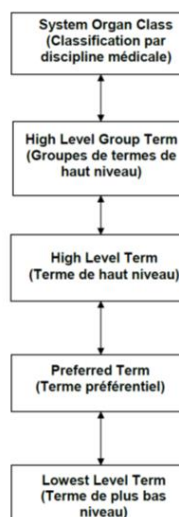


Figure I-1 Niveaux hiérarchiques MedDRA

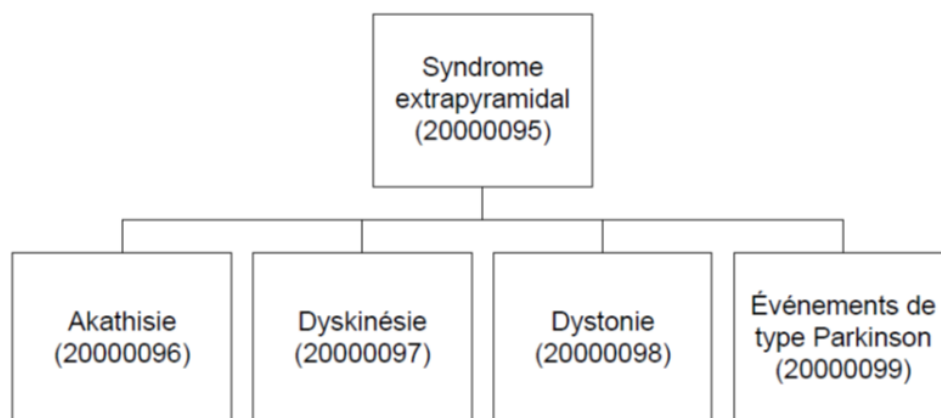
**Mouvements choréoathétosiques** <sup>1</sup> : association de mouvements choréique et athétosique.

Le mouvement choréique est un mouvement involontaire spontané, irrégulier, souvent asymétrique. Son début est brusque, de durée brève et rapide. Il est présent au repos et persiste durant le sommeil. Le mouvement choréique est dû à une lésion du striatum.

Le mouvement athétosique est un mouvement lent, ondulatoire. Il intéresse préférentiellement les extrémités des membres par des mouvements plus ou moins continus, lents, serpentiformes, de flexion, extension, abduction et adduction.

**RCP** : Résumé des Caractéristiques du Produit. Ensemble d'informations plus particulièrement destiné au professionnel de santé et constituant une des annexes de la décision d'AMM <sup>6</sup>.

**SMQ** (Standardised MedDRA Query) <sup>5</sup> : « Les questions MedDRA normalisées sont des groupements de termes MedDRA, se trouvant normalement au niveau des termes préférentiels (PT), qui se rapportent à une affection médicale ou un domaine d'intérêt défini. Les SMQ ont pour but d'aider à l'identification et à l'extraction de rapports de cas individuels potentiellement pertinents relatifs à la sécurité. Les termes inclus peuvent se rapporter aux signes, symptômes, diagnostics, syndromes, constatations physiques, données d'analyses biologiques ou physiologiques. Les seuls termes de plus bas niveau (LLT) qui sont représentés dans une SMQ sont ceux établissant un lien à un PT utilisé dans la SMQ ; tous les autres sont exclus ». La structure hiérarchique du SMQ « syndrome extrapyramidal » est disponible ci-dessous (figure I-2).



**Figure I-2 Structure hiérarchique du SMQ syndrome extrapyramidal**

**SOC (System Organ Class)** <sup>5</sup> : représente le plus haut niveau de la hiérarchie du dictionnaire MedDRA, fournissant le concept le plus large pour l'extraction de données.

**Syndrome extrapyramidal** : Le syndrome extrapyramidal est un ensemble de syndromes moteurs où l'on classe d'une part le syndrome parkinsonien et d'autre part les mouvements involontaires. Cf II.1.1.

**Système extrapyramidal** : Ensemble des circuits nerveux responsables de la motricité involontaire, notamment réflexe et du contrôle de la posture. Cf II.1.

**Thériaque** <sup>7</sup> : Banque de données, indépendante de l'industrie pharmaceutique, sur tous les médicaments disponibles en France et destinée aux professionnels de santé. Cette base est agréée par la Haute Autorité de Santé et gérée par le Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament (CNHIM).

**Tremblements** <sup>1</sup> : Oscillations rythmiques de part et d'autre d'un point ou d'un axe d'équilibre d'une partie du corps. Les tremblements peuvent être uni ou bilatéraux et peuvent concerner soit les membres inférieurs soit les membres supérieurs.

**Troubles extrapyramidaux** : troubles de la fonction motrice causés par des lésions ou dysfonctionnements du système moteur extrapyramidal. Cf II.1.3.

## Introduction

La dompéridone, antagoniste dopaminergique, commercialisée en France depuis 1983<sup>8</sup> est un antiémétique largement consommé en France<sup>9</sup> (22ème générique le plus délivré en 2013). Elle agit au niveau de l'*area postrema*, en dehors de la barrière hématoencéphalique (BHE) et est réputée ne pas passer cette barrière<sup>10,11</sup> par rapport à d'autres antiémétiques tels que métoclopramide et métopimazine. C'est donc une molécule de choix dans les populations à risque telles que ceux atteints de la maladie de Parkinson, les enfants ou encore les personnes âgées.

Malgré une bonne tolérance<sup>11</sup>, la dompéridone peut être responsable d'effets indésirables (EI) graves notamment cardiovasculaires (à type d'arythmies ventriculaires, d'allongements de l'intervalle QTc, de torsades de pointes, de morts subites)<sup>12,13</sup>. Ces EI cardiovasculaires ont d'ailleurs conduit à plusieurs modifications successives de son RCP en 2004, 2008, 2011 et 2014<sup>13</sup>. La dompéridone est aussi responsable d'EI neurologiques (à type de troubles extrapyramidaux (TE) ou de crises oculogyres)<sup>10</sup>. Les TE induits par la dompéridone sont décrits comme peu fréquents<sup>10</sup> ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) mais peuvent être potentiellement graves. De plus, cette molécule de prescription courante est parfois instaurée au long cours ce qui majore le risque de survenue de ce type d'atteinte.

A partir des données de la Base nationale de Pharmacovigilance (BNPV), nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive des cas de TE survenus chez les patients traités par dompéridone afin de préciser au mieux leurs descriptions cliniques et d'essayer d'identifier les facteurs de risque associés à ce type d'effet.

Nous commencerons par présenter dans un premier chapitre les différents aspects pharmacologiques de la molécule de dompéridone. Le deuxième chapitre sera consacré à définir les TE après un bref rappel sur le système extrapyramidal puis une revue des principaux médicaments pourvoyeurs de TE. Enfin, nous présenterons dans le dernier chapitre l'étude réalisée sur les cas de TE notifiés en France sous dompéridone et discuterons les résultats par rapport aux données de la littérature.

## I. La dompéridone

### I.1 Structure chimique

La dompéridone est un neuroleptique « caché » dérivé des butyrophénones (Figure I-1) de la classe des phénones <sup>10,14,15</sup>, sa structure est proche de celle de l'halopéridol (Figure I-2).

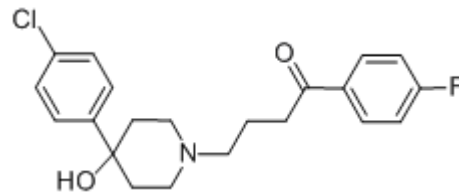
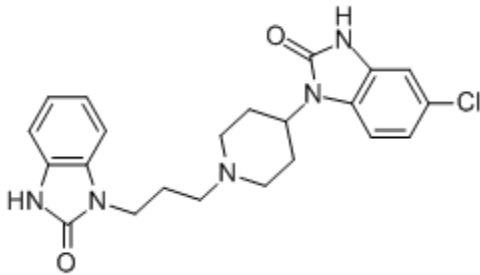


Figure I-1 : Structure chimique de la dompéridone <sup>16</sup> Figure I-2 : Structure chimique de l'halopéridol <sup>17</sup>

### I.2 Mécanisme d'action

La dompéridone est un antagoniste dopaminergique des récepteurs D2/D3 <sup>15</sup>, (D2 périphériques : terminaisons synaptiques, système nerveux entérique, *area postrema*, D2 centraux : striatum, substance noire, noyau accumbens, bulbe olfactif, cortex, D3 centraux : tubercules olfactifs, noyaux accumbens, D3 périphériques : rein, *area postrema*). Le blocage des récepteurs D1 est relativement faible <sup>18</sup>.

La dompéridone a une forte affinité pour les récepteurs dopaminergiques D2 du striatum comme le montre l'étude de Lorenzo et al. <sup>19</sup> (liaison de la dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques striataux du rat). Cette affinité vis-à-vis des récepteurs D2 apparaît plus élevée que celle du métoclopramide (0.3-3.4 nM vs 9.18 nM) <sup>20</sup>.

L'action antiémétique et anti nauséuse résulte du blocage des récepteurs D2 de la chemorecepteur trigger zone (CTZ) située dans l'*area postrema* <sup>15,18</sup>. L'*area postrema* est localisée sous le plancher du 4<sup>ème</sup> ventricule donc en dehors de la BHE <sup>21</sup>.

L'effet prokinétique (traitement du RGO) est dû à la contraction des cellules musculaires lisses intestinales (œsophage, estomac, duodénum). Cette contraction résulte du blocage des récepteurs D2 des neurones cholinergiques du système entérique <sup>15,20,21</sup>.

## I.3 Pharmacocinétique

### Absorption<sup>4,10</sup>

La biodisponibilité orale est d'environ 15 % du fait d'un premier passage hépatique important<sup>11</sup>. Elle peut être augmentée par administration post prandiale. L'activité de la dompéridone semble plus corrélée à la concentration tissulaire qu'à la concentration sanguine<sup>18</sup>.

### Distribution<sup>4,10</sup>

La dompéridone est fixée à 90 % aux protéines plasmatiques. Les concentrations cérébrales sont peu étudiées chez l'homme mais celles-ci semblent très faibles chez les animaux<sup>11</sup> (chez le rat notamment<sup>22</sup>).

### Métabolisme<sup>4,10</sup>

La dompéridone est majoritairement métabolisée par le cytochrome P450 3A4, minoritairement par les CYP P450 1A2 et 2E1.

### Élimination<sup>4,10</sup>

La demi-vie terminale est de 7 à 9 heures. L'élimination est urinaire (30%) et fécale (70% dont 10 % sous forme inchangée).

On note une augmentation du temps de demi-vie chez les insuffisants rénaux sévères, ce temps de demi-vie est alors augmenté à 20 heures<sup>11,18</sup>. Cette augmentation peut s'expliquer par une diminution de la concentration des protéines plasmatiques et donc un volume de distribution plus important<sup>18</sup>. L'élimination urinaire n'est quasiment pas modifiée.

## I.4 Posologie

En septembre 2014, afin de limiter les risques cardiovasculaires (cf I.6.2), les posologies recommandées sont les suivantes <sup>12</sup>

- Adultes et adolescents à partir de 12 ans et de plus de 35 kg : 10 mg, 3 fois par jour maximum
- Nouveau-nés, nourrissons, enfants (moins de 12 ans) et adolescents de moins de 35 kg : 0,25 mg/kg maximum 3 fois par jour.

La durée maximale du traitement est désormais de 7 jours.

## I.5 Indications

La principale indication de la dompéridone est le soulagement des nausées et vomissements (N/V) mais l'utilisation en dehors de celle-ci n'est pas rare. Les principales utilisations de ce médicament sont décrites ci-dessous.

### I.5.1 Nausées et vomissements

#### Nausées et vomissements induits par les traitements antiparkinsoniens

Les données d'efficacité et de tolérance dans cette indication sont limitées <sup>13</sup>.

L'étude de Pollak et al. <sup>23</sup> compare l'utilisation de la dompéridone à 20 mg ou à 100 mg versus placebo pour lutter contre les effets digestifs périphériques de la bromocriptine. Le résultat chez les 6 patients de l'étude montre une disparition des vomissements et une diminution des nausées avec dompéridone 20 mg. La posologie de 100 mg n'apporte pas un bénéfice clinique supérieur. Aucun TE n'a été retrouvé chez ces 6 patients.

L'étude de Rinne et al. <sup>24</sup> sur 76 patients semble aussi conclure à l'efficacité de la dompéridone sur la prévention des N/V lors d'une instauration de bromocriptine chez des patients atteints de la maladie de Parkinson.

L'étude de Stocchi <sup>25</sup> et al. sur 128 patients ne montre pas de différence sur l'incidence des nausées chez les patients ayant eu dompéridone 30 mg/j ou placebo lors de l'instauration d'un traitement par ropinirole. De plus, aucune différence significative en termes d'effet indésirable n'est mise en évidence.

L'étude de Soykan et al. <sup>26</sup> concerne 11 patients et ne rapporte pas une fréquence plus élevée de TE dans le groupe des patients traités pour une maladie de Parkinson et sous dompéridone.

### Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie

Chez l'adulte, la dompéridone *per os* dans la prévention ou le traitement des nausées et vomissements retardés induits par une chimiothérapie hautement émétisante, ne semble efficace qu'à partir de 60 mg <sup>13</sup>. Chez l'enfant, il n'y a pas de donnée établissant l'efficacité de la dompéridone *per os* <sup>13</sup>.

Actuellement, l'AFOS (association Francophone pour les soins oncologiques de support) <sup>27</sup> ne recommande les anti dopaminergiques que comme traitement de secours pour les nausées et vomissements intercurrents, malgré une prophylaxie antiémétique optimale. La prophylaxie antiémétique par dompéridone n'est envisagée qu'en cas de contre-indication aux corticoïdes, pour les chimiothérapies faiblement émétisantes.

2 cas de TE sous dompéridone pour vomissements induits par la chimiothérapie sont rapportés. Le premier est une dystonie aiguë chez une enfant de 12 ans <sup>28</sup> qui recevait vincristine et cyclophosphamide depuis plusieurs cycles sans EI de ce type. Elle reçoit 5 mg IV de dompéridone contre N/V lors d'un nouveau cycle et présente peu de temps après l'injection (durée non précisée), une dystonie aiguë spontanément résolutive. Le second concerne une enfant de 15 ans <sup>29</sup> traitée par daunorubicine, cytarabine, amsakrin. Elle présente une crise oculogyre lors de la 5ème prise de dompéridone (60 mg, 4 fois par jour) résolutive après administration d'anticholinergique.

### 1.5.2 Dyspepsie

L'étude en double aveugle d'Englert et al. <sup>30</sup> conclut à une efficacité de la dompéridone 10 mg 3 fois par jour dans la dyspepsie.

A noter que la dompéridone ne semble pas intensifier les TE chez les patients traités par neuroleptiques qui présentent déjà des TE. C'est ce que montre une étude (Deberdt et al <sup>31</sup>) concernant l'utilisation de dompéridone (50mg 3 fois/j) dans la dyspepsie chez des patients traités par neuroleptiques. Il s'agit de 20 patients schizophrènes traités par hautes doses de neuroleptiques et ayant des TE, la dompéridone prise pendant 15 jours n'a pas intensifié les TE.

### I.5.3 Gastroparésie

Les recommandations <sup>13</sup> n'accordent plus de place à la dompéridone dans le traitement des gastroparésies <sup>4</sup>.

La gastroparésie se définit par une vidange gastrique retardée sans obstruction pylorique ou duodénale. Cette pathologie semble toucher environ 50 % des patients diabétiques qu'ils soient insulino-dépendants ou non <sup>18,32,33</sup>.

La dompéridone semble cependant être plus efficace que le placebo et aussi efficace que la métoclopramide sur la qualité de vie et les signes cliniques de cette pathologie <sup>18,34</sup>. L'étude de Patterson et al. <sup>34</sup> en double aveugle dompéridone (20 mg 4 fois par jour) versus métoclopramide (10 mg 4 fois par jour) sur 4 semaines ne montre pas de différence significative en terme d'efficacité. Les TE sont moins nombreux dans le groupe dompéridone que dans le groupe métoclopramide mais la différence n'est pas significative. A l'opposé de ces études de petite taille, l'analyse systématique de la littérature faite par Sugumar et al. <sup>35</sup> ne met la dompéridone qu'en grade C (faible niveau de preuve scientifique) dans cette indication.

### I.5.4 Induction de la lactation

Cette indication est proscrite en France du fait de l'absence d'évaluation de son bénéfice/risque <sup>36</sup>. Cette indication est également désapprouvée par la FDA <sup>37</sup>.

En décembre 2011, l'ANSM a adressé une lettre aux professionnels de santé afin de les sensibiliser sur l'absence de preuve du bénéfice de la dompéridone dans cette indication au regard d'effets indésirables potentiellement sévères (notamment cardiaques) pouvant mettre en danger la mère mais aussi l'enfant allaité <sup>36</sup>.

Quelques études ont utilisé la dompéridone pour induire la lactation <sup>38,39</sup> pour lesquelles il n'y a pas eu d'effet indésirable noté chez les enfants allaités. De plus, aucune différence significative d'efficacité n'est notée entre les posologies de 30 et 60 mg par jour <sup>38</sup>.

### I.5.5 Synthèse des indications

En conclusion, la seule indication actuelle de la dompéridone est « le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements <sup>10</sup> ».

La Commission de la Transparence du 22 juillet 2015 <sup>13</sup> propose la dompéridone comme l'antiémétique de 1<sup>ère</sup> intention chez l'adulte.

Mais la dompéridone n'est désormais plus indiquée pour <sup>13</sup>

- les sensations de distension au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques,
- les nausées et vomissements post-opératoires, induits par la radiothérapie ou médicamenteuses,
- les nausées et vomissements survenant dans le cadre d'affections chroniques.

## I.6 Principaux effets indésirables de la dompéridone

Un effet indésirable est défini selon l'article R. 5121-153 du code de la santé publique comme une « Réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour la restauration, la correction ou la modification d'une fonction physiologique, ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit ».

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence comme suit <sup>10</sup>

- très fréquent ( $\geq 1/10$ ),
- fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ),
- peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ),
- rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ),
- très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

La fréquence est dite « indéterminée » lorsqu'elle n'a pas pu être estimée lors des données cliniques.

### I.6.1 Par ordre de fréquence

Selon le RCP <sup>10</sup>, les effets indésirables, par ordre de fréquence, sont

- fréquent : bouche sèche
- peu fréquent : asthénie, diarrhées, éruptions cutanées, troubles endocriniens (galactorrhée, douleur mammaire), troubles psychiatriques (anxiété, perte de libido, agitation), troubles neurologiques (sommolence, troubles extrapyramidaux)
- fréquence indéterminée : crise oculogyre, convulsions, troubles cardiovasculaires (arythmies ventriculaires, allongement de l'intervalle QT, torsades de pointe, mort subite), angioœdème, rétention urinaire, gynécomastie, anomalies biologiques de la fonction hépatique, augmentation de la prolactinémie.

### I.6.2 Focus sur les troubles cardiovasculaires

Les troubles cardiovasculaires (arythmies ventriculaires, allongements de l'intervalle QTc, torsades de pointes, mort subite) sous dompéridone ont fait l'objet de modification du RCP à plusieurs reprises <sup>13</sup>

- 2004 : Ajout du risque d'allongement de l'intervalle QT
- 2008 : Ajout de possibilité d'arythmie ventriculaire
- 2014 : Ajout de possibilité de mort subite.

En 2014, ces troubles cardiovasculaires, de fréquence indéterminée dans le RCP, ont fait l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice risque par le PRAC suite à la publication en 2010, d'étude épidémiologique <sup>40</sup> établissant un possible lien entre le risque d'arythmie ventriculaire ou de mort subite et la dompéridone. Cette réévaluation <sup>41</sup> a abouti en septembre 2014 à une restriction des indications et une diminution de la posologie maximale ainsi que de la durée maximale de traitement (cf I.1.4, I.1.5). Sous dompéridone, ce risque est qualifié de faible par contre, il peut être associée à un risque plus élevé d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite, à des doses élevées (>30 mg/jour) ou chez les patients de plus de 60 ans.

### I.6.3 Focus sur les troubles neurologiques

Dans le RCP <sup>10</sup> (09/2015), les effets indésirables neurologiques sont peu fréquents pour les TE ou de fréquence indéterminée pour les crises oculogyres. Les troubles extrapyramidaux sont rares ou exceptionnels dans Thériaque <sup>7</sup>. Drugdex <sup>2</sup> estime la fréquence de survenue des TE à moins de 0,01 %.

A noter que les troubles extrapyramidaux surviennent préférentiellement chez les nouveau-nés et les nourrissons <sup>10,21</sup>.

Il n'existe que très peu d'études sur la survenue de TE sous dompéridone. La littérature rapporte quelques cas en pédiatrie <sup>21,28,29,42-47</sup> et chez les adultes <sup>48-52</sup>. Le détail de ces cas est disponible en annexes 2 et 3.

Cependant ces cas sont rares par rapport à d'autres antiémétiques puisque la dompéridone ne passe pas facilement la BHE <sup>20</sup>. Les TE sont induits par le blocage des récepteurs D2 striataux présents dans le SNC <sup>18,22</sup>. Le faible passage de la BHE par rapport aux autres antiémétiques tel que le métoclopramide peut s'expliquer d'une part par son poids moléculaire plus élevé, d'autre part par sa liposolubilité plus faible que le métoclopramide <sup>53</sup>. De ce fait, l'incidence sur des effets centraux comme les troubles extrapyramidaux est plus faible qu'avec le métoclopramide <sup>4</sup>.

Des cas isolés montrent que la BHE peut devenir perméable à la dompéridone, dans certaines circonstances.

Un cas de syndrome malin des neuroleptiques induit par la dompéridone <sup>51</sup> est rapporté chez une femme de 47 ans traitée au long cours par dompéridone (30 mg 3 fois par jour) pour gastroparésie. Elle est hospitalisée pour coma, hypertension artérielle, hyperthermie et rigidité musculaire. Le diagnostic de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) est posé devant les signes cliniques et biologiques (CPK augmentées). L'arrêt de la dompéridone et l'administration de dantrolène ont permis une évolution favorable. Devant l'absence de neuroleptique consommé par la patiente, le rôle de la dompéridone était le plus probable avec vraisemblablement un passage de la BHE puisque le SMN semble être dû à un blocage des récepteurs D2 centraux.

Des cas de TE ou encore de démence sous dompéridone sont en faveur d'un passage suffisant de la BHE. Cette perméabilité augmentée de la BHE à la dompéridone peut

s'illustrer aussi par le cas d'une femme de 75 ans <sup>49</sup> qui a présenté une psychose et des dyskinésies tardives après 10 ans de traitement par dompéridone (10 mg 4 fois par jour) pour RGO. Elle a développé d'abord des troubles du comportement puis des TE. La dompéridone est alors arrêtée du fait d'une suspicion de dyskinésie tardive liée à ce médicament. Les troubles psychiatriques se majorent environ une semaine après cet arrêt. L'évolution est favorable environ 6 semaines après l'introduction de rispéridone. L'hypothèse d'un masquage des troubles psychotiques par la dompéridone est avancée. Ce cas clinique illustre aussi que la dompéridone passe probablement plus facilement la BHE lors de la présence de facteurs de risque (ici l'âge avancé, le sexe féminin, le traitement au long cours) et la possibilité d'un syndrome de sevrage lors d'un traitement au long cours.

## I.7 Etat des lieux de la consommation de la dompéridone en France

Les données de l'annexe 4 sont issues de l'assurance maladie et regroupent le nombre de boîtes remboursées ainsi que les montants remboursés de 2002 à 2013 <sup>54</sup>.

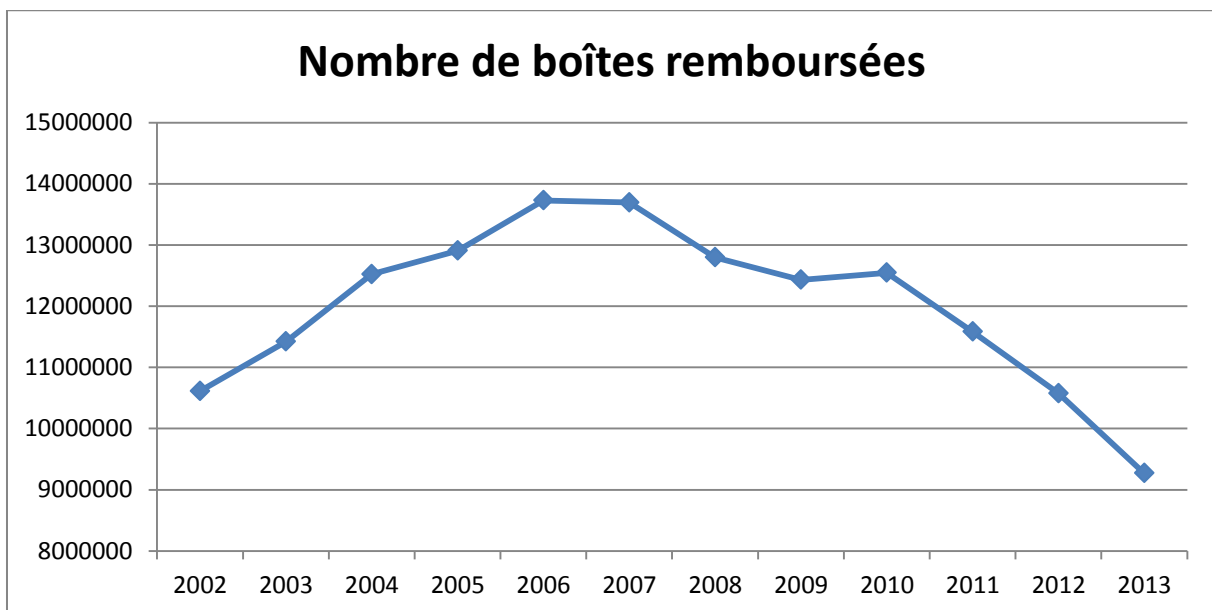


Figure I-1 Nombre de boîte de dompéridone remboursées entre 2002 et 2013

Une augmentation d'environ 23 % est notée entre 2002 et 2007. A l'inverse, à partir de 2007, le nombre de boîtes remboursées, probablement consommées, diminue constamment avec une plus nette diminution depuis 2011. Ainsi entre 2007 et 2013, le nombre de boîtes remboursées a diminué d'environ 30 %. En 2015, l'ANSM quantifiait la baisse des patients traités par dompéridone à 30 % entre 2012 et 2014 <sup>55</sup>.

Cette diminution de consommation de dompéridone fait suite à la modification de l'AMM avec ses nouvelles mises en garde et précautions d'emploi en 2004, 2008 et 2014, suite à des déclarations d'effets cardiovasculaires rares mais potentiellement graves. En 2014, les nouvelles recommandations et l'arrêt de commercialisation des formes à 20 mg peuvent aussi expliquer cette diminution nette de la consommation de ce médicament.

## II. Les troubles extrapyramidaux

### II.1 Système extrapyramidal

#### II.1.1 Composition

Le système extrapyramidal (figure II-1) est composé des noyaux gris centraux, constitués par

- Le striatum (putamen + noyau caudé),
- Le pallidum,
- Le locus niger (LN),
- Le thalamus (noyau antérieur et ventro-latéral),
- Les noyaux sous-thalamiques (corps de Luys, noyau rouge...).

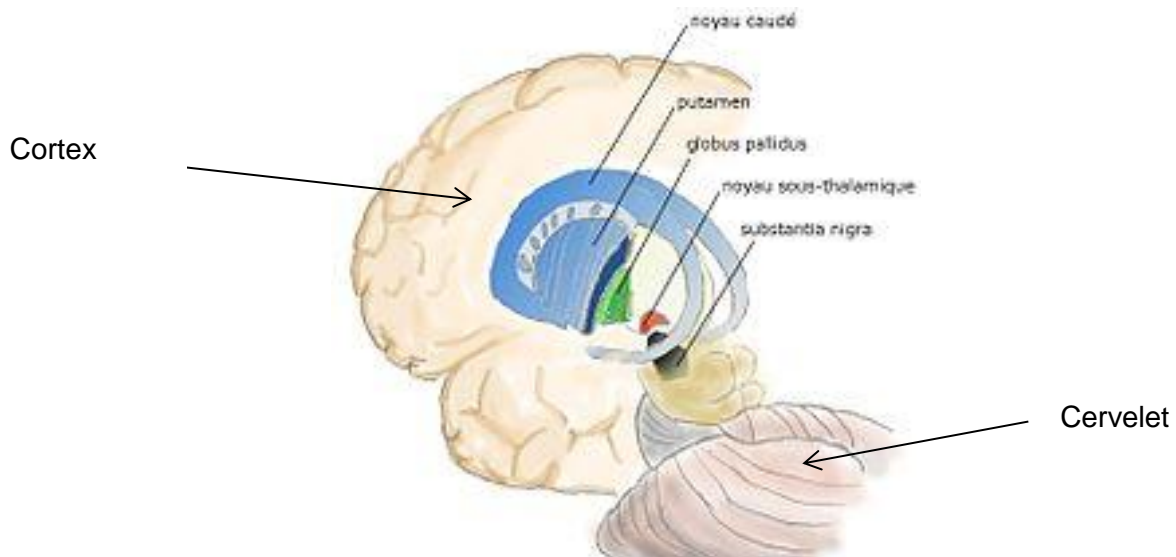


Figure II-1 Schéma de la composition du système extrapyramidal (Auteur : Pancrat)

La transmission nerveuse se fait via les neurones dopaminergiques au sein du système extrapyramidal et le cortex (figure II-2).

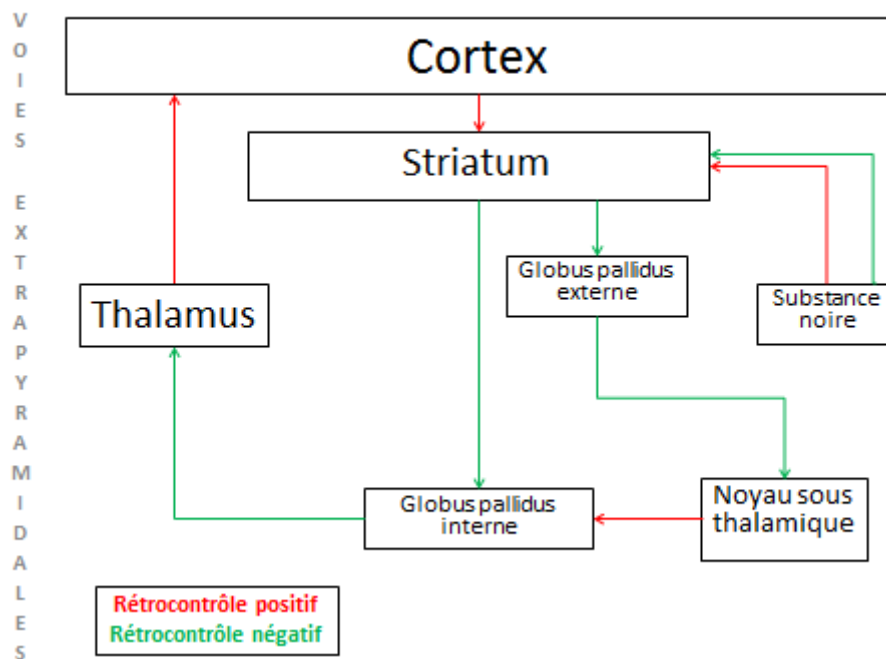


Figure II-2 Schéma de l'organisation du système extrapyramidal

### II.1.2 Rôle

Le système extrapyramidal a un rôle majeur dans la régulation du mouvement volontaire. Le système extrapyramidal analyse le mouvement initié par le système pyramidal afin de réaliser le mouvement de la façon la plus appropriée et la plus fluide possible.

### II.1.3 Symptômes des troubles extrapyramidaux

L'atteinte de la boucle dopaminergique nigro-striée est le principal mécanisme des troubles extrapyramidaux.

Les symptômes<sup>56</sup> provoqués par une lésion du système extra pyramidal sont

- L'akinésie,
- La dyskinésie aiguë ou tardive,
- La dystonie,
- L'hypertonie,
- Le tremblement de repos,
- Les chorées,

- L'athétose,
- Les myoclonies,
- L'hémiballisme.

Des études tentent cependant de mettre en évidence une différenciation clinique entre les syndromes parkinsoniens iatrogènes et idiopathiques (Figure II-3 )<sup>57-60</sup>.

Symptômes	Syndroma parkinsonien iatrogène	Syndrome parkinsonien idiopathique
Symétrie	oui	non
Evolution	réversible	progressif
Survenue	aiguë et subaiguë	chronique
Réponse à la lévo dopa	faible	forte
DaTscan	normal	anormal
Sex ratio F/H	> 1	< 1
Dyskinésie orofaciale	oui	non

Figure II-3 Différences cliniques entre syndromes parkinsoniens iatrogène et idiopathique<sup>57-60</sup>

## II.2 Facteurs de risque de survenue de troubles extrapyramidaux

La littérature met en évidence de nombreux facteurs de risque de survenue d'un TE. Ces facteurs de risque sont différents et parfois même contradictoires d'une étude à l'autre.

L'étude de Lopez-Sendon et al.<sup>60</sup> met en évidence une susceptibilité individuelle de survenue de TE sous antagoniste dopaminergique.

Les facteurs les plus fréquents et les plus communs mis en évidence sont<sup>57,58,60-64</sup> : l'âge, le sexe féminin, les troubles cognitifs. D'autres facteurs sont supposés : la posologie et la durée du traitement, l'infection par le VIH, les méningites, les antécédents personnels et familiaux de maladie de Parkinson, un polymorphisme génétique des récepteurs dopaminergiques ou de transport de la dopamine<sup>65</sup>.

### II.2.1 L'âge

Les deux âges extrêmes de la vie sont concernés.

La personne âgée est plus à risque car il existe physiologiquement un déclin des transmissions dopaminergiques avec l'âge<sup>60</sup>. L'antagoniste dopaminergique bloque donc plus facilement les récepteurs encore présents. La prévalence des troubles du mouvement

iatrogène ou non augmente avec l'âge <sup>66</sup>. Celle-ci est de 18,5 % chez les 50-59 ans, 51,3 % chez les 80-89 ans <sup>58,66</sup>.

De plus, chez la personne âgée, la BHE semble plus perméable aux médicaments de façon générale. En effet, le chlorure de trospium (Céris®) ne passant pourtant pas facilement la BHE (structure d'amine quaternaire) peut provoquer des troubles du SNC tels qu'hallucinations, confusions, agitation. Ces effets sont montrés dans l'étude de Liabeuf et al. <sup>67</sup> où 15 cas d'affections du SNC sont rapportés sous chlorure de trospium pour des patients dont l'âge moyen est de 81 ans.

Le diagnostic différentiel entre un parkinsonisme idiopathique et iatrogène n'est pas aisé notamment chez la personne âgée. La fréquence de la maladie de Parkinson est en effet plus élevée dans cette population. Le principal risque du non diagnostic d'un parkinsonisme iatrogène est le maintien de la molécule responsable avec introduction d'un traitement antiparkinsonien non dénué d'effets indésirables. Le diagnostic rapide est important d'autant que les troubles sont le plus souvent (75% <sup>57</sup>) réversibles à l'arrêt du médicament responsable. La fréquence des TE iatrogènes est donc probablement sous-estimée dans la population âgée <sup>58</sup>.

Le jeune enfant est également à risque <sup>68</sup>. Selon le RCP <sup>10</sup>, « Bien que les effets indésirables neurologiques soient rares (...), le risque d'effets indésirables neurologiques est plus élevé chez les jeunes enfants, du fait que leurs fonctions métaboliques et leur barrière hémato-encéphalique ne sont pas totalement développées » (pas parfaitement fonctionnelles) « pendant les premiers mois de vie. Il est donc recommandé que la dose soit précisément déterminée et strictement suivie chez le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant ». Les données de la littérature rapportent d'ailleurs plusieurs cas de TE sous dompéridone chez les enfants <sup>21,28,29,42-47</sup> (en annexe 3).

### **II.2.2 La démence**

La démence vasculaire apparaît comme un sur risque de survenue de TE iatrogènes <sup>60,69-71</sup>. La perméabilité de la BHE semble augmentée lors de maladie cérébro-vasculaire <sup>95</sup>.

### **II.2.3 Le sexe féminin**

Le sexe féminin <sup>20,60,62,63</sup> semble être un autre facteur de risque de TE et différentes hypothèses sont avancées. La première est un effet neuroleptique like des œstrogènes

entraînant une hypersensibilité des récepteurs dopaminergiques et une augmentation du nombre de récepteurs D2 au niveau striatal <sup>72</sup>. La seconde est une hyposensibilité des récepteurs D2 du striatum due aux œstrogènes ce qui faciliterait leur blocage par les neuroleptiques <sup>73</sup>.

#### II.2.4 Antécédents familiaux de TE-prédisposition individuelle

Les antécédents familiaux de TE iatrogènes sont mis en évidence dans différentes études <sup>59,74,75</sup>. L'hypothèse d'une prédisposition génétique est mise en évidence dans l'étude de Mena et al. par la présence d'une mutation hétérozygote du gène park-2 ou un polymorphisme de la protéine codée par ce gène *parkin* (rôle exacte non connu mais protéine impliquée dans les formes juvéniles de Parkinson idiopathique <sup>76,77</sup>).

L'étude de Scherer et al. <sup>78</sup> semble corrélér le taux d'occupation des récepteurs D2 de la dopamine à la survenue de TE iatrogène (halopéridol versus clozapine). Sur les 27 patients de l'étude, le taux d'occupation des récepteurs semble plus faible dans le groupe clozapine que dans le groupe halopéridol. Ceci explique que la clozapine est moins pourvoyeuse de TE que l'halopéridol. Ce travail suggère donc que les molécules de plus fortes affinités vis-à-vis des récepteurs D2 sont plus pourvoyeuses de TE, la clozapine a en effet une plus forte affinité vis-à-vis des récepteurs D3 que D2.

#### II.2.5 Infection par le VIH

L'infection par le VIH est associée à une survenue plus fréquente des TE iatrogènes <sup>79</sup>. Ceci peut s'expliquer par une diminution nette (25%) des cellules de *substantia nigra* par rapport au groupe contrôle <sup>80</sup>.

#### II.2.6 Facteurs protecteur : le tabac

Une revue <sup>81</sup> regroupe les études ayant calculé le risque relatif de survenue de la maladie de Parkinson chez les fumeurs. Le tabagisme apparaît comme un facteur protecteur de la survenue d'une maladie de Parkinson : risque relatif des fumeurs 0.66 ; 95% CI, 0.49-0.88.

## II.2.7 Posologie et durée de traitement

Le RCP de la dompéridone mentionne « le surdosage » comme étant un facteur de risque de survenue de TE (« Un surdosage peut entraîner des troubles extrapyramidaux chez les enfants, mais d'autres étiologies doivent également être considérées »).

Le traitement au long cours peut également être un facteur favorisant de TE<sup>58</sup>. L'hypothèse proposée<sup>49</sup> est un blocage chronique qui induit une hypersensibilité par *up régulation* des récepteurs dopaminergiques post synaptiques. Il en découle une hyperactivité dopaminergique. Cette hyperactivité pourrait expliquer les cas de psychoses ou de dyskinésies tardives lors d'un arrêt brutal de traitement. Les cas suivants peuvent illustrer cette hypothèse. Il s'agit de 2 femmes où la dompéridone est prescrite plusieurs semaines pour induire la lactation, qui ont présenté des troubles psychiatriques à son arrêt<sup>82</sup>. Le premier cas rapporte une insomnie, une anxiété et une dépression à l'arrêt de la dompéridone après 10 mois de traitement à 10 mg 3 fois par jour<sup>82</sup>. Le second cas concerne une patiente de 37 ans<sup>83</sup> ayant une dose d'entretien 20 mg 4 fois par jour pour induction de la lactation. Après 8 mois d'allaitement, elle décide d'arrêter le traitement progressivement. Deux semaines après l'arrêt complet, la patiente présente une insomnie et une anxiété. Elle sera traitée par benzodiazépine et hypnotique avec amélioration des signes cliniques mais sans disparition totale. L'introduction de 10 mg de dompéridone par semaine permet une franche amélioration du tableau clinique en 2 semaines puis disparition à 8 semaines après l'instauration du traitement (l'arrêt de la benzodiazépine et de l'hypnotique n'est pas précisé). Ces 2 cas peuvent être une illustration d'un passage de la BHE par la dompéridone lors d'un traitement relativement prolongé avec un syndrome de sevrage à l'arrêt.

## II.2.8 Situations cliniques particulières

Certaines situations médicales sont supposées favoriser la survenue de TE iatrogènes par l'augmentation de la perméabilité de la BHE telles que l'envahissement médullaire<sup>21</sup>, la chimiothérapie intrathécale<sup>21</sup>, les méningites<sup>21</sup>. Nous avons retrouvé 2 cas de dystonie sous dompéridone chez 2 filles (12 et 15 ans) recevant une chimiothérapie<sup>28,29</sup>. On peut noter ici la présence de 3 facteurs de risque : le jeune âge, le sexe féminin et la chimiothérapie.

## II.3 Médicaments induisant des troubles extrapyramidaux

La iatrogénie est la principale cause des syndromes parkinsoniens secondaires <sup>57</sup>. En Europe, on suppose qu'environ 4 à 10 % des syndromes parkinsoniens sont iatrogènes <sup>57,61,62,84</sup> mais cette fréquence semble encore sous-estimée <sup>58</sup>. Pour certaines auteurs, la fréquence dépasse les 20 % <sup>85</sup> et peut être encore plus importante dans les populations particulières telles que les patients psychiatriques <sup>57</sup> (jusqu'à 85 %).

La iatrogénie est peu suspectée du fait du délai de survenue parfois long et variable selon les molécules : 4 mois en moyenne <sup>86</sup> mais allant parfois jusqu'à 18 mois <sup>62</sup>. Par exemple, le délai d'apparition moyen d'un syndrome parkinsonien est de 1 jour à 6 mois pour les anti dopaminergiques <sup>58</sup>, 9-12 mois pour les inhibiteurs calciques <sup>58</sup>, quelques jours à quelques semaines pour les inhibiteurs de recapture de la sérotonine <sup>57</sup>, plusieurs années pour l'acide valproïque <sup>87</sup>, la trimétazidine (TE de façon générale) <sup>88</sup> ou encore le lithium <sup>57</sup>. Le plus souvent le TE régresse à l'arrêt du médicament en cause mais, selon les études, 10 % à 15 % des patients atteints ont un TE persistant <sup>57,59,89</sup>.

Le tableau (annexe 5) regroupe les médicaments cités dans la littérature comme responsables de TE. Ce tableau indique pour chaque molécule la fréquence de survenue, l'âge moyen des patients lors de la survenue du TE, les signes cliniques, le délai de survenue du TE et le délai de régression ainsi que le mécanisme proposé <sup>57-63,88-92</sup>.

Plusieurs mécanismes sont mis en cause dans la survenue des TE iatrogènes, ces mécanismes varient d'une molécule à l'autre <sup>57</sup> (annexe 5).

- Blocage des récepteurs D2-postsynaptiques,
- Déplétion des neurones dopaminergiques,
- Interaction entre système dopaminergique et sérotoninergique,
- Actions des mouvements calciques sur la transmission sérotoninergique.

Les classes pharmacologiques les plus fréquemment impliquées sont les neuroleptiques, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), l'acide valproïque, la trimétazidine, les inhibiteurs calciques.

## **III. Etude observationnelle des cas notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance**

### **III.1 Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de cette étude observationnelle est de décrire l'ensemble des cas notifiés dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV), des troubles extrapyramidaux survenus chez les patients exposés à la dompéridone (exclusion des expositions *in utero*). L'objectif secondaire est d'essayer d'identifier les facteurs de risque associés à ces effets indésirables.

### **III.2 Matériels et méthode**

Conformément aux bonnes pratiques de travail entre Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV), un synopsis (annexe 6) de l'étude a été envoyé le 29 mai 2015 à l'ensemble des CRPV pour avis. Ce synopsis permet aux autres CRPV de prendre connaissance du projet, d'apporter d'éventuels commentaires et de donner ou non leur accord à la réalisation de l'étude. Cet accord est essentiel pour pouvoir utiliser les données issues de la BNPV des autres territoires d'interventions et permet surtout de vérifier, au préalable, qu'un travail similaire n'est pas en cours ailleurs. En l'absence de réponse à une semaine de l'envoi du synopsis, l'accord est tacite.

#### **III.2.1 Sélection des cas**

L'interrogation de la BNPV a été faite le 09 juin 2015. Cette base de données centralise l'ensemble des déclarations faites par les professionnels de santé ou les patients, après analyse par les centres de pharmacovigilance français. La requête a porté sur l'ensemble des cas notifiés dans la BNPV depuis 1985 et jusqu'au 09 juin 2015.

Dans un premier temps, tous les cas notifiés du Système Classe Organe (SOC) de la classification MedDRA « affections du système nerveux » où la dompéridone (princeps et ensemble des génériques) était codée comme « suspect » ont été extraits de la BNPV. Cette première interrogation a permis de dresser un premier listing de cas.

Dans un deuxième temps, une analyse manuelle à partir des fiches denses résumant les cas issus de ce premier listing, a été réalisée pour ne retenir que ceux où l'effet indésirable appartenait « aux troubles extrapyramidaux » (cf II.1.3). De plus, cette analyse au cas par

cas a permis d'éliminer certaines observations où le rôle de la dompéridone dans la survenue de l'effet indésirable était clairement exclu. Ce deuxième listing de cas correspondait à la population d'inclusion de l'étude.

### III.2.2 Recueil des informations

Pour chaque cas inclus, les informations cliniques ont été relevées à partir des fiches denses (annexe 1). Pour les cas déclarés au CRPV d'Amiens par un professionnel de santé du CHU d'Amiens, une consultation du dossier-patient informatisé a pu être faite afin de compléter certains éléments manquants dans la version initiale. Pour ceux déclarés par un professionnel de la région Picardie, une demande de complément d'information a pu être effectuée directement auprès du déclarant. Il n'a pas été prévu de documenter d'avantage les déclarations des autres CRPV.

Les données suivantes ont été recherchées et relevées

- Caractéristiques des malades : âge, sexe, poids, antécédents (neurologiques ou non),
- Caractéristiques des effets indésirables : description clinique, gravité, délai de survenue, évolution, délai de régression, prise en charge, examens complémentaires,
- Caractéristiques du traitement : indication, posologie de la dompéridone, autres médicaments associés (suspects et concomitants), imputabilité de tous les médicaments (dompéridone et les médicaments pris de manière concomitante).

### III.2.3 Analyse des cas

L'ensemble des informations recueillies a été saisi dans un tableur Excel® version 2010. L'analyse a été exclusivement descriptive. Tous les résultats quantitatifs ont été exprimés en moyenne  $\pm$  écart type (extrêmes) ainsi que la médiane correspondante.

### III.2.4 Recherche bibliographique

Plusieurs bases de données et ouvrages bibliographiques ont été consultés : RCP des médicaments <sup>6</sup>, Thériaque <sup>7</sup>, Drugdex <sup>2</sup>, Mardindale <sup>4</sup>, Meyler's side effect's of drugs <sup>93</sup>, Science direct <sup>94</sup>, Pubmed <sup>95</sup>, Google scholar <sup>96</sup>, site de la Haute Autorité de Santé (HAS) <sup>97</sup> et Base de Données Publique des Médicaments <sup>98</sup>.

Les mots clés suivants sont utilisés : dystonia (dystonie), dyskinesia (dyskinésie), bradykinesia (bradykinésie), akathisia (akathisie), tremor (tremblements), Extrapiramidal side effects (effets indésirables extrapyramidaux), dementia (démence), nervous system disorder (affection du système nerveux), opisthotonos (opisthotonos), akinesia (akinésie), Parkinsonism (parkinsonisme), drug-induced extrapyramidal symptoms (médicaments induisant des troubles extrapyramidaux), drug-induced movement disorders (DIMD- médicaments induisant des troubles du mouvement).

### III.3 Résultats

#### III.3.1 Population d'inclusion

Au total, entre 1985 et le 09 juin 2015, **300 cas « d'affection du Système nerveux »** ont été déclarés avec comme médicaments suspects « dompéridone ». Après analyse manuelle des cas, **151 ont finalement été inclus** et correspondaient à des troubles extrapyramidaux sous dompéridone.

Les 149 cas exclus correspondaient à :

- 128 effets indésirables neurologiques autres que des troubles extrapyramidaux,
- 10 concluant à une étiologie non médicamenteuse,
- 3 cas déclarés par des industries pharmaceutiques (qui ne devraient pas apparaître dans la BNPV),
- 3 cas dont la chronologie est incompatible avec le rôle de la dompéridone
  - 2 cas où les symptômes sont apparus longtemps après l'arrêt de la dompéridone,
  - 1 cas où les signes cliniques sont apparus avant la prise de dompéridone,
- 2 expositions *in utero*,
- 1 doublon,
- 1 cas dont le commentaire de la déclaration conclut à la responsabilité d'un autre médicament que celle de la dompéridone,
- enfin 1 cas dont la régression des signes cliniques a lieu malgré le maintien de la dompéridone.

Le nombre de déclarations est variable en fonction des années (Figure III-1) allant de 1 à 13 déclarations. L'année 1999 est l'année où le nombre de déclarations est le plus élevé.

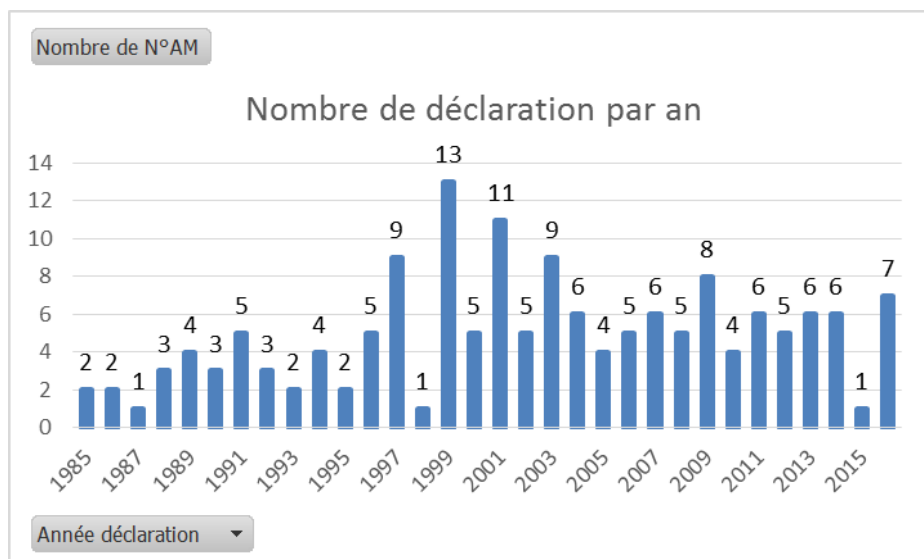


Figure III-1 Nombre de déclarations par an

### III.3.2 Caractéristiques des patients

#### Sexe Ratio

Le sexe ratio global F/H est de 1,7, soit 56 cas (37 %) concernant un homme et 95 (63 %), une femme. Celui F/H en pédiatrie est de 1. Pour les plus de 75 ans, il est de 3,6.

#### Age moyen

L'âge moyen est de  $39,4 \pm 30,2$  ans (extrêmes 19 jours à 95 ans) avec une médiane de 34,5 ans. La proportion des 0-18 ans est de 44 % (66 cas), celle des 19-74 ans de 31,3 % (47 cas) et celle de plus de 75 ans de 24,7% (37 cas).

#### Poids

Le poids n'est renseigné que dans 60 dossiers (39,7 %). La moyenne est de  $35 \pm 24$  kg (extrêmes 3,9-88 kg) avec une médiane de 38,5 kg.

## Antécédents des patients

Les antécédents d'intérêts retrouvés chez les patients étaient les suivants

- Maladie de Parkinson : 13 cas,
- Maladie d'Alzheimer : 5 cas,

Trouble de la marche, chutes à répétition, troubles cognitifs : 1 cas chacun respectivement.

Trois patients avaient déjà eu des troubles extrapyramidaux sous métoclopramide. Dans 1 cas, il s'agissait d'une dystonie apparue lors d'un traitement anti vomitif pendant une grossesse, effet indésirable apparu dès la première dose. Les 2 autres cas étaient des dyskinésies, sachant que pour un cas, le patient était également traité par métopimazine, dextropropoxyphène et un antidépresseur (DCI non renseignée).

### III.3.3 Caractéristiques des effets indésirables

#### Description clinique

Au total, les 151 cas inclus correspondent à 158 effets indésirables uniques. Par ordre de fréquence (voir annexe 7), les différents effets correspondent à

- 35 dyskinésies aiguës,
- 28 syndromes parkinsoniens,
- 24 dystonies,
- 20 tremblements,
- 17 hypertonies,
- 13 syndromes extrapyramidaux,
- 10 aggravations d'une maladie de Parkinson préexistante,
- 10 dyskinésies non précisées,
- 1 dyskinésie tardive.

A noter que 3 dystonies sont associées à des tremblements, 2 dyskinésies à 1 dystonie, 1 aggravation de maladie de Parkinson à 1 dyskinésie tardive.

## Gravité

Un effet indésirable grave est défini par l'article R. 5121-153 du code de la santé publique et par les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance<sup>99</sup> comme un «effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale ». Est également considéré comme grave « tout effet indésirable jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire. Toute manifestation clinique grave résultant d'un surdosage accidentel ou volontaire doit faire l'objet d'une déclaration au titre des effets indésirables graves ».

La majorité des cas (98 cas soit 64,9 %) sont évalués comme étant graves

- 61 cas (62,2 %) correspondent à une hospitalisation ou à sa prolongation,
- 37 cas (37,8 %) sont considérés comme représentant « une situation médicale grave ».

Les autres cas (52 soit 34,4%) sont évalués comme non graves.

Pour un cas, la gravité n'est pas renseignée.

## Délai de survenue

Le délai de survenue moyen est de 94 jours  $\pm$  11,2 mois soit 346,6 jours (extrêmes quelques minutes à 6 ans). La médiane est de 2 jours.

Ce délai varie selon les signes cliniques ainsi, le délai moyen d'apparition est de

- 175 jours soit environ 6 mois pour les syndromes parkinsoniens,
- 29 jours pour les tremblements,
- 20 jours pour les dyskinésies tardives,
- 9 jours pour les dyskinésies aiguës,
- 3 jours pour les dystonies.

## Délai de régression

Le délai de régression des signes cliniques après l'arrêt des médicaments suspects n'est connu que pour 44 % des cas (66 patients).

Ce délai moyen est de  $5,2 \pm 10,2$  jours (extrêmes 1-60 jours). Il est de moins de 24 h pour 34 patients (64 %) des patients. 5 patients n'ont pas eu de régression des signes cliniques.

Ce délai est de 5,5 jours avec l'arrêt de la dompéridone (et des autres médicaments suspects) versus 6,2 jours avec arrêt de la dompéridone (et des autres médicaments suspects) avec administration d'anticholinergique ou de benzodiazépine.

Le délai de régression en fonction de la survenue aiguë ou tardive du TE ne peut être calculé (manque de données).

## Evolution

Quelle que soit la gravité, l'évolution est favorable dans 80 % des cas (121), non rétablie/non résolue pour 11 % (16), inconnue pour 7 % (11) et en cours de rétablissement pour 2 % (3).

Les caractéristiques des patients, de l'EI et des traitements en fonction de l'évolution sont regroupées dans la figure III-2.

		Evolution		
		Favorable	Non rétabli	En cours
Age moyen		33	70	66
Sex ratio (F/H)		1,7	1	3
Gravité (%)	Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation	42	24	100
	Non grave	36	29	0
	Autres situations médicales graves	22	41	0
	Incapacité	0	6	0
Antécédents	Maladie de Parkinson	8	3	1
	Maladie d'Alzheimer	2	0	1
	Antécédents de dystonie sous métoclopramide	2	0	0
Traitement concomitant	Anticholinergiques	10	2	1
	Antidépresseurs	2	3	1
	Acide valproïque	2	0	0
	Trimétazidine	1	0	0
	Neuroleptique	0	0	1

Figure III-2 Caractéristiques des patients, de l'EI et des traitements en fonction de l'évolution

## Prise en charge

La prise en charge est connue pour 136 patients (90 %).

Parmi ces 136 patients, le seul traitement est l'arrêt de la dompéridone pour 96 (71 %) d'entre eux.

Lorsque la prise en charge comporte un traitement correctif, on compte 14 administrations de benzodiazépine en plus de l'arrêt et 12 administrations d'anticholinergique en plus de l'arrêt. Tous les types de prises en charge sont regroupés dans l'annexe 8.

Lorsque le délai de régression et la prise en charge sont connues, la moyenne de régression est de

- 5,5 jours avec l'arrêt seul de la dompéridone,
- 6,3 jours avec l'arrêt et l'administration d'un anticholinergique,
- 7 jours avec l'arrêt et l'administration d'anticholinergique et d'une benzodiazépine.

## Examens complémentaires

Les éventuels examens complémentaires sont renseignés pour seulement 26 patients (17 %).

Les examens complémentaires neurologiques (parfois plusieurs par patients) sont répartis comme suit

- 12 scanners cérébraux dont 9 normaux, 2 dont les résultats ne sont pas connus et un mettant en évidence une atrophie sous corticale,
- 7 IRM cérébrales, 5 normales et 2 avec anomalies : 1 atrophie cérébrale non ischémique et 1 localisation intracérébrale avec une atteinte lymphomateuse,
- 5 EEG, 2 normaux, 3 avec anomalies : 1 tracé irrégulier, 1 activité lente occipitale, 1 tracé altéré très pointu avec des pointes latéralisées à droite.

### III.3.4 Caractéristiques des traitements

#### Indication de la dompéridone

Plus de 50 % des indications de la dompéridone ne sont pas précisées.

Lorsque l'indication est connue (70 cas), les nausées/vomissements représentent 75,7 % de celles-ci, soit 53 cas. Les autres indications se répartissent, par ordre de fréquence, en reflux gastro-œsophagien, œsophagite, gastrite et dyspepsie.

Leur répartition respective est indiquée dans l'annexe 9.

#### Posologie

La posologie est connue pour 83 patients. Elle est non renseignée pour 33 patients et dans 35 cas, elle est non évaluable (nombre de comprimés par prise ou par jour renseigné mais le dosage unitaire n'est pas connu alors que jusqu'en septembre 2014, 2 dosages (10 et 20 mg) étaient commercialisés).

La posologie moyenne est de  $32 \pm 45,9$  mg/j (extrêmes 1-400 mg). Les 400 mg ont été ingérés lors d'une tentative de suicide.

12 cas de surdosage ont été déclarés. Un cas de surdosage concerne un adulte qui suite à une erreur médicamenteuse a ingéré 3 comprimés au lieu d'un seul (une seule prise au total). Chez les enfants, les 11 cas sont répartis comme suit

- 7 erreurs médicamenteuses (erreurs lors de l'administration par les parents : mauvaise lecture de l'ordonnance ou des graduations de la pipette),
- 3 dont l'origine du surdosage est inconnue,
- 1 tentative de suicide.

La posologie moyenne des cas déclarés comme graves est de  $32,5 \pm 85,5$  mg/j (extrêmes 1-400 mg), celle des cas non graves est de  $32 \pm 53,2$  mg/j (extrêmes 10-90 mg).

#### Imputabilité intrinsèque de la dompéridone

L'imputabilité intrinsèque et extrinsèque est définie selon la méthode française de pharmacovigilance<sup>99</sup>.

L'imputabilité intrinsèque globale de la dompéridone est dans

- 38 % des cas, douteuse (I1),
- 50 %, plausible (I2),
- 10 %, vraisemblable (I3),
- 1 % très vraisemblable (I4),
- 1 cas où il n'y a pas d'imputabilité (cas datant de 1999).

La dompéridone est le seul médicament suspect pour 90 des 151 cas inclus.

L'imputabilité intrinsèque est alors

- douteuse pour 25 cas (27,8%),
- plausible pour 49 cas (54,4%),
- vraisemblable pour 14 cas (15,6%),
- très vraisemblable pour 1 cas (0,7%).

Lorsque la dompéridone n'est pas la seule molécule impliquée (61 cas), l'imputabilité des cas est répartie comme suit

- 51 cas, où les autres médicaments suspects ont la même imputabilité intrinsèque que la dompéridone,
- 5 cas où la dompéridone a une imputabilité intrinsèque plus élevée (niaprazine, déphymanil, spironolactone, indoramine, paroxétine),
- 5 cas où l'imputabilité de la dompéridone est moins forte (exclusivement des cas avec association au métoclopramide).

### Imputabilité extrinsèque de la dompéridone

L'imputabilité extrinsèque (bibliographique) de la dompéridone est codée B3 dans 128 cas, B2 dans 14 cas, B1 dans 8 cas et 1 non codé.

Les symptômes décrits en B3 sont répartis comme suit

- Dyskinésie aiguë : 30,
- Syndrome parkinsonien : 25,
- Dystonie : 18,
- Hypertonie : 16,
- Syndrome extrapyramidal : 13,
- Tremblements : 13,
- Dyskinésie non précisée : 6,
- Aggravation d'une maladie de Parkinson : 6,
- Dyskinésie tardive : 1.

Sur les 22 cas codés B1 ou B2, 9 cas datent d'avant 1997 et seul 1 cas date d'avant 1987.

### Association de la dompéridone à d'autres médicaments

Pour 61 cas, un ou plusieurs médicament(s) en plus de la dompéridone sont également suspectés dans la survenue de ces TE.

Parmi ces médicaments, certains sont bien connus pour induire des TE, d'autres moins. Tous les médicaments suspectés sont regroupés annexe 10 et leur nombre de citation est indiqué.

Les cas associés à des neuroleptiques ou des neuroleptiques cachés sont détaillés ci-dessous.

#### **Huit patients sous dompéridone prenaient des neuroleptiques en parallèle :**

- *1 enfant de 6 ans*, traité par alimémazine, tiaprazine depuis 10 mois et dompéridone depuis 5 mois, surdosé en dompéridone (15 mg/j, poids non connu). L'amélioration est notée à l'arrêt de la dompéridone et de la tiaprazine.

- 7 cas chez l'adulte.

L'âge moyen est de 79,8 ans  $\pm$  5,9 (extrêmes 6- 85 ans) avec un sexe ratio de 0,75 (F/H).

3 de ces 7 patients avaient des antécédents neurologiques (deux maladies d'Alzheimer, une maladie de Parkinson).

Les neuroleptiques associés étaient rispéridone, olanzapine, lévomépromazine, halopéridol, clozapine, sulpiride.

Tous les cas étaient graves.

Les symptômes cliniques étaient des syndromes parkinsoniens et une dyskinésie aiguë.

Pour 5 des 7 patients la dompéridone a été arrêtée. Dans les 2 autres cas, la prise en charge est inconnue. Pour 4 des 7 patients, le neuroleptique associé a aussi été arrêté.

L'évolution a été favorable pour 2 patients seulement mais une amélioration a été notée pour 2 autres, 2 patients n'étaient pas encore rétablis au moment de l'étude et une évolution était inconnue.

**Dix-neuf patients sous dompéridone prenaient des neuroleptiques « cachés » en parallèle :**

- métoclopramide : 17 cas,
- métopimazine : 4 cas dont 2 associés au métoclopramide.

*Concernant le métoclopramide : il s'agissait de 11 adultes et 6 enfants.*

L'âge moyen était de 33,5  $\pm$  25,7 ans (extrêmes 7-80 ans). Le sexe ratio F/H était de 7,5.

La symptomatologie clinique était à type de : 19 dyskinésies aiguës, 3 dystonie/hypertonie, 2 syndromes extrapyramidaux, 3 syndromes parkinsoniens, 1 tremblement.

13 des 17 cas étaient considérés comme graves. Pour 3 patients, les symptômes s'étaient manifestés dès la première prise de dompéridone dont un cas de surdosage chez une femme de 39 ans (prise unique en automédication).

La dompéridone a été systématiquement arrêtée, le métoclopramide a été arrêté pour 15 patients pour les 2 autres l'action sur le métoclopramide est inconnue. L'évolution est favorable dans 14 cas, non rétablie dans 2 cas et inconnue dans 1 cas. Pour les 2 évolutions non favorables, le premier patient étaient aussi sous rispéridone et mirtazapine en plus de la dompéridone et du métoclopramide. Les médicaments sont arrêtés mais le délai de suivi n'est pas connu. Pour le second cas, la déclaration ne comporte pas de commentaire, ce qui ne permet aucune interprétation.

*Concernant la métopimazine*, il s'agissait de 2 enfants qui ont présenté une dyskinésie aiguë. L'évolution est favorable à 100% après l'arrêt. Pour 1 des 2 cas, une administration d'anticholinergique a été faite en plus de l'arrêt des 3 antiémétiques.

## III.4 Discussion

### III.4.1 Population d'inclusion

La base nationale de pharmacovigilance française représente une source importante d'informations et s'accroît annuellement d'un nombre de cas déclarés allant de 5000 en 1985 à plus de 45000 actuellement <sup>100</sup>. Elle contient l'ensemble des cas d'effets indésirables médicamenteux notifiés en France par les professionnels de santé et les patients.

Elle n'est cependant pas exhaustive dans la mesure où elle dépend en grande partie de la déclaration volontaire et spontanée des professionnels de santé. Malgré l'obligation légale de déclaration, l'ensemble des effets indésirables n'est pas déclaré aux structures officielles que représentent les CRPV. Il existe donc une sous-notification et on admet habituellement que seuls 5 à 10% des effets indésirables sont notifiés <sup>101</sup>.

Cependant, même si l'ensemble des effets indésirables liés aux médicaments ne figure pas dans cette base de données, les informations qui y sont enregistrées sont de grande qualité. En effet, les observations transmises après analyse doivent obéir à des règles qualitatives strictes afin d'assurer leur validité et leur crédibilité tant médicales que pharmacologiques.

Ainsi, il nous a semblé intéressant de pouvoir utiliser les données de cette base pour réaliser une étude observationnelle.

A notre connaissance, il s'agit ici de la seule étude répertoriant les troubles extrapyramidaux lors d'un traitement par dompéridone.

### III.4.2 Caractéristiques des patients

Il existe une **prédominance féminine** avec un **sexe ratio F/H de 1,7**. Le sexe féminin apparaît donc aussi dans notre étude comme un facteur de risque de TE. Dans certaines publications, les femmes représentent jusqu'à plus de 60 % des patients exposés <sup>61,89,102</sup>. Dans l'étude de Andréjak et al <sup>102</sup>, 18 des 19 patients présentant des dyskinésies sous antiémétiques étaient des femmes. Comme nous l'avons vu au paragraphe II.2.3, les œstrogènes pourraient agir sur les récepteurs dopaminergiques du striatum (effet neuroleptique like des œstrogènes entraînant une hypersensibilité et une augmentation du nombre de récepteurs D2 ou hyposensibilité des récepteurs D2 due aux œstrogènes ce qui faciliterait leur blocage).

Cette prédominance féminine se majore aussi nettement avec l'âge, mais s'explique plus vraisemblablement par une espérance de vie supérieure chez la femme, ce qui biaise l'interprétation de ces données.

**L'âge moyen** des patients dans l'étude est **peu élevé** (39,4 ans) comparativement à d'autres menées sur les TE iatrogènes. Dans l'étude de Montastruc et al <sup>89</sup> sur les syndromes parkinsoniens iatrogènes (étude du CRPV Midi Pyrénées sur 10 ans) celui-ci est de 65,2 ans, dans celle de Bondon et al. <sup>61</sup> (étude du CRPV Midi Pyrénées sur 10 ans) également sur les syndromes parkinsoniens iatrogènes, 48 % des patients ont entre 60 et 79 ans.

Dans notre étude, 66 cas (44 %) concernent les moins de 18 ans dont 27 sont des nourrissons de moins de 1 an (le plus jeune ayant 19 jours). Les TE chez l'enfant ne semblent pourtant pas classiques, dans l'étude de Montastruc et al. <sup>89</sup> le plus jeune patient a 21 ans. Dans la littérature, nous n'avons recensé que 9 cas isolés de TE sous dompéridone (annexe 3).

Cette forte proportion de jeunes patients dans notre étude s'explique probablement par le fait que la dompéridone a une AMM pédiatrique et qu'il s'agit d'un anti-nauséeux de choix dans cette population à risque en raison d'un passage quasi-inexistant de la BHE (chez les jeunes enfants, la BHE n'est pas totalement fonctionnelle pendant les premiers mois de vie).

A l'inverse, pour environ un quart des patients, l'âge est supérieur à 75 ans. Ceci n'est pas étonnant car l'âge avancé fait aussi partie des facteurs de risque de TE iatrogènes en raison du déclin physiologique des transmissions dopaminergiques à cet âge <sup>58,60,66</sup>. De plus,

comme pour l'enfant, le choix préférentiel de cette molécule est dicté par son action sur *l'area postrema* située en dehors de la BHE.

Selon les données du laboratoire (données transmises à la Commission de la Transparence du 22 juillet 2015 <sup>13</sup>), le Motilium® est prescrit à 47,7 % chez les moins de 20 ans, à 46,1 % chez les 20-74 ans et à 6,2 % chez les 75 ans et plus. Dans notre étude, la proportion des effets indésirables chez les enfants est comparable (44 %) à la proportion de la prescription dans cette même classe d'âge. Chez les adultes la proportion d'effets indésirables est plus faible (31,9 %) par rapport au pourcentage de prescription. En revanche, chez les plus de 75 ans, la proportion des effets indésirables est nettement supérieure (26,7 %) à celle de la prescription. Ces données sont en faveur d'une plus grande susceptibilité de survenue des TE avec la dompéridone chez la personne âgée.

De plus, le diagnostic différentiel entre un parkinsonisme idiopathique et iatrogène n'est pas aisé chez la personne âgée contrairement à une atteinte qui apparaît chez l'enfant. En effet, la fréquence de cette maladie est plus élevée dans cette population et peut conduire à une erreur de diagnostic en la confondant avec une maladie de Parkinson. La fréquence des TE iatrogène est donc probablement sous-estimée dans la population âgée <sup>58</sup>. Quelques exemples illustrent cette théorie avec d'autres médicaments que la dompéridone. C'est par exemple le cas de l'étude de Masmoudi et al. <sup>87</sup> sur les syndromes parkinsoniens lors d'un traitement par acide valproïque, la moyenne d'âge est de 65,6 ans. Les syndromes parkinsoniens sont détectés plusieurs mois voire plusieurs années après l'instauration du traitement parce que l'étiologie iatrogène n'est pas évoquée d'emblée (1 patient a présenté un TE alors qu'il était traité depuis 25 ans par l'acide valproïque. L'arrêt de l'antiépileptique a conduit à une disparition complète des signes cliniques).

Par ailleurs, notre étude semble corrélérer l'âge avec le type d'évolution (figure III-2). Ainsi, l'âge moyen dans le groupe « évolution favorable » est inférieur à ceux des groupes « non rétabli ou en cours de rétablissement ». L'âge avancé apparaît donc comme un risque d'une évolution non favorable ou d'un rétablissement plus long. D'autres études ont également montré que la personne âgée est plus fragile et présente un risque iatrogène plus élevé avec une fréquence d'effet indésirable plus grande <sup>103</sup>.

On peut regretter que les **antécédents des patients** soient **si rarement renseignés** (15,9 %). De plus, on ne peut pas différencier l'absence réelle d'antécédents chez le patient ou une non recherche de ceux-ci dans la documentation du cas clinique. Quoi qu'il en soit,

lorsque l'information est disponible, les antécédents correspondent à des facteurs de risque déjà identifiés dans la littérature tels que démence (5 cas de maladie d'Alzheimer), maladie de Parkinson (13 cas) dont 10 cas d'aggravation de la maladie. Dans notre étude, la maladie de Parkinson ou son aggravation semble être le facteur de risque le plus souvent identifié. Des cas d'aggravations iatrogènes de maladie de Parkinson sont publiées, y compris sous dompéridone. L'étude du CRPV Midi-Pyrénées<sup>89</sup> rapporte 11 cas d'aggravation de maladie de Parkinson iatrogène dont un cas sous dompéridone. Ce patient de 65 ans était traité depuis 2 semaines par dompéridone. L'effet a été spontanément réversible à l'arrêt. L'imputabilité établie de la dompéridone est cotée vraisemblable. Nous avons fait le même constat avec les 10 d'aggravations déclarées dont 9 avec une évolution favorable.

### III.4.3 Caractéristiques des effets indésirables

Les **dyskinésies aiguës** et les **dystonies** sont les effets indésirables majoritaires de l'étude, viennent ensuite les syndromes parkinsoniens puis les tremblements.

Les TE iatrogènes sous antiémétiques sont majoritairement des dyskinésies aiguës comme dans l'étude d'Andréjak et al.<sup>102</sup>. Cependant, sur les 19 cas de dyskinésies aiguës de cette étude, seuls 2 concernent la dompéridone. Mais l'étude s'intéresse à des cas datant des années 1980 et à cette époque la dompéridone n'était pas depuis longtemps sur le marché donc probablement moins prescrite que les autres antiémétiques.

Enfin, dans la majorité des études publiées, tous les médicaments pourvoyeurs de troubles extrapyramidaux sont étudiés sans en cibler un en particulier. Il est donc difficile de faire une stricte comparaison entre ces études qui concernent plusieurs médicaments et la nôtre qui ne concerne que la dompéridone. Néanmoins, la triade est présente dans 25 % des cas et le tremblement isolé dans 15 % des cas (Nguyen et al. (2004)<sup>57</sup>. Dans notre étude, la triade est moins fréquente (17,7 %) mais celle des tremblements (12,6 %) est proche de celle de cette étude<sup>57</sup>.

Les TE survenant sous dompéridone sont majoritairement **graves** entraînant « hospitalisation / prolongation d'hospitalisation » ou sont considérées comme correspondant à « une situation médicalement grave ». Ce caractère de gravité des cas de l'étude prouve que les troubles extrapyramidaux sous dompéridone sont porteurs d'un risque élevé pour le patient. Cette gravité potentielle des troubles devrait amener à bien peser leur rapport bénéfique/risque avant toute prescription et justifie de surveiller le patient traité de manière

appropriée (notamment lorsqu'il est porteur de facteurs de risque) afin de pouvoir arrêter au plus vite le médicament en cas d'apparition d'un trouble extrapyramidal.

La gravité des cas est rarement évoquée dans la littérature. Les études rétrospectives du CRPV Midi-Pyrénées <sup>61,89</sup> ne mentionnent pas cette gravité.

Nous n'avons pas constaté de différence de posologie entre les cas graves et ceux non graves (32,5 mg vs 32 mg, cf III.4.3) alors que la littérature décrit le surdosage comme un facteur de risque de TE (cf II.2). C'est aussi le cas d'autres médicaments non dose dépendants tels que les neuroleptiques <sup>57</sup>, le véralipride <sup>91</sup>, l'acide valproïque <sup>87</sup>.

**Le délai moyen d'apparition des signes cliniques** (tous signes confondus) est d'environ 3 mois ce qui correspond également aux délais mis en évidence dans plusieurs études <sup>61,89</sup>. Pour l'étude rétrospective de Montastruc et al <sup>89</sup>, plus de 90 % des patients ont présenté leurs troubles extrapyramidaux moins de 3 mois après l'instauration du traitement antagoniste dopaminergique ou antidépresseur. Ce même délai est observé chez 69 % des patients de la seconde étude rétrospective <sup>61</sup>. A noter que le délai de survenue apparaît plus long lorsque le médicament suspect est un antagoniste calcique (> 12 mois). Le délai moyen d'apparition des signes cliniques de TE sous dompéridone n'est pas évoqué dans la littérature.

A noter que ce délai varie selon le caractère aigu ou tardif des signes cliniques. En effet, les signes aigus (dystonie, dyskinésie) surviennent plus rapidement (< 3 mois parfois même dès la première prise à posologie usuelle). A l'inverse, en cas d'aggravation d'une maladie de Parkinson ou d'un développement d'un syndrome parkinsonien, les délais sont supérieurs à 3 mois après l'instauration. Pour les délais, nos chiffres sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude de Diederich <sup>63</sup>. Pour Diederich <sup>63</sup>, la dystonie aiguë survient chez 90 % des patients moins de 5 jours après le début du traitement. Dans notre étude, ce délai est respectivement de 3 et 9 jours pour la dystonie et la dyskinésie aiguë. Le syndrome parkinsonien survient le plus souvent dans les 3 mois (90 % des patients) dans l'étude de Diederich <sup>63</sup>, dans les 18 mois dans l'étude de Montastruc <sup>57</sup>. Dans notre étude, le délai de survenue moyen du syndrome parkinsonien est d'environ 6 mois, intermédiaire à ceux retrouvés dans la littérature.

L'étude de Diederich <sup>63</sup> relie le caractère aigu des signes cliniques chez le patient jeune et le caractère tardif chez le patient plus âgé. Nous avons également fait cette constatation,

puisque 55 des 61 patients de moins de 25 ans ont eu les signes cliniques moins de 5 jours après le début du traitement. A l'inverse 22 des 36 patients de plus de 75 ans ont eu les signes cliniques plus de 5 jours après le début du traitement. Cette différence de délai de diagnostic peut s'expliquer par une plus grande facilité de diagnostic chez l'enfant que chez la personne âgée, où les signes cliniques peuvent être confondus avec ceux d'une maladie de Parkinson. La survenue aiguë est également plus facilement diagnostiquée que la survenue tardive.

A noter que pour un grand nombre de patient (25 %), le délai n'est pas précisément connu ou non renseigné. Ce constat montre toute la difficulté du recueil des données dans le cadre de la pharmacovigilance celui-ci étant rarement exhaustif.

Lorsque le **délai de régression** après l'arrêt des médicaments suspects est connu, celui-ci est **rapide** (environ 5-6 jours dans notre étude).

Dans la littérature, ces délais sont très variables allant de quelques heures à plusieurs mois aussi bien dans les études sur les TE iatrogènes <sup>61,87,88,91,102</sup> que dans les cas cliniques de TE rapportés spécifiquement sous dompéridone (annexe 2 et 3).

De plus, ce délai varie en fonction du type d'effet indésirable. Il est de quelques heures après l'arrêt pour les antiémétiques induisant des dyskinésies <sup>102</sup> à quelques jours voire quelques mois pour les médicaments induisant des syndromes parkinsoniens <sup>61,87-89,91</sup>. La majorité des dyskinésies et dystonies de notre étude régresse en moins de 24 heures (14 dystonies et 12 dyskinésies). Les syndromes parkinsoniens régressent, parfois avec séquelles, généralement dans les 80 jours <sup>57</sup>. Pour notre étude, les délais de régression des syndromes parkinsoniens sont insuffisamment mentionnés pour permettre une interprétation correcte.

Pour interpréter et apprécier l'imputabilité d'un médicament, il semblerait qu'un délai d'au moins 3 mois après l'arrêt du médicament suspecté soit nécessaire <sup>57</sup>. Nous n'avons pas de recul suffisant dans notre étude. En effet, le protocole ne prévoyait pas de nouvelle consultation du dossier à distance.

L'association d'un **traitement correcteur** (majoritairement d'un anticholinergique ou d'une benzodiazépine) ne semble pas diminuer ce délai de régression. C'est ce que suggère également l'étude Montastruc et al <sup>89</sup>. Aucune étude n'a montré l'efficacité d'un traitement correcteur par anticholinergique dans le traitement d'un syndrome parkinsonien. Pour notre

étude, le délai est même plus long lorsque l'on ajoute un traitement correcteur mais cela pourrait être dû à une situation de départ plus sévère (> 60 % des cas). Il aurait été intéressant de comparer ce délai entre les formes aiguës et tardives mais le manque de données notamment pour les formes tardives ne permet pas cette analyse.

L'**évolution** est généralement **favorable** à l'arrêt du médicament que ce soit avec ou sans traitement correcteur. Dans notre étude, cette guérison rapide à l'arrêt de la dompéridone concerne 80 % des patients. Cette proportion élevée d'évolution favorable se retrouve aussi dans les cas publiés que ceux-ci concernent la dompéridone (annexe 2 et 3) ou plus largement comme avec d'autres médicaments induisant des TE <sup>61,88,89,91</sup>.

Plus rarement, l'évolution peut ne pas être favorable (16 cas de l'étude). Cependant dans ces situations défavorables, nous avons constaté que les patients étaient nettement plus âgés (moyenne de 70 ans versus 33 ans). Comme cité paragraphe II.2, l'âge est un facteur de risque de survenue de TE iatrogènes comme de tout autre risque iatrogène <sup>103</sup>.

Ainsi, au vu des données précédentes, le diagnostic d'un TE iatrogène doit être le plus précoce possible dans la mesure où le traitement de première intention est l'arrêt du médicament responsable et que la régression des signes cliniques a lieu rapidement après cet arrêt.

En raison d'un SMR faible chez l'adulte et insuffisant chez l'enfant <sup>13</sup> et du fait que son arrêt comporte un risque thérapeutique beaucoup plus faible qu'avec d'autres médicaments comme les antiépileptiques (acide valproïque), l'arrêt de la dompéridone est facilement envisageable et donc la suspicion d'un TE sous dompéridone peut être aisément exclue.

Un **examen complémentaire** a été demandé dans 17 % des cas. Il est impossible, à partir des données recueillies dans la BNPV, de savoir précisément, ce qui a motivé leur prescription. Hormis le caractère grave (seuls 5 cas sont NG), il ne semble cependant pas se dégager de profil particulier de patients et ce choix est vraisemblablement très médecin dépendant.

Quoi qu'il en soit cela pourrait suggérer que l'hypothèse iatrogène n'a pas été évoquée d'emblée et la recherche étiologique a conduit à la réalisation d'examens parfois coûteux (12 scanners et 7 IRM) et non indispensables, entraînant pour certains patients une prolongation d'hospitalisation.

#### III.4.4 Caractéristiques des traitements

Il est difficile d'évaluer le caractère éventuel hors AMM de l'**indication**, puisque celles-ci ont été modifiées à plusieurs reprises ces dernières années.

En 2002, le RGO et la dyspepsie ont été retirés des indications de la dompéridone en raison d'un SMR insuffisant. Or depuis 2003, sur les 71 déclarations enregistrées à partir de cette date, on note une prescription pour une dyspepsie (2006) et 8 pour un RGO (3 en 2004, 1 en 2007, 1 en 2008, 2 en 2011, 1 en 2015).

Notre étude confirme donc en évidence une prescription hors AMM de dompéridone.

Le laboratoire commercialisant Motilium® indique, dans un rapport à la Commission de la Transparence <sup>13</sup> que les prescriptions entre 2013 et 2014 concernent dans 54,8 % une maladie intestinale infectieuse dont la gastroentérite, dans 18,9 % des symptômes et signes relatifs à l'appareil digestif dont 14,7 % de nausées et vomissements et dans 11,7 % une maladie de l'œsophage, estomac ou duodénum. Ceci semble montrer qu'une majorité des prescriptions se fait également dans un cadre hors AMM.

Contrairement à ce constat, l'indication principale (près de 76 %) lorsqu'elle est renseignée dans notre étude, est le traitement des nausées/vomissements.

De même, l'indication principale de la dompéridone chez les patients présentant des TE isolés (annexe 2 et 3) est le soulagement des N/V (6 cas). On retrouve néanmoins des RGO (1 cas), des régurgitations (1 cas), prévention des vomissements post-opératoires (1 cas) et des gastroparésies (1 cas).

Concernant la **posologie**, aucune étude, à notre connaissance, n'a mis en évidence de lien entre la survenue de TE et la posologie de dompéridone et ce contrairement à d'autres médicaments tels que les antidépresseurs sérotoninergiques pour lesquels une dose-dépendance est prouvée <sup>57</sup>. Chez le rat <sup>18</sup>, les fortes posologies de dompéridone ne semblent pas augmenter la concentration cérébrale des métabolites de la dompéridone. Pour aller dans ce sens et même si les cas de surdosage dans notre étude sont assez limités (<1%), la posologie n'apparaît pas plus élevée dans les cas graves versus les cas non graves (32,5 mg/j contre 32 mg/j).

La **méthode d'imputabilité française** permet une estimation « de la probabilité de relation entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable. Il s'agit d'une analyse individuelle pour un cas donné, qui ne peut prétendre estimer le potentiel de dangerosité du médicament dans l'absolu ou l'importance du risque induit par le médicament dans une population. La méthode française d'imputabilité combine des critères «chronologiques», «sémiologiques» d'une part et « bibliographiques » d'autre part »<sup>3</sup>.

L'intérêt de cette méthode est de réduire la variabilité inter-observateur et permet la reproductibilité des évaluations.

En évaluant la probabilité d'un lien de causalité entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable, elle constitue une aide pour le diagnostic et la conduite à tenir devant cet effet.

Elle comprend l'imputabilité intrinsèque et l'imputabilité extrinsèque.

**L'imputabilité intrinsèque** est basée sur 3 critères chronologiques et 4 critères sémiologiques. La combinaison de ces 7 critères permet d'obtenir un score allant de 0 (exclu), 1 (douteuse), 2 (plausible), 3 (vraisemblable) à 4 (très vraisemblable).

Dans environ 60 % des cas la dompéridone est la seule molécule suspecte et son imputabilité va de plausible à très vraisemblable dans près de 71 % des cas.

Ces scores sont plus élevés que lorsqu'il existe des médicaments co-suspects. On peut prendre l'exemple des cas où la dompéridone et le métoclopramide sont associés. L'imputabilité de la dompéridone est toujours moins élevée. On peut se demander si le rôle de la dompéridone n'est pas sous-estimé dans ces situations et s'il n'y a pas un biais de notoriété, le métoclopramide étant plus pourvoyeur de TE et bien connu pour passer la BHE.

**L'imputabilité extrinsèque** qualifie d'un point de vue bibliographique le degré de nouveauté de l'effet indésirable au moment de sa déclaration. Cette cotation va de B0 à B3. B3 : effet notoire bien décrit dans les ouvrages suivants : Vidal, Martindale, Meyler's side effect, B2 : effet non notoire publié avec une sémiologie relativement différente ou avec un médicament voisin, B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B2 ou B3, B0 : effet paraissant tout nouveau et jamais publié après une recherche exhaustive de la littérature.

En 1987, La Revue Prescrire <sup>104</sup> (à partir des données du dossier d'AMM de Périidys®), mentionne les syndromes extrapyramidaux comme EI de la dompéridone, la fréquence est faible, alors estimée à 1,4 cas pour 1000000 de traitements, essentiellement chez les « très jeunes enfants » et en cas de surdosage. En 1995, les rapports de pharmacovigilance du fabricant du Motilium® évaluaient l'incidence des TE à 1 cas pour 624917 traitements <sup>21</sup>. En 2000, le RCP du Motilium® indiquait que « les effets extrapyramidaux observés avec la dompéridone ont une incidence extrêmement faible (de l'ordre de 1,4 cas pour 1000000 de traitements) et font presque toujours intervenir une perméabilité anormale de la BHE (immaturité, lésion) et/ou un surdosage ». Ces données montrent que l'incidence des TE est stable.

Puisque l'ensemble des EI inclus dans notre étude correspond à des TE, toutes les imputabilités extrinsèques auraient logiquement dûes être codés en B3. Il est étonnant que certaines observations aient été codées en B1 et B2.

**L'association de la dompéridone à d'autres molécules pourvoyeuses de TE** est présente dans 40 %. Parmi ces médicaments, les neuroleptiques « cachés » sont les plus retrouvés dont une association avec le métoclopramide qui représente 28 % des situations.

Le RCP du métoclopramide <sup>105</sup> rapporte les TE comme fréquents (en particulier chez les enfants et les jeunes adultes et/ou lorsque la dose conseillée est dépassée, y compris après administration d'une dose unique). Les dystonies, dyskinésies, troubles de la conscience sont peu fréquents et les dyskinésies tardives, syndrome malin des neuroleptiques de fréquence indéterminée (pouvant être persistante, au cours ou après un traitement prolongé, en particulier chez les sujets âgés). On peut supposer que cette fréquence de TE plus élevée sous métoclopramide que sous dompéridone (TE peu fréquents) est en faveur d'une surestimation du rôle du métoclopramide et d'une sous-estimation de celui de la dompéridone dans la survenue des TE. On peut de nouveau parler d'un biais de notoriété.

Parmi les autres médicaments associés mais moins connus pour donner des troubles extrapyramidaux (annexe 10) et dont les RCP mentionnent ce type d'atteinte, nous retrouvons le lithium (TE dont athétose, syndrome parkinsonien et tremblement fréquents <sup>7</sup>), l'acide valproïque (tremblements très fréquents, TE et nystagmus fréquents <sup>106</sup>), l'aciclovir (tremblements rares <sup>106</sup>), le cotrimoxazole et l'amiodarone (rares cas de tremblements <sup>106</sup>). Dans 86 % des cas, l'arrêt seul de la dompéridone permet une évolution favorable.

En revanche, certaines classes connues pour induire de TE ne sont pas retrouvées. C'est le cas des inhibiteurs calciques<sup>57,59,61-63,90,91</sup> tels que nifédipine (rares cas de TE), vérapamil (rares cas de TE), diltiazem (TE de fréquence indéterminée).

Lors de l'analyse des dossiers au cas par cas, nous nous sommes aperçus que certains médicaments non imputés comme médicaments « suspects » lors de leur déclaration, le seraient aujourd'hui. C'est par exemple le cas de la trimétazidine (Vastarel®) listée parmi les médicaments concomitants lors de la survenue d'une dystonie (déclaration datant de 2001). On sait aujourd'hui (modification du RCP en 2012 avec ajout de TE à type de tremblement, akinésie, hypertonie de fréquence indéterminée) qu'elle peut être responsable de TE notamment de syndrome parkinsonien, dyskinésie, hypertonie musculaire<sup>7,59</sup>. Dans ce cas particulier et à la lecture du résumé, la trimétazidine, a priori non suspectée, avait été arrêtée comme l'ensemble des médicaments. Logiquement elle aurait dû figurer parmi les médicaments suspects en plus de la dompéridone (pas d'autre médicament suspect).

Ainsi quel que soit le type d'EI ou de molécule, les observateurs doivent, lors de l'application de la méthode d'imputabilité, s'imposer la plus grande neutralité pour éviter les biais de notoriété aussi bien pour coter l'imputabilité intrinsèque (notamment le déchallenge et la chronologie) qu'extrinsèque.

#### III.4.5 Intérêts et limites de l'étude

La principale limite de notre étude est son caractère rétrospectif concernant les cas déclarés et saisis dans la BNPV donc, pour lesquels les données sont figées et parfois très anciennes (1985). Comme le montre la partie « résultats », certaines données sont manquantes et impossibles à compléter raisonnablement.

En particulier, 25 observations sont tellement succinctes que l'interprétation du cas est très difficile car des données essentielles manquent (comme la date d'apparition du TE, délai entre prise médicament et apparition symptômes, évolution)

De plus, la notification spontanée ne permet jamais une collecte exhaustive, on considère que seul 5 à 10 % de cas sont déclarés<sup>101</sup>. Cette sous déclaration ne permet pas un reflet exact de la réalité.

Quoi qu'il en soit une étude menée sur l'ensemble de la BNPV malgré ces limites reste particulièrement intéressante en raison du grand nombre de cas qu'elle renferme. De plus,

l'analyse critique de la déclaration par des professionnels permet une approche réactive et d'émettre un signal afin de permettre un meilleur usage du médicament et donc une réduction des risques pour chaque patient exposé <sup>107</sup> : mise en évidence de populations à risque, variation de la fréquence d'effet indésirable.

Par ailleurs, la recherche sur un SOC relativement large (« affections du SNC ») a certainement minimisé la perte d'observations qui auraient pu être mal classées dans la BNPV. Son caractère chronophage pourrait être considéré comme une limite dans la faisabilité d'un tel travail, il nous a paru constituer, au contraire, un point fort dans l'exhaustivité du recueil des cas de TE sur la BNPV.

Enfin, il s'agit de la première étude concernant l'analyse des TE au cours d'un traitement par dompéridone. Les publications s'intéressent davantage à l'ensemble des médicaments induisant des TE ou à d'autres molécules telles que les neuroleptiques, les antagonistes calciques, les antidépresseurs ou certains antiépileptiques (acide valproïque).

## Conclusion

On oublie souvent que la dompéridone est considérée comme un « neuroleptique caché ». Pourtant, ses EI centraux notamment les TE font de cette molécule un neuroleptique à part entière.

Ces TE semblent survenir préférentiellement dans des populations à risque, plusieurs sont d'ailleurs mis en évidence dans la littérature et aussi retrouvés dans notre étude : âges extrêmes, sexe féminin. La survenue de ces TE ne semble pas dose dépendant puisque surviennent le plus souvent à posologies usuelles. Le traitement correcteur ne semble pas diminuer le délai de régression des signes cliniques. Malgré une évolution souvent favorable ces TE sont le plus souvent graves.

Notre étude évoque la possibilité d'un mésusage par non-respect des nouvelles recommandations (septembre 2014) aussi bien d'un point de vue des indications que de la posologie et la durée de traitement. La durée maximale de traitement est désormais de 7 jours et l'indication limitée aux pathologies intercurrentes avec l'élimination des traitements au long cours.

Seul le respect strict de ces recommandations devrait permettre de réduire clairement l'incidence des TE sous dompéridone. Une communication auprès des professionnels de santé est nécessaire face à cette molécule longtemps banalisée et dont les risques sont encore sous-estimés.

## Bibliographie

1. Godeau P, Herson S, Piette J-C. Traité de médecine. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2004.
2. DRUGDEX® System (electronic version) [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA; Disponible sur: <http://www.micromedexsolutions.com>
3. Ministère de la Santé, des Affaires Sociales et des Droits des Femmes. Proposition d'arrêté relatif aux bonnes pratiques de pharmacovigilance [Internet]. [cité 2 juin 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/content/download/87471/1101353/version/1/file/Annexe+1+BPPV-version+finale+pour+mise+en+consultation\\_3.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/87471/1101353/version/1/file/Annexe+1+BPPV-version+finale+pour+mise+en+consultation_3.pdf).
4. Parfitt K, éditeur. Martindale: the complete drug reference. 32nd ed. London: Pharmaceutical Press; 1999. 2315 p.
5. Medical Dictionary for Regulatory Activities. Dictionnaire MedDRA [Internet]. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.meddra.org/how-to-use/support-documentation/french>
6. Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. 2015. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>
7. Thériaque [Internet]. Disponible sur: <http://www.theriaque.org>
8. Fiche info - MOTILIUM 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 1 juin 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=63679194>
9. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 - 3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf)
10. Résumé des caractéristiques du produit - MOTILIUM 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 11 mai 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63679194&typedoc=R>
11. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Domperidone. A review of its pharmacological activity, pharmacokinetics and therapeutic efficacy in the symptomatic treatment of chronic dyspepsia and as an antiemetic. *Drugs*. nov 1982;24(5):360-400.
12. Recommandations pour minimiser le risque cardiaque - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 févr 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque/(offset)/0)
13. Commission de la Transparence du 22 juillet 2015. Réévaluation du Service Médical Rendu des médicaments à base de dompéridone à la demande de la Commission de la Transparence [Internet]. [cité 2 juin 2016]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12136\\_MOTILIUM\\_PIC\\_REEV\\_RI\\_Avis1\\_CT12136.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-12136_MOTILIUM_PIC_REEV_RI_Avis1_CT12136.pdf)
14. Reddymasu SC, Soykan I, McCallum RW. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. sept 2007;102(9):2036-45.
15. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique : cours et exercices corrigés. Paris: Dunod; 2009.
16. Domperidone(57808-66-9) CAS Supplier [Internet]. [cité 11 mai 2016]. Disponible sur: [http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGNCB8699080\\_EN.htm](http://www.chemicalbook.com/ProdSupplierGNCB8699080_EN.htm)

17. Haloperidol CAS#: 52-86-8 [Internet]. [cité 11 mai 2016]. Disponible sur: [http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB7774829\\_EN.htm](http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB7774829_EN.htm)
18. Barone JA. Domperidone: A Peripherally Acting Dopamine2-Receptor Antagonist. *Ann Pharmacother.* 1 avr 1999;33(4):429-40.
19. Lazareno S, Nahorski SR. Selective labelling of dopamine (D2) receptors in rat striatum by [3H]domperidone but not by [3H]spiperone. *Eur J Pharmacol.* 9 juill 1982;81(2):273-85.
20. Tonini M, Cipollina L, Poluzzi E, Crema F, Corazza GR, De Ponti F. Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 févr 2004;19(4):379-90.
21. Nguyen J, Sibille G, Cazassus F, Baba N, Atallah A, Coriatt D. Manifestations extrapyramidales aiguës après prise de dompéridone. *Arch Pédiatrie.* oct 2000;7(10):1131-2.
22. Laduron PM, Leysen JE. Domperidone, a specific in vitro dopamine antagonist, devoid of in vivo central dopaminergic activity. *Biochem Pharmacol.* 15 juill 1979;28(14):2161-5.
23. Pollak P, Gaio JM, Hommel M, Pellat J, Chateau R. [Acute study of the association of bromocriptine and domperidone in parkinsonism (author's transl)]. *Thérapie.* déc 1981;36(6):671-6.
24. Rinne UK. Dopamine agonists in the treatment of Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 1983;37:141-50.
25. Stocchi F, Destée A. Co-administration of ropinirole and domperidone during rapid dose escalation of the dopamine agonist. *Parkinsonism Relat Disord.* déc 1998;4(4):183-8.
26. Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* nov 1997;12(6):952-7.
27. *Recommandations\_NVCI\_Bulletin\_du\_Cancer\_Oct\_2009.pdf* [Internet]. [cité 11 mai 2016]. Disponible sur: [http://www.afsos.org/documents/Recommandations\\_NVCI\\_Bulletin\\_du\\_Cancer\\_Oct\\_2009.pdf](http://www.afsos.org/documents/Recommandations_NVCI_Bulletin_du_Cancer_Oct_2009.pdf)
28. Casteels-Van Daele M, Dobosz-Cyklis R, Van de Casseye W, Verbeeck P, Wijndaele L. Refusal of further cancer chemotherapy due to antiemetic drug. *Lancet Lond Engl.* 7 janv 1984;1(8367):57.
29. Kofoed P-E, Kamper J. Extrapyramidal reactions caused by antiemetics during cancer chemotherapy. *J Pediatr.* nov 1984;105(5):852-3.
30. Englert W, Schlich D. A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. *Postgrad Med J.* 1979;55 Suppl 1:28-9.
31. Deberdt R. Compatibility of high doses of both oral domperidone and neuroleptics in chronic psychotics. *Postgrad Med J.* 1978;55:48-49.
32. Abrahamsson H. Gastrointestinal motility disorders in patients with diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1 avr 1995;237(4):403-9.
33. Horowitz M, Fraser R. Disordered gastric motor function in diabetes mellitus. *Diabetologia.* juin 1994;37(6):543-51.
34. Patterson D, Abell T, Rothstein R, Koch K, Barnett J. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis. *Am J Gastroenterol.* mai 1999;94(5):1230-4.

35. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A Systematic Review of the Efficacy of Domperidone for the Treatment of Diabetic Gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. juill 2008;6(7):726-33.
36. Utilisation hors AMM de la dompéridone dans la stimulation de la lactation : mise en garde - Point d'information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 mai 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Utilisation-hors-AMM-de-la-domperidone-dans-la-stimulation-de-la-lactation-mise-en-garde-Point-d-information>
37. Information by Drug Class > FDA Talk Paper: FDA Warns Against Women Using Unapproved Drug, Domperidone, to Increase Milk Production [Internet]. [cité 22 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/InformationbyDrugClass/ucm173886.htm>
38. Knoppert DC, Page A, Warren J, Seabrook JA, Carr M, Angelini M, et al. The effect of two different domperidone doses on maternal milk production. *J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc*. févr 2013;29(1):38-44.
39. Zuppa AA, Sindico P, Orchi C, Carducci C, Cardiello V, Catenazzi P, et al. Safety and Efficacy of Galactogogues: Substances that Induce, Maintain and Increase Breast Milk Production. *J Pharm Pharm Sci*. 26 mai 2010;13(2):162-74.
40. Johannes CB, Varas-Lorenzo C, McQuay LJ, Midkiff KD, Fife D. Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1 sept 2010;19(9):881-8.
41. European Medicines Agency - Human medicines - Domperidone-containing medicines [Internet]. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing\\_medicines/human\\_referral\\_prac\\_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Domperidone-containing_medicines/human_referral_prac_000021.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f)
42. Biasini A, Alberti A. Extrapyramidal dysfunction after domperidone. *Helv Paediatr Acta*. avr 1985;40(1):93-4.
43. Franckx J, Noel P. Acute extrapyramidal dysfunction after domperidone administration. Report of a case. *Helv Paediatr Acta*. août 1984;39(3):285-8.
44. Parma B, Di Cesare Merlone A, Abbagnato L, Longhi R. Domperidone-induced extrapyramidal effects mimicking meningoencephalitis in an 8 month-old child. *Dig Liver Dis*. 30 sept 2014;46, Supplement 3:e126-7.
45. Steinherz R, Levy Y, Ban-Amiti D, Shafrir Y, Nitzan M. Extrapyramidal reactions to domperidone. *J Pediatr*. avr 1986;108(4):630-1.
46. De S, Taylor CM. Domperidone toxicity in an infant on maintenance haemodialysis. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. janv 2007;22(1):161-2.
47. Sol P, Pelet B, Guignard J-P, Debontridder O. Extrapyramidal reactions due to domperidone. *The Lancet*. 1980;316(8198):802.
48. Madej TH. Domperidone--an acute dystonic reaction. *Anaesthesia*. févr 1985;40(2):202.
49. Roy-Desruisseaux J, Landry J, Bocti C, Tessier D, Hottin P, Trudel J-F. Domperidone-induced tardive dyskinesia and withdrawal psychosis in an elderly woman with dementia. *Ann Pharmacother*. sept 2011;45(9):e51.
50. Debontridder O. Dystonic reactions after domperidone. *Lancet*. 6 déc 1980;2(8206):1259.

51. Spirt MJ, Chan W, Thieberg M, Sachar DB. Neuroleptic malignant syndrome induced by domperidone. *Dig Dis Sci.* juin 1992;37(6):946-8.
52. Charanya C, Raja AM, Janti S, Matheen A, Pandurangan R. A Rare Case of Domperidone Induced Oculogyric Crisis in Young Female. [cité 1 juin 2016]; Disponible sur: [http://www.ijss-sn.com/uploads/2/0/1/5/20153321/ijss\\_aug\\_cr09.pdf](http://www.ijss-sn.com/uploads/2/0/1/5/20153321/ijss_aug_cr09.pdf)
53. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine2-receptor antagonist. *Ann Pharmacother.* avr 1999;33(4):429-40.
54. Assurance Maladie. Données mensuelles et annuelles sur les médicaments remboursés par l'Assurance Maladie 2008-2013 [Internet]. [cité 2 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php>
55. Recommandations pour minimiser le risque cardiaque - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 oct 2015]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque/\(offset\)/0#paragraph\\_62157](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Motilium-domperidone/Recommandations-pour-minimiser-le-risque-cardiaque/(offset)/0#paragraph_62157)
56. Rondot P, Bathien N, Ziegler M. Les mouvements anormaux. Paris: Masson; 1988.
57. Nguyen N, Pradel V, Micallef J, Montastruc J-L, Blin O. [Drug-induced parkinson syndromes]. *Thérapie.* févr 2004;59(1):105-12.
58. Thanvi B, Treadwell S. Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people. *Postgrad Med J.* 6 janv 2009;85(1004):322-6.
59. Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf.* 18 oct 2006;5(6):759-71.
60. López-Sendón JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging.* 1 févr 2012;29(2):105-18.
61. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc J-L. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* oct 2011;26(12):2226-31.
62. Gershanik OS. Drug-induced parkinsonism in the aged. Recognition and prevention. *Drugs Aging.* août 1994;5(2):127-32.
63. Diederich NJ, Goetz CG. Drug-induced movement disorders. *Neurol Clin.* févr 1998;16(1):125-39.
64. Jiménez-Jiménez FJ, García-Ruiz PJ, Molina JA. Drug-induced movement disorders. *Drug Saf.* mars 1997;16(3):180-204.
65. Kasten M, Brüggemann N, König IR, Doerry K, Steinlechner S, Wenzel L, et al. Risk for antipsychotic-induced extrapyramidal symptoms: influence of family history and genetic susceptibility. *Psychopharmacology (Berl).* avr 2011;214(3):729-36.
66. Wenning GK, Kiechl S, Seppi K, Müller J, Högl B, Saletu M, et al. Prevalence of movement disorders in men and women aged 50-89 years (Bruneck Study cohort): a population-based study. *Lancet Neurol.* déc 2005;4(12):815-20.
67. Liabeuf S, Gras V, Moragny J, Durand-Maugard C, Masmoudi K, Andréjak M. Tropicium chloride for overactive bladder may induce central nervous system adverse events. *Eur Geriatr Med.* juin 2014;5(3):220-4.

68. Meyboom RH, Huijbers WA. [Acute extrapyramidal movement disorders in young children and adults during administration of domperidone]. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 22 oct 1988;132(43):1981-3.
69. Caligiuri MR, Jeste DV, Lacro JP. Antipsychotic-Induced movement disorders in the elderly: epidemiology and treatment recommendations. *Drugs Aging.* nov 2000;17(5):363-84.
70. Farrall AJ, Wardlaw JM. Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease--systematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging.* mars 2009;30(3):337-52.
71. Popescu BO, Toescu EC, Popescu LM, Bajenaru O, Muresanu DF, Schultzberg M, et al. Blood-brain barrier alterations in ageing and dementia. *J Neurol Sci.* 15 août 2009;283(1-2):99-106.
72. Fernández-Ruiz JJ, Amor JC, Ramos JA. Time-dependent effects of estradiol and progesterone on the number of striatal dopaminergic D2-receptors. *Brain Res.* 9 janv 1989;476(2):388-95.
73. Piccardi P, Bernardi F, Rossetti Z, Corsini G. Effect of estrogens on dopamine autoreceptors in male rats. *Eur J Pharmacol.* 15 juill 1983;91(1):1-9.
74. Negrotti A, Calzetti S, Sasso E. Calcium-entry blockers-induced parkinsonism: possible role of inherited susceptibility. *Neurotoxicology.* 1992;13(1):261-4.
75. Myrianthopoulos NC, Kurland AA, Kurland LT. Hereditary Predisposition in Drug-Induced Parkinsonism. *Arch Neurol.* 1 janv 1962;6(1):5-9.
76. Lohmann E, Periquet M, Bonifati V, Wood NW, De Michele G, Bonnet A-M, et al. How much phenotypic variation can be attributed to parkin genotype? *Ann Neurol.* 1 août 2003;54(2):176-85.
77. Poorkaj P, Nutt JG, James D, Gancher S, Bird TD, Steinbart E, et al. parkin mutation analysis in clinic patients with early-onset Parkinson's disease. *Am J Med Genet A.* 15 août 2004;129A(1):44-50.
78. Scherer J, Tatsch K, Schwarz J, Oertel WH, Konjarczyk M, Albus M. D2-dopamine receptor occupancy differs between patients with and without extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand.* oct 1994;90(4):266-8.
79. Mattos JP de, Rosso ALZ de, Correa RB, Novis SAP. Movement disorders in 28 HIV-infected patients. *Arq Neuropsiquiatr.* sept 2002;60(3-A):525-30.
80. Reyes MG, Faraldi F, Senseng CS, Flowers C, Fariello R. Nigral degeneration in acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Acta Neuropathol (Berl).* juin 1991;82(1):39-44.
81. Allam MF, Campbell MJ, Hofman A, Del Castillo AS, Fernández-Crehuet Navajas R. Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* juin 2004;19(6):614-21.
82. Seeman MV. Transient psychosis in women on clomiphene, bromocriptine, domperidone and related endocrine drugs. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol.* 19 août 2015;1-4.
83. Papastergiou J, Abdallah M, Tran A, Folkins C. Domperidone withdrawal in a breastfeeding woman. *Can Pharm J CPJ.* juill 2013;146(4):210-2.
84. Stacy M, Jankovic J. Differential diagnosis of Parkinson's disease and the parkinsonism plus syndromes. *Neurol Clin.* mai 1992;10(2):341-59.
85. Gálvez-Jiménez N, Lang AE. Perioperative problems in Parkinson's disease and their management: apomorphine with rectal domperidone. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* août 1996;23(3):198-203.

86. Alvarez MVG, Evidente VGH. Understanding drug-induced parkinsonism: separating pearls from oysters. *Neurology*. 19 févr 2008;70(8):e32-34.
87. Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, Andréjak M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry*. janv 2006;39(1):9-12.
88. Masmoudi K, Masson H, Gras V, Andréjak M. Extrapiramidal adverse drug reactions associated with trimetazidine: a series of 21 cases. *Fundam Clin Pharmacol*. avr 2012;26(2):198-203.
89. Llau ME, Nguyen L, Senard JM, Rascol O, Montastruc JL. [Drug-induced parkinsonian syndromes: a 10-year experience at a regional center of pharmaco-vigilance]. *Rev Neurol (Paris)*. nov 1994;150(11):757-62.
90. Jiménez-Jiménez FJ, Ortí-Pareja M, Ayuso-Peralta L, Gasalla T, Cabrera-Valdivia F, Vaquero A, et al. Drug-induced parkinsonism in a movement disorders unit: A four-year survey. *Parkinsonism Relat Disord*. juill 1996;2(3):145-9.
91. Masmoudi K, Gras-Champel V, Lemaire-Hurtel AS, Masson H, Munier A, Geslin JM, et al. [Extrapiramidal adverse effects of veralipride (Agreal), a drug used to treat hot flushes: a propos of 17 cases]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. juin 2005;26(6):453-7.
92. Masmoudi K, Gras-Champel V, Masson H, Andréjak M. Parkinsonism and/or cognitive impairment with valproic acid therapy: a report of ten cases. *Pharmacopsychiatry*. janv 2006;39(1):9-12.
93. Aronson JK, Dukes MNG, éditeurs. *Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions*. 15th ed. Amsterdam ; Boston: Elsevier; 2006. 6 p.
94. ScienceDirect.com | Science, health and medical journals, full text articles and books. [Internet]. [cité 4 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/>
95. PubMed - NCBI [Internet]. [cité 4 mai 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
96. Google Scholar [Internet]. [cité 4 mai 2016]. Disponible sur: <https://scholar.google.fr/>
97. Haute Autorité de Santé - HAS - Accueil [Internet]. [cité 2 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/>
98. Accueil - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 mai 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
99. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. [Imputation of the unexpected or toxic effects of drugs. Actualization of the method used in France]. *Thérapie*. avr 1985;40(2):111-8.
100. Bulletin des vigilances n° 65 - [bbc0f853a6f108fa2f008681ba4ffae6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bbc0f853a6f108fa2f008681ba4ffae6.pdf) [Internet]. [cité 19 mai 2016]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/bbc0f853a6f108fa2f008681ba4ffae6.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bbc0f853a6f108fa2f008681ba4ffae6.pdf)
101. Bégau B, Martin K, Haramburu F, Moore N. Rates of Spontaneous Reporting of Adverse Drug Reactions in France. *JAMA*. 2 oct 2002;288(13):1588-1588.
102. Andréjak M, Masmoudi K, Mizon JP. [Acute dyskinesia after the ingestion of antiemetics leading to emergency hospitalization]. *Thérapie*. févr 1990;45(1):33-5.
103. Bénard-Larivière A, Miremont-Salamé G, Pérault-Pochat M-C, Noize P, Haramburu F, the EMIR Study Group on behalf of the French network of pharmacovigilance centres. Incidence of hospital admissions due to adverse drug reactions in France: the EMIR study. *Fundam Clin Pharmacol*. févr 2015;29(1):106-11.

104. La Revue Prescrire. Peridys-Comprimés et suspension buvable Mars 1987 tome 7 n° 63. 1987.
105. Résumé des caractéristiques du produit - PRIMPERAN 10 mg, suppositoire sécable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 30 mai 2016]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65529325&typedoc=R#RcpEffetsIndesirables>
106. Répertoire des médicaments - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 11 mai 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/Services/Repertoire-des-medicaments>
107. Vial T. Pharmacovigilance française : missions, organisation et perspectives. *Thérapie*. avr 2016;71(2):135-42.

## Annexes

### Annexe 1 Fiche dense d'une déclaration de pharmacovigilance

Fiche N° : N° Local : Centre de :  
Dossier : Type : Effet indésirable  
Date de notification : 25/10/01 Date dernière information : 21/11/01

#### PATIENT

Age : 53 ans Sexe : F Taille : 160 cm Poids : 62 kg  
Antécédent(s) :  
Cause(s) de décès :

#### EFFET(S) INDESIRABLE(S)

Gravité : NG

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
08/10/01	10040528	Tremblant	Rétabli/résolu

#### MEDICAMENT(S)

##### MOTILIUM

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	3 DF	Jour (s)	06/10/01	09/10/01	4 j	3 j	arrêt - 2	3	C2	S2	B3	I2	Suspect

##### Indication(s)

Vomissements récidivants

##### CHLORAMINOPHENE, gélule

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délag surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	ORL	6 DF	Jour (s)	06/10/01	15/10/01	10 j	3 j	arrêt - 1	3	C1	S1	B1	I1	Concomi- tant

##### Indication(s)

Anomalie hématologique

#### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

#### COMMENTAIRES

##### Description du cas:

Patiente hospitalisée pour sa 3ème cure de chimiothérapie pour un lymphome du manteau. Concovin\* (adriamycine, dexaméthasone, chloraminophène).  
Elle débute la chloraminophène le 06/10/2001 ainsi que le Motilium\* prescrit pour vomissements.  
Le 08/10/2001, des tremblements surviennent. On arrête le Motilium\* le 09/10/2001 mais on continue le chloraminophène jusqu'au 15/10/2001.  
Les tremblements persistent jusqu'au 22/10/2001 puis disparaissent.

##### Commentaires du notificateur :

##### Antécédent du patient :

##### Résultats d'examens complémentaires non structurés :

Annexe 2 Synthèse des cas rapportés dans la littérature chez les adultes

Auteurs	Sexe	Poids	Age	ATCD	Posologie	Médicaments concomitants	indication	Délai d'apparition	Signes cliniques	Prise en charge	Délai de régression	Evolution
Madej, T. H. Domperidone--an acute dystonic reaction.	F	50 kg	21	NR	20 mg IV	fentanyl	V post opératoires (prévention)	1-2 min	Crise oculogyre Torticolis Hypertonie	thiopentone	rapide (quelques min)	+
Roy-Desruisseaux, J. et al. Domperidone-induced tardive dyskinesia and withdrawal psychosis in an elderly woman with dementia. Ann. Pharmacother. 45, e51	F	NR	75	HTA, IRC, RGO, vessie hyperactive	10 mg X 4/j	losartan/HCT, amlodipine, ésoméprazole, solifenacin	RGO	10 ans	Dyskinésie tardive  Psychose	Rispéridone 1,5 mg/j	2-3 semaines	+
Debontridder, O. Dystonic reactions after domperidone. Lancet 2, 1259 (1980).	F	NR	27	NR	10 mg IV	NR	NR	10 min	oculogyration, opisthotonos, myoclonus	ethylbenzotropine hydrobromide	5 min	+
Spirit, M. J., Chan, W., Thieberg, M. & Sachar, D. B. Neuroleptic malignant syndrome induced by domperidone. Dig. Dis. Sci. 37, 946-948 (1992)	F	NR	47	DID, gastroparésie, diarrhées chroniques, maladie vasculaire, neuropathie périph, hypoTA, AIT	30 mg X 3 + métoclopramide	métoclopramide, bethanechol, somatostatine, erythromycine, prochlorperazine, dipyridamole, fludrocortisone, diphénoxylylate, insuline, diphénoxylylate, aspirin, ranitidine	Gastroparésie	Semaines ?	Syndrome malin des neuroleptiques	Dantrolène	5-6 h après dantrolène	+
Charanya C, Raja AM, Janti S, Matheen A, Pandurangan R. A Rare Case of Domperidone Induced Oculogyric Crisis in Young Female. Int J Sci Stud 2014;2(5):126-128	F	NR	32	NR	10 mg X 2 /j	ciprofloxacine (500 mg X 2), pantoprazole (400 mg X 2)	Gastroentérite	3 h	Difficulté respiratoire, anxiété, rigidité de la nuque, crise oculogyre	Diphénylhydramine 25 mg IV	2h	+

### Annexe 3 Synthèse des cas rapportés dans la littérature en pédiatrie (1/2)

Auteurs	Sexe	Poids	Age	ATCD	Posologie	Médicaments concomittants	Indication	Délai d'apparition	Signes cliniques	Prise en charge	Délai de régression	Evolution	Autre
Nguyen, J. et al. Manifestations extrapyramidales aiguës après prise de dompéridone. Arch. Pédiatrie 7, 1131–1132 (2000)	M	NR	3,5 mois	NR	0,8 mg/kg X 4/j	NR	Régurgitations	< 24 h	Anomalies du comportement : irritabilité pleur inexplicquée	Arrêt	< 24 h	+	
									Moteur : tronc en hyperextension, membres supérieurs fléchis et flaqués au tronc, rigidité globale, crises oculogyres				
De, S. & Taylor, C. M. Domperidone toxicity in an infant on maintenance haemodialysis. Pediatr. Nephrol. Berl. Ger. 22, 161–162 (2007)	M	NR	< 1 an	Insuffisance rénale chronique (hémodialyse)	0,25 mg/kg X 3/j	alpha calcidol, acide folique, EPO, ranitidine, ondansétron, NaCl, Ca	V	Plusieurs semaines ?	Irritabilité	Arrêt	8 jours	+	
									Hyperthermie intermittante				
									Dystonie				
								Hyperprolactinémie					
Franckx, J. & Noel, P. Acute extrapyramidal dysfunction after domperidone administration. Report of a case. Helv. Paediatr. Acta 39, 285–288 (1984)	M	NR	3 mois	Prématurité	4,2 mg X 6/j	NR	V	2 ème dose	Rigidity	phénobarbital 40 mg IM, 2 mg diazépam IV	durée 5 min	+	
								< 24 h	Opisthotonos				
									Convergent strabism				
Biasini, A. & Alberti, A. Extrapyramidal dysfunction after domperidone. Helv. Paediatr. Acta 40, 93–94 (1985)	?	5 kg	4 mois	NR	0,3 mg/kg X 3 / j mais 10 mg soit 2 mg/kg	NR	V	2 h	Rigidité du coup et du dos	Arrêt	durée 1-2h	+	SURDOSAGE
									Opisthotonos				
Kofoed, P.-E. & Kamper, J. Extrapyramidal reactions caused by antiemetics during cancer chemotherapy. J. Pediatr. 105, 852–853 (1984)	F	NR	15 ans	LAM	60 mg X 1 puis 60 mg X 4 / j	Daunorubicine, cytarabine, amsakrin	V	5 ème dose	Crise oculogyre	Biperiden IV	2 min après injection IV biperiden	+	ATCD crise oculogyre sous métoclopramide (0,8 mg/kg/j), RAS lors d'une première administration de dompéridone

### Annexe 3 Synthèse des cas rapportés dans la littérature en pédiatrie (2/2)

Auteurs	Sexe	Poids	Age	ATCD	Posologie	Médicaments concomittants	Indication	Délai d'apparition	Signes cliniques	Prise en charge	Délai de régression	Evolution	Autre
Parma, B., Di Cesare Merlone, A., Abbagnato, L. & Longhi, R. Domperidone-induced extrapyramidal effects mimicking meningoenphalitis in an 8 month-old child. Dig. Liver Dis. 46, e126–e127 (2014)	M	8,7 kg	8 mois	NR	30 mg X 4/j suppo	NR	V	1ère dose	Crise occulogyre	Arrêt	36 h	+	SURDOSAGE
Steinherz, R., Levy, Y., Ban-Amiti, D., Shafir, Y. & Nitzan, M. Extrapyramidal reactions to domperidone. J. Pediatr. 108, 630–631 (1986)	M	6,9 kg	6 mois	NR	2,7 mg/6h soit 1,17 mg/kg/j	NR	V	3ème dose	Crise occulogyre	?	?	?	
Extrapyramidal reactions due to domperidone. Lancet 2, 802 (1980)	?	6 kg	4 mois		0,33 mg/kg/6-8H	NR	V	2 h après la seconde dose	1 ère crise	Arrêt	?	+ à 6 mois	
									Irritabilité				
									Raideur de la nuque				
									Crise occulogyre				
									2 ème crise				
									idem				
+ dyskinésie des bras													
3 ème crise													
// seconde crise													
		10 min											
		15 min											
Casteels-Van Daele, M., Dobosz-Cyklis, R., Van de Casseye, W., Verbeeck, P. & Wijndaele, L. Refusal of further cancer chemotherapy due to antiemetic drug. Lancet Lond. Engl. 1, 57 (1984)	F	41	12	Sarcome d'Edwing	5 mg IV à 5 h d'intervalle	Cyclophosphamide, vincristine	V	< 24 h	dystonie (dorsale et abdominale)	Arrêt	< 24 h	+	pas de réadministration dompéridone avec même chimio pas de récidence, pas de surdosage

**Annexe 4 Consommation de la dompéridone (princeps et génériques) entre 2002 et 2013** <sup>54</sup>

Années	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Nombre de boîte remboursé	10612319	11421774	12522622	12905760	13728401	13694711	12797300	12431377	12546587	11583418	10577416	9271428
Montants remboursés (euros)	21994882	23419408	23984981	24010245	23039099	20888187	17730268	17165687	17539801	15548882	14238873	12487403

**Annexe 5 Classification des médicaments induisant des TE (1/2)** <sup>57-63,88-92</sup>

Classe pharmacologique	DCI	Nombres de cas/ fréquence	Age cible	Signe clinique	Délai d'apparition	Délai de régression	Mécanisme proposé	Dose dépendant ?
Neuroleptiques	tous	fréquent	tous	EPS	6 mois	mois voire années	occupation récepteurs D2 au niveau striatal	oui
				Parkinsonisme				
Neuroleptiques cachés	Tétrabénazine	fort			mois voire années	mois	Déplétion des vésicules de stockage dopaminergique	non
	Métoclopramide	moyen/ common 33	jeune < 30 ans	Parkinsonisme				
	Véralipride	rares	> 60 ans	Parkinsonisme, tremblements, dyskinésie tardive				
Inhibiteurs calciques	Flunarizine	fréquent/ fort	femmes, hautes doses	Parkinsonisme		mois voire années	action sédatrice du labyrinthe vestibulaire ou diminution de l'activité de la dopamine-b-hydroxylase	oui
	Cinnarizine			tremblements ?	mois			
	Nifedipine	occasionnellement/rare			< 2 mois	semaines, mois		
	Vérapamil							
	Diltiazem							
ISRS	Fluoxétine	moyen		induction ou aggravation Sd Parkinsonien	< 1 mois	jours à semaines		oui ?
	Paroxétine	faible						
	Fluvoxamine							
	Sertraline	faible						
Antiépileptiques	Acide valproïque	moyen	âgée/enfant ou jeune adulte	Parkinsonisme	mois voire années	semaines, mois	augmentation de l'inhibition de l'activité GABA ? Toxicité de l'acide valproïque sur la chaîne respiratoire mitochondriale ou du système GABA	non
	Phénytoïne	moyen faible						
	Lévétiracétam	moyen						

Annexe 5 Classification des médicaments induisant des TE (2/2) <sup>57-63,88-92</sup>

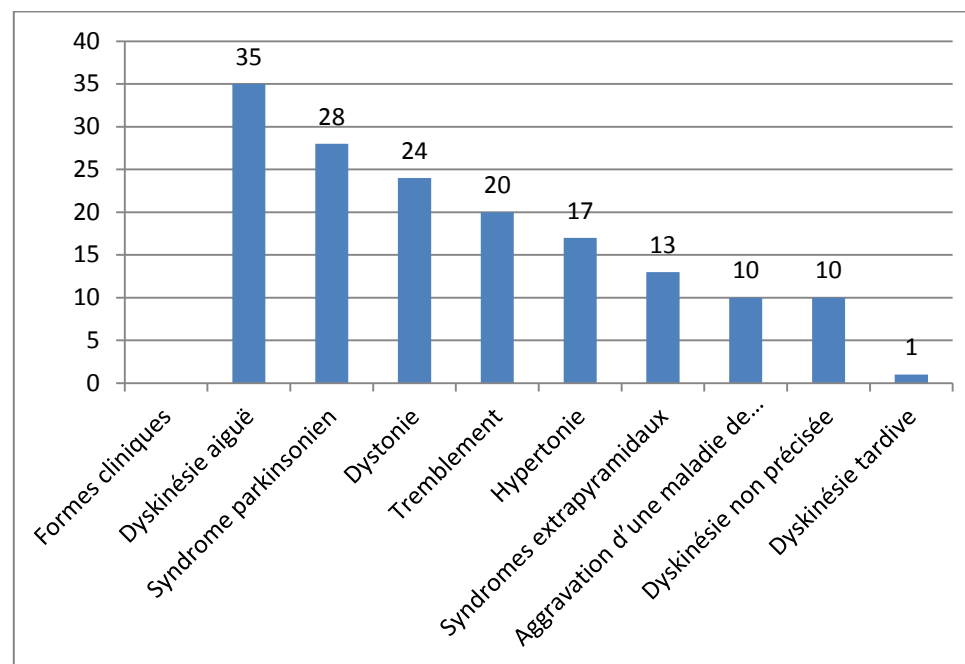
Classe pharmacologique	DCI	Nombres de cas/ fréquence	Age cible	Signe clinique	Délai d'apparition	Délai de régression	Mécanisme proposé	Dose dépendant ?
Antiinfectieux	Lovastatin	faible						
	Amphotéricine B	faible						
	Aciclovir	faible						
	Vidarabine	faible						
	Cotrimoxazole	faible						
Immunosuppresseurs	Ciclosporine	faible						
	Tacrolimus	faible						
Autres	Cytarabine	faible						
	Tamixifene	faible						
	Thalidomide	faible						
	L-thyroxine	faible						
	Trimétazidine	fréquent	> 70 ans		mois voire années		Blocage dopaminergique	
	Donépézil	rare					Inhibition de l'acétylcholine estérase	
	Rivastigmine							
	Amiodarone	faible					Blocage canaux Ca, Na, K a et b adrénergique et dopaminergique	
	Procaine	faible						
	Alpha méthyl dopa	fort		Parkinsonisme				
	Réserpine	haut					Déplétion des vésicules de stockage dopaminergique	
Captopril	faible							
Lithium	moyen				années		oui	

## SYNOPSIS D'UNE ETUDE BASEE SUR UNE REQUETE DANS LA BNPV

Date : 29 / 05 2015

TITRE	Dompéridone et troubles extrapyramidaux
CRPV CONCERNE	Amiens
BUT DU TRAVAIL	Thèse, publication
RESPONSABLE DE L'ETUDE	K. Masmoudi, M. Andréjak, V. Gras
PERSONNE IMPLIQUEE	F. Radoubé (interne en pharmacie)
DATE DE LA REQUETE	Mai 2015
TYPE(S) D'EFFET INDESIRABLE	Troubles extrapyramidaux à rechercher par une interrogation large sur le SOC « Affections du système nerveux »
MEDICAMENTS, CLASSE(S) THERAPEUTIQUE(S) CIBLES(S)	DCI : dompéridone (princeps + génériques) Princeps : Motilium, Peridys, Oroperidys Génériques : 14 labos
JUSTIFICATION / CONTEXTE	Troubles extrapyramidaux mentionnés comme « rares » dans le RCP et peu rapportés dans la littérature alors qu'il s'agit d'un médicament largement utilisé à forte dose sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois en particulier chez des patients présentant une maladie de Parkinson.
DESIGN / METHODOLOGIE / SCHEMA DE L'ETUDE	Etude rétrospective descriptive des cas saisis dans la BNPV
OBJECTIF PRINCIPAL	Décrire les cas de troubles extrapyramidaux survenus chez les sujets exposés à la dompéridone.
OBJECTIFS SECONDAIRES	Identifier des facteurs de risque associés à ce type d'effet indésirable.
CHAMPS INVESTIGUES	Age, sexe, délai survenue, posologie, symptomatologie exacte, réversibilité/évolution, pathologies associées, imputabilité, médicaments concomitants...
PERIODE INVESTIGUEE	Tous les cas saisis dans la BNPV
CRITERES D'INCLUSION DES CAS	Dompéridone Troubles extrapyramidaux
CRITERES DE NON-INCLUSION DES CAS	Absence de trouble extrapyramidal Non-inclusion des cas où un ou plusieurs neuroleptiques sont associés à la dompéridone.
RETOMBEES ATTENDUES	Identifier facteur de risque de survenue Mesures préventives chez population cible

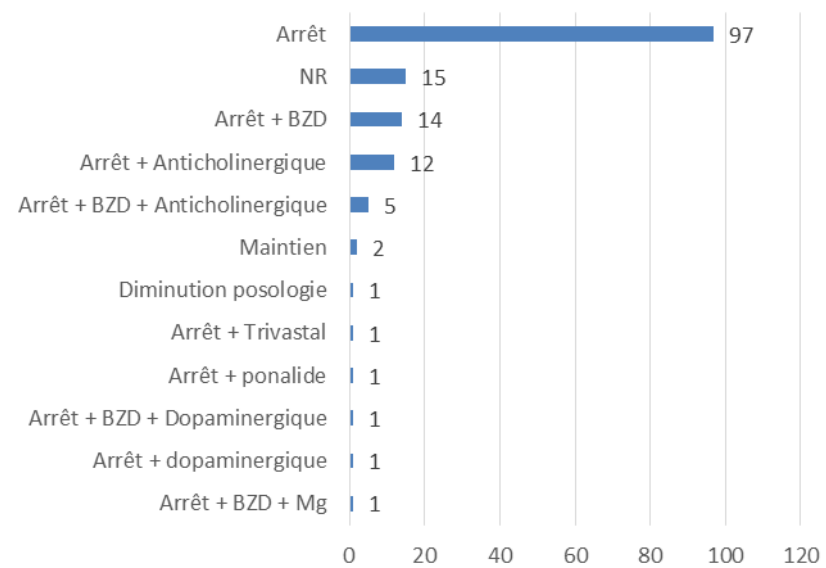
## Annexe 7 Formes cliniques retrouvées



Forme clinique (nombre de cas déclarés)

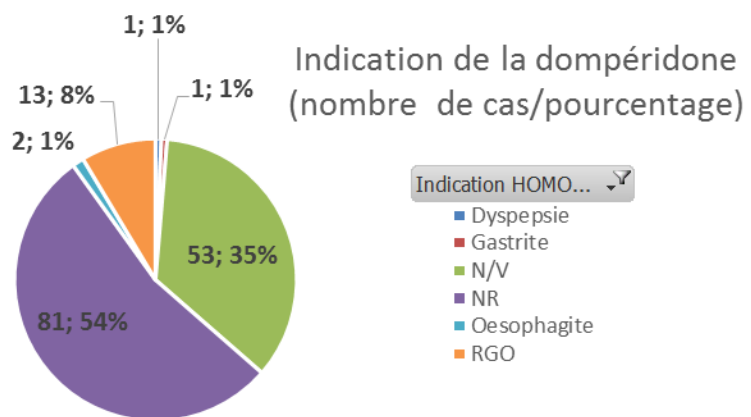
## Annexe 8 Prise en charge des TE

Prise en charge (nombre de cas)



NR : Non Renseigné, BZD : Benzodiazépine, Mg : Magnésium

## Annexe 9 Indications de la dompéridone



NR : Non Renseigné, N/V : Nausées et vomissements, RGO : Reflux gastroœsophagien

## Annexe 10 Nombre de déclaration où le médicament est imputé

DCI	Nombre de déclaration où le médicament est imputé	DCI	Nombre de déclaration où le médicament est imputé	DCI	Nombre de déclaration où le médicament est imputé	DCI	Nombre de déclaration où le médicament est imputé
Métoclopramide	20	Béthaméthasone	1	métronidazole	1	Venlafaxine	1
L-Dopa	3	Bisthmuth	1	Miansérine	1	Véralipride	1
Lopéramide	3	Bromazépam	1	Montélukast	1	Vigabatrin	1
Nifuroxazide	3	Bromocriptine	1	Niaprazine	1	Zolpidem	1
Phloroglucinol	3	Carboplatine	1	Nordazépam	1	Zopiclone	1
Clonazépam	2	Clomipramine	1	Paracétamol	1		
Hydroxyzine	2	Clozapine	1	Paroxétine	1		
Mirtazapine	2	Cotrimoxazole	1	Piribédil	1		
Morphine	2	Dihydroergotamine	1	Pyrazinamide	1		
Olanzapine	2	Diosmectite	1	Ranitidine	1		
prednisolone	2	Disulfiram	1	Rifampicine	1		
Rituximab	2	Escitalopram	1	Rispéridone	1		
Sulpiride	2	Esoméprazole	1	Rivastigmine	1		
Tramadol	2	Fluoxétine	1	Tétracycline	1		
Aciclovir	1	Ginko biloba	1	Tétrazépam	1		
Acide valproïque	1	Halopéridol	1	Triamterène	1		
Alginate	1	Hydrochlorothiazide	1	Triaprïde	1		
Alimémazine	1	Indoramine	1	Trihétéxyphényndyle	1		
Alprazolam	1	Isoniazide	1	Trimitamine	1		
Amiodarone	1	Isosorbide	1	Troxérutine	1		
Anastrozole	1	Lévomépromazine	1	Uridine	1		
Aracytine	1	Mémantine	1	Valaciclovir	1		

**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**

**DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES**

**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**

Nom : Radoubé

Prénom : Fanny

Titre du mémoire / thèse : *Dompéridone et troubles extrapyramidaux : Étude observationnelle des cas notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance et identification des facteurs de risque associés*

Mots-clés : pharmacovigilance - dompéridone-troubles extrapyramidaux - étude observationnelle - facteurs de risque associés - base nationale de pharmacovigilance

---

**Résumé :**

La dompéridone, antagoniste dopaminergique, ne passe pas la barrière hématoencéphalique peut causer de rares cas de troubles extrapyramidaux (>1/1000, <1/100). A partir des données de la Base Nationale Pharmacovigilance, nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive des cas de troubles extrapyramidaux (TE) survenus chez les patients traités par dompéridone et tenter d'identifier les facteurs de risque associés à la survenue de ces TE.

De 1985 à mai 2015, tous les cas notifiés de TE où la dompéridone est « suspect » ont été extraits de la BNPV. Après analyse de chaque cas, les données suivantes relevées : année de déclaration, sexe, âge, délai de survenue, délai de régression, posologie et indication de la dompéridone, traitements concomitants, type de symptômes et gravité.

Ces TE sont plus fréquemment observés chez la femme et aux âges extrêmes de la vie (perméabilité plus élevée de la BHE ?). Ces effets surviennent préférentiellement à posologie usuelle, rapidement après le début du traitement y compris dès la première prise. La symptomatologie la plus fréquente est représentée par des manifestations de survenue aiguë (dyskinésie et dystonie) suivi du syndrome parkinsonien plus tardif. Bien que les effets indésirables soient majoritairement graves, les symptômes régressent rapidement à l'arrêt du traitement avec une évolution favorable sans séquelle. La principale limite de cette étude est le manque de certaines données lié à son aspect rétrospectif.

Les troubles extrapyramidaux induits par la dompéridone restent rares mais peuvent être graves. Les récentes recommandations limitant la posologie et la durée de traitement devraient contribuer à diminuer l'incidence de ce type d'effet indésirable.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Dr LIABEUFSophie, Pharmacien MCHU-PH, CHU Amiens

**Assesseur(s) :**

Dr GAUTIER Sophie, Pharmacien, MCU-PH, CHRU Lille

Dr GRAS Valérie, Pharmacien PH, CHU Amiens

Dr MASMOUDI Kamel, Médecin PH, CHU Amiens

Dr MORAGNY Julien, Pharmacien Praticien Attaché, CHU Amiens

Pr VARIN Rémi, Pharmacien, PU-PH, CHU Rouen