



Dompéridone et morts subites en France (suite)

Les résultats de l'étude de *Prescrire* estimant le nombre de morts liées à la *dompéridone* en 2012 ont suscité de nombreuses réactions, tant dans le courrier reçu à la Rédaction, que sur des blogs ou dans les médias (1).

Nous retranscrivons ici certaines de ces réactions, suivies de notre réponse.

Nous abordons en particulier : les évolutions du résumé des caractéristiques (RCP) des spécialités à base de *dompéridone* orale en France au fil des décennies (p. 555-5) ; pourquoi et comment estimer le nombre de victimes de morts subites cardiaques imputables à la *dompéridone* orale (p. 6à8) ; la balance bénéfiques-risques de la *dompéridone* chez les patients parkinsoniens (p. 9) ou ceux gênés par une gastroparésie (p. 9) ; le rôle éventuel de la *dompéridone* dans la mort inattendue du nourrisson (p. 9) ; les insuffisances des agences du médicament (p. 10).

« **D**es 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* »[1].

Dans les études cas-témoins, on prend des cas ayant présenté une mort subite (puisque c'est de ça qu'on accuse le *dompéridone*) et on compare leurs caractéristiques à des témoins (sans mort subite) ; parmi ces caractéristiques, on regarde notamment combien ont pris du *dompéridone* dans chaque groupe (cas et témoins). Si 20 % des gens ont pris du *dompéridone* dans le groupe mort subite et 0 % dans l'autre groupe, eh bien, très clairement... NON, le *dompéridone* n'est pas coupable : le *dompéridone* est associé à un décès par mort subite. Si par contre, 20 % des gens ont pris du *dompéridone* dans le groupe mort subite et 60 % dans l'autre groupe, eh bien... là non plus, le *dompéridone* n'est pas innocent : il est associé à une survie plus grande dans l'étude. Bref, avec une étude cas-témoin (analytique), on analyse des groupes et on ne prouve pas la causalité.

Évidemment, on essaie d'éliminer tous les autres facteurs dans ces études : l'âge, les antécédents cardiovasculaires, l'activité physique, le poids, le tabagisme, la raison pour laquelle ces gens prennent des antiémétiques... (...)

Ici, *Prescrire* parle d'études cas-témoins (ce que je viens de décrire). Il s'agit d'études rétrospectives donc réalisées après l'événement (mort subite) ; et c'est normal parce que l'événement est très très très rare, et c'est donc inimaginable en prospectif (...). Le problème, c'est que contrairement aux études prospectives, ici on décide du nombre de morts et de pas-morts, et du coup on calcule un *odds-ratio* et pas un risque relatif... Je vais y revenir.

Dans les articles cités par *Prescrire* à propos des chiffres 1,6 et 3,7 : soit ils s'auto-citent

(référence 3), et c'est relativement insupportable, comme je l'avais déjà dit... soit l'étude traite de tous les allongeurs de QTc et pas seulement du *dompéridone* (référence 8 qui avait un OR entre 1,2 et 3,5), soit l'étude ne traite que *dompéridone* et l'OR est de 1,99, non significatif après ajustement (IC95% [0,8 - 4,96], dans la référence 9), soit encore l'OR est de 1,59 (IC95% [1,28-1,98], dans la référence 10 (...)).

Parlons de l'étude où l'OR est non significatif après ajustement... C'est dans cette étude que *Prescrire* a récupéré le 3,7 et je cite le résumé : « The matched unadjusted odds ratio of *domperidone* and SCD was 3,72 (95% CI 1,72, 8,08). ». "Unadjusted". Ce qui pose quand même la question de savoir si les « rédacteurs communs » de *Prescrire* vont au-delà du résumé PubMed pour fouiller dans l'article, surtout quand, comme ici, le résumé est un condensé de mauvaise foi s'attardant sur des sous-populations de gens assurés publiquement.

"Unadjusted" ici, ça veut dire que dans les cas par rapport aux témoins, il y a significativement plus d'antécédents de pathologies ischémiques (29,5 % vs 14,2 %), d'angor (22,5 % vs 10,4 %), d'AVC (3,9 % vs 1,6 %), de diabète (19,6 % vs 8,6 %), de BPCO (14 % vs 8,3 %), de mésusage d'alcool (1,8 % vs 0,7 %), de prise de digoxine (8,6 % vs 2,1 %), de diurétique (16,9 % vs 6 %)... Mais que malgré ça, on va dire que c'est quand même le *dompéridone* le coupable (0,77 % vs 0,2 % - oh tiens, bizarrement, dans ce tableau, c'est à moi de calculer les pourcentages absolus ; cette étude serait-elle de mauvaise foi ?). (...) [Regardez dans les tableaux] les valeurs absolues que je vous ai indiquées et pas les OR : la différence entre 0,2 % et 0,77 % est-elle sérieusement la

même qu'entre 8,6 % et 2,1 % pour la digoxine par exemple, intuitivement ?

Notez que dans ce tableau, fort étrangement, les pourcentages n'apparaissent plus... N'y pourrait-on voir une marque de mauvaise foi ?

[Extrait de *Domperidone and Ventricular Arrhythmia or Sudden Cardiac Death* (Van Noord Ch. et al.)].

Du coup, je vais utiliser la dernière étude, parce qu'elle est plus belle et plus honnête, et que *Prescrire* utilise ces chiffres (le 1,6, hélas c'est le chiffre minimal...). Le design est très particulier : ils utilisent une cohorte Saskatchewan Health d'un million de personnes, sélectionnent 83 212 utilisateurs de *dompéridone* ou IPP sur la période 1990-2005 (ils forment une cohorte rétrospective), repèrent les 1 608 cas de mort subite, et les appariant à 6 428 témoins (pas mort subite) (ils font donc une étude cas/témoin).

L'appariement se limite à l'âge, le sexe, la date de première prise du médicament et le diabète... Pas le reste (mais c'est normal, c'est dur de faire une étude...). Du coup, chez les cas (mort subite), il y avait préalablement à cette mort 7 fois plus de cardiomyopathie, 4 fois plus de défaillance cardiaque, 3 fois plus d'ischémie cardiaque, 2 fois plus de pathologie hépatique ou pulmonaire, 2 fois plus de médicaments antihypertenseurs, 2 fois plus de médicaments antiarythmiques, 3 fois plus d'hospitalisations multiples (c'est un abus de langage honteux de ma part, en fait ce sont les OR qui étaient à 7, 4, etc.). C'est la première ligne qui nous intéresse : Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of *domperidone* : a nested case-control study (Johannes et al.).

(...) C'est un rapport de cotes et on ne peut pas dire que c'est 1,45 fois plus fréquent ►►



► comme pour le risque relatif (P1/P0), parce qu'ici les proportions entre cas et témoins sont fictives et ne révèlent pas la prévalence de la mort subite (il y a ici 1 cas pour 4 témoins, et dans la vraie vie, il n'y a pas 20 % de personnes qui meurent de mort subite). Toutefois, ce n'est qu'à moitié faux et c'est pour jouer les puristes : avec un $P0 < 10\%$, l'OR va s'approcher du risque relatif... Mais quand même, on va voir qu'il y a une petite différence... En fait, il existe des méthodes pour déterminer un risque relatif ajusté à partir d'un odd-ratio. Le plus simple est la méthode de Zhang et Yu que vous pouvez utiliser à la maison pour épater vos amis : $RR = OR / [(1-P) + (P \times OR)]$ (ça fonctionne aussi pour les intervalles de confiance en prenant OR min et OR max).

Ici, on a donc $RR_{ajusté} = 1,59 / (0,925 + 0,075 \times 1,59) = 1,52 [1,25 - 1,84]$.

Donc, pour résumer, si on veut le faire le plus honnêtement possible sur les références citées par Prescrire (en dehors de leur propre référence à eux-mêmes en 3, parce que je n'y ai pas accès), on peut conclure que dans une étude cas-témoin, après ajustement sur les multiples variables de confusion et en supposant qu'on en ait fait le tour, les patients ayant présenté une mort subite prenaient 1,5 fois plus souvent (IC95% 1,3-1,8) du dompéridone au moment de leur mort que les patients témoins au même moment, soit 10,5 % vs 7,5 % (chiffres surévalués par rapport à l'étude précédente 0,77 vs 0,2 % en raison du design particulier de l'étude – les patients étaient inclus selon leur prise de dompéridone).

Ce qui ne veut PAS dire que le dompéridone est responsable de quoi que ce soit. On OBSERVE qu'ils en prennent plus, mais il n'y a aucun lien de cause à effet démontré dans ces études. Peut-être qu'il faudrait aussi se poser la question de pourquoi ils prennent du dompéridone (gastro ou autre ?). En clair : dans les 37 jours précédant leur mort subite, les patients avaient plus tendance à prendre du dompéridone, un anti-nauséeux.

En très clair : dans le mois avant leur mort, les patients étaient malades.

En vrai, je vous rassure, il y a des études pharmacodynamiques et des meurtres de lapins (que je ne cautionne pas) qui ont prouvé l'effet d'allongement du QT qui est à l'origine de troubles du rythme cardiaque mortels, comme pour tous les neuroleptiques connus, en fait. (Un jour, on parlera des hépatites sous paracétamol, et le lendemain on relancera avec les abcs dentaires sous AINS, juste comme ça, pour comparer le nombre de morts du dompéridone).

« En France, environ 7 % des adultes ont reçu au moins une dispensation de dompéridone, soit environ 3 millions de personnes. » (...)

« 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 ».

Je lis ce qu'ils disent :

A. La mort subite : 29 personnes sur 100 000 en région parisienne

B. La mort subite est 1,6 fois plus fréquente sous dompéridone, voire 3,7 dans une autre étude (fausse, comme on a vu)

C. La prescription est en moyenne de 2 semaines de dompéridone par an en France (et GENRE les gens prennent 2 semaines, comme ça, sans broncher, à vomir tripes et boyaux... ? admettons...)

D. 3 millions de Français sont exposés au vilain médicament

(...)

Mort subite minimum par dompéridone par an = nombre de consommateurs (3 000 000) x consommation par an (2/52) x nombre de morts subites imputées au dompéridone (29/10000 x 1.6) = 53,5 (au lieu de 25 mais bon...).

Mort subite maximum par dompéridone par an = nombre de consommateurs (3 000 000) x consommation par an (2/52) x nombre de morts subites imputées au dompéridone (29/10000 x 3.7) = 123,8 (le résultat qu'ils donnent).

C'est évidemment des bullshits, on ne calcule pas ça comme ça vu que théoriquement dans les 29/100 000 il y a DEJA les morts subites dues au dompéridone... Et puis, dans ce cas il faut le faire pour tout : la digoxine c'est 8, les cardiomyopathies c'est 8, la schizophrénie c'est 6 et allez hop, on arrive déjà à 638/100 000. Avec un calcul de ce genre, si on prend tous les OR des deux études ci-dessus, je suis sûr qu'on arrive à 100 000 / 100 000. Tout le monde meurt de mort subite, et comme ça, on est tranquille.

Je pense qu'à un moment, il faut arrêter de mettre Prescrire au sommet de la science en Ange salvateur, et le dompéridone en démon diabolique des profondeurs de l'enfer du laboratoire qui tue les gens par arythmie volontairement.

Je ne dis pas qu'il faut prescrire du dompéridone à tout va. Il ne faut pas en prescrire en routine.

Mais si c'est le seul anti-émétique qui soulage (maladies de Parkinson, mal de transports ou autre, même une femme enceinte), même si l'efficacité n'est pas prouvée dans des études, il ne faut pas hésiter à le prescrire, s'il est encore sur le marché... Le risque de décès existe (il n'y a pas que Prescrire qui le dit, il y a aussi une revue de la littérature récente par exemple) ; mais ce risque est exceptionnel, non quantifié ou quantifiable actuellement, et lié à une tendance au QT long – le dompéridone révélera un trouble sous-jacent en fait. (...)

Michaël@mimiryudo
Interne en médecine générale (59)

Blog de Michaël

Le petit monde de Dompéridone
posté le 20 février 2014 (2)

Depuis quelque temps le petit microcosme de la e-santé est secoué par l'affaire de la dompéridone. La revue Prescrire a mis cette molécule sur sa liste noire. Ce qui a surpris beaucoup de monde et semble largement soumis à controverse. (...)

La médecine a longtemps été complètement empirique, basée sur l'expérience clinique et le bon sens. Que reste-t-il de tous ces siècles ? Pas grand-chose. Les gens n'étaient pas moins intelligents que maintenant et ça n'a pas empêché des millions de gens d'être saignés par des milliers de médecins. En dehors de quelques œdèmes aigus du poumon et de rares maladies hématologiques, les saignées étaient pourtant néfastes et tuaient les patients ou les affaiblissaient. Que sont devenus les sinapismes, lavements, cataplasmes, ventouses, etc. ?

Depuis quelques dizaines d'années sont apparues les "études". Elles ont permis de mettre un peu d'objectivité dans le magma de l'empirisme. Mais elles ne sont pas parfaites et surtout ne couvrent qu'une petite partie de certaines spécialités.

Aujourd'hui, en médecine générale, au moins 70 % de mes décisions sont prises de façon empirique puisqu'il n'existe aucune étude qui me permette d'avoir une certitude sur le rapport bénéfice/risque de mes prescriptions médicamenteuses ou autres.

Et les études ? Que disent-elles ? Est-ce applicable à la personne en face de moi avec ses problèmes associés, sa culture et son chien ?

La plupart des études sur la contraception estroprogestative ne montrent pas de différence significative pour la prise de poids entre les groupes « pilule » et « placebo ». La conclu-

sion est alors : « La pilule ne fait pas grossir ! ». Et bien c'est faux. L'étude montre que le poids moyen n'a pas bougé, mais il est très possible qu'une patiente ait pris 20 kg et que deux autres en aient perdu 10. La moyenne n'a pas bougé, mais ça change tout pour les individus.

(...) Le médecin joue au poker à chaque prescription. Il parie que le traitement qu'il vous propose va vous être bénéfique, mais il ne peut JAMAIS savoir les cartes que vous allez tirer.

Pour prescrire quelque chose, il faut essayer d'estimer le bénéfice qu'il peut avoir, mais ne jamais oublier le risque même rare que vous lui faites courir. Une mort subite pour 200 000 traitements, ce n'est pas grand-chose, mais quand c'est pour votre patient, pour lui, c'est 100 %. C'est la roulette russe. Vous avez un très gros revolver avec 200 000 trous dans le barillet et une seule balle. Mais elle existe.

Le médecin ne doit jamais l'oublier. Et il doit choisir le barillet le plus grand, s'il a le choix.

Pour soigner un rhume qui passe tout seul, ou pour une gastro-entérite avec ses vomissements, quel est le risque acceptable ? Pour un médicament qui n'a pas montré son efficacité dans les études et qui n'amène qu'un peu de confort, est-il éthique de jouer à la roulette russe ? Même avec un énorme barillet.

Dès qu'un médicament menace d'être retiré sortent des histoires de patients « qui ne peuvent pas s'en passer ». Bon, le passé et les divers retraits ont largement montré qu'il était très possible de s'en passer dans la grande majorité des cas.

C'est comme le Docteur. Quand il est là, il est irremplaçable, quand il s'en va, on pleure un peu, puis au bout de quelques mois, on s'en rappelle avec un peu de nostalgie, mais ça se passe pas si mal que ça avec le nouveau.

Il existe, bien sûr, des cas où des gens souffrent et meurent parce qu'ils n'ont plus ce médicament. Mais c'est une analyse a posteriori. Les cartes ont déjà été tirées et nous savons que sur ce coup-là, c'est l'as qui est sorti. Dans un monde idéal il ne faudrait garder le médicament que pour ces gens-là, mais malheureusement, si le médicament existe encore, il sera toujours prescrit, et il semble impossible de produire un médicament pour quelques centaines de patients. Ou alors à quel prix !

Encore faut-il arriver à déterminer quels sont les patients qui ont plus de chance de tirer l'as que de prendre la balle. Ce n'est pas évident. (...)

**Philippe Roux
Généraliste (32)**

Le blog du Docteur V.
L'empirisme contre-attaque
posté le 23 février 2014 (3)

La revue Prescrire, habituellement bien informée, vient de déraiper en alertant la presse et le grand public sur la responsabilité (hypothétique) de la dompéridone (nom de marque Motilium^o ou Biperidys^o) dans des dizaines de cas de mort subite en France.

Elle se fonde pour cela sur des liens statistiques peu démonstratifs, sur des hypothèses et des extrapolations que je trouve hasardeuses. Beaucoup de supports ont repris cette information en transformant cette hypothèse en certitude et sans prendre le moindre recul sur cette information.

La dompéridone n'est pas un produit anodin, comme la majorité des médicaments. Elle ne doit être utilisée que lorsqu'elle est nécessaire, ce qui est en fait assez rare. Par exemple, son intérêt dans le traitement des nausées et des vomissements est très faible, voire nul.

Pour autant, en faire un produit dangereux est abusif. Je doute d'ailleurs que l'Europe qui réétudie ce médicament suive l'injonction de la revue Prescrire qui demande un retrait du marché. C'est juste l'occasion pour les médecins de réfléchir aux bonnes indications de ce produit, et éventuellement de remettre en cause des prescriptions au long cours qui ne seraient plus justifiées. C'est aussi l'occasion pour les patients d'en discuter avec leur médecin.

(...)

**Dominique Dupagne
Généraliste (75)**

Blog Atoute.org
Motilium - dompéridone on se calme
posté le 20 février 2014 (4)

• Nous retranscrivons ici une dépêche d'APM International du 25 février 2014, rapportant des propos attribués à Bernard Bégaud, directeur d'une unité de recherche en pharmaco-épidémiologie.

Le pharmacologue Bernard Bégaud dénonce le suivisme des autorités sanitaires face aux alertes de la revue Prescrire. Paris, le 25 février 2014 (APM) - Le pharmacologue Bernard Bégaud estime que ce n'est pas à « une revue de faire la politique du médicament » et dénonce le « suivisme des autorités sanitaires » après l'appel au retrait de l'anti-émétique dompéridone (Motilium^o - Johnson & Johnson, Peridys^o/Biperidys^o - Pierre Fabre, autres marques et génériques) lancé par la revue médicale indépendante Prescrire mercredi et relayé dans les médias.

Bernard Bégaud est cité dans un article paru mercredi dans Libération consacré notamment à "l'unanimité" entourant les alertes lancées par la revue médicale indépendante, « devenue quasi incriticquable », selon le quotidien.

Contacté par l'APM, le Pr Bernard Bégaud, qui a souligné l'importance de l'existence d'une presse médicale indépendante, s'est étonné du moment choisi par Prescrire pour lancer son appel au retrait de la dompéridone, quelques semaines avant la publication d'un avis du Comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) de l'Agence européenne du médicament (EMA) qui doit se prononcer en mars (cf APM GBRBJ003).

« Ils auraient pu attendre l'avis du PRAC », a commenté le Pr Bégaud, rappelant que le risque cardiaque lié à la prise de la dompéridone était identifié depuis près de 20 ans. Si « l'Europe règle son compte au Motilium^o », ce qui serait légitime, selon lui, on pourra en conclure que "Prescrire l'avait dit", a résumé le Pr Bégaud.

En outre, il précise que des centaines de médicaments pris par des millions de personnes en France provoquent des décès.

De manière plus générale, l'ancien président de l'université Bordeaux 2, juge qu'il n'est "pas sain que ce soit un organe de presse qui fasse la politique du médicament en France", rappelant que l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) s'était "emprescée" de communiquer suite à l'alerte lancée par Prescrire (cf APM EHRBL003).

Selon lui, l'ANSM doit reprendre sa place de "pilote de la sécurité du médicament". ▶▶



► Par ailleurs, il dénonce le “mélange des genres” dont la revue a fait preuve pour demander le retrait de la dompéridone, « à mi-chemin entre la presse d’opinion et la revue scientifique ».

L’article de la revue décrit une étude scientifique qui évalue un nombre de morts imputables à la prise de la dompéridone. Le problème, selon le pharmacologue, c’est que les règles relatives à la publication d’une étude scientifique ne sont pas respectées à commencer par la relecture par un comité de pairs indépendant et l’identification de l’auteur de l’étude.

Il est légitime, selon lui, de savoir qui a fait l’étude et comment celle-ci a été précisément réalisée.

Le Pr Bégaud, a cité en exemple la publication des résultats d’une étude qu’il avait pilotée établissant une association statistique entre démence et exposition aux benzodiazépines, dévoilés dans la revue Science et Avenir en 2011 un an avant sa publication dans le British Medical Journal (cf APM LDOIT001 et APM VIPIR003). « Les critiques m’ont fait mal sur le coup, mais ils [mes détracteurs] avaient raison : si on fait de la science, il faut appliquer certaines règles », a-t-il reconnu.

Par ailleurs, le scientifique a été surpris du “peu de nuances” formulées par les auteurs dans leurs estimations du nombre de morts imputables à l’anti-émétique. Privilégier, à chaque fois, l’hypothèse haute n’aurait pas été possible dans une revue scientifique, a-t-il pointé.

• Courriers reçus à la Rédaction, émanant à la fois d’abonnés, de non-abonnés, de professionnels de santé ou non.

Dans une revue médicale que je reçois par internet, il est fait état dans votre revue du risque du Motilium° [dompéridone]. Je me suis amusé à aller sur votre site où j’ai découvert que vous classiez ce produit comme neuroleptique. Je connais bien ce produit pour avoir participé aux études stade 3. Faut-il rappeler que le Motilium° est dérivé de l’Haldol° [halopéridol] – qui a aussi un excellent effet antiémétique –, mais dont on a grossi la molécule pour l’empêcher de passer la barrière méningoencéphalique, ce qui explique qu’elle n’a pas d’action neuroleptique ?

Envisager de le prescrire dans le reflux gastro-oesophagien est une ineptie, car il est peu efficace. Par contre, c’est un excellent antiémétique. Combien de troubles du rythme cardiaque sont-ils rapportés chaque année ? Très peu. Alors, pas sûr qu’il soit plus dangereux que le Primpéran° [métoclopramide].

Avez-vous eu l’occasion de voir une famille affolée arriver à la salle d’urgence avec un enfant ou une personne âgée présentant un tableau impressionnant de manifestations extrapyramidales avec dyskinesies et mouvements anormaux ? Impressionnant, même si c’est facile à traiter et survenant même à des doses tout à fait normales de Primpéran°.

Il existe en tout cas une indication majeure du Motilium° qui sont les gastroparésies où il est le seul médicament à agir (...).

**Guy Roche
Médecin (Médecine interne
Gastro-entérologie-Diabétologie) (84)**

Je prends connaissance ce matin de votre article sur la dompéridone et les morts subites.

En juin 2006, ma fille est morte de mort subite du nourrisson à l’âge de 7 mois et elle prenait du Motilium° dans le traitement d’un reflux gastrique couplé avec un lait épais. Elle est décédée brutalement un dimanche après-midi et l’on m’a expliqué que c’était une mort subite du nourrisson.

Ma fille étant jumelle, on nous a transportés à l’hôpital pour que son frère jumeau soit suivi.

L’accueil de l’hôpital a été désastreux (mais ça c’est un autre sujet) et on ne nous a pas sensibilisés à l’utilité de faire une autopsie. De sorte qu’elle n’a pas été réalisée. À la lecture

de votre article, je m’interroge sur une possible explication du décès brutal de ma fille.

Avez-vous des statistiques sur la période 2005-2006 et les décès de morts subites du nourrisson ?

Je reste à votre disposition si mon horrible expérience peut vous être utile dans vos recherches.

**Véronique Sintès
Maman**

Deux jours après l’appel de Prescrire demandant le retrait de la dompéridone, grande nouvelle : l’ANSM “lance un appel à la prudence” !

Avec une molécule qui allonge l’espace QT dès le 3^e jour de traitement, la SEULE mesure de prudence possible est de ne pas l’utiliser.

Quel dommage qu’on ne fasse pas preuve d’autant de prudence dans la délivrance des AMM que dans leur retrait !

**Didier Clément
Généraliste (44)**

Je me permets de vous écrire suite à la parution de votre article sur la dompéridone, relayée dans le journal Le Monde.

J’ai effectué ma thèse d’exercice de médecin généraliste sur ce sujet et notamment sur la prescription inappropriée des antiémétiques (dompéridone, métoclopramide et métopimazine) durant les épidémies de gastro-entérite en France.

Il s’agissait de coupler des données de veille sanitaire (données du réseau Sentinelles : déclaration des cas de gastro-entérite vus par les médecins généralistes) aux données de vente d’antiémétiques par les pharmaciens et les données de remboursement de la sécurité sociale.

Il apparaît une très nette augmentation des ventes de ces médicaments pendant les périodes de gastro-entérite malgré le fait que leur efficacité n’ait pas été établie dans cette indication et qu’ils puissent potentiellement induire des effets indésirables graves. Nous avons chiffré le coût représenté par cet excès de vente à 5 millions d’euros par an dont deux millions remboursés par la Sécurité sociale (5).

(...)

**Victoire Roussel
Généraliste
Coordinatrice Pôle Surveillance Continue
du Réseau Sentinelles (75)**

Vous mettez en avant votre posture de retrait du dompéridone, en raison d'une mortalité que vous jugez disproportionnée en raison de 25 à 120 morts subites sur 3 millions de personnes adultes exposées en France en 2012.

Je n'ai pas à l'échelle de mon établissement constaté de surmortalité particulière mais compte tenu de la fréquence de 120 pour 3 millions, il est évident que je ne peux pas la constater et je m'en remets donc à votre étude statistique.

Je suis médecin coordonnateur d'un établissement de 200 personnes et le dompéridone est un médicament qui nous aide particulièrement sur plusieurs problèmes symptomatologiques notamment les stases stercorales et les reflux gastro-œsophagiens du sujet âgé.

Plusieurs questions sont soulevées par votre courrier, d'abord vous ne donnez aucune indication sur les 25 à 120 morts évitables, quelles étaient les comorbidités, quel était l'état clinique de ces patients, avaient-ils des risques de mort subite autres qui étaient associées, quel était leur âge...

Y'a-t-il un profil de patients particulièrement à risques pour lesquels le rapport bénéfice/risque est effectivement inversé ? Dans l'hypothèse où il n'y aurait pas de profil particulier et qu'effectivement un retrait pur et simple s'imposerait, quelles sont les alternatives thérapeutiques possibles pour la population que je prends en charge, à savoir des personnes âgées de plus de 80 ans, ayant des problèmes cognitifs importants chez lesquels je me vois mal prescrire du Vogalène°, qui de plus n'a pas d'action sur le péristaltisme colique.

Jan-Cédric Hansen
Médecin Coordonnateur EHPAD (76)



Les réactions et les émotions soulevées par notre estimation du nombre de morts imputables à la dompéridone orale en France en 2012 ont été multiples (1). Peut-être parce qu'il est choquant et déroutant de mettre en lumière qu'un médicament banal et longtemps apparemment "sans histoire", qu'on prescrit, dispense et prend en toute tranquillité, expose à un danger mortel.

Nous revenons ici sur ce dossier, en expliquant notre méthode de façon plus détaillée. Nous abordons en particulier : les évolutions du résumé des caractéristiques (RCP) des spécialités à base de dompéridone orale en France au fil des décennies, du point de vue des indications et des effets indésirables cardiaques ; pourquoi et comment estimer le nombre de victimes de morts subites cardiaques imputables à la dompéridone orale ; la balance bénéfices-risques de la dompéridone chez les patients parkinsoniens et chez ceux gênés par une gastroparésie ; le rôle éventuel de la dompéridone dans la mort inattendue du nourrisson ; les insuffisances des agences du médicament.

Notre méthode habituelle d'élaboration collective des textes au sein de la Rédaction, avec la prise d'avis de relecteurs extérieurs à la Rédaction, est exposée en accès libre sur le site Prescrire (www.prescrire.org/Fr/12/35/0/0/About.aspx). Cette méthode a bien sûr été appliquée pour notre travail sur la dompéridone.

La dompéridone : un médicament "sans histoire" pendant plus de 20 ans

La dompéridone orale a été commercialisée en France au début des années 1980. Au fil des années, elle est devenue un médicament banal pour de nombreux patients et soignants, longtemps réputé sans danger important, et bon marché. En 2002 encore, comme dans les années 1980, le RCP figurant dans le dictionnaire Vidal la présentait comme un médicament doté d'une « activité anti-émétique puissante », sans faire la moindre allusion à une quelconque action cardiovasculaire (6,7).

En 2002, la Commission d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européenne a procédé à un examen

méthodique de l'ensemble du dossier d'évaluation clinique (8). Elle a constaté, selon les situations, une efficacité incertaine ou modeste, et restreint les indications : disparition du reflux gastro-œsophagien, disparition des nausées-vomissements postopératoires ou liés aux anticancéreux, etc. Elle n'a pas évoqué d'effet indésirable cardiaque (8,9).

Tachycardies ventriculaires et arrêts cardiaques avec la forme intraveineuse, dans les années 1980.

Pourtant, des observations de tachycardies ventriculaires, de fibrillations ventriculaires ou d'arrêts cardiaques imputables à une forte dose intraveineuse de dompéridone avaient été à l'origine du retrait du marché de la forme injectable dédicé au milieu des années 1980 (10 à 14).

Les quelques autopsies effectuées n'avaient pas montré de lésion imputée à la dompéridone, ce qui est cohérent avec un effet arythmogène (14).

Dans plusieurs observations documentées, l'intervalle QT des patients était normal avant l'injection de dompéridone, allongé au-delà des valeurs physiologiques peu après l'injection, et de nouveau normal à distance de l'injection (13).

Des RCP lentement et discrètement modifiés dans les années 2000.

Depuis le milieu des années 2000, des données cliniques et épidémiologiques provenant de divers pays se sont accumulées et ont montré que la dompéridone orale aussi expose à l'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, à des troubles du rythme cardiaque graves, et aux morts subites cardiaques.

Le RCP a évolué lentement pour faire part des risques cardiaques, d'abord seulement dans le paragraphe "précautions d'emploi" concernant les interactions et le paragraphe "sécurité préclinique", puis plus clairement au paragraphe "effets indésirables" (7,15 à 17).

Pourquoi chercher à estimer le nombre de morts dues à la dompéridone ?

Le RCP daté d'octobre 2013 qualifie d'« inconnue » la fréquence des effets indésirables cardiovasculaires de la dompéridone orale, y compris la fréquence des morts subites cardiaques (17). ▶▶



► En France, la *dompéridone* est couramment utilisée, de sorte que de nombreuses personnes sont exposées à ses effets, dont ce risque de mort subite. Le nombre de boîtes de spécialités à base de *dompéridone* présentées au remboursement par le régime général d'assurance maladie (qui ne concerne pas tous les assurés sociaux) était de 10,6 millions en 2002, a culminé à 13,7 millions en 2006, puis n'est passé sous 10 millions qu'en 2013 (9,3 millions) (18).

Avec ces données et l'accès à l'"échantillon généraliste bénéficiaire" (EGB) dont dispose *Prescrire*, nous avons constaté une forte exposition à la *dompéridone* en France : environ 3 millions d'adultes exposés en 2012, alors que les preuves de ses effets indésirables mortels et de son efficacité au mieux modeste s'accumulent depuis des années (1). Comme il n'existait pas de données épidémiologiques du nombre de morts en France, nous avons cherché à l'estimer.

Comment estimer le nombre de morts dues à la dompéridone en France ?

Comment connaître au moins l'ordre de grandeur du nombre de morts dues à la *dompéridone* en France ?

Notre recherche documentaire n'a pas recensé de données épidémiologiques françaises publiées ayant cherché à cerner cet ordre de grandeur, ni dans la littérature scientifique, ni dans les documents d'agences du médicament.

Dans ces conditions, nous avons tenté une estimation prudente, en rapprochant les risques relatifs observés dans d'autres pays, les données de remboursement accessibles via l'EGB de l'assurance maladie obligatoire en France et les données épidémiologiques concernant les morts subites cardiaques dans la population générale en France. Nous avons choisi de nous appuyer d'abord sur les données les moins fragiles et, le cas échéant, sur les estimations les plus basses.

Un risque de mort subite cardiaque augmenté dans toutes les études. Notre recherche documentaire, fin 2013, a recensé 4 études évaluant le risque de morts subites cardiaques ou d'arrêts cardiaques chez des patients

traités par *dompéridone*, par rapport au risque observé chez des patients n'en recevant pas. Il s'agit d'études épidémiologiques, qui sont adaptées à la quantification d'un effet indésirable non décelé durant les essais comparatifs.

Toutes ont montré un risque de mort subite plus élevé de façon statistiquement significative avec la *dompéridone*, y compris celles financées au moins en partie par la firme Johnson & Johnson, dont des composantes (comme Janssen-Cilag en France) sont titulaires de l'AMM de spécialités à base de *dompéridone* en France et dans de nombreux pays, avant l'arrivée des copies (6,19).

Deux études néerlandaises : en soins ambulatoire et à l'hôpital.

Une étude cas-témoins, menée aux Pays-Bas en ambulatoire, publiée en 2005, a montré un rapport de cotes (RC ; en anglais odds ratio, OR) d'environ 3,8 (intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 1,5 à 9,7), après ajustement selon une dizaine de critères, tels que les antécédents de diabète, d'arythmie, d'insuffisance cardiaque, d'hypertension, de tabagisme, etc. (20).

Une autre étude cas-témoins, menée aux Pays-Bas en milieu hospitalier, publiée en 2006, a montré un RC d'environ 4,7 (IC95 : 1,4 à 16), après ajustement selon une dizaine de critères, tels que l'âge, le sexe, les antécédents d'arythmie, de cardiopathie, de diabète, etc. (21).

Deux études financées par une firme commercialisant la dompéridone.

Une autre étude cas-témoins a été menée aux Pays-Bas en ambulatoire sur les années 1995-2007, publiée en 2010 et financée en partie par Johnson & Johnson (22).

Les auteurs ont calculé et présenté de nombreux rapports de cotes. Avant tout ajustement, le RC a été 3,72 (IC95 : 1,72 à 8,08). Les auteurs ont ensuite pointé une probable « interaction » entre le risque de mort subite cardiaque sous *dompéridone* et le type d'assurance maladie, en raison, en fin de période étudiée, d'un effondrement des prescriptions dans le système public et d'une légère hausse dans le système privé. Ils ont présenté 2 séries d'analyses, selon qu'ils avaient commencé, ou non, par tenir compte du système d'assurance maladie

des patients. En tenant compte d'abord du type d'assurance maladie, et avec ajustement selon des critères tels que les antécédents d'insuffisance cardiaque, la prise de médicament connu pour allonger l'intervalle QT de l'électrocardiogramme, etc., le RC a été environ 4,17 (IC95 : 1,33 à 13,1), dans le sous-groupe "système public". Mais dans le sous-groupe "système privé", les effectifs étaient trop faibles pour procéder aux ajustements. Dans une autre analyse sans stratification préalable par type d'assurance, le RC a été 1,99 (IC95 : 0,80 à 4,96) après ajustement ; il a atteint 11,4 (IC95 : 1,99 à 65,2) avec les posologies supérieures à 30 mg par jour (22).

Une étude cas-témoins menée sur des données canadiennes, financée par Johnson & Johnson et signée notamment par un salarié de cette firme, a été publiée en 2010 (23). Elle a montré un RC de 1,59 (IC95 : 1,28 à 1,98), après ajustement selon une vingtaine de critères, dont la prise simultanée de médicament connu pour allonger l'intervalle QT ou pour inhiber l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450, etc. (23).

Des hypothèses raisonnables et basses. Parmi les 4 études disponibles, nous avons choisi de ne retenir que les 2 études financées peu ou prou par Johnson & Johnson, dont on peut raisonnablement supposer qu'elles n'ont pas été menées "à charge" contre la *dompéridone* commercialisée par cette firme. Ce sont d'ailleurs les études dont les résultats sont les moins défavorables à la *dompéridone*. Et ce sont les 2 études qui ont été mises en avant en 2011 par les agences du médicament française et britannique, entre autres (24 à 27).

De l'étude néerlandaise, nous avons utilisé le RC de 3,72, malgré l'absence d'ajustement, pour ne pas prendre les valeurs les plus élevées obtenues seulement dans un sous-groupe (RC = 4,17), ou avec des posologies supérieures à 30 mg par jour (RC = 11,4). Nous aurions pourtant pu choisir ce rapport de cotes très élevé puisque dans l'étude des posologies prescrites en France, signalée dans l'avis de la Commission de la transparence de 2007, la posologie moyenne a été de 31 mg de *dompéridone* par jour avec les comprimés à 10 mg, et 54 mg par jour avec les comprimés à 20 mg (28).

Un rapport de cotes (RC) n'est qu'une approche du risque relatif. Plus la fréquence d'un événement est faible, plus le rapport de cotes est proche du risque relatif (29).

Dans l'étude de données canadiennes, les auteurs ont étudié 83 212 personnes, et recensé 1 559 morts subites cardiaques, soit une fréquence d'environ 1,9 %, ce qui leur a permis de considérer que les rapports de cotes sont des approximations acceptables du risque relatif (23).

Pas d'élément justifiant des différences géographiques. En 2011, les agences du médicament française et britannique, entre autres, ainsi que la firme Johnson & Johnson, ont mis en garde contre les dangers cardiaques de la *dompéridone* en mettant en avant les résultats des 2 études peu ou prou financées par Johnson & Johnson et publiées en 2010, sans discuter le caractère extrapolable de ces résultats aux populations des divers pays de l'Union européenne (24à27).

Nous n'avons pas recensé d'élément montrant que les patients seraient sensibles aux effets arythmogènes de la *dompéridone* autrement en France qu'aux Pays-Bas ou qu'au Canada. Les auteurs des 4 études cas-témoins n'ont apporté aucun élément en ce sens. De même, deux synthèses consacrées aux effets arythmogènes de la *dompéridone*, publiées en 2010 et 2013, n'ont évoqué aucune variation géographique quant à ces effets (14,30).

Les médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 augmentent les concentrations plasmatiques de la *dompéridone*, et donc ses effets. Nous avons rapproché les proportions de patients victimes de mort subite cardiaque exposés à la fois à la *dompéridone* et à un inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4. Au vu des prescriptions qu'ils avaient reçues, cette proportion a été de 4,5 % dans l'étude des données néerlandaises, et de 11,3 % dans l'étude des données canadiennes (22,23). Dans l'échantillon généraliste de bénéficiaires de l'assurance maladie (EGB), nous n'avons pas accès à la durée des prescriptions (31). Nous avons cependant pu mesurer la proportion de patients adultes (non pris en charge en affection de longue durée

(ALD) de type cancer) ayant reçu le même jour une dispensation de *dompéridone* et d'inhibiteur de l'isoenzyme CYP 3A4 : elle a été de 4,3 %.

Choix d'une estimation basse du nombre de morts subites cardiaques annuel

Le terme "mort subite cardiaque" désigne en général une mort inattendue attribuée à une cause cardiovasculaire, jusque-là connue ou non. Le plus souvent, quelques précisions sont ajoutées : mort devant témoin, mort dans l'heure suivant l'apparition d'un trouble, ou mort inattendue dans les 24 heures (32).

Grâce aux progrès de la prise en charge, certaines victimes sont réanimées et admises vivantes à l'hôpital, et quelques-unes y survivent. Autrement dit, mort subite cardiaque n'est pas synonyme de mort définitive justifiant de prononcer le décès.

Les études d'incidence de la mort subite cardiaque en France sont peu nombreuses.

Environ 31 morts subites cardiaques pour 100 000 selon une étude en Seine-et-Marne. Une étude menée dans le département de Seine-et-Marne, publiée en 2007, a recensé en 5 ans 2 001 morts subites, considérées comme étant d'origine cardiaque dans 92 % des cas, dans une population estimée à 1,2 million de personnes, soit environ 31 morts subites cardiaques par an pour 100 000 personnes (33). On peut remarquer que l'extrapolation de ces résultats à la France entière conduit à environ 20 000 cas par an, soit nettement moins que la valeur souvent citée d'environ 50 000 cas (33).

Entre 29 et 47 morts subites cardiaques pour 100 000, en Île-de-France. Des résultats d'une étude menée en Île-de-France ont été publiés sous forme de résumé en 2013, à l'occasion d'un congrès de cardiologie, sans publication détaillée en janvier 2014 (34). Ce résumé a fait état d'une incidence de 44 morts subites cardiaques pour 100 000 personnes par an. Cependant, le calcul que nous avons effectué avec les nombres présentés par les auteurs aboutit à 29 cas pour

100 000 personnes par an. Le taux de survie rapporté a été de 7 %. Nous avons utilisé pour les calculs de cette estimation les valeurs les plus basses disponibles alors, 29 cas pour 100 000 et 7 % de survie.

Des résultats de cette étude francilienne ont été publiés depuis, sous forme détaillée, en mars 2014 (35). Les auteurs ont recensé en 2 ans (de mai 2011 à mai 2013) 6 165 morts subites cardiaques dans 4 départements d'Île-de-France, soit une population d'environ 6,6 millions d'habitants, d'où une incidence de 47 morts subites cardiaques pour 100 000 personnes par an (35). Parmi les 6 165 patients étudiés, 3 816 ont bénéficié d'une réanimation, et 1 332 ont été hospitalisés vivants. 279 ont quitté l'hôpital vivants. Soit un taux de survie de 7 % des patients réanimés, et 4,5 % de l'ensemble.

Selon l'Institut national de la statistique et des études économiques (Insee), la population française en 2012 était d'environ 65 252 000 personnes (36). Dans ces conditions, le nombre total de morts subites cardiaques en France en 2012 peut être estimé à environ $47 \times 652 = 30\,644$.

Une fréquence de mort subite cardiaque plutôt moindre que dans d'autres pays. La fréquence de la mort subite cardiaque a été estimée à 51 pour 100 000 en Irlande dans une étude publiée en 2008 (37), 97 pour 100 000 aux Pays-Bas dans une étude publiée en 1997 (38). Cependant, une étude menée dans le nord de l'Espagne limitée à la tranche d'âge 35-49 ans a montré une fréquence d'environ un tiers de la fréquence dans la tranche d'âge 40-49 ans en Irlande (39).

En 2008, une étude des arrêts cardiaques pris en charge par une équipe de soins d'urgence menée dans 10 grandes villes nord-américaines a montré une fréquence entre 72 et 159 pour 100 000 par an selon les villes (40).

Calcul de la fraction de risque attribuable

En santé publique, c'est un exercice courant que de calculer la fraction de risque d'une affection attribuable à une des multiples causes connues de ►►

► cette affection, en tenant compte de la proportion de la population exposée à cette cause et du risque relatif associé à cette cause.

Une méthode de calcul classique.

Nous avons utilisé une formule classique d'estimation, recommandée par exemple aux candidats à publication dans *l'American Journal of Public Health* (41).

Selon cette formule, la fraction attribuable (FA) est égale à :

$$p(RR-1)/[1+p(RR-1)]$$

RR est le risque relatif (ici, de mort subite cardiaque sous *dompéridone*), et p le pourcentage de la population qui est exposé (ici, à la *dompéridone*, à savoir, 6,4 % des adultes non pris en charge en ALD de type cancer).

Le nombre de morts subites attribuable à la *dompéridone* est ensuite calculé simplement : $N = FA \times d$ (d étant le nombre total de morts subites dans la population).

Deux semaines d'exposition en général. L'allongement de l'intervalle QT causé par la *dompéridone*, vraisemblablement déterminant dans son effet arythmogène, disparaît à l'arrêt du traitement (10 à 14). La demi-vie d'élimination de la *dompéridone* est d'environ 7 à 9 heures (sauf insuffisance rénale) (17). La durée d'exposition au risque cardiaque de la *dompéridone* est très probablement superposable à la durée de prise. Or, l'utilisation de la *dompéridone* est souvent occasionnelle et passagère, par exemple en cas de gastro-entérite, comme cela a été observé en France et aux Pays-Bas (5,22).

La formule d'estimation de la fraction attribuable est à pondérer pour tenir compte de la durée de prise de *dompéridone* en général brève, et cette durée de prise est à préciser. Elle varie selon : la posologie effectivement suivie par le patient, le RCP mentionnant de 30 mg à 80 mg par jour ; le dosage dispensé, 10 mg ou 20 mg par comprimé ; le nombre de boîtes dispensées ; le contenu des boîtes dispensées, allant de 10 mg x 30 comprimés (soit 300 mg) à 20 mg x 40 comprimés (soit 800 mg).

L'EGB ne comporte pas la durée de prise effectivement prescrite. On peut cependant estimer cette durée à partir des quantités présentées au rembourse-

ment et de la posologie habituelle. Selon les données 2012 de l'EGB, 78 % des dispensations étaient d'une seule boîte par an, ce qui est cohérent avec une utilisation passagère. D'autres utilisations sont plus longues, et la dispensation a été en moyenne de 1,8 boîte par an par personne dans l'EGB.

Il s'agissait le plus souvent du dosage à 10 mg (68 %), le plus souvent en boîte de 40 comprimés (72 %) (a).

En suivant la posologie prescrite moyenne constatée en France dans l'étude signalée dans l'avis de la Commission de la transparence de 2007, cela correspond à une prise durant 2 semaines par an. Il est probable que certains patients interrompent le traitement plus tôt que prévu ; mais il est probable aussi que certains patients prennent par la suite de la *dompéridone* leur restant d'une prescription antérieure.

D'autres méthodes de calcul aboutissent à des durées supérieures. En appliquant précisément les posologies moyennes signalées par la Commission de la transparence aux dispensations recensées dans l'EGB, on obtient une exposition moyenne de 3 semaines (28). La dose quotidienne standard (defined daily dose, DDD) de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) est de 30 mg ; en appliquant la DDD aux dispensations recensées dans l'EGB, on obtient une durée moyenne d'exposition encore supérieure (42).

Encore pour nous appuyer sur les données les moins fragiles et les estimations basses, nous avons retenu qu'en France en 2012, en moyenne, la présentation de *dompéridone* au remboursement correspond à une exposition au risque de mort subite cardiaque durant 2 semaines par an, et nous avons pondéré en conséquence le calcul de fraction attribuable :

$$FA = [p(RR-1)/2/52]/[1+p(RR-1)/2/52]$$

Dompéridone, combien de morts ?

En France, en 2012, avec une incidence de 29 morts subites cardiaques pour 100 000 personnes par an, et un taux de survie de 7 %, le nombre de morts par *dompéridone* serait d'environ 25 avec un risque relatif de 1,59, et

d'environ 120 avec un risque relatif de 3,72 (b). Ce sont les ordres de grandeur que nous avons mentionnés dans notre texte du n° 365.

Avec les mêmes risques relatifs mais avec une incidence de 47 pour 100 000 et un taux de survie de 5 %, comme rapporté dans la publication détaillée de mars 2014 de l'étude francilienne (non disponible au moment où nous avons effectué notre travail, en février), le nombre de morts par *dompéridone* serait même respectivement d'environ 43 et environ 189 (c,d).

Quel antiémétique pour les patients atteints de la maladie de Parkinson ?

De nombreux médicaments aggravent les symptômes moteurs de la maladie de Parkinson, notamment les neuroleptiques, y compris ceux utilisés comme antiémétiques, tel le *métoclopramide* (43). La rareté des effets extrapyramidaux de la *dompéridone*, attribués à la proportion généralement faible de *dompéridone* passant la barrière hémato-encéphalique, a fait envisager son emploi chez

a- Les dispensations ont été : 27 729 boîtes de 40 unités de prise de 10 mg ; 10 579 boîtes de 30 unités de prise de 10 mg ; 6 966 boîtes de 40 unités de prise de 20 mg, 2 735 boîtes de 30 unités de prise de 20 mg, 7 057 boîtes de 20 unités de prise de 20 mg ; et 781 flacons de 200 mg en suspension buvable.

b- Au total, le nombre de décès par mort subite cardiaque liée à la *dompéridone* en France en 2012 est : (nombre de morts subites cardiaques en France) x FA x (taux de décès), où $FA = [0,064(RR-1)/2/52]/[1+0,064(RR-1)/2/52]$; pour nos calculs nous avons retenu : nombre de morts subites cardiaques en France = 18 200, taux de décès = 0,93. Dans la première hypothèse : $FA = [0,064(1,59 - 1)/2/52] / [1 + 0,064(1,59 - 1)/2/52]$; dans la deuxième, $FA = [0,064(3,72 - 1)/2/52] / [1 + 0,064(3,72 - 1)/2/52]$.

c- En retenant une exposition de 3 semaines, les nombres de morts seraient respectivement de 63 et 289.

d- Selon les tableaux *Medicam* mis en ligne par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts), le nombre de boîtes de *dompéridone* présentées au remboursement par le régime général d'assurance maladie en France en 2012 a été d'environ 10,577 millions, inférieur au nombre constaté de 2002 à 2011, qui a fluctué entre 10,612 millions et 13,728 millions (18). Sur cette période de 10 ans, le nombre annuel de morts liées à la *dompéridone* a donc probablement été au moins égal à celui de 2012. Le nombre de boîtes présentées au remboursement avant 2002 n'est pas fourni par la Cnamts ; nous ne pouvons donc pas estimer le nombre de morts survenues des années 1980 à 2001. En 2013, le nombre a été d'environ 9,271 millions, en baisse d'environ 12 % par rapport à 2012 (réf. 18).

les patients parkinsoniens dès les années 1980 (e). En 1989, un ouvrage de référence en pharmacologie clinique, le Martindale, faisait cependant déjà état de données contradictoires quant à ses effets indésirables chez ces patients (44). Cet emploi a néanmoins été autorisé dans plusieurs pays, tels que le Royaume-Uni et la Suisse (8,45).

Retrait d'indication en 2002, faute de résultats probants. Cependant, la réévaluation européenne de 2002 a considéré que le niveau de preuves des résultats des essais comparatifs était trop faible, et l'indication d'antiémétique utilisé spécifiquement dans la maladie de Parkinson a été supprimée de l'AMM dans l'Union européenne (8,9).

L'International Parkinson and Movement Disorder Society, une société savante, procède depuis 2002 à une synthèse méthodique des données d'évaluation des traitements des troubles autres que moteurs de la maladie de Parkinson, et la met à jour (46). Depuis 2002, la *dompéridone* y est qualifiée de « *probablement efficace* » sur les nausées-vomissements. Cette société savante considère que « *les données suggèrent, sans démontrer, que l'intervention a un effet positif sur les critères étudiés* », du fait d'essais comparatifs convergents mais pas de bonne qualité méthodologique (dans la classification utilisée par cette société savante, l'intervention est dite « *efficace* » quand les données proviennent d'au moins un essai comparatif de bonne qualité méthodologique). La mise à jour datée de décembre 2012 a conservé cette conclusion (47).

Une synthèse publiée en 2013 par une autre équipe n'a pas recensé d'essai clinique plus récent, mais a signalé une étude de pharmacocinétique montrant une augmentation de la biodisponibilité de la *lévodopa* sous l'effet de la *dompéridone* (48).

Tenir compte de la gravité des effets cardiaques de la dompéridone aussi chez les patients parkinsoniens. En somme, malgré plus de 30 ans de présence sur le marché, l'efficacité de la *dompéridone* au-delà d'un effet placebo sur les nausées-vomissements des patients parkinsoniens est encore incertaine. La rareté de ses effets extrapyramidaux a rendu la *dompéridone*

séduisante du point de vue neurologique chez ces patients ; mais comment pourrait-elle contrebalancer la gravité de la mort subite cardiaque ?

Quitte à utiliser un médicament dont l'efficacité antiémétique n'est pas prouvée chez les patients parkinsoniens, ni explicitement autorisé chez eux, et plutôt que de les exposer au risque de mort subite de la *dompéridone*, aussi faible soit-il, il paraît plus prudent de tenter la *doxylamine*, un antihistaminique dont l'intérêt antiémétique est avéré chez les femmes enceintes (49). Pour les patients très demandeurs d'un médicament mais qui seraient gênés par les effets atropiniques ou sédatifs de la *doxylamine*, un placebo est une option acceptable.

Manque de données chez les nourrissons

Il est établi que la *dompéridone* expose les nourrissons à un allongement de l'intervalle QT, parfois au-delà des valeurs physiologiques (50,51). Il est vraisemblable que cet allongement conduise parfois à des troubles du rythme mortels.

Les études cas-témoins menées sur les données néerlandaises ont exclu les enfants. L'étude sur les données canadiennes n'a recensé aucun cas de mort subite cardiaque chez les assurés âgés de moins de 20 ans. Nous avons utilisé les résultats de ces études pour estimer le nombre de morts liés à la *dompéridone* chez les adultes seulement. Nous avons considéré qu'une extrapolation aux enfants ne serait pas pertinente.

La fréquence de la mort inattendue du nourrisson âgé de moins de un an a été d'environ 40 pour 100 000 par an en France sur la période 2007-2009 (51). En France, environ 800 000 naissances ont lieu chaque année (53). On peut en déduire qu'environ 300 morts inattendues de nourrissons de moins de un an surviennent par an.

Dans l'étude menée en France en 2007-2009, sur 217 morts inattendues de nourrissons de moins de un an, 14 sont survenues alors que le nourrisson avait reçu un « médicament du reflux gastro-oesophagien » dans les 72 heures précédant la mort (52). Les auteurs n'ont pas précisé de quels médicaments il s'agissait.

Les données de l'EGB ne recouvrant par définition qu'environ 1 % des nourrissons et les nombres de morts inattendues d'enfants de l'EGB étant de l'ordre de 3 par an, la puissance statistique ne serait pas suffisante pour étudier la part éventuelle de la prise de *dompéridone* sur les causes de ces morts inattendues de nourrissons.

Gastroparésie : divers essais, sans résultat probant

La gastroparésie ne figure pas parmi les indications explicites du RCP des spécialités à base de *dompéridone* en France début juin 2014 (18).

Une synthèse méthodique des essais cliniques de la *dompéridone* dans la gastroparésie publiée en 2008 a recensé 28 essais (54). La quasi-totalité des données concernaient des patients diabétiques. 13 essais ont comparé *dompéridone* versus placebo en double aveugle, dont 8 avec compte rendu publié seulement en résumé. Les auteurs ont constaté que parmi les 5 essais avec compte rendu détaillé, les 2 essais aux effectifs les plus importants ont comporté une phase préalable non aveugle pour sélectionner les patients « répondeurs » à la *dompéridone*, et ont montré, comme prévisible, une supériorité statistiquement significative de la *dompéridone* ; les 3 autres essais n'ont pas montré de supériorité statistiquement significative de la *dompéridone* (54).

Au total, les auteurs de la synthèse ont conclu que l'efficacité de la *dompéridone* dans la gastroparésie n'est ni exclue ni établie.

Quand bien même elle serait établie, elle ne justifierait pas de faire courir aux patients le risque de mort subite cardiaque. ▶▶

e- Le poids moléculaire de la *dompéridone* (C22H24ClN5O2) est de 425,9 (64). C'est plus que le poids moléculaire de l'halopéridol (Haldol®) (C21H23ClFN2O2), à savoir 375,9, mais très voisin du poids moléculaire de neuroleptiques utilisés en psychiatrie : 434,5 pour le flupentixol (Fluanxol®) (C23H25F3N2OS), 426,5 pour l'ilopéridone (non commercialisée en France ; Fanapt® aux États-Unis d'Amérique) (C24H27FN2O4) (réf. 64). La taille des molécules n'est qu'un déterminant parmi d'autres du passage de la barrière hémato-encéphalique, avec en particulier le degré de lipophilie et le degré d'affinité pour tel ou tel récepteur (réf. 65).



Une Agence européenne du médicament trop timorée

Fin février 2014, l'Agence française du médicament a recommandé « de reconsidérer l'utilité de toute nouvelle prescription ; de respecter strictement les indications et de prendre en compte le risque cardiaque (dont l'allongement de l'espace QT) en particulier chez les patients qui présentent des facteurs de risque ; de 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 » (55).

En mars 2014, le comité européen de pharmacovigilance (PRAC) a formulé des recommandations, voisines, suivi en avril par le Groupe européen de coordination pour la reconnaissance mutuelle et la procédure décentralisée (CMDh), en attendant la décision de la Commission européenne (56,57). Le CMDh a fait état de dizaines de notifications de morts imputables à la *dompéridone*. Mais début juin 2014, l'Agence européenne n'a toujours pas publié les réponses apportées aux questions que le PRAC a posées en 2013 aux firmes titulaires des AMM des spécialités à base de *dompéridone* en Europe pour mieux connaître la population recevant de la *dompéridone*, et les modalités de son utilisation (58).

Une étude comparant les risques relatifs de morts subites cardiaques sous *dompéridone*, sous *métoclopramide* et sous inhibiteur de la pompe à protons a été demandée par l'Agence européenne (59,60). Elle porte sur des données britanniques, et ses résultats ont été prévus pour fin 2013. Mais là non plus, début juin 2014, les résultats ne sont pas accessibles.

Les morts liées à la dompéridone sont largement évitables

Par rapport au nombre de personnes exposées à la *dompéridone* pendant une quinzaine de jours environ, le nombre des victimes de mort subite cardiaque liée à la *dompéridone* est faible. Mais ces morts sont largement évitables.

Risque perçu comme très faible par les soignants, mais très concret pour les patients qui en sont victimes.

La probabilité de survenue est de quelques cas pour 100 000 personnes par an. Cela est difficile à percevoir à l'échelle d'un cabinet médical ou d'une officine, et peut paraître négligeable de ce point de vue.

Mais les accidents n'arrivent pas qu'aux autres. À l'échelle d'une victime de mort subite cardiaque liée à la *dompéridone*, et de son entourage, l'événement est au contraire très concret et ses conséquences majeures. Le décès est de loin l'issue la plus probable, le taux de survie n'étant que de l'ordre de 5 %, même avec une prise en charge en urgence.

L'expérience montre que lorsque les médecins prennent l'initiative et le temps d'exposer les données aux patients, le nombre de patients exposés diminue massivement. Les médecins d'un cabinet de banlieue parisienne ont décidé mi-2013 d'informer activement les patients de la balance bénéfices-risques défavorable de la *dompéridone* (61). D'octobre 2010 à mi-2013, sur les 4 811 patients de ce cabinet, 297 patients avaient reçu de la *dompéridone* (soit environ 6 %, proportion un peu inférieure à celle observée en 2012 dans l'EGB). Début mars 2014, seulement 2 patients ont été demandeurs de *dompéridone* après les explications.

Mais ces initiatives salutaires sont encore peu nombreuses, puisque pour l'ensemble des assurés du régime général d'assurance maladie, le nombre de boîtes présentées au remboursement n'a diminué que d'environ 5 % de 2011 à 2012, et d'environ 12 % de 2012 à 2013.

Victimes méconnues. Les victimes de mort subite cardiaque liée à la *dompéridone* sont éparées et méconnues. Elles sont perdues dans une masse floue et confuse de victimes des effets nocifs des médicaments, environ 20 000 morts par an en France, et 200 000 par an dans l'Union européenne (62,63).

Nous avons voulu estimer le nombre de victimes de la *dompéridone* pour les rendre enfin davantage perceptibles, par les autorités sanitaires, souvent trop timorées, par les professionnels de santé, souvent surchargés, et par les patients eux-mêmes, souvent trop peu informés d'un risque qui les concerne.

Nous espérons que la visibilité provoquée par notre travail aura contribué à ce

que les patients soient mis à l'abri d'une mort prématurée et injustifiée causée par la *dompéridone*. Et ce, sans attendre l'Agence européenne du médicament.

©Prescrire

1- Prescrire Rédaction "Dompéridone : une approche du nombre de morts subites en France évitables en écartant ce médicament peu efficace" *Rev Prescrire* 2014 ; **34** (365) : 195-197.

2- @mimiryudo "Le petit monde de Dompéridone" Blog de Michaël, 20 février 2014. Site www.mimiryudo.com consulté le 19 mai 2014 : 9 pages.

3- @Docteur_V "L'empirisme contre-attaque", Le blog du docteur V, 23 février 2014. Site docteurv.com consulté le 19 mai 2014 : 14 pages.

4- Dupagne D "Motilium - dompéridone on se calme" Blog Atoute.org, 20 février 2014. Site www.atoute.org consulté le 19 mai 2014 : 1 page, 16 commentaires.

5- Roussel V et coll. "Estimating the excess of inappropriate prescriptions of anti-dopaminergic antiemetics during acute gastroenteritis epidemics in France" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2013 ; **22** (10) : 1080-1085.

6- "Motilium®". In : "Dictionnaire Vidal" OVP, Paris 1988 : 1049-1050.

7- "Motilium®". In : "Dictionnaire Vidal" Vidal, Paris 2002 : 1190-1191.

8- Committee for proprietary medicinal products (CPMP) "Summary information on referral opinion following arbitration pursuant to article 30 of Council directive 2001/83/EC for Motilium and associated names" 17 octobre 2002 : 11 pages.

9- HAS - Commission de la transparence "Avis de la Commission - Biperidys 20 mg" 30 juin 2004 : 13 pages.

10- Joss RA et coll. "Sudden death in cancer patient on high-dose domperidone" *Lancet* 1982 ; **319** (8279) : 1019.

11- Osborne RJ et coll. "Cardiotoxicity of intravenous domperidone" *Lancet* 1985 ; **2** (8451) : 385.

12- Roussak JB et coll. "Cardiac arrest after treatment with intravenous domperidone" *BMJ* 1984 ; **289** : 1579.

13- Bruera E et coll. "Q-T interval prolongation and ventricular fibrillation with i.v. domperidone" *Cancer Treat Rep* 1986 ; **70** (4) : 545-546.

14- Rossi M et Giorgi G "Domperidone and long QT syndrome" *Curr Drug Saf* 2010 ; **5** (3) : 257-262.

15- "Motilium®". In : "Dictionnaire Vidal" Vidal, Issy-les-Moulineaux 2005 : 1310-1311.

16- Prescrire Rédaction "Dompéridone : troubles cardiaques ajoutés dans les RCP de ce neuroleptique" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (313) : 821.

17- ANSM "RCP-Motilium 10 mg" 30 juillet 2013 : 9 pages.

18- Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés "Statistiques et publications". Site ameli.fr consulté le 26 mai 2014.

19- EMA "List of the names, pharmaceutical forms, strengths of the medicinal products, routes of administration, marketing authorisation holders in the member states for domperidone containing medicinal products" 25 mars 2013. Site www.ema.europa.eu consulté le 26 mai 2014 : 42 pages.

20- Straus SMJM et coll. "Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death" *Eur Heart J* 2005 ; **26** : 2007-2012.

21- De Bruin ML et coll. "In-hospital cardiac arrest is associated with use of non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs" *Br J Clin Pharmacol* 2006 ; **63** (2) : 216-223.

22- Van Noord C et coll. "Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death" *Drug Saf* 2010 ; **33** (11) : 1003-1014.

- 23-** Johannes CB et coll. "Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone : a nested case-control study" *Pharmacoeconom Drug Saf* 2010 ; **19** : 881-888.
- 24-** ANSM "Médicaments à base de dompéridone et sécurité d'emploi cardiovasculaire - Lettre aux professionnels de santé" 6 décembre 2011. Site www.ansm.sante.fr consulté le 26 janvier 2014 : 3 pages.
- 25-** Janssen "Médicaments à base de dompéridone et sécurité d'emploi cardiovasculaire - Lettre aux professionnels de santé" 6 décembre 2011. Site www.ansm.sante.fr consulté le 26 janvier 2014 : 3 pages.
- 26-** McNeil, Zentiva "Direct Healthcare Professional Communication on domperidone and cardiac safety" 16 décembre 2011 : 2 pages.
- 27-** MHRA "Domperidone : small risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death" *Drug Safety Update* 2012 ; **5** (10). Site www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate consulté le 2 mai 2014 : 2 pages.
- 28-** HAS - Commission de la transparence "Avis de la Commission - Peridys" 12 septembre 2007 : 2 pages.
- 29-** Prescrire Rédaction "Rapport de cotes : une estimation du risque relatif, sous certaines conditions" *Rev Prescrire* 2008 ; **28** (298) : 626-629.
- 30-** Hondeghem LM "Domperidone : limited benefits with significant risk for sudden cardiac death" *J Cardiovasc Pharmacol* 2013 ; **61** (3) : 218-225.
- 31-** De Roquefeuil L et coll. "L'Échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites" *Prat Organ Soins* 2009 ; **40** (3) : 213-223.
- 32-** Deo R et Albert CM "Epidemiology and genetics of sudden cardiac death" *Circulation* 2012 ; **125** : 620-637.
- 33-** Pochmalicki G et coll. "Prise en charge de la mort subite dans un département semi rural, la Seine et Marne : étude DEFI 77" *Arch Mal Cœur Vaiss* 2007 ; **100** (10) : 838-844.
- 34-** Bougouin W et coll. "Incidence, characteristics and outcome of sudden cardiac death in France" *Eur Heart J* 2013 ; **34** (suppl. 1) : 328.
- 35-** Bougouin W et coll. "Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris. Population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC)" *Intensive Care Med* 2014. Publié en ligne le 22 mars 2014 : 9 pages.
- 36-** Institut national de la statistique et des études économiques "Évolution de la population jusqu'en 2014". Site insee.fr consulté le 26 mai 2014 : 1 page.
- 37-** Byrne R et coll. "Multiple source surveillance incidence and aetiology of out-of-hospital sudden cardiac death in a rural population in the West of Ireland" *Eur Heart J* 2008 ; **29** : 1418-1423.
- 38-** de Vreede-Swagemakers JJ et coll. "Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990s : a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival" *J Am Coll Cardiol* 1997 ; **30** (6) : 1500-1505.
- 39-** Morentin B et Audicana C "Population-Based Study of Out-of-Hospital Sudden Cardiovascular Death: Incidence and Causes of Death in Middle-Aged Adults" *Rev Esp Cardiol* 2011 ; **64** (1) : 28-34.
- 40-** Nichol GN et coll. "Regional variation in out-of-hospital cardiac arrest incidence and outcome" *JAMA* 2008 ; **300** (12) : 1423-1431.
- 41-** Northridge ME "Annotation : Public health methods-attributable risk as a link between causality and public health action" *Am J Public Health* 1995 ; **85** (9) : 1202-1204.
- 42-** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology "Définition and general considerations". Site www.whocc.no consulté le 2 mai 2014 : 3 pages.
- 43-** Prescrire Rédaction "12-4-1. Des médicaments exposent aux troubles extrapyramidaux" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362, suppl Interactions médicamenteuses).
- 44-** "Domperidone". In : "Martindale The Extra Pharmacopoeia" The Pharmaceutical Press, London 1989 : 189-190.
- 45-** "Motilium®". In : "Compendium Suisse" 2000 : 3 pages.
- 46-** Seppi K et coll. "The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update : Treatments for the Non-Motor Symptoms of Parkinson's Disease" *Mov Dis* 2011 ; **26** (suppl. 3) : S42-S80.
- 47-** Seppi K et coll. "Update : Treatments for Non-motor Symptoms of Parkinson's disease - December 2012" site display.mds.prod.titandient.com consulté le 29 avril 2014 : 11 pages.
- 48-** Lertxundi U et coll. "Domperidone in Parkinson's disease : a perilous arrhythmogenic or the gold standard?" *Curr Drug Saf* 2013 ; **8** (1) : 63-68.
- 49-** Prescrire Rédaction "Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (358) : 594-600.
- 50-** Prescrire Rédaction "Dompéridone et mort subite" *Rev Prescrire* 2006 ; **26** (274) : 508.
- 51-** Prescrire Rédaction "Dompéridone chez les nourrissons : allongement de l'intervalle QT" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (320) : 430.
- 52-** Bloch J et coll. "Les morts inattendues des nourrissons de moins de 2 ans - Enquête nationale 2007-2009" Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice 2011. Site www.invs.sante.fr consulté le 19 mai 2014 : 56 pages.
- 53-** Institut national de la statistique et des études économiques "Évolution des naissances, de la natalité et de la part des naissances hors mariage". Site insee.fr consulté le 26 mai 2014 : 2 pages.
- 54-** Sugumar A et coll. "A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis" *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; **6** (7) : 726-733.
- 55-** ANSM "Mise en garde de l'ANSM sur l'utilisation des médicaments contenant de la dompéridone" 20 février 2014. Site www.ansm.sante.fr consulté le 26 mai 2014 : 2 pages.
- 56-** EMA "PRAC recommends restricting use of domperidone" 7 mars 2014. Site www.ema.europa.eu consulté le 26 mai 2014 : 3 pages.
- 57-** EMA "CMDh confirms recommendations on restricting use of domperidone-containing medicines" 25 avril 2014. Site www.ema.europa.eu consulté le 26 mai 2014 : 4 pages.
- 58-** EMA "PRAC List of questions to be addressed by the marketing authorisation holder(s) for domperidone containing medicinal products" 7 mars 2013. Site www.ema.europa.eu consulté le 26 mai 2014 : 2 pages.
- 59-** "An observational study to assess the risk of out-of-hospital sudden cardiac death in users of domperidone, users of proton pump inhibitors, and users of metoclopramide". Site clinicaltrials.gov consulté le 26 mai 2014 : 3 pages.
- 60-** RTI Health Solutions "Post-authorisation safety study : risk of out-of-hospital sudden cardiac death in users of domperidone, users of proton pump inhibitors, and users of metoclopramide". Site www.encepp.eu consulté le 26 mai 2014 : 50 pages.
- 61-** Sivarasalingam K et coll. "Déprescription des médicaments à balance bénéfices-risques défavorable dans un cabinet de groupe de Médecine Générale à Gennevilliers" Poster présenté lors des Rencontres Prescrire 23 et 24 mai 2014. Site www.prescrire.org consulté le 25 mai 2014 : 1 page.
- 62-** Prescrire Rédaction "Effets indésirables mortels des soins hospitaliers" *Rev Prescrire* 2011 ; **31** (330) : 269.
- 63-** Commission Européenne "Strengthening pharmacovigilance to reduce adverse effects of medicines" 10 décembre 2008. Site ec.europa.eu consulté le 26 mai 2014 : 5 pages.
- 64-** "domperidone" + "haloperidol" + "flupentixol" + "iloperidone". In : "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. Site medicinescomplete.com consulté le 18 mai 2014 : 54 pages.
- 65-** Hardman JG et coll. "Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics" 10th ed, McGraw-Hill, New York 2001 : 10.