

Usage et mésusage de la domperidone dans la maladie de Parkinson en France

DUMP

PROTOCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE

Version n°2.0 du 17/10/2017

Gestionnaire:

CHU de Toulouse,
Hôtel-Dieu, 2 rue Viguerie, TSA 80039
31059 Toulouse cedex 9, France
Tél : 33-5 61 77 87 71 / Fax : 33-5 61 77 84 11

Personne qui dirige et surveille la recherche :

Lapeyre-Mestre Maryse
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre d'Investigation Clinique 1436
CHU de Toulouse
37 allées Jules Guesde
31000 Toulouse
Tél: 33-5 61 14 59 03/ Fax: 33-5 61 14 59 28
maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr

**Ce protocole a été conçu et rédigé à partir de la version 2.0 du 01/09/2011
du protocole-type de la DIRC Sud-Ouest Outre Mer**

HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
1.0	21/06/2017	
2.0	17/10/2017	Recommandations du CEERES*

Usage et mésusage de la domperidone dans la maladie de Parkinson en France

Gestionnaire

Marie-Elise Llau

à Toulouse, le :

Hôtel-Dieu, 2 rue Viguerie, TSA 80039

31059 Toulouse cedex 9, France

Tél : 33-5 61 77 87 71

Fax : 33-5 61 77 84 11

Titre et nom du représentant du gestionnaire

Signature

Personne qui dirige et surveille la recherche

Maryse LAPEYRE-MESTRE

à Toulouse, le :

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique,

CHU de Toulouse

37 allées Jules Guesde

31000 Toulouse

Tél: 33-5 61 14 59 03

Fax: 33-5 61 14 59 28

Courriel : maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr

Titre et nom de la personne

Signature

Florence TUBACH

à Toulouse, le :

INSERM CIC-EC 1425

Hôpital Bichat

46 rue Henri Huchard,

Secteur Claude Bernard,

75877 Paris Cedex 18

Tél : 01 40 25 79 41/31

Fax : 01 40 25 67 73

Courriel : florence.tubach@bch.aphp.fr

Titre et nom de la personne

Signature

Manuela RUETER

à Toulouse, le :

Service de Pharmacologie Médicale et Clinique,

CHU de Toulouse

37 allées Jules Guesde

31000 Toulouse

Tél: 33-5 61 14 59 03

Courriel : rueter.m@chu-toulouse.fr

Titre et nom de la personne

Signature

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament
CIP	Club Inter-Pharmaceutique
CNAMTS	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DCIR	Données de consommation interrégimes
EGB	Echantillon généraliste des bénéficiaires
GHM	Groupes Homogènes de Malades
HAD	Hospitalisation à domicile
IDS	Institut des données de santé
LTD	Affection de longue durée
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
RG	Régime Général
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance
RSI	Régime social des indépendants
SNIIRAM	Système national d'information inter-régime de l'assurance maladie
SSR	Soins de suite et de réadaptation
EMA	Agence européenne des médicaments
COPARK	Cohorte de patients parkinsoniens avec une maladie de Parkinson idiopathique
DIGPD	Drug Interaction With Genes in Parkinson's Disease

1. COMITE SCIENTIFIQUE DUMP :

Mise en place du comité: 22/06/2017

Dr Maryse Lapeyre-Mestre,
Pharmacologue, pharmacoépidémiologiste
Pr Olivier Rascol,
Pharmacologue, Co-responsable du réseau NS-Park
Pr Jean Christophe Corvol,
Neurologue, Responsable du réseau NS-Park
Pr Florence Tubach,
Epidémiologiste, méthodologiste
Dr Jean-Denis Turc
Neurologue, représentant des neurologues libéraux

2. RESUME DE LA RECHERCHE

GESTIONNAIRE	CHU de Toulouse, Hôtel-Dieu, 2 rue Viguerie, TSA 80039 31059 Toulouse cedex 9, France Contact : ME Llau Tél : 33-5 61 77 87 71 / Fax : 33-5 61 77 84 11
PERSONNE QUI DIRIGE ET SURVEILLE LA RECHERCHE	Lapeyre-Mestre Maryse Service de Pharmacologie Médicale et Clinique, Centre d'Investigation Clinique 1436 CHU de Toulouse 37 allées Jules Guesde 31000 Toulouse Tél: 33-5 61 14 59 03 Fax: 33-5 61 14 59 28 maryse.lapeyre-mestre@univ-tlse3.fr
TITRE	Usage et mésusage de la domperidone dans la maladie de Parkinson en France
VERSION DU PROTOCOLE	1.0– 20/06/2017
JUSTIFICATION / CONTEXTE	La maladie de Parkinson est une pathologie neurodégénérative fréquente qui affecte environ 1% de la population de plus de 60 ans (soit 150 à 170 000 patients en France). Son traitement est basé sur l'utilisation de médicaments dopaminergiques dont les nausées comptent parmi les effets indésirables les plus fréquents, quel que soit le médicament dopaminergique utilisé, puisqu'elles surviennent chez 30 à 40% des patients lors de la mise en place du traitement. La dompéridone est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2, présentant des propriétés antiémétiques. Elle pourrait être associée à un allongement de l'intervalle QT et à des décès liés à des arythmies. Ces alertes ont conduit le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC pour « Pharmacovigilance Risk Assessment Committee ») de l'agence Européenne du médicament (EMA) à revoir les recommandations relatives à l'usage de la dompéridone. Cependant, peu de données sont disponibles quant à l'usage de la dompéridone dans la maladie de Parkinson en pratique clinique en France et le mésusage pourrait être très fréquent.
OBJECTIFS	L'objectif de cette recherche pharmaco-épidémiologique est d'étudier l'usage et le mésusage de la dompéridone dans la maladie de Parkinson en France. Plus précisément, la prescription de domperidone chez les patients parkinsoniens sera étudiée de façon rétrospective grâce à la base de données du SNIIRAM ("système national d'information inter régimes de l'Assurance Maladie"). Cette étude permettra ainsi de quantifier, au sein d'une population représentative des patients parkinsoniens, l'usage et le mésusage de la dompéridone et leur évolution respective dans le temps, en particulier depuis la révision des recommandations de sécurité par la PRAC et l'ANSM.
SCHEMA DE LA RECHERCHE	Analyse rétrospective de la base de données du SNIIRAM à partir de données extraites sur la période 2010-2016

<p>CRITERES D'INCLUSION</p>	<p>Critères d'inclusion</p> <p>Tous les patients parkinsoniens répertoriés dans la base SNIIRAM (données des trois principaux régimes d'assurance maladie : RG, MSA et RSI) sur la période 2011 – 2016 et enregistrés dans la base depuis au moins 1 an (année 2010). Les 3 régimes d'assurance maladie sont retenus en raison de la prévalence de la maladie potentiellement plus élevée chez les bénéficiaires de la MSA. De plus, même si l'exhaustivité de l'information sur les ALD est partielle pour la MSA et le RSI, les algorithmes de définition de la pathologie dans le SNIIRAM avec les meilleures qualités métrologiques sont basés sur le remboursement seul de médicaments.</p> <p>Critères d'exclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients de moins de 40 ans - Patients traités par des médicaments dopaminergiques pour la seule indication d'une inhibition de la lactation (bromocriptine 2,5 mg; cabergoline 0,5 mg, lisuride 0,2 mg, quinagolide) - Patients recevant uniquement des médicaments anticholinergiques (principalement utilisés dans le traitement d'autres syndromes parkinsoniens) sans diagnostic de maladie de Parkinson. - Patients avec diagnostic d'un autre syndrome parkinsonien (G21 dans la classification Internationale des Maladies, CIM-10) ou avec un autre diagnostic non lié à la maladie de Parkinson
<p>CRITERES D'EVALUATION</p>	<p>Le critère principal sera le mésusage de la domperidone, défini selon les récentes restrictions de prescription de la domperidone (publiées par la PRAC en Septembre 2014). Ainsi, la présence d'un mésusage de la dompéridone sera définie dans les conditions suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dose journalière maximale > 30 mg / jour - Durée maximale de prescription > 7 jours - Age du patient > 60 ans - Interaction médicamenteuse contre-indiquée : dompéridone dispensée de façon concomitante avec des médicaments agissant sur l'intervalle QT ou des inhibiteurs CYP3A4, selon le « Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM », dernière version en date de Janvier 2016. - Patients présentant une insuffisance hépatique sévère, une insuffisance cardiaque congestive ou des troubles cardiaques identifiés grâce au score de comorbidités de Charlson dans le SNIIRAM au cours des 12 mois précédant la dispensation de dompéridone. - Patients avec arythmies cardiaques identifiés grâce aux codes CIM-10 (I44-I49) -
<p>TAILLE D'ETUDE</p>	<p>Une étude récente basée sur le SNIIRAM et cherchant à identifier les patients atteints de la maladie de Parkinson par des remboursements de médicaments a estimé le nombre de cas prévalents à environ 150 000 cas et 25 000 cas incidents en 2010 en France (Moisan et al. 2016). Un décompte de faisabilité réalisé dans l'EGB a retrouvé seulement 59 sujets exposés à l'apomorphine et à la dompéridone sur la période 2011-2015, limitant la possibilité d'utiliser cette source d'information pour analyser le mésusage de la dompéridone dans cette population de patients.</p>
<p>NOMBRE PREVU DE CENTRES</p>	<p>1</p>

DUREE DE L'ETUDE	36 mois
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p><u>Une analyse descriptive des données suivantes sera réalisée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Caractéristiques principales de la population de patients parkinsoniens: âge, sexe, comorbidités, durée de suivi, décès durant le suivi. - Caractéristiques du traitement antiparkinsonien (type de médicament, mono ou poly thérapie) et des autres traitements (principales classes ATC) seront étudiées. - Co-traitements, en particulier ceux ayant de potentielles interactions avec la dompéridone (interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques), et les médicaments ayant une indication similaire à celle de la dompéridone (autres antagonistes dopaminergiques, sétrons, apépritant...). <p>L'usage de dompéridone sera étudié dans l'ensemble de la population parkinsonienne, chez les patients incidents et chez les patients traités par apomorphine. La population sera stratifiée en fonction de l'âge des patients (≤ 60 ans ; > 60 ans), l'âge définissant par lui-même un mésusage de la dompéridone. Il sera décrit en termes de dose journalière moyenne (écart type) et médiane (écart interquartile), de durée et de pourcentage par rapport à d'autres traitements d'intérêt. La prévalence du mésusage sera évaluée d'une manière générale dans l'ensemble de la population mais également de façon plus précise, pour chaque condition de mésusage décrite ci-dessus.</p> <p><u>Impact sur les recommandations de sécurité :</u></p> <p>L'impact sur les recommandations de sécurité sera étudié grâce à une approche quasi expérimentale, basée sur une analyse chronologique. Deux critères de jugement seront étudiés : la fréquence trimestrielle de patients avec au moins une dispensation pour une période de 3 mois, quel que soit le pattern d'utilisation de la dompéridone et la fréquence trimestrielle de patients avec au moins une survenue de mésusage durant cette période. Pour chaque intervalle de 3 mois, tous les patients présents au début de l'intervalle seront considérés à risque d'usage ou mésusage. L'analyse sera réalisée dans l'ensemble de la population parkinsonienne (patients prévalents), dans la population incidente et dans la sous-population de patients traités par apomorphine. Les tendances de ces critères seront étudiées en appliquant le modèle de régression le plus approprié. Toutes les analyses seront réalisées à l'aide du logiciel statistique SAS 9.4 (SAS Institute, Cary NC).</p>
RETOMBEEES ATTENDUES	<p>Ce projet permettra de décrire l'utilisation et le mésusage de la dompéridone dans la population de patients parkinsoniens en France. Ce projet associant des pharmacologues, des épidémiologistes et des neurologues permettra de développer une réflexion bénéfique sur l'utilisation de la dompéridone en France, ce qui constitue déjà une première action préventive contre son mésusage dans la maladie de Parkinson.</p>

