

Mr M, 75 ans

ATCD : HTA + Insuffisance cardiaque

Maladie de Parkinson

Syndrome anxio-dépressif

Lombalgie chronique

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium* , 3 gel/j

Paroxétine 20 mg, Deroxat* , 1/j

Bromazépan, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofène 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur



Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium*, 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat*, 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

**IEC + AINS : risque d'hyperkaliémie
 risque d'I Rénale aigue (sujet âgé)**

Diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines Vasodilatatrices dues aux AINS)

Diminution de la régulation de la perfusion glomérulaire par les IEC

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium*, 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat*, 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

**AINS : réduction de l'effet anti HTA des IEC et des B
Bloquants**

**AINS : élévation de la PSA : augmentation de la volémie et inhibition des
PG Vasodilatatrices**

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium*, 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat*, 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

**Levodopa + anti HTA : majoration du risque d'hypotension
(hypotension orthostatique)**

Levodopa : vasodilatation

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium*, 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat*, 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

B Bloquant + antagoniste des R DA : risque d'allongement du QTc : troubles du rythme

Médicaments : des morts subites imputées au Motilium

Le Monde.fr | 19.02.2014 à 12h02 • Mis à jour le 20.02.2014 à 09h39 |

Par Paul Benkimoun



Abonnez-vous à partir de 1 €



La revue *Prescrire* devait présenter, mercredi 19 février, une étude estimant vraisemblable que la dompéridone, utilisée contre les nausées et les vomissements, soit à l'origine de morts subites en France au cours de l'année 2012 (entre 25 et 120). Ce médicament est commercialisé notamment sous le nom Motilium par le laboratoire Janssen Cilag, sans compter plus d'une quinzaine de génériques. En mars 2014, l'Agence européenne du médicament (AEM) doit rendre une recommandation sur ce médicament qui présente des risques connus sur le plan cardiaque.

En France, les autorités sanitaires ont considéré que le service rendu par ce médicament dans les nausées et vomissements était « modéré ». L'équipe de *Prescrire* en réclame le retrait du marché européen et non une simple mesure de réduction de posologie ou de durée de traitement. Selon les données de l'assurance-maladie, environ 3 millions d'adultes en France auraient reçu une ordonnance comportant de la dompéridone en 2012.

Motilium : l'Agence européenne des médicaments recommande une restriction d'utilisation

Le Monde.fr | 07.03.2014 à 18h28 • Mis à jour le 07.03.2014 à 18h29 |

Par Sandrine Cabut

Abonnez-vous à partir de 1 €



Le comité d'évaluation des risques en pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne des médicaments recommande de restreindre l'utilisation de la dompéridone (Motilium), une molécule contre les nausées et vomissements, pour réduire ses risques. Récemment, ce médicament d'utilisation courante avait été sous le feu des critiques pour ses risques d'accidents graves – des morts subites dues à un trouble du rythme cardiaque. Une étude controversée de la revue *Prescrire* estimait ainsi entre 25 et 120 le nombre de morts subites dues à la dompéridone en 2012 en France.

Le 20 février, l'antiémétique avait fait l'objet d'une mise en garde de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Après une réévaluation complète des données concernant la dompéridone, le PRAC estime dans un communiqué du vendredi 7 mars que celui-ci peut être maintenu sur le marché dans l'Union européenne pour lutter contre les nausées et vomissements. Mais le comité préconise de réduire la posologie à 10 mg trois fois par jour chez les adultes et adolescents de plus de 35 kilos (la dose recommandée précédemment allait de un à deux comprimés à 10 mg trois à quatre fois par jour).

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium*, 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat*, 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

IRS + AINS : augmentation du risque hémorragique

AINS : effet antiagrégant plaquettaire

IRS : trouble fonctionnel plaquettaire

Am J Gastroenterol, 2014

CME

Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors With or Without Concurrent Nonsteroidal Anti-Inflammatory Use: A Systematic Review and Meta-Analysis

REVIEW

Rebecca Anglin, MD, PhD^{1,2}, Yuhong Yuan, MD, PhD², Paul Moayyedi, MB ChB, PhD², Frances Tse, MD, MSc², David Armstrong, MA, MB BChir² and Grigorios I. Leontiadis, MD, PhD²

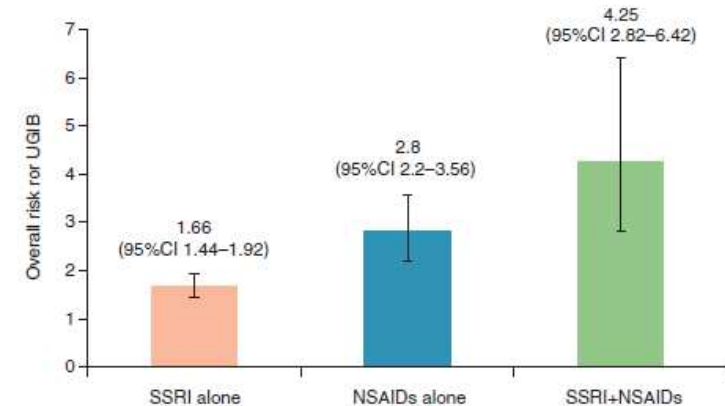
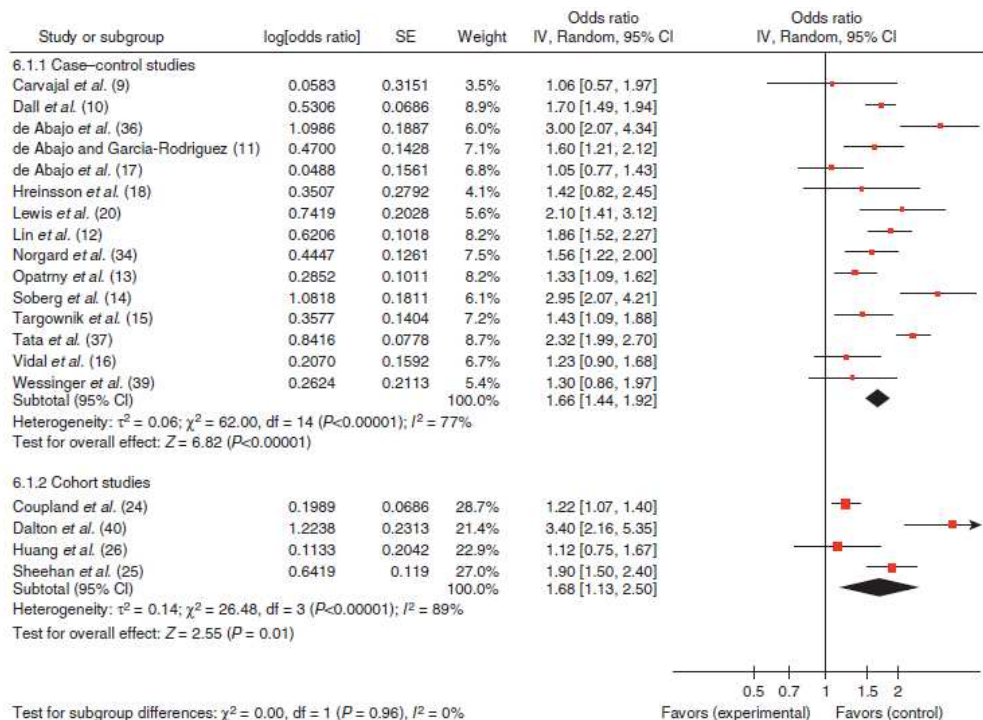


Figure 3. Relative contributions of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and nonsteroidal anti-inflammatories (NSAIDs) to the risk of upper gastrointestinal (GI) bleeding.

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium*, 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat*, 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

Paroxetine + metoprolol: majoration des EI du metoprolol (bradycardie)

Paroxetine : inhibiteur du CYP2D6

metoprolol : substrat du CYP2D6

TABLE 19.2A Psychotropic (and selected other) drugs known to be CYP 2D6 substrates and inhibitors

CYP 2D6 inhibitors	
<i>Antidepressants</i>	
Paroxetine	
Fluoxetine	
CYP 2D6 substrates	
<i>Antidepressants</i>	<i>Antipsychotics</i>
Paroxetine	Chlorpromazine
Fluoxetine	Haloperidol
Citalopram	Thioridazine
Sertraline	Zuclopenthixol
Venlafaxine [†]	Perphenazine
Amitriptyline	Risperidone
Clomipramine	
Desipramine	
Imipramine	
Nortriptyline	
	<i>Miscellaneous</i>
	Dexfenfluramine
	Opioids
	Codeine
	Hydrocodeine
	Dihydrocodeine
	Tramadolol
	Ethyl Morphine
	Tenamfetamine
	('Ecstasy')
	Bupropion
	β-blockers
	Propranolol
	Metoprolol
	Timolol
	Bufaralol

Mr M, 75 ans

Va en consultation voir son neurologue

Sa femme rapporte des troubles cognitifs avec troubles mnésiques et épisodes confusionnels

Diagnostic évoqué : troubles cognitifs dans le cadre de sa maladie de Parkinson

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium* , 3 gel/j

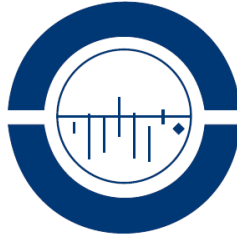
Paroxetine 20 mg, Deroxat* , 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

Rivastigmine patch Exelon * 4,6 mg/j



Data collection and analysis

Data were extracted from published reports by one review author (MR). The data for each 'condition' (that is DLB, PDD or CIND-PD) were considered separately and, where possible, also pooled. Statistical analysis was conducted using Review Manager 5.0.

Main results

Six trials met the inclusion criteria for this review, in which a total of 1236 participants were randomised. Four of the trials were of a parallel group design and two cross-over trials were included. Four of the trials included participants with a diagnosis of PDD (Aarsland 2002a; Dubois 2007; Emre 2004; Ravina 2005), of which Dubois 2007 remains unpublished (n = 550). Lerot 2004 included patients with cognitive impairment and Parkinson's disease (both with and without dementia). Patients with DLB were included in only one of the trials (McKeith 2000).

For global assessment, three trials comparing cholinesterase inhibitor treatment to placebo in PDD (Aarsland 2002a; Emre 2004; Ravina 2005) reported a difference in the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Impression of Change (ADCS-CGIC) score of -0.38, favouring the cholinesterase inhibitors (95% confidence interval (CI) -0.56 to -0.24, P < 0.0001). A clinically meaningful improvement was observed in 19.8% of patients receiving cholinesterase inhibitors, compared to 14.5% of those in the placebo group.

For cognitive function, a pooled estimate of the effect of cholinesterase inhibitors on cognitive function measures was consistent with the presence of a therapeutic benefit (standardised mean difference (SMD) -0.34, 95% CI -0.46 to -0.23, P < 0.00001). There was evidence of a positive effect of cholinesterase inhibitors on the Mini-Mental State Examination (MMSE) in patients with PDD (weighted mean difference (WMD) 1.09, 95% CI 0.45 to 1.73, P = 0.0008) and in the single PDD and CIND-PD trial (WMD 1.05, 95% CI 0.42 to 1.68, P = 0.01) but not in the single DLB trial.

For behavioural disturbance, analysis of the pooled continuous data relating to behavioural disturbance rating scales favoured treatment with cholinesterase inhibitors (SMD -0.20, 95% CI -0.36 to -0.04, P = 0.01).

For activities of daily living, combined data for the ADCS and the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) activities of daily living rating scales favoured treatment with cholinesterase inhibitors (SMD -0.20, 95% CI -0.38 to -0.02, P = 0.03).

For safety and tolerability, those taking a cholinesterase inhibitor were more likely to experience an adverse event (318/452 versus 668/842; odds ratio (OR) 1.64, 95% CI 1.26 to 2.15, P = 0.0003) and to drop out (128/465 versus 45/279; OR 1.94, 95% CI 1.33 to 2.84, P = 0.0006). Adverse events were more common amongst those taking rivastigmine (357/421 versus 173/240; OR 2.28, 95% CI 1.53 to 3.38, P < 0.0001) but not those taking donepezil (311/421 versus 145/212; OR 1.24, 95% CI 0.86 to 1.80, P = 0.25). Parkinsonian symptoms in particular tremor (64/739 versus 12/352; OR 2.71, 95% CI 1.44 to 5.09, P = 0.002), but not falls (P = 0.39), were reported more commonly in the treatment group but this did not have a significant impact on the UPDRS (total and motor) scores (P = 0.71). Fewer deaths occurred in the treatment group than in the placebo group (4/465 versus 9/279; OR 0.28, 95% CI 0.09 to 0.84, P = 0.03).

Authors' conclusions

The currently available evidence supports the use of cholinesterase inhibitors in patients with PDD, with a positive impact on global assessment, cognitive function, behavioural disturbance and activities of daily living rating scales. However, almost half of the trial data, which could potentially change this conclusion, have not been made public. The effect in DLB remains unclear. There is no current disaggregated evidence to support their use in CIND-PD.

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium* , 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat* , 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

Rivastigmine patch Exelon * 4,6 mg/j



Mr M, 75 ans

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium* , 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat* , 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

Rivastigmine patch, Exelon*4,6 mg/j

anticholinesterasique + antagoniste cholinergique
(muscarinique) : diminution de l'effet !

Mr M, 75 ans

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium* , 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat* , 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Chlorure de trospium, Ceris* 1cp/j

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

Rivastigmine patch, Exelon* 4,6 mg/j

anticholinesterasique + Bbloquant + domperidone : risque de troubles du rythme (torsade de pointe)

Anticholinesterasique et Bbloquant : bradycardie

Mr M, 75 ans

Va en consultation voir son urologue

Diagnostic évoqué : adenome prostate

Stop Trospium, Ceris*

Prescription de Tamsulosine

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium* , 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat* , 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

Rivastigmine patch 4,6 mg/j

Tamsulosine, Omix LP* : 1 gel/j

Mr M, 75 ans

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium* , 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat* , 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

Rivastigmine patch, Exelon* 4,6 mg/j

Tamsulosine, Omix LP* : 1 gel/j

Levodopa + IEC + Bbloquant + α Bloquant: majoration du risque d'hypotension (hypotension orthostatique)

EN CONCLUSION, QUE FAIRE ?

Mr M, 75 ans

Traitement :

Enalapril, Renitec* 20 mg/j

Metoprolol , Seloken* 100 mg/j

Levodopa Benserazide 125, Modopar* 6 gel/j

Domperidone, Motilium*, 3 gel/j

Paroxetine 20 mg, Deroxat*, 1/j

Bromazepam, Lexomil* ½ cp/j si besoin

Ibuprofene 400 mg 1 à 3 cp/j si douleur

Rivastigmine patch, Exelon* 4,6 mg/j

Tamsulosine, Omix LP* : 1 gel/j

Dompéridone : une approche du nombre de morts subites en France évitables en écartant ce médicament peu efficace

Résumé

- La **dompéridone** est un neuroleptique "caché", utilisé depuis les années 1980 en traitement de nausées-vomissements banals et symptômes voisins, avec une efficacité modeste. Elle allonge l'intervalle QT de l'électrocardiogramme et expose à des troubles du rythme cardiaque. Des études cas/témoins ont montré que les morts subites cardiaques sont environ 1,6 à 3,7 fois plus fréquentes en cas d'exposition à la **dompéridone**.

- Les données de l'« échantillon généraliste de bénéficiaires » de l'assurance maladie obligatoire montrent qu'en 2012, en France, environ 7 % des adultes ont reçu au moins une dispensation de **dompéridone**, soit environ 3 millions de personnes. Environ 23 % de ces personnes ont reçu le même jour une dispensation d'un médicament connu pour potentiellement majorer le risque d'arythmie sous **dompéridone**.

- En France, compte tenu de la fréquence de la mort subite, des hypothèses prudentes rendent vraisemblable qu'environ 25 à 120 morts prématurées aient été imputables à la **dompéridone** en 2012.

- En pratique, la **dompéridone** peut

courants, et non comme psychotrope : on parle de neuroleptique "caché" (1à5).

En 1986, la forme injectable de **dompéridone** a été retirée du marché du fait de troubles du rythme cardiaque et de morts, mais pas les formes orales (4).

En 2004, s'appuyant sur une réévaluation européenne pour harmoniser les résumés des caractéristiques (RCP) dans la Communauté européenne, la Commission de la transparence française a fait le point sur le service médical rendu par la **dompéridone**. Sans mentionner de risque cardiaque, elle a constaté que le service rendu par la **dompéridone** est « insuffisant », sauf dans les nausées-vomissements, où elle l'a considéré « modéré » (a)(6).

Depuis 2005, l'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme sous l'effet de la **dompéridone** est avéré, comme avec les autres neuroleptiques, et des études cas/témoins, néerlandaises et canadienne, ont montré une augmentation de la fréquence des morts subites cardiaques chez les adultes exposés à la **dompéridone** (b)(3,7,8,9,10). Dans ces études, la fréquence a été environ 1,6 fois à 3,7 fois plus élevée sous **dompéridone**, et encore plus importante au-delà de 30 mg par jour. Le RCP autorise jusqu'à 80 mg par jour.

Quelle est, en France, l'ampleur de l'exposition des patients à la **dompéridone** et à son risque de morts subites ?

maladie obligatoire en France. Les données de l'EGB respectent l'anonymat des patients et des prescripteurs. L'exposition aux médicaments y est approchée par les prescriptions dispensées en officine puis présentées au remboursement (11).

Environ 3 millions d'adultes exposés par an. En 2012, 49 354 personnes de l'EGB ont reçu au moins une dispensation de **dompéridone**, soit en moyenne 7,7 % de la population générale (jusqu'à 18 % chez les enfants entre zero et 4 ans) (12).

Les deux études néerlandaises montrent une augmentation du risque de morts subites avec la **dompéridone** ont exclu les enfants et les patients atteints de cancer (7,9). Nous avons cherché à cerner l'exposition à la **dompéridone** des personnes en France ayant un profil voisin. Dans l'EGB, en 2012, parmi les personnes âgées d'au moins 18 ans et non prises en charge en affection de longue durée (ALD) pour un cancer, 31 190 ont reçu au moins une dispensation de **dompéridone**, soit 6,4 %. Ce qui correspond à environ 3 millions de personnes pour la France (12). Parmi les adultes pris en charge en ALD cancer, 11,8 % ont reçu au moins une dispensation de **dompéridone**.

Cette exposition est du même ordre de grandeur depuis des années. L'EGB permet de considérer que sur l'ensemble de la période 2003-2013, environ