

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 aisément être remplacée par de meilleures solutions pour les patients.

Comme sa dénomination commune internationale (DCI) l'indique, la *dompéridone* (Motilium^o ou autre) est apparentée à la *rispéridone* (Risperdal^o ou autre), un neuroleptique. Elle est utilisée depuis le début des années 1980 pour atténuer les nausées-vomissements et divers troubles digestifs

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 ?

8 % de la population par an

L'Institut des données de santé a autorisé *Prescrire* à étudier l'exposition à la *dompéridone* à partir de l'“échantillon généraliste de bénéficiaires” (EGB), construit et régulièrement actualisé par la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés pour représenter, à l'échelle 1 pour 97, la population couverte par l'assurance

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 zéro et 4 ans) (12).

Les deux études néerlandaises montrant 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 27 millions de personnes en France ont reçu au moins une dispensation de *dompéridone* (12). De 2011 à 2012, le nombre de personnes exposées a diminué de seulement 6 % environ.

Souvent une boîte dans l'année. En 2012, les adultes sans ALD cancer de l'EGB ayant reçu au moins une dispensation de *dompéridone* ont reçu en moyenne 1,6 boîte (12). Environ 80 % n'ont reçu qu'une boîte. Il ►►

► s'agissait le plus souvent de boîtes de 40 comprimés, en général dosés à 10 mg, parfois 20 mg (1 fois sur 5).

Les données de l'EGB ne permettent pas de préciser la posologie journalière prescrite. Chez les adultes, en 2007, la Commission de la transparence faisait état d'une posologie prescrite d'en moyenne 31 mg par jour avec des comprimés à 10 mg, et 54 mg par jour avec des comprimés à 20 mg, soit environ 2 semaines de traitement par boîte de 40 comprimés à 10 mg ou 20 mg (13).

L'allongement de l'intervalle QT est décelable dès le 3^e jour de traitement par *dompéridone*, et les auteurs de l'étude canadienne ont signalé que les morts subites ont été plus fréquentes avec la première dispensation qu'avec les suivantes (sans précision chiffrée) (10,14). La demi-vie d'élimination plasmatique de la *dompéridone* est d'environ 7 heures à 9 heures en général, davantage en cas d'insuffisance rénale (5).

Interactions à risque. Dans l'EGB, en 2012, environ 22,8 % des adultes non pris en charge en ALD cancer ayant reçu une dispensation de *dompéridone* ont reçu le même jour la dispensation d'au moins un médicament connu pour augmenter potentiellement le risque de torsades de pointes, soit par addition de risques d'allongement de l'intervalle QT, soit par effet bradycardisant, soit par effet hypokaliémiant, soit par effet inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450, qui augmente les concentrations plasmatiques de *dompéridone* (12,15,16).

Ainsi, 2,9 % ont reçu le même jour une dispensation de *dompéridone* et d'un autre neuroleptique. 4,3 % ont reçu le même jour une dispensation de *dompéridone* et d'un inhibiteur de l'isoenzyme 3A4 (12).

Une approche du nombre de morts subites en France

L'EGB ne recense pas les morts subites cardiaques. Mais ses données permettent d'approcher le nombre de morts subites imputables à la *dompéridone*.

Selon les études, l'incidence des morts subites cardiaques en Europe est en général estimée entre 50 et 100 pour 100 000 personnes par an (7,17 à 19). Une étude publiée en 2013 sous forme de résumé a montré en

Île-de-France une incidence d'environ 29 pour 100 000, avec un taux de survie de 7 % (20).

Vraisemblablement de 25 à 120 décès environ en 2012 en France. Avec pour hypothèse ces données françaises récentes, une exposition à la *dompéridone* d'environ 2 semaines par personne, et une fréquence de mort subite environ 60 % plus importante sous l'effet de la *dompéridone* comme dans l'étude canadienne, on peut estimer qu'en France en 2012 environ 25 morts ont été imputables à la *dompéridone*. En prenant pour hypothèse une fréquence environ 3,7 fois plus élevée sous l'effet de la *dompéridone*, comme dans les études néerlandaises, ce nombre atteint environ 120. Il est encore plus élevé si l'incidence des morts subites cardiaques est supérieure à 29 pour 100 000, comme dans d'autres études européennes.

Des éléments de sur- et de sous-estimation. Ces nombres sont peut-être surestimés, notamment parce que certains patients ne prennent pas ou ne terminent pas le traitement prescrit. Cependant, il en est de même dans les études néerlandaises et canadienne ayant montré le surcroît de risque lié à la *dompéridone*.

Ils sont aussi vraisemblablement sous-estimés, dans la mesure où l'augmentation des morts subites est apparue encore plus importante avec une dose supérieure à 30 mg par jour, dose très facile à dépasser avec les comprimés dosés à 20 mg.

Il s'y ajoute des morts chez les patients atteints de cancer, environ 2 fois plus exposés que les autres dans l'EGB (12).

Il s'y ajoute des morts chez les patients hospitalisés. Une étude a montré chez eux une fréquence d'arrêt cardiaque environ 5 fois plus élevée en cas de traitement par *dompéridone* (8).

Il s'ajoute aussi peut-être quelques morts d'enfants, mais la mort subite cardiaque est beaucoup plus rare chez les enfants (18).

Des agences trop lentes à protéger les patients

Les deux premières études néerlandaises ont été publiées en 2005 et 2006 (7,8). Dans le RCP français, l'allongement de l'intervalle QT de l'électrocardiogramme est apparu dis-

crètement en 2004, le risque d'arythmie en 2008 (4,21).

Fin 2011, l'Agence française du médicament a mis en garde contre le risque de mort subite, et une lettre de la firme Janssen-Cilag (commercialisant Motilium[®]) destinée aux médecins et aux pharmaciens a mentionné les études publiées en 2010 (financées par Johnson & Johnson, dont fait partie Janssen-Cilag) (9,10,21).

Fin 2013, l'Agence française a résumé la procédure européenne de réévaluation menée par le Comité européen de pharmacovigilance (PRAC) depuis mars 2013 : « (...) le profil de risque cardiaque est confirmé. Afin de pouvoir mettre en place les mesures de minimisation de risque adéquates, en particulier quant à la posologie et à la durée de traitement optimales et aux mesures à prendre sur les différentes présentations existantes au sein de l'UE, une liste complémentaire de questions a été élaborée » (22). La recommandation du PRAC a été annoncée pour mars 2014 (22).

En pratique : mieux soigner sans dompéridone

La *dompéridone* expose à des morts prématurées, que son "efficacité" symptomatique modeste ne justifie pas.

Le fait est connu depuis des années. En France, la mise en garde par l'Agence et une firme fin 2011 n'a été suivie que d'une diminution marginale de l'exposition, laissant environ 3 millions d'adultes exposés à la *dompéridone*.

En pratique, souvent, les troubles qui motivent la prise de *dompéridone* disparaissent spontanément, ou avec l'appoint de mesures diététiques (2,23). Pour les patients qui souhaitent malgré tout un médicament, un placebo vraiment dénué d'effet nocif est une option. En cas de reflux gastro-œsophagien, un inhibiteur de la pompe à protons tel que l'*oméprazole* (Mopral[®] ou autre) est préférable à la *dompéridone*. Et dans les rares situations où un "modificateur de la motricité" gastrique semble justifié, le *métoclopramide* (Primpéran[®] ou autre) est à discuter avec beaucoup de prudence : à posologie minimale, en surveillant de très près ses effets indésirables de neuroleptique "caché". Autant ne pas utiliser la *métopimazine* (Vogalène[®] ou autre) ni l'*aliza-* ►►

► *pride* (Plitican°), autres neuroleptiques "cachés", sans avantage démontré par rapport au *métoclopramide*.

En 2014, il n'y a aucune raison d'utiliser la *dompéridone*, ni de la prendre en charge par une assurance maladie, ni de la laisser sur le marché. Il y a des meilleures solutions pour les patients.

**Synthèse élaborée collectivement
par la Rédaction,
sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire**

.....
a- Les données d'évaluation ont aussi été examinées, et finalement exclues du RCP faute d'efficacité démontrée au-delà de l'effet placebo, dans les situations suivantes : migraine ; mal des transports ; reflux gastro-œsophagien ; nausées et vomissements induits par une chimiothérapie, par les médicaments antiparkinsoniens agonistes dopaminergiques, ou postopératoires. Plus de 2 000 patients au total ont été inclus dans ces essais (réf. 6). Dans les nausées-vomissements, il n'a pas été démontré que la *dompéridone* soit plus efficace que le *métoclopramide*. Début 2014, selon le RCP français, la *dompéridone* est autorisée chez les enfants et les adultes dans les nausées et vomissements, et, chez les adultes seulement, dans les « sensations de distension épigastrique, gêne au niveau supérieur de l'abdomen et régurgitations gastriques » (réf. 5).

b- La mort subite cardiaque n'est pas définie de la même façon dans toutes les études. Il s'agit en général d'une mort inattendue survenue en moins de 24 heures chez une personne dont l'état de santé semblait stable jusque-là, en l'absence de cause non cardiaque évidente (telle que suicide, accident vasculaire cérébral, etc.). La prise en charge en urgence permet la survie d'un faible pourcentage de patients (réf. 9,10,18,20).

.....
Extraits de la veille documentaire Prescrire.

- 1- Prescrire Rédaction "Le segment-clé du mois : -péridone" *Rev Prescrire* 2012 ; **32** (344) : 422.
- 2- Prescrire Rédaction "6-1. Patients ayant un reflux gastro-œsophagien" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 3- Prescrire Rédaction "19-1. Patients psychotiques" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).
- 4- Prescrire Rédaction "Dompéridone : troubles cardiaques ajoutés dans les RCP de ce neuroleptique" *Rev Prescrire* 2009 ; **29** (313) : 821.
- 5- ANSM "RCP-Motilium 10 mg" 30 juillet 2013. Site agence-prd.ansm.sante.fr consulté le 3 février 2014 : 9 pages.
- 6- HAS-Commission de la transparence "Avis de la Commission - Biperidys 20 mg" 30 juin 2004 : 13 pages.
- 7- Straus SMJM et coll. "Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of sudden cardiac death" *Eur Heart J* 2005 ; **26** : 2007-2012.
- 8- 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.
- 9- Van Noord C et coll. "Domperidone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death" *Drug Saf* 2010 ; **33** (11) : 1003-1014.
- 10- 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" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010 ; **19** : 881-888.
- 11- De Roquefeuil L et coll. "L'échantillon généraliste de bénéficiaires : représentativité, portée et limites" *Points de repère* 2009 ; (25) : 12 pages.
- 12- Prescrire Rédaction "Dompéridone et EGB" : 15 pages.

13- Haute autorité de santé - Commission de la transparence "Avis de la Commission-Peridys" 12 septembre 2007 : 2 pages.

14- Prescrire Rédaction "Dompéridone chez les nourrissons : allongement de l'intervalle QT" *Rev Prescrire* 2010 ; **30** (320) : 430-431.

15- Prescrire Rédaction "Fiche E2d : torsades de pointes médicamenteuses en bref" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).

16- Prescrire Rédaction "Fiche P1a : inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).

17- de Vreede-Swagemakers JJM et coll. "Out-of-hospital cardiac arrest in the 1990's: a population-based study in the Maastricht area on incidence, characteristics and survival" *J Am Coll Cardiol* 1997 ; **30** (6) : 1500-1505.

18- 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.

19- Deo R et Albert CM "Epidemiology and genetics of sudden cardiac death" *Circulation* 2012 ; **125** : 620-637.

20- Bougouin W et coll. "Incidence, characteristics and outcome of sudden cardiac death in France" *Eur Heart J* 2013 ; **34** (suppl 1) : 328.

21- 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.

22- ANSM "Médicaments contenant de la diacérine et de la dompéridone, médicaments à base d'octocog alpha et de zolpidem, vaccins anti-HPV -Retour d'information sur le PRAC" 6 décembre 2013. Site www.ansm.sante.fr consulté le 26 janvier 2014 : 3 pages.

23- Prescrire Rédaction "Patientes enceintes gênées par des nausées-vomissements modérés" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (358) : 594-600.