



HAL
open science

Toxicité de la dompéridone dans un contexte de réévaluation du rapport bénéfice/risque de la molécule

Hélène Sebilo

► **To cite this version:**

Hélène Sebilo. Toxicité de la dompéridone dans un contexte de réévaluation du rapport bénéfice/risque de la molécule. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01654834

HAL Id: dumas-01654834

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01654834>

Submitted on 4 Dec 2017

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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 4 DECEMBRE 2017

PAR

M^{lle} Hélène SEBILO

Née le 12/08/1990 à Aix en Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**TOXICITE DE LA DOMPERIDONE DANS UN
CONTEXTE DE REEVALUATION DU RAPPORT
BENEFICE/RISQUE DE LA MOLECULE**

JURY :

Président : Pr Bruno LACARELLE

Membres : Dr Véronique ANDRIEU
Dr Annie FRIOLET

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 4 DECEMBRE 2017

PAR

M^{lle} Hélène SEBILO

Née le 12/08/1990 à Aix en Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**TOXICITE DE LA DOMPERIDONE DANS UN
CONTEXTE DE REEVALUATION DU RAPPORT
BENEFICE/RISQUE DE LA MOLECULE**

JURY :

Président : Pr Bruno LACARELLE

Membres : Dr Véronique ANDRIEU
Dr Annie FRIOLET

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Sandrine NOURIAN
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE

M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN
Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE
----------------------------	-------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE
ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE

Mme Anne FAVEL
Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY
Mme Catherine DEFOORT
M. Alain NICOLAY
Mme Estelle WOLFF
Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC
M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA
Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT
Mme Caroline DUCROS
M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE
HYDROLOGIE

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ
M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

M. Riad ELIAS
Mme Valérie MAHIOU-LEDDER
Mme Sok Siya BUN
Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET
NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE

M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE
ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE

Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE
-----------------	----------------------

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL
-----------------	---

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1^{er} décembre 2015

Remerciements

A mes membres du jury,

A mon président du jury, Monsieur le Professeur Bruno LACARELLE. Merci d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Merci pour votre temps. Merci de partager votre savoir avec vos étudiants.

A ma directrice de thèse, Madame le Docteur Véronique ANDRIEU. Merci d'avoir accepté de m'accompagner pendant l'écriture de cette thèse. Merci pour votre enseignement dispensé dans la filière industrie.

A Madame le Docteur Annie FRIOLET. Merci de m'avoir accueillie au sein de votre équipe. Merci d'avoir partagé votre expérience et les valeurs du métier de pharmacien. Je vous remercie sincèrement pour votre disponibilité, votre attention et votre bienveillance.

A ma famille,

A ma maman, merci d'avoir corrigé mes fautes d'orthographe et désolée de t'avoir faite patienter aussi longtemps.

A mon papa, désolée de ne pas avoir pu apprendre la bible des champignons pendant mes études, et de pas avoir fait IUT informatique.

Merci à mon frère et à ma sœur, j'espère qu'ils se reconnaîtront.

A mes ami(e)s, Lizzie, Laure, Aurélie, Antoine, Lucien, Clémence, Eléna, Laura, Rim et les autres, merci pour tous ces moments.

SOMMAIRE

I. Contexte historique	3
II. Présentation de la dompéridone	5
A. Classification	5
B. Indication et mécanisme d'action	6
C. Pharmacocinétique	7
III. Evaluation des risques liés à l'utilisation de la dompéridone	9
A. Risque cardiaque	9
1. Actions des autorités	9
2. Actions entreprises pour minimiser ce risque	13
3. Données des études pré-cliniques	16
4. Données des études cliniques	21
5. Cas de pharmacovigilance rapportés	29
B. Troubles extrapyramidaux	44
1. Cas rapportés dans la littérature	44
2. Données issues d'EudraVigilance	54
C. Autres risques liés à la dompéridone	56
1. Risque d'interaction médicamenteuse	56
2. Prescriptions hors AMM	57
IV. Bénéfices de la dompéridone	59
A. Revue des données d'efficacité des médicaments contenant de la dompéridone faite par la HAS	59
B. Service médical rendu	62
1. Impact sur la santé publique	62
2. Alternatives thérapeutiques	63
V. Conclusion	66
VI. ANNEXE	67
A. La méthode d'imputabilité française	67
B. RCP Motilium® (dompéridone, JANSSEN CILAG) datant du 23/01/2017	70

ABBREVIATIONS

AFMPS : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (en Belgique)

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des Produits de Santé

AV : Arythmie Ventriculaire

CE : Communauté européenne

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CMDh : Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures

ECG: Electrocardiogramme

EI : Effet indésirable

EMA : European Medicines Agency

EURD : European Union Reference Date

FDA : Food and Drug Administration

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de confiance

IC50 : Concentration inhibitrice médiane

MSC : Mort Subite Cardiaque

PhVWP : Pharmacovigilance Working Party

PRAC : Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

PSUR : Periodic Update Safety Report

QTc : Intervalle QT corrigé

RGO : Reflux Gastro Oesophagien

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SMR : Service Médical Rendu

SMN : Syndrome Malin des Neuroleptiques

SOC : Système Organe Classe

UE : Union Européenne

I. Contexte historique

La dompéridone, bien qu'étant une molécule ancienne (EURD : 01 janvier 1978), soulève encore aujourd'hui de nombreux problèmes de sécurité d'emploi.

Dès 1985 la molécule fait parler d'elle, avec le retrait cette année-là de la forme injectable suite à une augmentation observée de l'intervalle QT.

S'ensuivent alors de nombreuses alertes et mises en garde, mais des problèmes cardiaques chez des patients sous dompéridone ont continué à être rapportés.

Un autre problème apparaît avec la survenue de syndromes extrapyramidaux, bien que la dompéridone ne traverse que faiblement la barrière hémato-encéphalique.

C'est dans les années 2000 que la molécule revient sur le devant de la scène suite aux problèmes cardiaques engendrés par la molécule.

En août 2004, le RCP a été mis à jour afin de refléter le risque d'allongement de l'intervalle QT corrigé avec la dompéridone. En 2008, des informations complémentaires sur le risque d'allongement de l'intervalle QTc et le risque cardiaque ont été incluses dans le RCP du produit.

En 2010, deux nouvelles études épidémiologiques (Van Noord et coll., 2010 ; Johannes et coll., 2010) ont été publiées dans la littérature scientifique concernant le risque d'arythmie ventriculaire ou de mort subite et une possible association avec la dompéridone. Une faible association avec des morts subites a été mise en évidence. Il a été conclu que la dompéridone peut, notamment à des doses élevées (>30 mg/jour) ou chez les patients de plus de 60 ans, être associée à un risque plus élevé d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite.

En 2011, le laboratoire Janssen a informé les professionnels de santé de nouvelles données concernant les risques cardiaques des médicaments contenant de la dompéridone.

Il les a avertis des risques cardiaques associés à la dompéridone et leur a recommandé d'être particulièrement prudents lors du traitement de patients ayant un allongement existant des intervalles de conduction cardiaque, notamment de l'intervalle QTc, de patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive.

En mars 2013, l'*European Medicines Agency* (EMA) a lancé une réévaluation des produits contenant de la dompéridone, en rapport avec ces événements indésirables cardiaques, suite à la demande de l'agence des médicaments belge, conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

Ce travail propose de présenter les principaux risques identifiés pour la dompéridone :

- Risque cardiaque
- Risque de troubles extrapyramidaux
- Risque d'interactions médicamenteuses
- Utilisations hors Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)

Enfin, afin de présenter la balance bénéfique/risque de la dompéridone, les données sur le bénéfice de la molécule seront également discutées.

Afin de réaliser cette revue, les actions menées par les autorités de santé, ainsi que les données disponibles dans la littérature seront analysées.

II. Présentation de la dompéridone

A. Classification

Le code ATC de la dompéridone est A03FA03. Ce code correspond à :

A – Visée digestive et métabolique

A03 - Médicaments pour les troubles gastro-intestinaux fonctionnels

A03F - Stimulants de la motricité intestinale

A03FA - Stimulants de la motricité intestinale

A03FA03 – Dompéridone

Les autres molécules appartenant à la même classe pharmacologique sont :

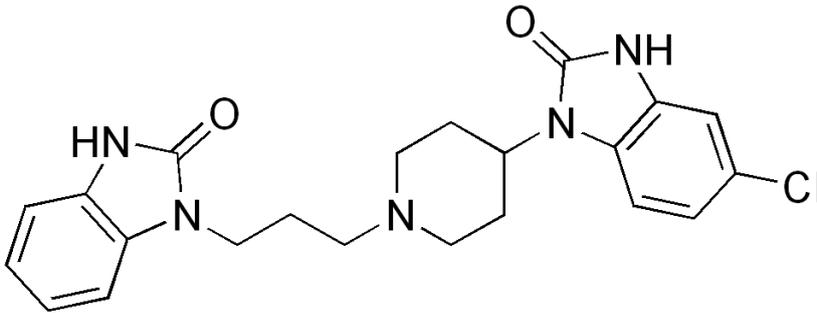
- Métoclopramide
- Cisapride
- Bromopride
- Alizapride
- Clebopride
- Itopride
- Cinitapride

En France, seuls le métoclopramide et l'alizapride sont disponibles.

B. Indication et mécanisme d'action

Selon le RCP du Motilium® (Annexe B), « la dompéridone est indiquée pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements. »

Figure 1 : Représentation chimique de la dompéridone



Selon le RCP de Motilium® (Annexe B), « la dompéridone est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques qui ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique.

Chez les utilisateurs de dompéridone, en particulier chez les adultes, les effets secondaires extrapyramidaux sont très rares, mais la dompéridone entraîne la libération de prolactine par l'hypophyse. Son effet antiémétique semble dû à une combinaison d'effets périphériques (motilité gastrique) et à un antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone de stimulation des chimiorécepteurs, située hors de la barrière hémato-encéphalique, dans l'area postrema. Les études chez l'animal, ainsi que les faibles concentrations trouvées dans le cerveau, indiquent un effet périphérique prédominant de la dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques.

Les études chez l'homme ont montré que la dompéridone per os augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, améliore la motilité antroduodénale et accélère la vidange gastrique. Il n'y a pas d'effet sur la sécrétion gastrique. »

C. Pharmacocinétique

Selon le RCP de Motilium® (Annexe B) :

« Absorption »

Chez les sujets à jeun, la dompéridone est rapidement absorbée après administration orale, avec un pic plasmatique atteint en 30 à 60 minutes. La faible biodisponibilité absolue de la dompéridone administrée par voie orale (environ 15 %) est due à un métabolisme de premier passage important dans la paroi intestinale et le foie.

Même si la biodisponibilité de la dompéridone est améliorée chez les sujets sains lorsqu'elle est prise après un repas, les patients souffrant de troubles gastro-intestinaux doivent prendre la dompéridone dans les 15 à 30 minutes qui précèdent le repas. Une acidité gastrique réduite limite l'absorption de la dompéridone. La biodisponibilité orale est réduite en cas d'administration préalable rapprochée de cimétidine et de bicarbonate de sodium.

La survenue du pic d'absorption est légèrement retardée et l'aire sous la courbe augmente quelque peu lorsque le produit sous forme orale est pris après un repas.

Distribution

La dompéridone per os ne semble pas s'accumuler ou activer son propre métabolisme; le pic plasmatique à 90 minutes de 21 ng/ml après deux semaines d'administration per os de 30 mg par jour était environ le même que celui de 18 ng/ml après la première dose. La dompéridone se lie entre 91 et 93 % aux protéines plasmatiques. Des études de distribution chez l'animal avec des médicaments radiomarqués ont montré une large distribution dans les tissus, mais une faible concentration dans le cerveau. De faibles quantités de produit actif traversent le placenta chez la rate.

Métabolisme

La dompéridone subit un métabolisme hépatique rapide et important par hydroxylation et N-désalkylation. Les études de métabolisme in vitro utilisant des inhibiteurs diagnostiques ont révélé que CYP3A4 est une forme majeure du cytochrome P-450 jouant un rôle dans la N-

désalkylation de la dompéridone, alors que CYP3A4, CYP1A2 et CYP2E1 interviennent dans l'hydroxylation aromatique de la dompéridone.

Excrétion

Les excrétions urinaires et fécales représentent respectivement 31 à 66 % de la dose orale. La proportion de produit inchangé excrété est faible (10 % des excrétions fécales et environ 1 % des excrétions urinaires). La demi-vie plasmatique après une dose orale unique est de 7 à 9 heures chez les sujets sains, mais est prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. »

III. Evaluation des risques liés à l'utilisation de la dompéridone

A. Risque cardiaque

1. Actions des autorités

a) Contexte

La forme injectable avait déjà été retirée du marché en 1985 suite à la survenue de torsades de pointes imputées à la prolongation de l'espace QT. La dompéridone a été prescrite dans un premier temps pour remplacer le cisapride, qui avait été retiré pour des problèmes de torsades de pointes. Pourtant, des études publiées dans le début des années 2000 mettent en évidence ces caractéristiques, de nombreux cas de mort subite sont rapportés, mais ce n'est qu'à la suite d'une demande de l'AFMPS, l'équivalent belge de l'ANSM, et conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE, que le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC), le Comité chargé de l'évaluation des problèmes de sécurité pour les médicaments humains, a commencé à examiner en Mars 2013 toutes les données disponibles sur la balance bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone afin d'émettre un avis sur les autorisations de commercialisation de médicaments contenant de la dompéridone dans l'ensemble de l'Union européenne (UE).

L'examen a été déclenché suite à des préoccupations liées à des effets indésirables cardiaques. L'allongement de l'intervalle QT et des arythmies, ont déjà été évalués par le *Pharmacovigilance Working Party* (PhVWP) qui a recommandé dès 2011 la mise à jour des RCPs des médicaments contenant de la dompéridone pour mettre en avant le risque de ces effets cardiaques et le fait que la dompéridone doit être utilisée avec précaution chez les patients à risque cardiovasculaire.

Depuis, de nouveaux rapports concernant des effets indésirables cardiaques ont été reçus par la Belgique, et l'AFMPS a mis en avant le fait que les médicaments contenant de la dompéridone ne devraient plus être prescrits chez les patients ayant une prolongation de l'espace QT ou d'autres problèmes cardiaques sous-jacents.

En conséquence, l'EMA a lancé en 2013 une révision de toutes les données disponibles sur la balance bénéfice/risque des médicaments contenant de la dompéridone en vue d'émettre un avis sur leur état de commercialisation.

L'examen est mené par le PRAC, qui fera un ensemble de recommandations. Étant donné que les médicaments contenant de la dompéridone sont tous autorisés à l'échelle nationale, la recommandation PRAC sera transmise au *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh), qui adoptera une position finale. Le CMDh est un organisme de réglementation qui représente les autorités nationales de réglementation des médicaments des États membres de l'Union Européenne (UE).

b) Déroulement de l'évaluation

Le PRAC a adressé le 07 Mars 2013 une liste de questions aux titulaires d'AMM de produits contenant de la dompéridone afin de récolter des données complémentaires. (Numéro de procédure EMEA / H / A-31/1365).

Les questions concernaient des informations spécifiques sur l'utilisation hors AMM de la dompéridone, en particulier dans le contexte d'une lactation insuffisante, d'une gastroparésie diabétique et d'un reflux gastro-oesophagien. Les titulaires ont dû examiner si l'utilisation hors AMM de la dompéridone est incluse dans les directives relatives à ces indications et quelles sont la dose et la durée du traitement recommandées, le cas échéant. Les titulaires ont également été invités à fournir toutes les informations de sécurité cardiaque disponibles pour leurs médicaments contenant de la dompéridone ainsi qu'à discuter la balance bénéfice/risque de la dompéridone dans toute la population et dans chaque indication approuvée ou non dans l'UE (incluant lactation insuffisante, gastroparésie diabétique et reflux gastro-oesophagien), et si cela est modifié par le risque cardiaque dans des indications ou des populations.

Les résultats de cette évaluation menée par le PRAC ont été publiés le 07 Mars 2014. Le Comité a conclu que la dompéridone était clairement associée à un risque accru d'effets indésirables cardiaques potentiellement fatals, notamment chez :

- Les patients âgés de plus de 60 ans ;
- Les patients prenant des doses quotidiennes de plus de 30 mg ;
- Les patients prenant d'autres médicaments ayant des effets cardiaques similaires ou réduisant le métabolisme de la dompéridone.

Le PRAC a ainsi recommandé de :

1. Réduire la dose recommandée et la durée du traitement de domperidone afin de minimiser les risques : la dose recommandée a été réduite à 10 mg par voie orale jusqu'à trois fois par jour chez les adultes et les adolescents pesant 35 kg ou plus. Les doses sont à ajuster en conséquence en fonction du poids de l'enfant en question. En outre, de nouvelles contre-indications pour les patients présentant un risque élevé ont notamment été ajoutées : les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée

ou grave ou chez ceux ayant des anomalies de l'activité électrique du cœur ou du rythme cardiaque ou présentant un risque accru de tels effets. La dose devra également être ajustée en cas d'utilisation concomitante de médicaments prolongeant le QT ou d'inhibiteurs puissants du CYP3A4.

La durée du traitement de dompéridone ne doit pas excéder une semaine.

2. Restreindre l'utilisation de dompéridone uniquement pour soulager les symptômes de nausées et de vomissements chez les adultes et chez les enfants (uniquement lorsqu'une indication pédiatrique est approuvée). La dompéridone ne devrait plus être autorisée à traiter d'autres affections telles que des ballonnements ou des brûlures d'estomac.
3. Mettre en place des mesures de minimisation du risque de routine pour minimiser les risques cardiovasculaires potentiels associés à l'utilisation de dompéridone. Ces modifications incluent des modifications aux sections 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, 5.1, 5.2 et 5.3 du RCP.
4. L'ajout de contre-indications pour :
 - Les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère ;
 - Les patients atteints d'un prolongement existant connu des intervalles de conduction cardiaque, en particulier QTc, des patients présentant des troubles électrolytiques significatifs ou des maladies cardiaques sous-jacentes ;
 - Les patients traités par un médicament prolongeant l'intervalle QT ;
 - Les patients traités par un médicament inhibiteur puissant du CYP3A4.

Ces conclusions ont été transmises au CMDh et ont été acceptées.

Des mesures de minimisation ont été mises en place à la suite de cette évaluation. Elles sont présentées ci-dessous.

2. Actions entreprises pour minimiser ce risque

a) *Lettres aux professionnels de santé*

Fin 2011 en France, une lettre aux professionnels de santé a été diffusée. Elle mentionnait que:

- Les résultats des études épidémiologiques ont montré que la dompéridone pouvait être associée à une augmentation du risque d'arythmies ventriculaires et de mort subite.
- Ce risque peut être plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou traités avec une dose journalière de plus de 30 mg.
- La plus petite dose efficace de dompéridone doit être utilisée.

Début 2014, une autre lettre a été diffusée suite à la réévaluation du PRAC. L'ANSM recommandait de :

- Reconsidérer l'utilité de toute nouvelle prescription
- Respecter strictement les indications et prendre en compte le risque cardiaque (dont l'allongement de l'espace QT) en particulier chez les patients qui présentent des facteurs de risque,
- Limiter la prescription à la durée de traitement la plus courte (usuellement 7 jours maximum) et à la dose la plus faible possible, sans dépasser 30 mg/jour chez l'adulte. Le risque peut être plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans ou chez ceux traités par des doses quotidiennes supérieures à 30 mg.

b) Modification du RCP

Les laboratoires titulaires d'une AMM contenant de la dompéridone ont modifié le 15 mars 2013 les RCPs de ces médicaments en réponse aux conclusions du PRAC (EMA/CHMP/PhVWP/190484/2007) en février 2007 sur les risques d'allongement de l'espace QT et suite aux recommandations du CMDh (CMDH/PhVWP/037/2011) en novembre 2011. Ces modifications comprenaient :

- Une mise en garde sur les résultats des études épidémiologiques qui ont montré que la dompéridone peut être associée à une augmentation du risque d'arythmie ventriculaire et de mort subite. Risque qui semble plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans et pour des posologies supérieures à 30mg par jour ;
- Des données supplémentaires concernant la mise en garde de l'allongement de l'espace QT en cas d'administration simultanée d'un inhibiteur du cytochrome P3A4 tel que le kétoconazole et l'érythromycine ;
- Allongement de l'espace QT, arythmie ventriculaire et mort subite ont été ajoutés à la section 4.8 du RCP « effets indésirables ».

Suite à de nouvelles déclarations d'EI cardiaques reçues après l'évaluation de 2011, et à la demande de l'agence belge des médicaments, le PRAC a initié en mars 2013 une réévaluation des médicaments contenant de la dompéridone conformément à l'article 31 de la directive 2001/83/CE.

Les résultats de cette évaluation ont mené à l'ajout dans les RCPs des médicaments contenant de la dompéridone de :

- Association non recommandée avec tous les médicaments ayant un risque d'allonger l'intervalle QT ;
- Association non recommandée avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4, médicaments ou jus de fruits ;
- Contre-indication chez les patients atteints de syndrome de QT long ;
- Mise en garde de l'utilisation de la dompéridone chez les patients ayant un risque de maladies cardiovasculaires, ou un risque d'hypokaliémie ;
- Retrait des formulations contenant plus de 10mg de dompéridone ;

- La restriction de l'indication aux nausées et vomissements (retrait de ballonnements épigastriques, inconfort intestinal et RGO) ;
- Réduction de la posologie à 10 mg maximum 3 fois par jour pendant maximum une semaine pour les adultes et les adolescents pesant plus de 35kg, et 0.25mg/kg 3 fois par jour maximum pour les enfants et adolescents pesant moins de 35kg.

Le triangle noir (médicaments soumis à une surveillance particulière) a été ajouté aux RCPs et aux notices des médicaments contenant de la dompéridone.

Le CMDh a demandé que des études supplémentaires soient entreprises :

- Des résultats sur l'efficacité de la dompéridone dans les populations pédiatriques ;
- Des données sur l'efficacité des mesures entreprises (ou prises) pour minimiser le risque ;
- La soumission d'un PGR.

Le PRAC a enfin conclu qu'avec ces restrictions, le bénéfice était toujours supérieur aux risques lorsque la dompéridone était donnée pour une courte période à de faibles doses pour traiter les nausées et les vomissements.

3. Données des études pré-cliniques

Une recherche dans la littérature a identifié trois études concernant l'effet de la dompéridone sur le canal HERG, et une étude sur le cœur de lapin.

a) *Etudes sur le canal HERG*

Drolet et coll. (2000) ont mené une étude de patch-clamp sur les cellules ovariennes de hamster chinois (n=32). Ils ont démontré que les canaux potassiques du canal HERG ont été bloqués de façon dose-dépendante par la dompéridone. 50% du signal (IC₅₀) a été inhibé par une concentration de 162nmol/L.

Une activité de blocage d'IKr de la dompéridone a été confirmée dans une étude menée par Claassen et coll. (2005) dans le but de comparer les effets de la dompéridone et du métoclopramide sur le canal HERG des cellules de rein embryonnaire humain, en utilisant la technique du patch clamp. Les auteurs ont évalué la concentration IC₅₀ de la dompéridone à 5,4µmol/L.

Stork et coll. (2007) ont comparé les cinétiques d'inhibition des canaux HERG et le rétablissement du blocage dans des ovocytes de *Xenopus*. La valeur IC₅₀ de la dompéridone a alors été évaluée à environ 5µmol / L.

b) Etudes sur le cœur isolé

Dans une étude sur cœur isolé de lapin, Hondehem et coll. (2013) ont étudié les effets cardiaques de la dompéridone en perfusant pendant 150 minutes 30, 60 ou 100nmol/L de dompéridone. Ils ont mis en évidence une prolongation significative du potentiel d'action (+9% à 30nmol/L, +32% à 60nmol/L et +48% à 100nmol/L). Ils ont également démontré des anomalies de repolarisation dans 83% des cœurs à 60nmol/L et 100% des cœurs à 100nmol/L. Drollet de coll. (2000) ont conduit une étude sur 9 cœurs isolés de cobayes. Cette étude a montré une prolongation significative de la repolarisation cardiaque (25% à 30%) par inhibition d'IKr à 100 nmol/l de dompéridone.

Selon le RCP de Motilium® (Annexe B), la concentration plasmatique de dompéridone chez les sujets sains est de 21ng/mL (49 nmol/L) après 14 jours de traitement à une dose de 30 mg/j, ce qui est semblable à la concentration plasmatique de 18ng/mL (42 nmol/L) atteinte après la première dose. Cependant, les concentrations maximales atteintes 30 minutes après l'administration par voie orale de 10 et 60 mg de dompéridone étaient respectivement de 23 et 80 ng/mL (54 et 188 nmol/L).

Au vu des résultats de ces études *in vitro*, une diminution du courant potassique ainsi qu'un retard de repolarisation sont à attendre pour des doses usuelles de dompéridone : dose maximale recommandée : 30mg/j.

c) Données du RCP

Conformément à la directive ICH—E14, une étude approfondie de l'intervalle QT a été réalisée. Cette étude comportait un placebo, un comparateur actif et un témoin positif et elle a été conduite chez des sujets sains à une dose de 10 ou 20 mg de dompéridone administrée 4 fois par jour jusqu'à une dose quotidienne maximale de 80 mg. Cette étude a mis en évidence une différence maximale de l'intervalle QTc entre la dompéridone et le placebo (d'après la méthode des moindres carrés pour la variation par rapport à l'inclusion) de 3,4 ms avec 20 mg de dompéridone administrés 4 fois par jour au Jour 4. L'intervalle de confiance (IC) bilatéral à 90 % (1,0 à 5,9 ms) n'a pas dépassé 10 ms. Aucun effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc n'a été observé dans cette étude lorsque la dompéridone a été administrée jusqu'à une dose de 80 mg/jour (c'est-à-dire, plus de deux fois la dose maximale recommandée).

Toutefois, deux études antérieures d'interactions médicamenteuses ont montré un certain allongement de l'intervalle QTc en cas d'administration de la dompéridone en monothérapie (10 mg 4 fois par jour). La différence moyenne la plus importante de l'intervalle QTcF, ajustée en fonction du temps, entre la dompéridone et le placebo a été respectivement de 5,4 ms (IC à 95 % : -1,7 à 12,4) et 7,5 ms (IC à 95 % : 0,6 à 14,4).

d) Synthèse des données pré-cliniques

Tableau 1 : Synthèse des données pré-cliniques sur le risque cardiaque de la dompéridone

Source	Méthode	Cellules	Résultats
Drolet et coll. (2000)	Patch clamp	Cellules ovariennes de hamster chinois	IC50 = 162 nmol/L
Claassen et coll. (2005)		Cellules de rein embryonnaire humain	IC50 = 4.5 µmol/L
Strok et coll. (2007)		Ovocytes de Xenope	IC50 = 5.4 µmol/L
Hondehem et coll. (2013)	Cœur isolé	Lapin	Prolongation du potentiel d'action et anomalies de repolarisation à partir de 60 nmol/L
Drolet et coll. (2000)		Cobaye	Prolongation du potentiel d'action et anomalies de repolarisation à partir de 100 nmol/L
RCP Motilium®	ICH—E14 (<i>The clinical evaluation of QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs</i>)	Volontaires sains	Augmentation de l'intervalle QT par rapport au placebo mais non cliniquement pertinente pour une dose maximale quotidienne de 80 mg.

Selon le RCP de Motilium® (Annexe B), la C_{max} après une prise de 60 mg, soit deux fois la dose quotidienne recommandée est de 188 nmol/L. Les résultats de ces études mettent donc

en évidence des anomalies dans la conduction du potentiel d'action pour des doses auxquelles un patient traité par dompéridone pourrait être exposé.

4. Données des études cliniques

a) *Etudes versus placebo ou baseline*

Boyce et coll. (2012) ont mené en 2012 une étude croisée en double aveugle versus placebo, afin d'évaluer l'intervalle QT chez 24 sujets sains (14 hommes et 10 femmes) âgés de 18 à 39 ans, traités par dompéridone et kétoconazole seuls ou association pendant 7 jours.

Les résultats ont montré que le kétoconazole a triplé les concentrations de dompéridone. La dompéridone, le kétoconazole ou leur combinaison ont été associés à une augmentation de l'intervalle QT. Une augmentation de l'intervalle QT de 2 mg par 10 ng/mL de dompéridone a été observée chez les patients. Cependant la différence par rapport au placebo n'a été statistiquement significative que chez les hommes.

Gunlemez et coll. (2009) ont mené une étude prospective afin d'évaluer l'effet de la dompéridone chez des enfants prématurés. 40 enfants prématurés ayant reçu de la dompéridone ont été inclus dans l'étude.

Un électrocardiogramme de base a été obtenu avant l'introduction de la dompéridone et 3, 7 et 14 jours après le début du traitement. Le QT corrigé a été considéré comme étant prolongé s'il était supérieur à sa limite supérieure pour l'âge, c'est à dire $QT_c \geq 0.45$ s. Le poids moyen à la naissance était de 1109 ± 332 g et l'âge moyen au début de la dompéridone était de $32,8 \pm 2$ jours. Aucune différence dans l'intervalle QT corrigé n'a été observée entre avant et 3, 7 et 14 jours après le début du traitement. Deux enfants ont présenté un intervalle QT prolongé, mais aucun effet clinique n'a été observé.

Les auteurs ont conclu que la dompéridone administrée avec prudence et à des doses faibles n'entraîne pas d'arythmies ou de défauts de conduction. Ils précisent néanmoins que des données supplémentaires sont nécessaires pour assurer la sécurité du traitement par dompéridone chez les prématurés.

Vieira et coll. (2012) ont mené une étude prospective afin d'étudier les effets de la dompéridone sur l'intervalle QT chez des enfants. 55 enfants âgés de 0 à 1 an souffrant de RGO ont été inclus dans l'étude. Aucune différence statistiquement significative de l'intervalle QT n'a été retrouvée avant et après l'initiation du traitement. Cependant, 2 garçons

ont présenté une prolongation de l'espace QT cliniquement significative (>460 msec) mais asymptomatique.

Djeddi et coll. (2008) ont mené une étude chez 31 nouveaux-nés traités par dompéridone. Un ECG a été réalisé avant et après l'administration de dompéridone. Les auteurs ont mis en évidence que la prise de dompéridone a été associée à une prolongation significative de l'intervalle QT. Aucune arythmie ventriculaire n'a été rapportée.

b) Etudes cas-témoins et de cohorte

Straus et coll. (2005) ont mené une étude de cas-témoins de 1995 à 2003, dans la base de données d'information sur les soins primaires aux Pays-Bas, pour évaluer l'association entre l'utilisation de médicaments non cardiaques prolongeant l'intervalle QTc (cisapride, dompéridone, chlorpromazine, halopéridol, pimozide, erythromycine, clarithromycine) et le risque de MSC. La population étudiée comprenait 775 cas de MSC et 6297 témoins appariés. L'utilisation de tout médicament non cardiaque prolongeant l'intervalle QTc, était associée à une augmentation significative du risque de MSC. Le risque était plus élevé chez les femmes, les patients âgés de plus de 65 ans et ceux qui avaient commencé le traitement récemment (90 jours). Une sous-analyse a révélé que la dompéridone seule était associée à un risque accru de MSC. Un total de neuf morts subites chez les adultes prenant de la dompéridone a été identifié.

Lors d'une étude portant sur une base de données pharmaco-épidémiologiques utilisée au Royaume-Uni, Hennessy et coll. (2008) ont retrouvé, entre 1987 et 2002, 41 morts subites ou arythmies ventriculaires survenant en 12 096 personnes-années d'exposition à la dompéridone.

Une étude cas-témoins a été effectuée par Van Noord et coll. (2010) entre 1996 et 2007 dans une base de données au Pays-Bas pour évaluer l'association entre l'utilisation de la dompéridone et la survenue d'AV graves non mortels et des MSC dans la population générale. Ils ont retrouvé 1366 cas (62 AV et 1304 MSC) ainsi que 14 114 témoins appariés. Un risque accru de MSC a été retrouvé chez les patients prenant plus de 30 mg de dompéridone par jour. Dix morts subites chez des patients traités par dompéridone ont été identifiées.

Johannes et coll. (2010) ont mené une étude cas-témoins réalisée dans la même base de données que Van Noord et coll. qui a montré que l'utilisation de la dompéridone par voie orale était associée à un risque accru de MSC et d'AV grave, ce qui était supérieur chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Smolina et coll. (2016) ont étudié le lien entre la dompéridone et les arythmies ventriculaires dans la période de postpartum au cours de laquelle la dompéridone est souvent utilisée pour la stimulation de la lactation. Dans cette étude rétrospective menée au Canada, les données de 225 532 femmes, et de 320 351 naissances entre le 1er janvier 2002 et le 31 décembre 2011 ont été étudiées. 21 hospitalisations pour arythmie ventriculaire ont été rapportées. En tenant compte des facteurs de risque cardiovasculaire, le risque d'hospitalisation pour une arythmie ventriculaire a été environ doublé chez les femmes ayant été exposées à la dompéridone par rapport à celles n'ayant pas reçu ce traitement. Cependant, cette différence n'a pas été statistiquement significative.

Renoux et coll. (2016) ont mené une étude cas-témoin afin d'estimer la prévalence de tachycardie ventriculaire et de mort subite chez les patients parkinsoniens traités par domperidone. Au total, parmi 214 962 patients atteints de maladie de Parkinson, une tachycardie ventriculaire ou une mort subite a été retrouvée chez 2907 patients (incidence 3.28 pour 1000 personnes par an). L'utilisation de la dompéridone a été associée à une augmentation non significative du risque de développer une tachycardie ventriculaire ou une mort subite (RR 1.22; 95% CI 0.99-1.50) par rapport aux patients non traités par la dompéridone. Cependant, ce risque a été identifié comme étant significativement plus élevé chez les patients présentant un antécédent cardiovasculaire (RR 1.38; 95% CI 1.07-1.78). La dose et la durée du traitement n'ont pas influencé les résultats.

Chen et coll. (2015) ont mené une étude cas-témoins chez 25 356 patients admis en urgence pour une arythmie ventriculaire entre 2000 et 2011 à Taiwan, afin d'évaluer l'association entre la dompéridone, les inhibiteurs du CYP 3A4 et les arythmies ventriculaires. Les résultats ont mis en évidence que la prise de dompéridone augmentait significativement le risque d'arythmie ventriculaire. Ce risque a été plus élevé pour de fortes doses de dompéridone (>30 mg). L'association d'un inhibiteur du CYP 3A4 a montré une augmentation significative de ce risque par rapport aux patients traités par dompéridone seule.

c) Méta-analyses

Leelakanok et coll. ont mené une méta-analyse de la littérature afin d'évaluer le lien entre dompéridone et effets indésirables cardiovasculaires. Six études cas-témoins ont été identifiées. Les auteurs ont pu mettre en évidence que la prise de dompéridone augmente le risque d'arythmie et de mort subite de 70 %. Ils concluent également que l'utilisation de la dompéridone chez les personnes âgées doit être évitée.

d) Synthèse des données cliniques

Tableau 2 : Synthèse des données cliniques sur le risque cardiaque de la dompéridone

Source	Méthode	Population	Résultats
Boyce et coll.	<i>Versus</i> placebo	24 sujets sains (14 hommes et 10 femmes) âgés de 18 à 39 ans	Une augmentation de l'intervalle QT de 2 mg par 10 ng/mL de dompéridone a été observée chez les patients. Différence par rapport au placebo n'a été statistiquement significative que chez les hommes.
Gunlemez et coll.	Etude prospective	40 enfants prématurés	Aucune différence dans l'intervalle QT corrigé n'a été observée avant le traitement, ainsi que 3, 7 et jours après. Deux enfants ont présenté un intervalle QT prolongé, mais aucun effet clinique n'a été observé.
Vieira et coll.	Etude prospective	55 enfants âgés de 0 à 1 an souffrant de RGO	Aucune différence statistiquement significative de l'intervalle QT n'a été retrouvée avant et après l'initiation du traitement. Cependant, 2 garçons ont présenté une prolongation de l'espace QT cliniquement significative (>460 msec) mais asymptomatique.
Djeddi et coll.	Etude prospective	31 nouveaux-nés	La prise de dompéridone a été associée à une prolongation significative de l'intervalle QT

Straus et coll.	Etude cas-témoins	775 cas de MSC et 6297 témoins appariés	L'utilisation de tout médicament non cardiaque prolongeant l'intervalle QTc, était associée à une augmentation significative du risque de MSC Une sous-analyse a révélé que la dompéridone seule était associée à un risque accru de MSC. Un total de 9 morts subites chez les adultes prenant de la dompéridone a été identifié.
Hennessy et coll.	Etude de cohorte	Cohorte de 350 573 patients	41 morts subites ou arythmies ventriculaires survenant en 12096 personnes-années d'exposition à la dompéridone
Van Noord et coll.	Etude cas-témoins	1366 cas pour 14 114 témoins appariés	Un risque accru de MSC a été retrouvé chez les patients prenant plus de 30 mg de dompéridone par jour. Dix morts subites chez des patients traités par dompéridone ont été identifiées.
Johannes et coll.	Etude cas-témoins	1366 cas pour 14 114 témoins appariés	L'utilisation de la dompéridone par voie orale était associée à un risque accru de MSC et d'AV grave, ce qui était supérieur chez les patients âgés de plus de 60 ans.

Smoline et coll.	Etude de cohorte	225 532 femmes	21 hospitalisations pour arythmie ventriculaire ont été rapportées le risque d'hospitalisation pour une arythmie ventriculaire a été environ doublé chez les femmes ayant été exposées à la dompéridone par rapport à celles n'ayant pas reçu ce traitement. Cependant, cette différence n'a pas été statistiquement significative.
Renoux et coll.	Etude cas-témoins	Patients parkinsoniens	L'utilisation de la dompéridone a été associée à une augmentation non significative du risque de développer une tachycardie ventriculaire ou une mort subite par rapport aux patients non traités par la dompéridone.
Chen et coll.	Etude cas-témoins	25 356 patients admis en urgence pour une arythmie ventriculaire	Les résultats ont mis en évidence que la prise de dompéridone augmentait significativement le risque d'arythmie ventriculaire. Ce risque a été plus élevé pour de fortes doses de dompéridone (>30 mg).
Leelakanok et coll.	Méta-analyse	6 études cas-témoins	La prise de dompéridone augmente le risque d'arythmie et de mort subite de 70 %.

Les publications identifiées dans la littérature, ont conclu à une augmentation du risque cardiaque chez les patients sous dompéridone par voie orale en particulier à des doses de plus de 30 mg par jour ou chez des patients de plus de 60 ans.

5. Cas de pharmacovigilance rapportés

a) Cas rapportés dans la littérature

1. Cas d'un nourrisson de 3 mois présentant irritabilité, dystonie et tachycardie supraventriculaire suite à une overdose de dompéridone (Sanklecha et coll. 2013)

Un nourrisson de 3 mois (sexe inconnu) a présenté irritabilité, dystonie et tachycardie supraventriculaire suite à une overdose de dompéridone.

Le nourrisson présentait des mouvements amples et des vomissements persistants. Dompéridone lui avait été prescrit en sirop à la dose de 0,5 mg/kg/dose pour une indication inconnue. Suite à une erreur de délivrance, les parents ont reçu de la dompéridone en gouttes et ont administré au nourrisson la dose recommandée pour la formulation en sirop. En conséquence, le patient a reçu une dose totale de 50mg, soit plus de 10 mg/kg en 4 heures. Plusieurs heures plus tard, le nourrisson est devenu grandement irritable, a pleuré intensément, et a présenté un opisthotonus avec une déviation des yeux en plus de mouvements dystoniques des membres supérieurs et inférieurs. L'examen a retrouvé une tachycardie persistante, et des concentrations plasmatiques en prolactine et potassium élevées. Un ECG a révélé une tachycardie supraventriculaire. Le patient a reçu de la prométhazine comme traitement correctif. Le patient a été rétabli environ 36 heures après.

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Dans ce cas, comme il s'agit d'une erreur médicamenteuse, l'imputabilité est jugée «vraisemblable», d'où le score C2S3B3.

Tableaux 3: Imputabilité française du cas Sanklecha et coll.

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

2. Revue des cas fatals d'origine cardiaque liés à l'utilisation de la dompéridone (Lareb, 2013)

Le centre de pharmacovigilance des Pays-Bas a reçu 227 déclarations en rapport avec la dompéridone dont 40 associées à des troubles cardiaques.

Le centre a reçu 11 déclarations d'effets indésirables cardiaques avec décès associé à l'utilisation de la dompéridone, une déclaration de décès d'une cause inconnue dans laquelle le rôle de la dompéridone ne peut pas être exclu.

Les patients, dont 6 femmes et 5 hommes (sexe non communiqué pour l'un des patients) âgés de 3 à 38 ans (âges inconnus pour 2 patients), étaient traités par dompéridone pour vomissement, migraine, dyspnée, gastroentérite, nausées ou inconfort intestinal (certaines indications n'étaient pas disponibles). 4 patients ont reçu respectivement, 4 comprimés de 10 mg, 60 mg 2 fois par jour, 30 mg 2 fois par jour, et 10 mg 3 fois/j (les posologies des autres patients ne sont pas connues). 8 mois après l'introduction du traitement, 9 patients ont développé des effets indésirables cardiaques qui ont entraîné le décès, un patient est mort sans cause connue. Onze patients ont présenté des effets indésirables cardiaques létaux dont 6 arrêts cardiaques, 2 morts subites, 1 insuffisance cardiaque, 1 infarctus du myocarde et 1 bradycardie. L'autopsie a retrouvé une maladie coronarienne chez l'un des patients.

Analyse du cas

Il est difficile d'identifier les patients. Néanmoins, on peut remarquer que parmi les patients ayant présenté des effets indésirables cardiaques sous dompéridone, certains étaient traités pour des indications hors AMM. Les posologies qui ont pu être rapportées sont élevées. Il aurait été intéressant de connaître les antécédents des patients et leurs éventuels facteurs de risque. On remarque que plus de 17% des déclarations concernant la dompéridone reçues par le centre sont associées à des troubles cardiaques.

3. Cas d'un nourrisson de 3 mois présentant un prolongement de l'espace QT sous dompéridone (Rocha et coll. 2005).

A l'âge de 3 mois, le nourrisson de sexe masculin a commencé un traitement par dompéridone à la posologie de 0,6 mg/kg 3 fois par jour. Après 4 semaines de traitement, ses parents ont remarqué qu'il était parfois cyanosé. Un ECG a révélé des ondes T asymétriques avec une tension élevée et un intervalle QT de 0,463 sec. Dompéridone a été arrêté et remplacé par bromopride. Un ECG réalisé un mois plus tard, a montré un intervalle QT normal de 0,4 sec et pas d'anormalité des ondes T.

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Selon l'imputabilité française, le rôle de la dompéridone est défini par un score C2 S2 B3 : imputabilité plausible.

Tableaux 4: Imputabilité française du cas Rocha et coll.

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

Test spécifique		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMIOLOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

4. Patients ayant présenté un allongement de l'espace QT dans une étude prospective (Ortiz, 2015).

Dans une étude rétrospective, 10 patients (4 hommes et 6 femmes) âgés de 24 à 58 ans ont développé des intervalles QTc prolongés pendant le traitement par la dompéridone [durée des traitements aux réactions non définies]. Ces patients étaient en traitement par dompéridone orale pour une gastroparésie diabétique (6 patients), une gastroparésie idiopathique (3 patients) ou un syndrome du vomissement cyclique (1 patient). La dose de dompéridone variait entre 80 mg / jour et 120 mg / jour. Tous les patients ont développé des intervalles de QTc prolongés après lesquels la dompéridone a été interrompue [résultats non indiqués].
Commentaire de l'auteur: "*Nos données indiquent qu'à un dosage très élevé, l'agent prokinétique/antiémétique dompéridone présente un faible risque d'événements cardiovasculaires indésirables tout en présentant une bonne efficacité clinique*".

Analyse du cas

Il est difficile d'identifier les patients. Néanmoins, on peut remarquer que parmi les patients ayant présenté des effets indésirables cardiaques sous dompéridone, certains étaient traités pour des indications hors AMM. Les posologies qui ont pu être rapportées sont élevées. Il aurait été intéressant de connaître les antécédents des patients et leurs éventuels facteurs de risque.

5. Cas d'une mort subite cardiaque chez une patiente de 47 ans traitée par dompéridone (Fais et coll, 2015).

Une femme de 47 ans a subi une mort cardiaque soudaine après traitement par la dompéridone. Elle avait des antécédents de dépression, d'abus d'alcool et de prolapsus de valvule mitrale. Elle est morte subitement lors d'une séance de psychothérapie. Elle avait pris 20 mg de dompéridone (2 comprimés, 9 et 5 heures avant la mort, respectivement) pour des douleurs abdominales. L'autopsie a révélé des blessures liées à des actions de réanimation, une congestion multiorganique, un œdème pulmonaire, une cirrhose du foie, un prolapsus de la valvule mitrale et un épaissement de la paroi ventricule gauche. L'histopathologie cardiaque a révélé des zones isolées d'hypertrophie des monocytes, de désordre généralisé de myofibre, de fibrose périvasculaire et d'œdème. Sa concentration en dompéridone était de 37 ng / mL dans le sang. Commentaire de l'auteur: *"Le cas d'une mort soudaine d'une femme atteinte d'un prolapsus de valvule mitrale (MVP) quelques heures après l'auto-administration d'une dose thérapeutique de D [domperidone] est rapporté dans le présent document ... la concentration de D postmortem rapportée (37 Ng / mL) a été démontré être capable de provoquer un prolongement QTc et une SCD [décès cardiaque soudain]. En tenant compte des résultats de la toxicologie, une arythmie soudaine liée à l'automédication récente avec D a été identifiée comme la cause du décès"*.

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Selon l'imputabilité française, le rôle de la dompéridone est défini par un score C2 S3 B3 : imputabilité vraisemblable. Il est important de soulever les facteurs de risques cardiovasculaires de la patiente qui auraient dû contre-indiquer l'utilisation de la dompéridone.

En effet, selon le RCP de Motilium® (Annexe B), la dompéridone est contre-indiquée « chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment de l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive ».

Tableaux 5: Imputabilité française du cas Fais et coll.

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

6. Cas d'un patient présentant une fibrillation ventriculaire suite à une overdose de dompéridone (Haesendonck et coll, 2012)

Un homme de 24 ans a développé une intoxication à la chloroquine et diverses toxicités suite à un surdosage de chloroquine, de dompéridone, de midazolam et d'ondansétron.

L'homme a été retrouvé inconscient suite à une ingestion soupçonnée de 58 comprimés de chloroquine 250 mg, 20 comprimés de midazolam 7,5 mg, 10 comprimés d'ondansétron 4 mg et 5 comprimés de domperidone 10 mg. L'examen a révélé une pression artérielle de 70/40 mm Hg, une échelle Coma de Glasgow de 6/15 et une fibrillation ventriculaire.

Une réanimation a été initiée. Par la suite, l'homme a été emmené à la salle d'urgence, où l'activité électrique sans pouls (PEA) a été observée. Il a subi un traitement par émulsion lipidique par voie intraveineuse avec de l'émulsion d'huile de soja et a reçu du charbon actif et de l'albumine. La PEA a progressé à un rythme chocable, et il a été défibrillé. La pression artérielle a augmenté à 120/90 mm Hg. Environ 10 minutes plus tard, il a développé une tachycardie ventriculaire récurrente, qui ne répondait pas à la défibrillation. L'analyse du sang artériel a révélé une oxygénation insuffisante malgré une administration d'oxygène. Il a été transféré dans une unité de soins intensifs. Au cours des jours suivants, son état hémodynamique s'est stabilisé. Cependant, il a été déclaré mort après 5 jours suite à une activité cérébrale nulle. Commentaire de l'auteur: «*La stabilisation des paramètres hémodynamiques et la conversion au rythme sinusal se sont produites quelques minutes après l'initiation du traitement ILE. Les dommages neurologiques irréversibles sont le résultat de la réanimation prolongée*».

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Selon l'imputabilité française, le rôle de la dompéridone est défini par un score C2 S1 B2 : imputabilité douteuse.

Dans ce cas de surdosage, le patient a pris 50 mg de dompéridone. La dose journalière de domperidone recommandée est de 30 mg. Le patient a pris une dose très élevée de chloroquine (14500 mg).

Selon son RCP, la chloroquine est hautement toxique en cas de surdosage. Les principaux symptômes de surdosage comprennent l'effondrement circulatoire en raison d'un effet

cardiotoxique puissant, arrêt respiratoire et coma. Les symptômes peuvent progresser rapidement après la nausée et les vomissements initiaux.

La mort peut résulter d'une insuffisance circulatoire ou respiratoire ou d'une arythmie cardiaque.

Les symptômes sont donc plus évocateurs d'un surdosage de chloroquine que d'un surdosage de dompéridone. En effet, selon le RCP du Motilium® (Annexe B) : « *Les cas de surdosage ont été rapportés essentiellement chez les nourrissons et les enfants. Les symptômes de surdosage peuvent inclure agitation, troubles de la conscience, convulsions, désorientation, somnolence et réactions extrapyramidales.* »

Dans ce cas, nous ne pouvons pas exclure que l'abus multiple de drogues potentialise les diverses toxicités. Cependant, les symptômes sont typiques de la toxicité de la chloroquine.

Tableaux 6: Imputabilité française du cas Haesendonck et coll.

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

7. Cas d'une patiente de 32 ans ayant développé une tachycardie ventriculaire suite à la prise de dompéridone (Dos Santos et coll, 2016).

Ce cas concerne une patiente âgée de 32 ans qui a subi un effet indésirable grave car elle a développé de fréquentes périodes de tachycardie ventriculaire polymorphe associée à la dompéridone et à la fluoxétine. La patiente, présentant des antécédents médicaux d'évanouissements et de vertiges d'origine inconnue, a mentionné plusieurs épisodes de syncope depuis son enfance avec une nette aggravation des symptômes au cours des deux dernières années, lorsque le vertige, les maux de tête, la nausée et la fatigue ont commencé à influencer ses activités quotidiennes. Elle a suivi une évaluation approfondie par son médecin généraliste, sans cause plausible retrouvée sur la radiologie, les tests de laboratoire ou l'ECG. Sous le diagnostic de migraine et de troubles dépressifs, la patiente a reçu un traitement antidépresseur, antiémétique et analgésique avec un mauvais contrôle des symptômes. Après une période de 18 mois par un traitement journalier de sertraline et occasionnel de paracétamol et de dompéridone, sans amélioration des symptômes, son médecin généraliste a décidé de modifier le médicament antidépresseur à la fluoxétine. Après cette modification, en plus des épisodes habituels de vertiges et d'évanouissements, elle a commencé à avoir de courts épisodes de douleur thoracique accompagnés de palpitations, c'est pourquoi elle est allée au service des urgences. À l'admission, la patiente a présenté une intense douleur thoracique oppressive, fluctuant avec le temps, avec une dyspnée et des palpitations légères. La surveillance de l'ECG a été initiée, révélant des périodes fréquentes de tachycardie ventriculaire polymorphe en relation avec les symptômes. La stabilité électrique a ensuite été obtenue par administration intraveineuse de sulfate de magnésium, de chlorure de potassium et de calcium, révélant le rythme sinusal de base. Un impressionnant intervalle QT de 780 millisecondes a été trouvé et des médicaments potentiels QT-allongés, à savoir la fluoxétine et la dompéridone, ont été rapidement arrêtés. Simultanément, la patiente a reçu 10 mg de propranolol. La patiente a été surveillée de près pendant quelques jours dans l'unité de soins intensifs, tandis que l'intervalle QT a diminué progressivement suite à une supplémentation en magnésium et le traitement par bêtabloquants, d'abord avec du propranolol 10 mg quatre fois par jour et ensuite avec 80 mg de nadolol une fois par jour. Même si la dompéridone a été arrêtée, le patient n'a pas eu de nausée ou de vertige et était complètement asymptomatique après la cessation de la tachycardie. L'échocardiographie a démontré une fonction ventriculaire gauche légèrement réduite (fraction d'éjection calculée à 50%), associée à une

hypokinésie antérieure, septique et latérale. Ces résultats pourraient probablement être liés aux événements dysrhythmiques répétés ainsi qu'aux problèmes de repolarisation. Une fois que le traitement par les bêta-bloquants était en cours, le test de stress sur tapis roulant a été effectué. Aucun symptôme ou arythmie n'a été retrouvé pendant le test. Sous le traitement précité pour une période de 7 jours, la patiente était asymptomatique mais avait encore un intervalle QT allongé de 510 ms. Bien que la patiente ait pris au moins deux médicaments différents favorisant l'allongement QT, les données anamnésiques suggéraient un problème de longue durée (syncope récurrente depuis l'enfance, avant la thérapie). Cette caractéristique particulière a permis de considérer la possibilité d'un syndrome du QT long congénital (LQTS). La patiente a subi des tests génétiques. Les résultats ont montré la présence, à l'état hétérozygote, de la mutation c.287T> A (p.I96N) dans le gène KCNH2. Les antécédents familiaux étaient négatifs pour les événements syncopaux ou la mort cardiaque soudaine, à l'exception des événements répétés de syncope chez une soeur du grand-père paternel, décédé à 80 ans d'accident vasculaire cérébral. La patiente a de nombreux oncles, tantes et cousins paternels et maternels sans symptômes cardiaques. La sœur de la patiente est en bonne santé avec un intervalle QTc normal sur son ECG. Elle a également subi une analyse génétique, qui n'a montré aucune mutation dans le gène KCNH2. La patiente est sortie de l'hôpital après l'implantation d'un enregistreur en boucle continue (Reveal®), sous traitement bêta-bloquant avec 80 mg de nadolol une fois par jour. Un mois plus tard, elle était complètement asymptomatique avec un intervalle QTc de 510 ms. Les auteurs ont déclaré qu'après l'introduction de la fluoxétine et de la dompéridone, deux QT différents ont été trouvés, et l'arythmie cardiaque était nettement démasquée.

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Selon l'imputabilité française, le rôle de la dompéridone est défini par un score C2 S2 B3 : imputabilité plausible.

L'effet indésirable a été considéré comme grave: médicalement significatif et hospitalisation. L'administration concomitante de dompéridone et de fluoxétine aurait dû être contre-indiquée chez cette patiente. En effet, selon le RCP de Motilium® (Annexe B), la dompéridone est contre-indiquée « *chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment de l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque*

congestive », mais également en cas « d'administration concomitante avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT ». Ainsi, l'association concomitante de dompéridone et de la fluoxétine a pu favoriser l'allongement de l'espace QT chez cette patiente présentant un syndrome de QT long congénital.

Tableaux 7: Imputabilité française du cas Dos Santos Rocha et coll.

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

b) Données tirées de EudraVigilance

Un total de 2 538 cas a été déclaré. Parmi ces cas, 296 ont été associés au SOC « Troubles cardiaques ». La répartition de ces cas est présentée dans les tableaux 7 et 8.

L'analyse de ces données montre que plus de 15% des cas de PV rapportés impliquant la dompéridone sont associés à un trouble cardiaque.

Tableau 8: Cas rapportés concernant la dompéridone dans Eudravigilance

Age	Cas	%
Non précisé	249	9.8%
0-1 mois	36	1.4%
2 mois – 2 ans	275	10.8%
3 – 11 ans	245	9.7%
12 – 17 ans	92	3.6%
18 – 64 ans	1 005	39.6%
65 – 85 ans	527	20.8%
Plus de 85 ans	109	4.3%
Total	2 538	100%

Tableau 9 : Cas rapportés concernant le SOC « Troubles cardiaques » et impliquant la dompéridone

Age	Homme	Femme	Sexe non précisé	Cases
Non précisé	8	15	7	30
0-1 mois	2	0	0	2
2 mois-2 ans	9	7	1	17
3-11 ans	6	2	0	8
12-17 ans	2	5	1	8
18-64 ans	75	123	1	199
65-85 ans	41	55	0	96
Plus de 85 ans	7	16	0	23
Totaux	150	223	10	383

B. Troubles extrapyramidaux

L'un des avantages de la dompéridone, est qu'elle ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, contrairement au métoclopramide qui appartient à la même classe thérapeutique, ce qui en fait une molécule de choix dans des pathologies telles que Parkinson. Pourtant, des cas impliquant des troubles extrapyramidaux ont été rapportés, contredisant les données de pharmacocinétique du produit.

1. Cas rapportés dans la littérature

1. Cas d'une patiente présentant un syndrome des jambes sans repos sous dompéridone (Rios et coll, 2013).

Une femme âgée [âge au début de la réaction non rapporté] a connu une aggravation du syndrome des jambes sans repos (RLS) tout en recevant de la dompéridone pour la nausée.

La femme a présenté à l'âge de 75 ans des mouvements dans les jambes, et a signalé une contraction sévère et une agitation des jambes pendant la nuit pendant environ 15 ans. Elle a été initialement traitée par pramipexole et une supplémentation en fer par voie orale, avec une résolution presque complète de RLS.

Cependant, elle s'est plainte de nausées très gênantes et la dompéridone lui a été prescrite, mais elle n'a pas pris le traitement. Un an plus tard, une augmentation légère de ses symptômes s'est déclarée, et la patiente a de nouveau signalé des nausées sévères. Domperidone 10mg a été prescrit, et sa dose de pramipexole a été augmentée. Après 6 mois, elle a signalé une forte aggravation de RLS. Son score de gravité du RLS (IRLSSG) est passé d'un score de base estimé de 14 à 33.

La patiente a décidé elle-même d'arrêter la dompéridone 1 jour avant sa consultation. Son score IRLSSG est tombé à 15 dans ce jour, et les nausées sévères ont reculé. Il lui a été recommandé de recommencer la dompéridone, et son RLS a augmenté de façon spectaculaire dans un délai d'un jour. Cet événement a été résolu une fois que la dompéridone a été retirée. L'exacerbation et la résolution des symptômes de RLS ont eu lieu au cours d'une journée et aucun autre changement de style de vie n'a pu être identifié.

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Selon l'imputabilité française, le rôle de la dompéridone est défini par un score C3 S2 B3 : imputabilité vraisemblable.

Selon le RCP de Motilium® (Annexe B), le syndrome des jambes sans repos est un effet connu de la dompéridone et plus particulièrement une exacerbation du syndrome chez les patients atteints de maladie de Parkinson. Chez cette patiente, le rechallenge positif permet d'imputer assez clairement la dompéridone dans la survenue de ces effets indésirables.

Tableaux 10: Imputabilité française du cas Rios et coll.

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

2. Cas d'un enfant de 4 mois présentant un syndrome malin des neuroleptiques sous dompéridone (Kailas, 2014).

Il s'agit d'un garçon de 4 mois qui a développé un syndrome malin des neuroleptiques alors qu'il était traité par dompéridone.

Son historique médical comprend une dysplasie rénale et une infection urinaire fébrile. Il présentait également une toux et un léger essoufflement. Il était traité par dompéridone à la dose de 1mg/kg/dose 3 fois par jour pour un RGO. Après deux jours, il a développé une fièvre élevée qui n'a pas répondu aux antipyrétiques. Etaient associés une rigidité, des tremblements au niveau des membres, une tachypnée, une tachycardie, une irritabilité et des sueurs. Les investigations ont retrouvé un taux de leucocytes à 16500 /mm³, ASAT à 122 IU/L, et ALAT à 143 IU/L. Il a présenté une détérioration de la fonction rénale avec des taux d'urée et de créatinine élevés. Les taux de calcium et de potassium étaient diminués. Les taux de CPK et de parathormone étaient élevés. Ses urines étaient positives pour la myoglobine. Un diagnostic de SMN a été posé.

La dompéridone a été arrêtée et le garçon a reçu un traitement en IV de lorazepam, des fluides pour une bonne hydratation, alcalinisation des urines, une supplémentation en calcium et en potassium. La fièvre a rapidement diminué en 48 heures à l'instauration du traitement. La tachycardie et la rigidité se sont améliorées graduellement avec la diminution de l'hypocaliémie, de la myoglobinnurie et de l'hypokaliémie. 4 jours après le traitement, le patient présentait un taux d'urée de 40 mg/dL, un taux de calcium à 7.5 mg/dL, un taux de créatinine à 1.3mg/dL, et ses urines étaient négatives pour la myoglobine.

Les CPK étaient augmentées. 6 jours après le traitement, les symptômes de SMN étaient totalement résolus. La dompéridone n'a pas été réintroduite.

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Selon l'imputabilité française, le rôle de la dompéridone est défini par un score C2 S2 B2 : imputabilité plausible.

Le syndrome malin des neuroleptiques est une réaction de type idiosyncrasique, rare et potentiellement fatale, caractérisée par le développement de troubles de la conscience, d'hyperthermie, de dysfonctionnement du système nerveux autonome et de rigidité

musculaire. Le tableau survient à la suite de la prise d'un médicament neuroleptique (Montastrucet coll. 2000).

Un syndrome malin des neuroleptiques n'est pas attendu sous dompéridone selon le RCP de Motilium® (Annexe B). Bien que dans ce cas, l'arrêt du traitement soit difficile à interpréter suite aux traitements correcteurs administrés, la survenue des symptômes après deux jours de traitement, permet d'imputer la dompéridone.

Tableaux 11: Imputabilité française du cas Kailas et coll.

	DELAI DE SURVENUE						Incompatible
	Très suggestif			Compatible			
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

3. Cas d'un adolescent de 13 ans présentant une dystonie aiguë sous dompéridone (Dhakal et coll. 2014).

Il s'agit d'un adolescent de 13 ans qui a développé une dystonie aiguë pendant un traitement avec dompéridone.

Le garçon a présenté une fièvre virale. Il a reçu un traitement par paracétamol et dompéridone 30mg/j pour des vomissements persistants. Il a également reçu une antibiothérapie par cefixime. Au quatrième jour après l'instauration de ce traitement, la fièvre subsistait et les vomissements se sont arrêtés. Ses parents ont remarqué que le garçon bafouillait et qu'il présentait des mouvements étranges de la langue et des lèvres. Un examen neurologique a confirmé le diagnostic de dystonie aiguë, probablement induite par la dompéridone. Une analyse des fluides cérébrospinaux et un IRM ont été réalisés pour une suspicion d'encéphalopathie et de méningite mais sont revenus négatifs, ce qui a renforcé le diagnostic de syndrome extrapyramidal induit par dompéridone.

Dompéridone a été arrêté. Prométhazine a été prescrit 7 à 8 jours après l'arrêt de la dompéridone, le bafouillement été résolu, ainsi que les mouvements anormaux des lèvres et de la langue.

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Selon l'imputabilité française, le rôle de la dompéridone est défini par un score C2 S3 B3 : imputabilité vraisemblable. Selon le RCP de Motilium® (Annexe B), des EIs d'origine extrapyramidale sont attendus suite à un traitement par dompéridone. Dans ce cas, la survenue des symptômes 4 jours après l'initiation du traitement et la recherche d'autres causes non médicamenteuses permettent d'imputer assez nettement le rôle de la dompéridone.

Tableaux 12: Imputabilité française du cas Dhakal OP. et coll.

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

4. Cas d'une patiente de 70 ans présentant une dyskinésie tardive sous dompéridone (Roy-Desruisseaux J, 2011).

Une femme de 70 ans a développé une dyskinésie tardive en recevant de la dompéridone. Elle a ensuite développé une psychose après un retrait de la dompéridone. La patiente âgée de 70 ans a présenté un déclin cognitif et un comportement perturbé. Ses médicaments comprenaient la dompéridone 10 mg quatre fois par jour, qu'elle avait reçue continuellement depuis 10 ans, pour traiter un reflux gastro œsophagien. Au cours de l'année précédente, sa famille a observé l'apparition de mouvements anormaux du corps et un clignotement excessif des yeux. Elle présentait un mouvement involontaire du visage et du tronc, avec une démarche anormale, une dysarthrie et une rigidité des membres supérieurs, ainsi que des pensées désorganisées et une mémoire légèrement altérée. La démence frontotemporale a été diagnostiquée. Quelques semaines plus tard, un examen plus approfondi a révélé une dyskinésie diffuse, avec des mouvements hyperkinétiques et choréiformes, une bradykinésie légère et une rigidité bilatérale. On lui a diagnostiqué une dyskinésie tardive induite par la dompéridone. Malgré la recommandation d'un retrait lent de la dompéridone, la famille de la femme a brusquement arrêté le médicament. Au cours d'une semaine, elle a développé des hallucinations, des changements d'humeur rapides et des idées suicidaires. Elle a été admise et placée sous observation constante. Elle a par la suite développé des délires de type Capgras et une dyskinésie paroxystique. La patiente a reçu de la rispéridone. Au cours des 2-3 semaines suivantes, sa psychose et sa dyskinésie ont presque complètement disparu. Six semaines après, ses troubles psychotiques et mécaniques sont restés en rémission à un dosage réduit de rispéridone, avec une diminution lente de la rispéridone prévue.

Commentaire de l'auteur: « *Nous croyons que l'utilisation à long terme de dompéridone était liée à la fois au trouble du mouvement et à la psychose qui a rapidement émergé lorsque ce médicament a été interrompu brusquement. Sur l'échelle de probabilité de Naranjo pour les réactions indésirables au médicament, nous avons estimé que cette réaction était probable.* »

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Selon l'imputabilité française, le rôle de la dompéridone est défini par un score C2 S2 B2 : imputabilité plausible.

Dans ce cas, la patiente était traitée à une posologie trop importante. En effet, selon le RCP de Motilium® (Annexe B), la posologie maximum recommandée est de 30 mg par jour. Seule la chronologie des événements permet d'imputer la dompéridone.

Tableaux 13: Imputabilité française du cas Roy-Desruisseaux J. et coll

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

5. Cas d'un nourrisson de 4 mois présentant des EIs d'origine extrapyramidale sous dompéridone (Sol et coll, 1980)

Ce cas concerne un nourrisson de 4 mois qui, en raison des épisodes répétés de vomissements depuis l'âge de 2 mois, a été traité par dompéridone à la dose de 0,33 mg/kg toutes les 6-8 heures. 2 h après la deuxième dose, l'enfant a présenté une irritabilité. Selon sa mère, il était devenu raide et tendait son cou vers l'arrière. L'enfant est resté alerte et la mère affirme qu'elle n'a jamais perdu contact avec lui. À ce stade, l'enfant a été admis à l'hôpital. C'était un garçon bien nourri pesant 6 kg. Température 36.6°C, pression sanguine 105/50 mm Hg. Juste après l'admission, il est de nouveau devenu irritable et a eu une crise de pleurs avec des mouvements dystoniques des deux bras en extension et déviation des yeux et de la tête sur le côté droit. Tout au long de l'attaque, qui a duré environ 10 minutes, l'enfant est resté conscient. Aucune somnolence postérieure n'a été observée. 1 h après l'admission, il a eu une troisième attaque, semblable à la précédente, qui a duré environ 15 min. Les données des analyses n'ont pas contribué au diagnostic différentiel. Les électrolytes et les gaz sanguins étaient normaux. Le liquide rachidien était clair sans cellules, sucre normal (1-3 mmol / l, 23 mg / dl) et protéines (27 mg / dl). L'EEG effectué le lendemain était normal pour l'âge. Aucun médicament anticonvulsif n'a été administré et l'enfant s'est rétabli sans incident. Il a été libéré le lendemain. Aucune récurrence des symptômes n'a été notée dans les 6 mois de suivi.

Analyse du cas selon l'imputabilité française (Annexe A)

Selon l'imputabilité française, le rôle de la dompéridone est défini par un score C2 S3 B2 : imputabilité vraisemblable. Dans ce cas, le fait que les réactions extrapyramidales soient attendues sous dompéridone, ainsi que la résolution spontanée suite à l'arrêt de la molécule permet d'imputer assez nettement le médicament.

Tableaux 14: Imputabilité française du cas Sol P. et coll

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

2. Données issues d'EudraVigilance

Parmi 842 cas impliquant des troubles du système nerveux, 159 cas ont été associés à des troubles extrapyramidaux. Ce qui veut dire que plus de 33% des cas impliquant la dompéridone sont associés à des troubles du système nerveux, dont plus de 18% engendrent des troubles extrapyramidaux.

Malgré ces résultats, aucune action n'a été initiée pour évaluer ce risque.

Tableau 15 : Cas rapportés concernant le SOC « Troubles du système nerveux » et impliquant la dompéridone

Age	Homme	Femme	Sexe non précisé	Cas
Non précisé	18	22	12	52
0-1 mois	4	6	0	10
2 mois-2 ans	75	82	6	163
3-11 ans	54	66	3	123
12-17 ans	21	24	0	45
18-64 ans	101	154	0	255
65-85 ans	50	102	0	152
Plus de 85 ans	8	34	0	42
Totaux	331	490	21	842

Tableau 16 : Cas rapportés concernant le PT « Troubles extrapyramidaux » et impliquant la dompéridone

Age	Homme	Femme	Sexe non précisé	Cas
Non précisé	6	3	2	11
0-1 mois	0	3	0	3
2 mois-2 ans	18	23	2	43
3-11 ans	13	26	1	40

12-17 ans	11	4	2	17
18-64 ans	12	13	0	25
65-85 ans	7	8	0	15
Plus de 85 ans	2	3	0	5
Totaux	69	83	7	159

C. Autres risques liés à la dompéridone

1. Risque d'interaction médicamenteuse

De par son métabolisme, la dompéridone présente un grand risque d'interactions médicamenteuses. En effet, selon le RCP du Motilum®, « *la voie métabolique principale de la dompéridone implique le CYP3A4. Les données in vitro suggèrent que l'administration concomitante de médicaments qui inhibent le CYP3A4 de façon importante peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone* ». Ainsi, l'utilisation de la dompéridone est contre-indiquée en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que les anti-protéases, les antifongiques, et certains antibiotiques de la classe des macrolides.

L'association de la dompéridone avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4, tels que le diltiazem, le vérapamil et certains macrolides, est quant à elle déconseillée.

Yoshizato et coll (2012) ont comparé l'administration de dompéridone et d'itraconazole à un placebo et mis en évidence que l'itraconazole a augmenté plus de 3 fois l'AUC de la dompéridone et plus de 2 fois sa C_{max} . Les patients étaient traités par itraconazole 200 mg par jour pendant 5 jours, ils ont reçu une dose de dompéridone de 20 mg le cinquième jour. Les données ont été comparées avec les patients ayant reçu l'itraconazole et un placebo.

En associant dompéridone 10 mg par voie orale quatre fois par jour et kétoconazole 200 mg deux fois par jour, Boyce et coll (2012) ont mis en évidence une augmentation significative de l'AUC de plus de 3 fois et de la C_{max} et presque 3 fois par rapport aux patients traités par dompéridone seule.

Dans chacune de ces études d'interactions, la C_{max} et l'ASC de la dompéridone à l'état d'équilibre étaient approximativement multipliées par trois. Ces augmentations ont été accompagnées d'un allongement de l'espace QT.

2. Prescriptions hors AMM

Les prescriptions hors AMMs de la dompéridone sont principalement liées à un risque de prescription pour les anciennes indications de ces spécialités, et une à utilisation détournée pour son effet stimulant sur la lactation.

Suite à la réévaluation européenne des médicaments contenant de la dompéridone, l'indication de ces spécialités a été restreinte en 2015 au seul traitement des symptômes à type de nausées et vomissements. Ses anciennes indications étaient :

- Sensations de distension épigastrique,
- Gêne au niveau supérieur de l'abdomen
- Régurgitations gastriques

Ces utilisations sont actuellement surveillées par les laboratoires au cours des activités de routine de pharmacovigilance. Suites aux recommandations de l'EMA, cette surveillance doit faire partie du plan de minimisation du risque.

En bloquant les récepteurs dopaminergiques D2 dans l'hypophyse antérieure, la dompéridone stimule la sécrétion de prolactine (Wan et coll, 2008). Ainsi, la survenue d'une galactorrhée est attendue avec l'utilisation de la dompéridone, c'est un effet indésirable listé dans le RCP de la molécule. Cet effet a été détourné, et des utilisations hors AMMs dans la stimulation de la lactation ont été rapportées.

En France, l'AFSSAPS a émis une mise en garde en 2011 concernant cet usage, rappelant que cette utilisation n'est autorisée dans aucun pays d'Europe, ni aux Etats-Unis. Ils ont également rappelé les risques cardiaques liés à l'utilisation de la molécule.

Cet usage a également été relevé aux Etats-Unis en 2004, où la FDA a mis en garde les patients utilisant la dompéridone pour augmenter la lactation.

De plus, le RCP de Motilium® (Annexe B) datant du 23/01/2017 précise :

« La dompéridone est excrétée dans le lait maternel humain et les enfants allaités reçoivent moins de 0,1 % de la dose maternelle ajustée selon le poids. La survenue d'effets indésirables, en particulier des effets cardiaques, ne peut être exclue après l'exposition via le lait maternel. »

Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par la dompéridone en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. La prudence est de rigueur en présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc chez les enfants allaités. »

IV. Bénéfices de la dompéridone

A. Revue des données d'efficacité des médicaments contenant de la dompéridone faite par la HAS

Suite à l'évaluation du rapport bénéfice/risque de la dompéridone par le Comité de la transparence de la HAS le 11 mai 2005, l'autorisation de mise sur le marché de ces spécialités a été modifiée. L'indication a été limitée au soulagement des symptômes de nausées et de vomissements, et la posologie a été limitée à un maximum de 10 mg trois fois par jour. De plus, le comité de transparence de la HAS le 22 juillet 2015 a effectué une réévaluation des données d'efficacité des spécialités contenant de la dompéridone. Leur analyse des études sur l'efficacité des spécialités contenant de la dompéridone dans l'indication du soulagement des nausées et des vomissements est décrite ci-dessous:

Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie:

Chez l'adulte, on ne dispose pas d'étude clinique ayant évalué l'efficacité de la dompéridone per os pour prévenir ou pour lutter contre les nausées et les vomissements retardés induits par une chimiothérapie hautement émétisante à la posologie recommandée de 10 mg x3/j. Les données en faveur d'une efficacité de la dompéridone à la posologie de 20 mg x3/j (60 mg/j) ne sont pas commentées car ne sont plus dans l'AMM.

Chez l'enfant, il n'y a pas de donnée établissant l'efficacité de la dompéridone per os dans cette situation clinique.

Nausées et vomissements induits par des traitements antiparkinsoniens:

Les médicaments indiqués dans le traitement de la maladie de Parkinson peuvent provoquer des nausées et des vomissements. Les données cliniques établissant l'efficacité de la dompéridone chez l'adulte à la posologie de 40 mg/j ou moins sont limitées.

Le rapport de l'EMA fait état d'une étude contrôlée versus placebo (Stocchi, N= 128) ayant évalué l'intérêt de la dompéridone à la posologie de 30 mg/j pour réduire la durée de la phase de titration du ropinirole (un agoniste dopaminergique) administré à la posologie de 7,5

mg/j chez l'adulte. Deux durées de titration étaient possibles, 21 ou 42 jours (N = 51). L'incidence des nausées (critère principal de jugement) n'a pas été différente entre les deux groupes après 42 jours de phase de titration.

Nausées et vomissements induits par d'autres médicaments ou par la radiothérapie chez l'adulte:

Les données disponibles (quatre études non comparatives et incluant un très faible nombre de patients sont citées) sont insuffisantes pour établir l'efficacité de la dompéridone dans cette situation.

Nausées et vomissements postopératoires chez l'adulte:

Il n'y a pas d'étude disponible à la posologie de 40 mg/j ou moins. Les résultats d'une étude avec la forme suppositoire sont rapportés à une posologie de 60 mg/j (hors AMM).

Nausées et vomissements associés à la migraine et le mal de contact:

Chez l'adulte, les études pour la dompéridone à la posologie de 20 ou de 30 mg/j sont difficilement interprétables du fait de leurs faiblesses méthodologiques.

Chez l'enfant, il n'y a qu'une étude, ouverte et d'une durée de 8 semaines, mentionnée dans le rapport européen. Le rapport indique que la plupart de ces études ont été faites à une posologie de 60 mg/j ou plus. Chez l'adulte, l'évaluation de l'efficacité de la dompéridone pour le soulagement des nausées et vomissements à la posologie désormais recommandée de 30 mg/j repose essentiellement sur trois études cliniques contrôlées versus placebo (De Loose et coll, 1980 ; Englert et coll, 1979 ; Von Matushka et coll, 1979). Ces résultats sont à interpréter avec prudence compte tenu de leurs limites méthodologiques : sorties prématurées d'étude, multiplicité des critères analysés, études réalisées chez des patients ayant des troubles chroniques gastro-intestinaux postprandiaux ou une dyspepsie chronique. Il s'agit de situations cliniques où la dompéridone n'est plus indiquée et le SMR est insuffisant. Chez l'enfant, aucune étude clinique n'a été retenue pour documenter l'efficacité. Il n'y a pas de nouvelle donnée clinique d'efficacité disponible chez l'adulte et

chez l'enfant depuis la publication des conclusions de la réévaluation faite par l'EMA (mars 2014).

Les données disponibles ne font pas apparaître de différence d'efficacité entre les posologies de 30 et 60 mg.

En 2005, lors de la réévaluation du service médical rendu par les spécialités à base de dompéridone, la Commission avait conclu que dans l'indication « soulagement des symptômes de type nausées et vomissements », l'efficacité de la dompéridone dans les nausées et vomissements d'étiologies variables était mal établie.

Le résultat de la réévaluation européenne de mars 2014 ne remet pas en cause cette conclusion.

Les seules données cliniques disponibles proviennent d'études réalisées versus placebo, dans des situations cliniques hors AMM et à une durée non recommandée.

Dans les indications et à la posologie recommandées par l'EMA (30 mg/j, durée courte < 7 jours), l'efficacité clinique de la dompéridone n'est pas établie chez l'enfant. Une étude clinique est d'ailleurs exigée par l'EMA pour la documenter. Chez l'adulte, à la posologie de 10 mg x3/j, les données disponibles ne permettent pas d'établir solidement l'efficacité, en particulier de mesurer la quantité d'effet versus placebo ou un autre antiémétique.

Chez l'enfant, en l'état actuel des connaissances, l'intérêt thérapeutique de la dompéridone n'est pas documenté pour le soulagement des nausées et vomissements dans un contexte d'affections aiguës par des données cliniques issues d'études de bon niveau de preuve.

Au total, on ne dispose pas chez l'adulte d'étude clinique permettant de mesurer la quantité d'effet de la dompéridone et ses effets indésirables (nature et fréquence) dans les situations cliniques où elle reste actuellement indiquée par l'EMA.

On ne dispose pas de comparaison de la dompéridone à ses comparateurs : métoclopramide ou à la métopimazine.

B. Service médical rendu

1. Impact sur la santé publique

La plupart du temps, les épisodes aigus de nausées et vomissements ont une cause facilement identifiable (intoxication alimentaire par exemple). Ces épisodes se résolvent souvent spontanément. Les formes chroniques, définies par une persistance des symptômes pendant un mois, sont plus compliquées à prendre en charge du fait de la difficulté de l'indentification d'une cause sous-jacente. Ces formes peuvent avoir plusieurs étiologies telles que pancréatite, gastroentérite, ulcère ou obstruction intestinale (DiBaise, 2010).

Les symptômes de type nausées et vomissements n'engagent pas le pronostic vital, n'entraînent pas de complications graves, ni de handicap (HAS, 2015).

Cependant, ces symptômes entraînent un inconfort, pouvant dégrader de façon significative la qualité de vie et peuvent conduire à des complications telles que :

- des troubles hydroélectrolytiques et une déshydratation, pouvant engager le pronostic vital, notamment chez la personne âgée, si les vomissements sont associés à une diarrhée, des troubles de conscience ou en cas d'impossibilité d'absorber des liquides
- une œsophagite ou une rupture de l'œsophage ;
- une déchirure longitudinale du cardia liée à l'effort de vomissements ou une inhalation bronchique avec pneumopathie, pouvant engager le pronostic vital.

2. Alternatives thérapeutiques

En France, des alternatives thérapeutiques existent avec le métoclopramide et la métopimazine. Ces médicaments sont soumis à prescription médicale. Des molécules sont également disponibles sans prescription, mais n'appartiennent pas à la même classe pharmacothérapeutique, car ces médicaments sont à base d'antihistaminique H1. Leur efficacité est moins importante et ils ne représentent pas une alternative directe à la dompéridone.

a) *Le métoclopramide*

Selon le RCP de Primperan® (Chlorhydrate de métoclopramide) datant du 07/10/2016, les indications du métoclopramide sont :

« Population adulte

PRIMPERAN 10 mg comprimé sécable est indiqué chez l'adulte dans :

- *la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopiques*
- *la prévention des nausées et vomissements induits par une radiothérapie*
- *le traitement symptomatique des nausées et vomissements, incluant les nausées et vomissements induits par une crise migraineuse. Dans les crises migraineuses, le métoclopramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption.*

Population pédiatrique

Le Primperan par voie orale est indiqué chez l'enfant âgé de 1 à 18 ans dans :

- *la prévention, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimétopiques. »*

Le profil de sécurité cardiaque du métoclopramide est similaire à celui de la dompéridone. Des cas d'arrêts cardiaques et d'allongement de l'espace QT ont été rapportés.

D'un point de vue neurologique, le métoclopramide semble présenter plus de risques que la dompéridone. En effet, la survenue possible d'un syndrome malin des neuroleptiques a été mise en évidence.

b) La Métopimazine

Selon le RCP du Vogalène® (métopimazine), datant du 19/05/2017, la métopimazine est indiquée dans le « *traitement symptomatique des nausées et vomissements* ».

Cette molécule présente un profil de sécurité bien plus favorable que la dompéridone ou le métoclopramide. En effet, bien que des syndromes extrapyramidaux ont été rapportés, ils se développent à une fréquence très rare (< 1/10 000).

Les principaux risques identifiés de cette molécule sont le développement de vertiges et d'une hypotension, faisant des personnes âgées, une population à risque.

V. Conclusion

La dompéridone est un neuroleptique antagoniste de la dopamine appartenant à la classe des stimulants de la motricité intestinale. Il est utilisé pour ses propriétés antiémétiques.

Les spécialités contenant de la dompéridone font l'objet d'une réévaluation du rapport bénéfice/risque depuis 2013 sur la base des risques cardiaques. Cette évaluation a mené à de nombreuses actions de minimisation du risque, comme la restriction de ses indications au seul traitement de type nausées et vomissements, ou au retrait du marché de toutes les présentations des formes pharmaceutiques contenant plus de 10 mg de dompéridone.

A son profil de sécurité cardiaque très défavorable, s'ajoutent des interactions avec les inhibiteurs du CYP3A4, et son utilisation hors AMM encore fortement répandue.

Chez l'adulte, seules des études versus placebo ont été menées et elles ne permettent pas de mettre nettement en évidence l'efficacité de la dompéridone. De plus, l'utilisation de la dompéridone soulève un autre problème qui n'a pas encore été évalué. En effet, les données de pharmacocinétique tendent à montrer que la dompéridone ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. Pourtant, de nombreux cas impliquant des effets indésirables centraux ont été rapportés.

Il s'agit d'un traitement symptomatique de première intention. Pour le traitement des adultes, la HAS a accordé un SMR faible aux médicaments contenant de la dompéridone. Pour le traitement des enfants, la HAS a accordé un SMR insuffisant, menant à l'arrêt du remboursement de ces spécialités dans la population pédiatrique.

L'étude de cette molécule permet de mettre en évidence le rôle essentiel de la pharmacovigilance dans le cycle de vie d'un médicament. En effet, bien que la dompéridone soit une molécule ancienne (EURD : 01 janvier 1978), de nombreuses actions sont encore entreprises pour minimiser le risque d'utilisation des médicaments contenant de la dompéridone.

VI. ANNEXE

A. La méthode d'imputabilité française

Lors de la déclaration d'un effet indésirable par un notificateur, le rôle de chacun des médicaments reçus par le patient doit être évalué en utilisant une méthode d'imputation officielle. Cette méthode comporte deux parties. La première est l'imputabilité intrinsèque, qui ne prend en compte que les informations disponibles dans le cas clinique évalué. Elle est calculée de manière indépendante pour chacun des médicaments pris par le malade, sans prendre en compte le degré d'imputabilité des médicaments associés. La seconde est l'imputabilité extrinsèque basée sur la connaissance bibliographique des médicaments.

- **Imputabilité intrinsèque**

Elle utilise des critères chronologiques et sémiologiques.

- *Les critères chronologiques*

- Le délai séparant l'administration du médicament et la survenue de la réaction indésirable peut-être qualifié de très *suggestif*, *compatible* ou *incompatible*.
- L'évolution de la réaction à l'arrêt du médicament peut être qualifiée de *suggestive*, *non concluante* ou *non suggestive* (c'est-à-dire plaidant contre le rôle du médicament)
- Les conséquences de la réadministration du médicament, généralement fortuite et involontaire car rarement dénuée de risques. La réadministration peut être qualifiée de *positive R(+)*, *négative R(-)* ou *non disponible* ou *non interprétable (R0)*.

	DELAI DE SURVENUE						
	Très suggestif			Compatible			Incompatible
Réadministration	(R+)	R(0)	R(-)	(R+)	R(0)	R(-)	
Evolution							
• Suggestive	C3	C3	C1	C3	C2	C1	C0
• Non concluante	C3	C2	C1	C3	C1	C1	C0
• Non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

C0 = Chronologie incompatible

C1 = Chronologie douteuse

C2 = Chronologie plausible

C3 = Chronologie vraisemblable

Evolution suggestive : régression de l'effet indésirable coïncidant avec l'arrêt du médicament.

Evolution non concluante : régression de l'effet indésirable spontanée ou provoquée par un traitement symptomatique, ou évolution inconnue, ou effet indésirable irréversible.

Evolution non suggestive : absence de régression d'un effet indésirable réversible ou régression complète malgré la poursuite du médicament.

○ **Les critères sémiologiques**

Les critères sémiologiques prennent en compte :

- La sémiologie proprement dite, c'est-à-dire l'allure clinique ou paraclinique qui peut être ou non évocatrice du rôle du médicament, ainsi que l'existence ou non de facteurs très favorisant bien validés.
- Les recherches des autres causes, qui peuvent avoir montré que celles-ci sont absentes ou qu'elles restent possibles.
- Enfin, pour certaines réactions, des examens complémentaires spécifiques fiables qui ont pu ou non être effectués et se révéler positifs. L(+) si le ou les tests est ou sont positifs, L(0) si le test n'est pas disponible et L(-) si le test est négatif.

		SEMILOGIE					
		Evocatrice d'un médicament ou facteurs favorisants			Autres situations		
Test spécifique		L(+)	L(0)	L(-)	L(+)	L(0)	L(-)
Cause non médicamenteuse	Absente	S3	S3	S1	S3	S2	S1
	Possible (ou non recherchée)	S3	S2	S1	S3	S1	S1

S1 = Sémiologie douteuse

S2 = Sémiologie plausible

S3 = Sémiologie vraisemblable

○ **Score d'imputabilité intrinsèque**

La combinaison des deux précédents tableaux de décision aboutit à une imputabilité finale comportant cinq possibilités allant de I0 à I4 ; ainsi, le rôle du médicament apparaît comme exclu, douteux, plausible, vraisemblable ou très vraisemblable.

Chronologie	SEMILOGIE		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

I0 = Paraît exclue

I1 = Douteuse

I2 = Imputabilité plausible

I3 = Vraisemblable

I4 = Très vraisemblable

• **L'imputabilité extrinsèque**

L'analyse des données bibliographiques disponibles aboutit à une cotation à quatre degrés allant de B0 à B3, qualifiant de façon croissante le degré de connaissance antérieure de l'effet évalué.

- B3 : effet notoire de ce médicament, bien décrit dans le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).
- B2 : effet non notoire publié dans une revue scientifique, ou bien dans un ouvrage de référence.
- B1 : effet non décrit conformément aux définitions de B3 ou B2, par exemple un effet non décrit dans la littérature mais déjà rapporté dans la Base Nationale de Pharmacovigilance (BNPV) pour un médicament donné.
- B0 : effet paraissant tout à fait nouveau, jamais publié après une recherche bibliographique exhaustive incluant les banques de données informatisées.

B. RCP Motilium® (dompéridone, JANSSEN CILAG) datant du 23/01/2017

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

MOTILIUM 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Dompéridone..... 10 mg pour un comprimé pelliculé

Excipient à effet notoire : lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé biconvexe, circulaire, blanc à blanc crème.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

MOTILIUM est indiqué pour le soulagement des symptômes de type nausées et vomissements.

4.2. Posologie et mode d'administration

MOTILIUM doit être utilisé à la dose minimale efficace pour la durée la plus courte nécessaire pour contrôler les nausées et les vomissements.

Il est recommandé de prendre MOTILIUM avant les repas. Si le médicament est pris après les repas, son absorption est quelque peu retardée.

Les patients doivent s'efforcer de prendre chaque dose à l'heure prévue. Si une dose prévue est oubliée, cette dose ne doit pas être prise et le schéma d'administration habituel doit être poursuivi. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose omise.

Habituellement, la durée maximale du traitement ne doit pas dépasser une semaine.

Adultes et adolescents (à partir de 12 ans et de 35 kg)

Un comprimé à 10 mg, jusqu'à 3 fois par jour, la dose maximale étant de 30 mg par jour.

Nouveau-nés, nourrissons, enfants (moins de 12 ans) et adolescents de moins de 35 kg

Compte tenu de la nécessité d'une posologie exacte, la forme comprimé n'est pas adaptée aux enfants et aux adolescents pesant moins de 35 kg. Chez ces patients, il est recommandé d'utiliser la forme suspension buvable.

Insuffisance hépatique

MOTILIUM est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

Une modification de la dose n'est cependant pas nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Etant donné que la demi-vie d'élimination de la dompéridone est allongée en cas d'insuffisance rénale sévère, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration de MOTILIUM doit être réduite à une ou deux prise(s) par jour en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance rénale. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

4.3. Contre-indications

MOTILIUM est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- hypersensibilité connue à la dompéridone ou à l'un des excipients ;
- tumeur hypophysaire à prolactine (prolactinome) ;
- lorsque la stimulation de la motricité gastrique peut s'avérer nocive, par exemple chez les patients présentant une hémorragie gastro-intestinale, une obstruction mécanique ou une perforation ;
- chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 5.2) ;
- chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment de l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants ou des maladies cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive (voir rubrique 4.4) ;
- administration concomitante avec les médicaments qui allongent l'intervalle QT (voir rubrique 4.5) ;
- administration concomitante avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (quels que soient leurs effets d'allongement de l'intervalle QT) (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Insuffisance rénale

La demi-vie d'élimination de la dompéridone est allongée en cas d'insuffisance rénale sévère. En conséquence, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration de la dompéridone doit être réduite à une ou deux prises par jour en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance rénale. Une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

Effets cardiovasculaires

La dompéridone a été associée à un allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme. Au cours de la surveillance après commercialisation, de très rares cas d'allongement de l'intervalle QT et de torsades de pointes ont été rapportés chez des patients traités par la dompéridone. Ces cas concernent des patients avec des facteurs de risque, des anomalies

électrolytiques et des traitements associés qui ont pu être des facteurs contributifs (voir rubrique 4.8).

Des études épidémiologiques ont mis en évidence que la dompéridone est associée à un risque accru d'arythmies ventriculaires graves ou de mort subite (voir rubrique 4.8). Un risque plus élevé a été observé chez les patients de plus de 60 ans, les patients traités par des doses quotidiennes supérieures à 30 mg et les patients traités simultanément par des médicaments qui allongent l'intervalle QT ou des inhibiteurs du CYP3A4.

La dompéridone doit être utilisée à la dose efficace la plus faible chez l'adulte et chez l'enfant. La dompéridone est contre-indiquée chez les patients ayant un allongement connu des intervalles de conduction cardiaque, notamment de l'intervalle QTc, les patients présentant des troubles électrolytiques importants (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) ou une bradycardie, ou les patients présentant des maladies cardiaques sous-jacentes telles qu'une insuffisance cardiaque congestive en raison du risque accru d'arythmies ventriculaires (voir rubrique 4.3.). Les troubles électrolytiques (hypokaliémie, hyperkaliémie, hypomagnésémie) et la bradycardie sont connus pour augmenter le risque pro-arythmique.

Le traitement par la dompéridone doit être arrêté en cas de survenue de signes ou symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque et les patients doivent consulter leur médecin.

Les patients doivent être invités à rapporter immédiatement tout symptôme cardiaque.

Population pédiatrique

Bien que les effets indésirables neurologiques soient rares (voir rubrique 4.8), 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 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 (voir rubrique 4.2).

Un surdosage peut entraîner des troubles extrapyramidaux chez les enfants, mais d'autres étiologies doivent également être considérées.

Précautions d'emploi

Les comprimés pelliculés contiennent du lactose et peuvent être inappropriés chez les patients souffrant d'intolérance au lactose, de galactosémie ou de malabsorption du glucose ou du galactose.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Si des médicaments antiacides ou antisécrétoires sont également prescrits, ils ne doivent pas être pris en même temps que MOTILIUM (dompéridone base). Ainsi, ils devront être pris après le repas et non avant.

Association avec la lévodopa

Bien qu'un ajustement posologique de la lévodopa ne soit pas jugé nécessaire, une augmentation de la concentration plasmatique (de 30 à 40% maximum) a été observée lorsque la dompéridone est prise de façon concomitante à la lévodopa.

La voie métabolique principale de la dompéridone implique le CYP3A4. Les données in vitro suggèrent que l'administration concomitante de médicaments qui inhibent le CYP3A4 de façon importante peut entraîner l'augmentation des concentrations plasmatiques de dompéridone.

Risque accru d'allongement de l'intervalle QT en raison d'interactions pharmacodynamiques et/ou pharmacocinétiques.

Associations contre-indiquées

Médicaments qui allongent l'intervalle QTc (risque de torsades de pointes)

- antiarythmiques de classe IA (par exemple disopyramide, hydroquinidine, quinidine)
- antiarythmiques de classe III (par exemple amiodarone, dofétilide, dronédarone, ibutilide, sotalol)

- certains antipsychotiques (par exemple halopéridol, pimozide, sertindole)
 - certains antidépresseurs (par exemple citalopram, escitalopram)
 - certains antibiotiques (par exemple érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine, spiramycine)
 - certains antifongiques (par exemple fluconazole, pentamidine)
 - certains antipaludéens (en particulier halofantrine, lumefantrine)
 - certains médicaments à visée digestive (par exemple cisapride, dolasétron, prucalopride)
 - certains antihistaminiques (par exemple méquitazine, mizolastine)
 - certains anticancéreux (par exemple torémifène, vandétanib, vincamine)
 - certains autres médicaments (par exemple bépridil, diphémanil, méthadone)
- (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (quels que soient leurs effets d'allongement de l'intervalle QT), c'est-à-dire :

- anti-protéases (par exemple, ritonavir, saquinavir et télaprévir)
- antifongiques azolés systémiques (par exemple, itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole)
- certains antibiotiques de la classe des macrolides (par exemple, clarithromycine et télithromycine) (voir rubrique 4.3).

Associations déconseillées

Inhibiteurs modérés du CYP3A4, c'est-à-dire diltiazem, vérapamil et certains macrolides.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

La prudence est de rigueur avec les médicaments qui induisent une bradycardie et une hypokaliémie ainsi qu'avec les macrolides suivants, qui allongent l'intervalle QT : azithromycine et roxithromycine (la clarithromycine est contre-indiquée car elle est un inhibiteur puissant du CYP3A4).

La liste de substances citées ci-dessus est représentative et non exhaustive.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe peu de données après commercialisation sur l'utilisation de la dompéridone chez les femmes enceintes. Une étude chez le rat a montré un effet toxique sur la reproduction en cas de dose élevée, toxique pour la mère. Le risque éventuel chez l'homme est inconnu.

De ce fait, MOTILIUM ne doit être utilisé pendant la grossesse que lorsque le bénéfice thérapeutique attendu le justifie.

Allaitement

La dompéridone est excrétée dans le lait maternel humain et les enfants allaités reçoivent moins de 0,1 % de la dose maternelle ajustée selon le poids. La survenue d'effets indésirables, en particulier des effets cardiaques, ne peut être exclue après l'exposition via le lait maternel. Une décision doit être prise d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par la dompéridone en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère. La prudence est de rigueur en présence de facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QTc chez les enfants allaités.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une somnolence et des sensations vertigineuses ont été observées suite à l'utilisation de dompéridone (voir rubrique 4.8). En conséquence, les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas conduire ni utiliser de machines, ni se livrer à d'autres activités nécessitant de la vigilance et de la coordination, avant de connaître l'effet que MOTILIUM produit sur eux.

4.8. Effets indésirables

La sécurité d'emploi de la dompéridone a été évaluée au cours d'essais cliniques et lors de l'expérience après commercialisation. Les essais cliniques (31 études en double-aveugle,

contrôlées versus placebo) ont inclus 1275 patients présentant une dyspepsie, un reflux gastro-œsophagien (RGO), un syndrome du colon irritable, des nausées et des vomissements ou d'autres pathologies similaires.

Tous les patients étaient âgés d'au moins 15 ans et ont reçu au moins une dose de MOTILIUM (dompéridone base). La dose quotidienne totale médiane était de 30 mg (intervalle de 10 à 80 mg). La durée médiane d'exposition était de 28 jours (intervalle de 1 à 28 jours).

Les études réalisées chez des patients présentant des gastroparésies diabétiques, des symptômes secondaires à des chimiothérapies ou une maladie de Parkinson ont été exclues.

Les effets indésirables sont classés selon leur fréquence, selon la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) et très rare ($< 1/10\ 000$). Lorsque la fréquence n'a pas pu être estimée sur la base des données cliniques, elle est indiquée comme « indéterminée ».

Système Organe Classe	Effet indésirable		
	Fréquence		
	Fréquent	Peu fréquent	Indéterminée
Affections du système immunitaire			Réaction anaphylactique (incluant choc anaphylactique)
Affections Psychiatriques		Perte de la libido Anxiété Agitation Nervosité	
Affections du système nerveux		Sensations vertigineuses Somnolence Céphalées Troubles extrapyramidaux	Convulsions Syndrome des jambes sans repos*
Affections oculaires			Crise oculogyre

Affections cardiaques			Arythmies ventriculaires Allongement de l'intervalle QTc Torsades de pointes Mort subite (voir rubrique 4.4)
Affections Gastro-intestinales	Bouche sèche	Diarrhées	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée Prurit Urticaire	Angiooedème
Affections du rein et des voies urinaires			Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein		Galactorrhée Douleur mammaire Hypersensibilité mammaire	Gynécomastie Aménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	
Investigations			Anomalies des tests de la fonction hépatique Augmentation de la prolactinémie

* exacerbation du syndrome des jambes sans repos chez les patients atteints de maladie de Parkinson.

La dompéridone a été utilisée à des doses plus élevées dans 45 études cliniques de plus longue durée et dans des indications telles que les gastroparésies diabétiques. Dans ces études, la fréquence des événements indésirables (excepté la bouche sèche) était considérablement plus élevée, en particulier les effets pharmacologiques connus et liés à l'augmentation de la prolactine. En plus des effets listés ci-dessus, ont également été observés les effets suivants : akathisie, écoulement mammaire, augmentation du volume des seins, gonflement des seins, dépression, hypersensibilité, troubles de la lactation et irrégularité des règles.

Les troubles extrapyramidaux surviennent essentiellement chez les nouveau-nés et les nourrissons.

Les autres affections du système nerveux central de type convulsions et agitation sont essentiellement rapportés chez les nourrissons et les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Symptômes

Les cas de surdosage ont été rapportés essentiellement chez les nourrissons et les enfants. Les symptômes de surdosage peuvent inclure agitation, troubles de la conscience, convulsions, désorientation, somnolence et réactions extrapyramidales.

Traitement

Il n'existe pas d'antidote spécifique à la dompéridone. En cas de surdosage, un traitement symptomatique standard doit être administré immédiatement. Une surveillance ECG est recommandée en raison de la possibilité d'allongement de l'intervalle QT. Un lavage gastrique ainsi que l'administration de charbon actif peuvent s'avérer utiles. Une surveillance médicale étroite et un traitement symptomatique sont recommandés.

Les médicaments anti-cholinergiques ou anti-parkinsoniens peuvent être utiles pour contrôler les troubles extrapyramidaux.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Stimulants de la motricité intestinale, code ATC : A03FA03

La dompéridone est un antagoniste de la dopamine aux propriétés antiémétiques qui ne traverse pas facilement la barrière hémato-encéphalique. Chez les utilisateurs de dompéridone, en particulier chez les adultes, les troubles extrapyramidaux sont très rares, mais la dompéridone entraîne la libération de prolactine par l'hypophyse. Son effet antiémétique semble dû à une combinaison d'effets périphériques (motilité gastrique) et à un antagonisme des récepteurs dopaminergiques dans la zone de stimulation des chimiorécepteurs, située hors de la barrière hémato-encéphalique, dans l'area postrema. Les études chez l'animal, ainsi que les faibles concentrations trouvées dans le cerveau, indiquent un effet périphérique prédominant de la dompéridone sur les récepteurs dopaminergiques. Les études chez l'homme ont montré que la dompéridone per os augmente le tonus du sphincter inférieur de l'œsophage, améliore la motilité antroduodénale et accélère la vidange gastrique. Il n'y a pas d'effet sur la sécrétion gastrique.

Conformément à la directive ICH—E14, une étude approfondie de l'intervalle QT a été réalisée. Cette étude comportait un placebo, un comparateur actif et un témoin positif et elle a été conduite chez des sujets sains à une dose de 10 ou 20 mg de dompéridone administrée 4 fois par jour jusqu'à une dose quotidienne maximale de 80 mg. Cette étude a mis en évidence une différence maximale de l'intervalle QTc entre la dompéridone et le placebo (d'après la méthode des moindres carrés pour la variation par rapport à l'inclusion) de 3,4 ms avec 20 mg de dompéridone administrés 4 fois par jour au Jour 4. L'IC bilatéral à 90 % (1,0 à 5,9 ms) n'a pas dépassé 10 ms. Aucun effet cliniquement pertinent sur l'intervalle QTc n'a été observé dans cette étude lorsque la dompéridone a été administrée jusqu'à une dose de 80 mg/jour (c'est-à-dire, plus de deux fois la dose maximale recommandée).

Toutefois, deux études antérieures d'interactions médicamenteuses ont montré un certain allongement de l'intervalle QTc en cas d'administration de la dompéridone en monothérapie

(10 mg 4 fois par jour). La différence moyenne la plus importante de l'intervalle QTcF, ajustée en fonction du temps, entre la dompéridone et le placebo a été respectivement de 5,4 ms (IC à 95 % : -1,7 à 12,4) et 7,5 ms (IC à 95 % : 0,6 à 14,4).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La dompéridone est rapidement absorbée après administration orale, avec un pic de concentration plasmatique atteint en 1 h environ. Les valeurs de la Cmax et de l'aire sous la courbe (ASC) de la dompéridone augmentent proportionnellement à la dose dans l'intervalle de doses comprises entre 10 mg et 20 mg. Une augmentation de 2 à 3 fois de l'ASC de la dompéridone a été observée en cas d'administrations répétées quatre fois par jour (toutes les 5 h) de dompéridone pendant 4 jours.

Bien que la biodisponibilité de la dompéridone soit plus élevée chez les sujets sains en cas de prise après un repas, les patients ayant des troubles gastro-intestinaux doivent prendre la dompéridone 15 à 30 minutes avant le repas. Une acidité gastrique réduite diminue l'absorption de la dompéridone. La biodisponibilité orale diminue en cas d'administration concomitante préalable de cimétidine et de bicarbonate de sodium.

Distribution

La dompéridone se lie entre 91 et 93 % aux protéines plasmatiques. Des études de distribution chez l'animal avec des médicaments radiomarqués ont montré une large distribution dans les tissus, mais une faible concentration dans le cerveau. De faibles quantités de produit actif traversent le placenta chez la rate.

Biotransformation

La dompéridone subit un métabolisme hépatique rapide et important par hydroxylation et N-désalkylation. Les études de métabolisme in vitro utilisant des inhibiteurs diagnostiques ont révélé que le CYP3A4 est une forme majeure du cytochrome P-450 jouant un rôle dans la N-

désalkylation de la dompéridone, alors que le CYP3A4, le CYP1A2 et le CYP2E1 interviennent dans l'hydroxylation aromatique de la dompéridone.

Élimination

Les excrétions urinaires et fécales représentent respectivement 31 et 66 % de la dose orale. La proportion de produit excrété sous forme inchangée est faible (10 % des excrétions fécales et environ 1 % des excrétions urinaires). La demi-vie plasmatique après une dose orale unique est de 7 à 9 heures chez les sujets sains, mais est prolongée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (score de Pugh de 7 à 9, classification B de Child-Pugh), l'ASC et la C_{max} de la dompéridone sont respectivement 2,9 et 1,5 fois supérieures à celles de sujets sains. La fraction libre est augmentée de 25% et la demi-vie d'élimination terminale est prolongée, passant de 15 à 23 heures. Les sujets atteints d'une légère insuffisance hépatique montrent, sur la base de la C_{max} et de l'ASC, une exposition systémique légèrement inférieure à celle des sujets sains, sans qu'il y ait de changement dans la liaison aux protéines ni dans la demi-vie terminale. Aucune étude n'a été menée chez des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère. MOTILIUM est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.3).

Insuffisance rénale

Chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min/1,73 m²), la demi-vie de la dompéridone a été augmentée, passant de 7,4 à 20,8 heures, mais les taux plasmatiques du médicament sont inférieurs à ceux observés chez des sujets sains. Étant donné que la dompéridone n'est que très faiblement excrétée sous forme inchangée (environ 1 %) via les reins, il est peu probable que, lors d'une administration unique, la dose doive être ajustée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, en cas d'administrations répétées, la fréquence d'administration doit être réduite à une ou deux

prises par jour en fonction du degré de l'insuffisance rénale et une diminution de la dose peut s'avérer nécessaire.

Population pédiatrique

Aucune donnée de pharmacocinétique n'est disponible dans la population pédiatrique.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études électrophysiologiques réalisées in vitro et in vivo indiquent que chez l'être humain, la dompéridone induit un risque global modéré d'allongement de l'intervalle QTc. Lors d'études réalisées in vitro sur des cellules isolées ayant subi une transfection du gène hERG et sur des myocytes isolés de cobayes, les rapports d'exposition variaient entre 26 et 47 fois, sur la base des IC 50 inhibant la conduction à travers les canaux ioniques IKr, par rapport aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain après l'administration de la dose quotidienne maximale de 10 mg trois fois par jour. Au cours d'études in vitro réalisées sur des tissus cardiaques isolés, les marges de sécurité pour l'allongement de la durée du potentiel d'action étaient 45 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). Dans les modèles pro-arythmiques in vitro (cœur isolé perfusé selon la méthode de Langendorff), les marges de sécurité étaient entre 9 et 45 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). Dans des modèles in vivo, les doses sans effet sur l'allongement de l'intervalle QTc chez le chien et sur l'induction d'arythmies dans un modèle de lapin sensibilisé aux torsades de pointe étaient respectivement 22 fois et 435 fois supérieures aux concentrations plasmatiques libres observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). Dans le modèle de cobaye anesthésié après des perfusions intraveineuses lentes, aucun effet sur l'intervalle QTc n'a été observé à des concentrations plasmatiques totales de 45,4 ng/ml, qui sont 3 fois supérieures aux concentrations plasmatiques totales observées chez l'être humain en cas d'administration de la dose quotidienne maximale (10 mg trois fois par jour). La pertinence de cette dernière étude pour l'être humain après l'exposition à la dompéridone administrée par voie orale est incertaine.

En cas d'inhibition du métabolisme dépendant du CYP3A4, les concentrations plasmatiques libres de dompéridone peuvent être multipliées jusqu'à 3 fois.

Chez le rat, en cas d'administration de doses toxiques élevées à la mère (plus de 40 fois la posologie recommandée chez l'être humain), on a observé la survenue d'effets tératogènes. Chez la souris et le lapin, aucune tératogénicité n'a été observée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs non modifié, cellulose microcristalline, amidon de pomme de terre pré-gélatinisé, povidone K90, stéarate de magnésium, huile de coton hydrogénée, laurilsulfate de sodium.

Pelliculage : laurilsulfate de sodium, hypromellose.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

20, 30 ou 40 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

JANSSEN CILAG

1 RUE CAMILLE DESMOULINS

TSA 91003

92787 ISSY LES MOULINEAUX CEDEX 9

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 612 6 8 : 20 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 336 882-9 5: 30 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).
- 34009 323 411-2 2: 40 comprimés sous plaquettes (Aluminium/PVC).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

10/03/1980

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

23/01/2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II

VII. REFERENCES

AFSSAPS. Utilisation hors AMM de la dompéridone dans la stimulation de la lactation : mise en garde - Point d'information. 16/12/2011.

ANSM. Mise en garde de l'ANSM sur l'utilisation des médicaments contenant de la dompéridone. Février 2014.

Boyce M, Baisley KJ, Warrington SJ. Pharmacokinetic interaction between domperidone and ketoconazole leads to QT prolongation in healthy volunteers: A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *Br J Clin Pharmacol*. 2012, 73(3), 411-21.

Chen, Hung-Lin. Domperidone, cytochrome P450 3A4 isoenzyme inhibitors and ventricular arrhythmia: a nationwide case-crossover study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015 Aug;24(8):841-8.

Claassen S, Zünkler BJ. Comparison of the effects of metoclopramide and domperidone on HERG channels. *Pharmacology*. 2005 Apr;74(1):31-6.

De Loose F. Clinical Research Report. Double-blind comparison of domperidone with placebo in the treatment of chronic postprandial gastrointestinal distress: A multicenter study. Janssen Research Products Information Service. Unpublished internal report. Jul 1980

Dhakal OP, Dhakal M, Bhandari D. Domperidone. Domperidone-induced dystonia: A rare and troublesome complication. *BMJ Case Reports*. 27 Jun 2014.

DiBaise, John K. Esophagus and stomach Nausea and Vomiting. *Practical gastroenterology and hepatology*. (09.2010).

Djeddi D, Kongolo G, Lefaix C, Mounard J, Léké A. Effect of Domperidone on QT Interval in Neonates *The Journal of Pediatrics*. Volume 153, Issue 5, November 2008, Pages 663–666.

Dos Santos Rocha A, Bhuyian ZA, Fellman F, Schlaepfer J, Bovy M, Delabays A. Symptomatic polymorphic ventricular tachycardia in a young woman. *Kardiovaskulare Medizin*. 2016; 19(3): 90-94.

Drolet, Rousseau G, Daleau P, Cardinal R, Turgeon J. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation*. 2000 Oct 17;102(16):1883-5.

EMA. CMDh restrictions on the use of domperidone-containing medicines. EMA/465179/2014. 01-SEP-2014.

EMA. Commission implementing decision concerning domperidone Art. 31. European Commission C(2014) 5113. 14-JUL-2014.

EMA. PRAC List of questions to be addressed by the marketing authorisation holder(s) for domperidone containing medicinal products. EMA/PRAC/124198/2013.

EMA. Notification of a referral under article 31 of Directive 2001/83/EC dated 01-MAR-2013. EMA/140423/2013.

EMA. PRAC recommends restricting use of domperidone: Benefits still considered to outweigh risks when given short-term and in low doses to treat nausea or vomiting dated on 07-MAR-2014. EMA/129231/2014.

EMA. Report from the CMDh meeting held on 18-20 May 2015 pursuant to Article 31 of Directive 2001/83/EC.

Englert W, Schlich D. A double-blind crossover trial of domperidone in chronic postprandial dyspepsia. *Postgrad Med J*. 1979;55:28-29.

FDA. FDA warns against women using unapproved drug, domperidone, to increase milk production. US Food and Drug Administration. 2004.

Fais P. A case of sudden cardiac death following Domperidone selfmedication. *Forensic Science International* 254: e1-e3, Sep 2015.

Gunlemez A, Babaoglu A, Arisoy AE, et al: Effect of domperidone on the QTc interval in premature infants. *J Perinatol* 2009.

Haesendonck R; De Winter S; Verelst S; Sabbe MB. Chloroquine/domperidone/midazolam/ondansetron overdose. *Clinical Toxicology*. vol.50 (3), 01 Mar 2012 page. 223.

HAS Avis de la commission de transparence concerning MOTILIUM and domperidone-based specialties, 22-JUL-2015.

HAS Avis de la commission de transparence concerning DOMPERIDONE BIOGARAN 10 mg comprimé orodispersible. 6-APR-2016.

HAS Avis de la commission de transparence concerning DOMPERIDONE BIOGARAN 10 mg comprimé orodispersible. 6-JUL-2016.

Hennessy S., Leonard C.E., Palumbo C.M., Bilker W.B., Newcomb C., Kimmel S.E. Diagnostic codes for sudden cardiac death and ventricular arrhythmia functioned poorly to identify outpatient events in EPIC's General Practice Research Database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008, 17(12), 1131-6.

Hondeghem LM. Domperidone: limited benefits with significant risk for sudden cardiac death. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2013 Mar;61(3):218-25.

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.* 2010 Sep;19(9):881-8.

Kailas L, Sugunan S, Bindu GS, Thomas CC. Domperidone. [Neuroleptic malignant syndrome: case report]. A Case of Neuroleptic Malignant Syndrome in an Infant. Indian Journal of Pediatrics.vol.81 (10), 03 Oct 2014 page.1115-1116.

Laboratoires Jansen. Dear Doctor Letter regarding Domperidone publiée le 06-DEC-2011.

Lareb (Netherlands Pharmacovigilance Cntr). Domperidone. Overview of reports of cardiac adverse drug reactions associated with domperidone. Lareb Quarterly Report. (3), 18 Jul 2013 page. 29-34.

Leelakanok, Nattawut. Domperidone and Risk of Ventricular Arrhythmia and Cardiac Death: A Systematic Review and Meta-analysis. Clinical drug investigation. (36)2. p.97. (09.12.2015).

Montastruc J, Bagheri H, Senard J.M. Syndrome malin des neuroleptiques et syndrome sérotoninergique : diagnostics positifs et différentiels et étiologies médicamenteuses. La Lettre du Pharmacologue - Volume 14 - n° 7 - septembre 2000.

Ortiz A, Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. American Journal of the Medical Sciences 349: 421-424, No. 5, May 2015.

Renoux S, Dell'Aniello P, Khairy C, Marras S, Bugden T, Chowdhury T, Lucie B , Hala T, Charity E, Russell S, Colin D, and the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) investigators. Ventricular tachyarrhythmia and sudden cardiac death with domperidone use in Parkinson's disease. J Clin Pharmacol (2016) 82 461–472 461.

Rios Romenets S, Dauvilliers Y, Cochen De Cock V, Carlander B, Bayard S, Galatas C, Wolfson C, Postuma RB. Restless legs syndrome outside the blood-brain barrier--exacerbation by domperidone in Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2013 Jan;19(1):92-4.

Rocha CMG, Barbosa MM. Domperidone. QT interval prolongation associated with the oral use of domperidone in an infant. *Pediatric Cardiology*. vol.26 (5), 01 Oct 2005 page. 720-723.

Roy-Desruisseaux J, et coll. Domperidone-induced tardive dyskinesia and withdrawal psychosis in an elderly woman with dementia. *Annals of Pharmacotherapy* 45: e51 [4 pages], No. 9, Sep 2011

Sanklecha M, Charde V. Domperidone overdose. Domperidone disaster: Need for a single formulation? *Indian Journal of Pediatrics*. vol.80 (7), 01 Jul 2013 page. 615.

Smolina K, Mintzes B, Hanley G. The association between domperidone and ventricular arrhythmia in the postpartum period. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2016.

Sol P, Pelet B, & Guignard JP: Extrapiramidal reactions due to domperidone. *Lancet* 1980; 2:802.

Stork D, E N Timin, S Berjukow, C Huber et coll. State dependent dissociation of HERG channel inhibitors. *Br J Pharmacol*. 2007 Aug; 151(8): 1368–1376.

Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, Dieleman JP, Van der Lei J, et coll. Noncardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2005, 26(19), 2007-12.

Van Noord C, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC. Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands. *Drug Saf*. 2010 Nov 1;33(11):1003-14.

Vieira, MC. (01.05.2012). Effects of domperidone on QTc interval in infants. *Acta pædiatrica (Oslo)*. (101)5. p.494 - 496.

Von Matushka N. Clinical Research Report. A multicentre double-blind evaluation of domperidone in the treatment of postprandial dyspepsia. Janssen Clinical Research Report April 1979.

Wan E, Davey K, Madhu H, Peter E, Simmer K et coll. Dose-effect study of domperidone as a galactagogue in preterm mothers with insufficient milk supply, and its transfer into milk. *British Journal of Clinical Pharmacology*, Volume 66, Number 2, August 2008, pp. 283-289(7).

Yoshizato, Tsuneaki. Itraconazole and domperidone: a placebo-controlled drug interaction study. *European journal of clinical pharmacology*. (68)9. p.1287 - 1294. 01.09.2012.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.