



# 5<sup>ème</sup> journées régionales de pharmacovigilance

Antiémétiques et intervalle QT

Michaël Rochoy

# Programme

- Allongement de l'intervalle QT (5 minutes)
- Historique : Prescrire → erratum → article (10 minutes)
- LCA sur dompéridone (10 minutes)
- Antiémétiques (5 minutes) – QT drugs
- Article cas/non-cas dompéridone (10 minutes)
- *Questions (10 minutes)*

Calcul et normes de l'intervalle QT

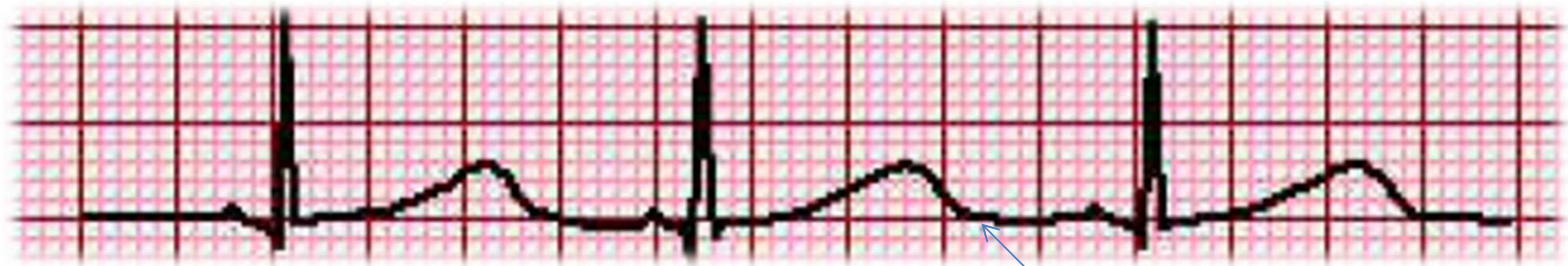
PQRST

$RR^{(1/2)} \approx 1 \text{ s}$

99<sup>ème</sup> percentile

$QTc > 0,45 \text{ s } \text{♂}$

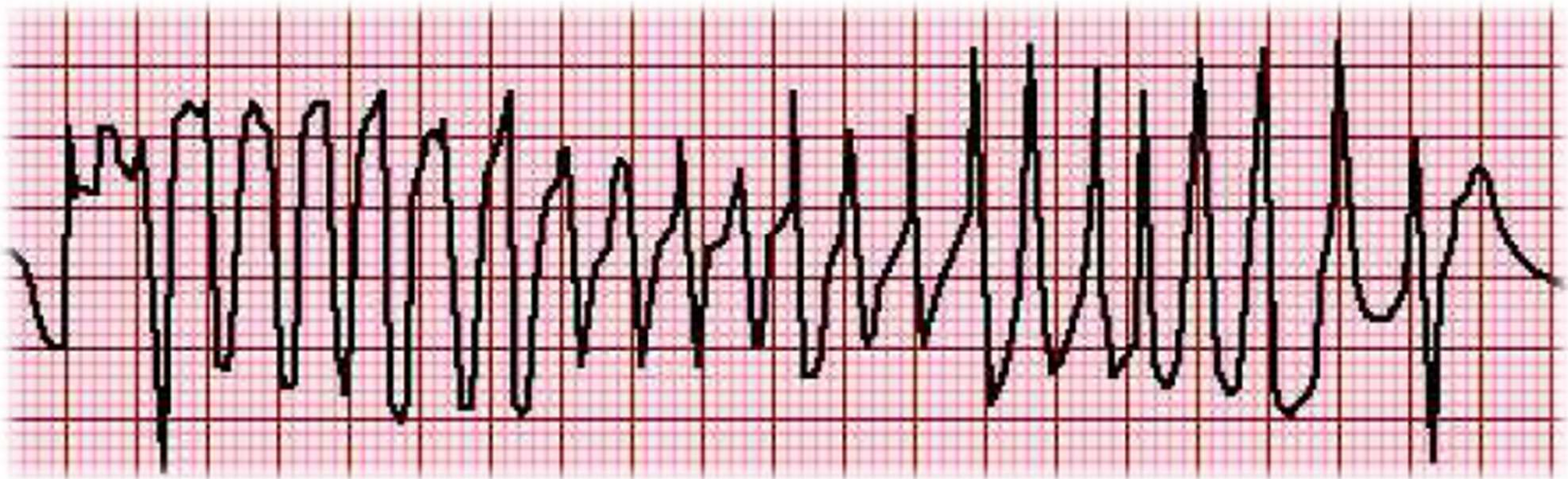
$QTc > 0,47 \text{ s } \text{♀}$



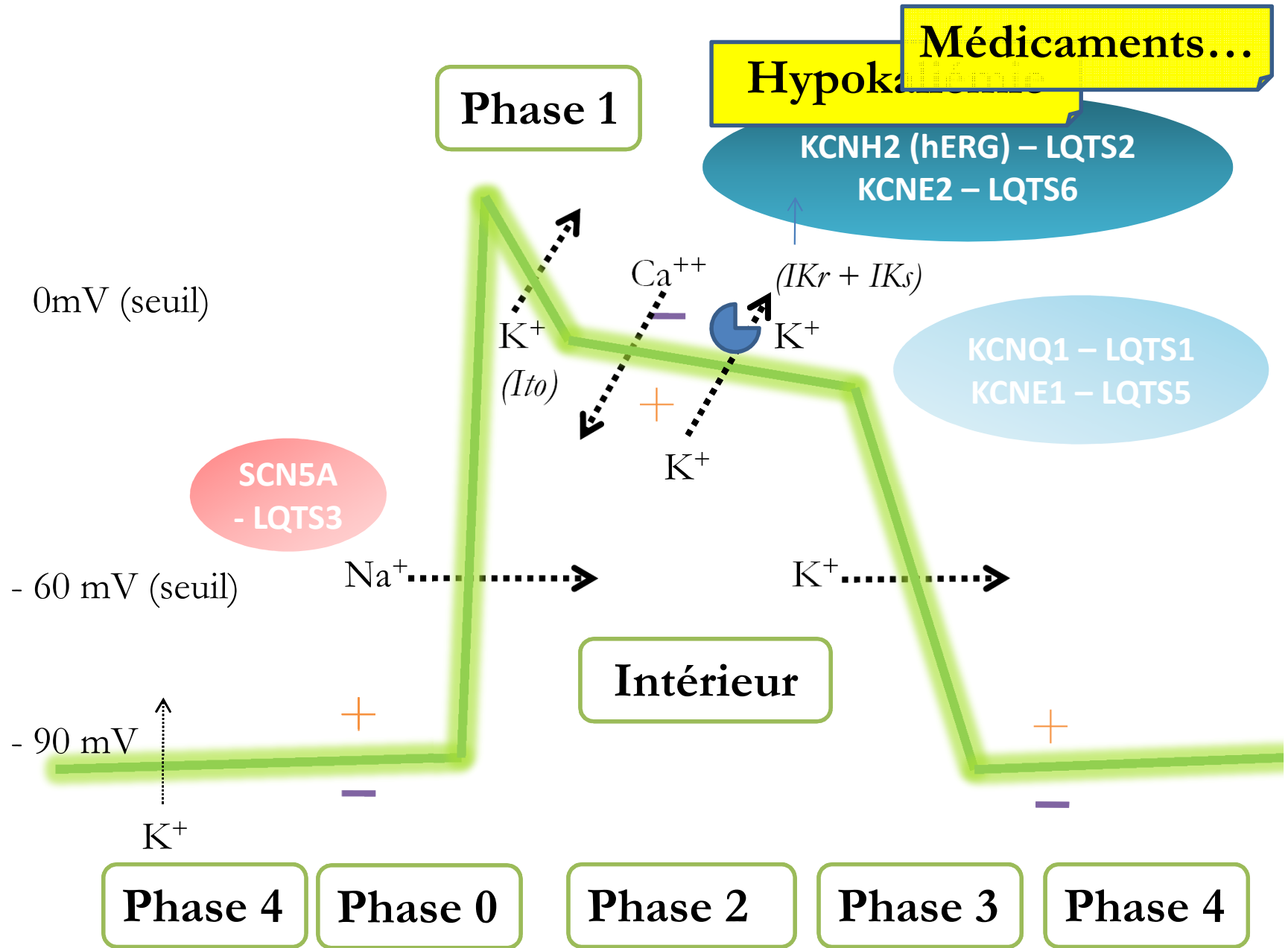
Première cellule  
ventriculaire  
dépolarisée

$$QTc = QT / RR^{1/2} = 0,6 \text{ s}$$

Dernière cellule  
ventriculaire  
repolarisée



Pourquoi le QT s'allonge-t-il ?

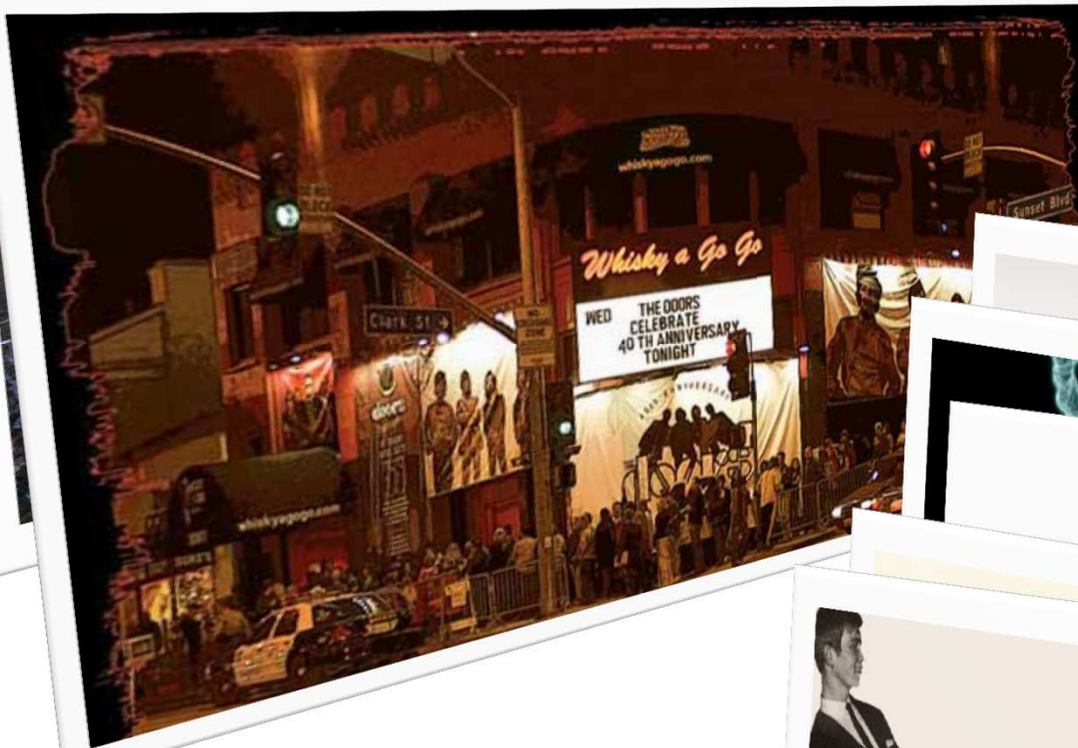


Contribution des canaux ioniques au potentiel d'action cardiaque (et gènes)



1964

Ouverture...



1969

Kaplan et Trout

human Ether-à-gogo Related Gene



# Canal hERG

- Ni nécessaire, ni suffisant pour allonger le QT
- Inhibition par anti-H1 bien décrite
- Inhibition par prokinétiques variable : métoprolol : concentrations 100 fois supérieures à dompéridone





Peut-être avez-vous entendu parler  
de la dompéridone ?

Médicaments : des morts évitées

Mort s

Article précédent

<< La Fran fois trop

Mots clés : motilium, Par Pauline Fréour - le

INTERVIEW - Dor nationale de sécur autour de la dom suspectée d'avoir

La dompéridone, conn motricité d'inactive et

f Partager (12 770)

weeter

Motilium. Ce médicament contre les nausées aurait tué 231 personnes

France - 07 Avril - 0

écouter



Réagir

Facebook 4059

Twitter 139

Google+

envelope icon

Achetez votre journal numérique



# Prescrire 1 – Dompéridone 0...

*(...à quelques millions de boîtes près)*



**2011**

**2013**

**2014 -2015?**

**Dompéridone**

11,6 millions

9,3 millions



## Estimating the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France

Catherine Hill<sup>1\*</sup>, Philippe Nicot<sup>2</sup>, Christine Piette<sup>3</sup>, Karelle Le Gleut<sup>3</sup>, Gérard Durand<sup>3</sup> and Bruno Toussaint<sup>4</sup>

<sup>1</sup>*Institut Gustave Roussy, Villejuif, France*

<sup>2</sup>*General Practitioner, Panazol, France*

<sup>3</sup>*Icone médiation santé, Rennes, France*

<sup>4</sup>*Prescrire, Paris, France*

# Les dangers de la dompéridone

### ABSTRACT

**Purpose** The aim of this study was to estimate of the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France in 2012

**Methods** Computation of the attributable fraction, function of the increase in risk of sudden cardiac death induced by domperidone and of the exposure prevalence. Multiplying the attributable fraction by the risk of sudden cardiac death in the French population gives an estimation of the number of sudden cardiac deaths attributable to domperidone.

**Results** The use of domperidone in France is the cause of 231 deaths per year in the population aged 18 years or over.

**Conclusions** This risk should be taken into consideration by clinicians when prescribing a drug which provides a minor benefit.  
Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

KEY WORDS—surveillance; adverse effect; domperidone; sudden cardiac death; pharmacoepidemiology

Received 1 October 2014; Revised 10 February 2015; Accepted 23 February 2015



## 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 prématurés aient été imputables à la *dompéridone* en 2012.
- En pratique, la *dompéridone* peut aisément être remplacée par de meilleures solutions pour les patients.

### Dompéridone and ventricular arrhythmia or sudden cardiac death: a population-based case-control study in the Netherlands.

van Noord C<sup>1</sup>, Dieleman JP, van Herpen G, Verhamme K, Sturkenboom MC.

✉ Author information

#### Abstract

**BACKGROUND:** Recently, a 4-fold increase in risk of sudden cardiac death (SCD) was reported for domperidone in a study that focused on

#### Characteristic

	cases (n = 1304)	controls (n = 13 480)	OR (95% CI)
<b>Sudden cardiac death</b>			
Males	755 [57.9]	8211 [60.9]	
Age (mean ± SD) [y]	72.5 ± 14.1	66.3 ± 13.9	
≤55	166 [12.7]	2938 [21.8]	
55–65	180 [13.8]	2733 [20.3]	
66–75	330 [25.3]	3948 [29.3]	
>75	628 [48.2]	3861 [28.6]	
<b>Co-morbidities</b>			
Ischaemic cerebro-/cardiovascular disease	385 [29.5]	1916 [14.2]	2.01 (1.74, 2.33)
Angina	294 [22.5]	1408 [10.4]	2.04 (1.74, 2.39)
Myocardial infarction	64 [4.9]	234 [1.7]	2.64 (1.92, 3.64)
Transient ischaemic attack	59 [4.5]	339 [2.5]	1.22 (0.90, 1.66)
Cerebrovascular accident	51 [3.9]	215 [1.6]	1.76 (1.25, 2.48)
Hypertension	487 [37.3]	4103 [30.4]	1.24 (1.09, 1.42)
Diabetes mellitus	258 [19.8]	1165 [8.6]	2.47 (2.10, 2.91)
Diabetic gastropathy	30 [2.3]	138 [1.0]	2.06 (1.34, 3.17)
Heart failure	237 [18.2]	536 [4.0]	4.00 (3.29, 4.85)
Hypercholesterolaemia	178 [13.7]	1459 [10.8]	1.56 (1.30, 1.88)
Depression	91 [7.0]	699 [5.2]	1.40 (1.10, 1.79)
Schizophrenia	11 (0.8)	20 (0.1)	6.14 (2.74, 13.8)
Chronic obstructive lung disease	183 [14.0]	1118 [8.3]	1.58 (1.31, 1.90)
Epilepsy	15 [1.2]	63 [0.5]	2.39 (1.29, 4.43)
Neuropathy	23 [1.8]	260 [1.9]	0.84 (0.53, 1.32)
Dyspepsia	319 [24.5]	2741 [20.3]	1.18 (1.02, 1.38)

Use of domperidone	Cases	Controls	OR (95% CI) <sup>b</sup>	OR (95% CI) <sup>c</sup>	OR (95% CI) <sup>d</sup>
<b>Overall population</b>	1 304	13 480			
Never use	1 200	12 781	1.0 (ref)	1.0 (ref)	1.0 (ref)
Past use	94	671	1.56 (1.23, 1.98)	1.36 (1.05, 1.75)	1.28 (0.99, 1.65)
recent past (8 d–3 mo)	10	54	1.91 (0.95, 3.86)	1.56 (0.73, 3.33)	1.39 (0.65, 2.99)
moderate past (3–6 mo)	7	34	2.30 (0.98, 5.38)	2.24 (0.93, 5.41)	2.00 (0.83, 4.86)
distant past (6–12 mo)	13	83	1.59 (0.86, 2.96)	1.26 (0.67, 2.39)	1.03 (0.53, 2.00)
very distant past (>12 mo)	64	500	1.46 (1.09, 1.94)	1.29 (0.95, 1.75)	1.26 (0.93, 1.70)
Current use	10	28	3.72 (1.72, 8.08)	2.44 (1.01, 5.89)	1.99 (0.80, 4.96)

b OR matched for age, sex, practice

0,77 % vs 0,2 %

c Overall population: OR adjusted for heart failure, CYP3A4 inhibitors, *hERG*-inhibiting drugs, laxatives, digoxin, diuretics, corticosteroids,  $\beta$ -adrenergic receptor agonists. Publicly insured: OR adjusted for heart failure, *hERG*-inhibiting drugs, laxatives, diuretics, corticosteroids and digoxin. Privately insured: OR adjusted for heart failure, diuretics, corticosteroids,  $\beta$ -adrenergic receptor agonists and digoxin. Not insured: OR adjusted for heart failure, diuretics, corticosteroids, CYP3A4 inhibitors, *hERG*-inhibiting drugs, digoxin and  $\beta$ -adrenergic receptor agonists.

#### c Concomitant medication

QTc-prolonging drugs	53 [4.1]	260 [1.9]	2.11 (1.52, 2.92)
<i>hERG</i> -inhibiting drugs	139 [10.7]	813 [6.0]	1.82 (1.48, 2.24)
CYP3A4-inducing drugs	10 [0.8]	40 [0.3]	2.33 (1.08, 5.05)
CYP3A4-inhibiting drugs	59 [4.5]	277 [2.1]	1.83 (1.34, 2.50)
Drugs for dyspepsia and GORD (H <sub>2</sub> RAs and PPIs)	97 [7.4]	840 [6.2]	1.08 (0.85, 1.37)
Laxatives	81 [6.2]	378 [2.8]	1.77 (1.33, 2.34)
Digoxin	112 [8.6]	287 [2.1]	3.74 (2.91, 4.82)
Diuretics	220 [16.9]	810 [6.0]	3.23 (2.67, 3.89)
Corticosteroids	36 [2.8]	115 [0.1]	2.49 (1.65, 3.75)



## 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

Variables

Medical conditions<sup>c</sup>

	SVA/SCD cases n = 1608		Matched controls <sup>a</sup> n = 6428		Odds ratio (95%CI) <sup>b</sup>
	N	(%)	N	(%)	
Cardiomyopathy	53	3.3	30	0.5	7.04 (4.50–11.02)
Heart failure	565	35.1	771	12.0	4.16 (3.64–4.76)
History of VT/VF	3	0.2	3	0.0	4.00 (0.81–19.82)
Valvular heart disease	98	6.1	135	2.1	3.03 (2.32–3.96)
Ischemic heart disease	601	37.4	1173	18.2	2.71 (2.40–3.06)
Liver failure	22	1.4	36	0.6	2.50 (1.46–4.28)
Other arrhythmias (not VT/VF) or conduction disorders	215	13.4	412	6.4	2.24 (1.88–2.66)
Pulmonary heart disease	39	2.4	77	1.2	2.05 (1.39–3.02)

... peut aisément être remplacée par de meilleures solutions pour les patients.

## Risk of serious ventricular arrhythmia and sudden cardiac death in a cohort of users of domperidone: a nested case-control study

Catherine B. Johannes<sup>1,\*</sup>, Cristina Varas-Lorenzo<sup>2</sup>, Lisa J. McQuay<sup>3</sup>, Kirk D. Midkiff<sup>3</sup> and Daniel Fife<sup>4</sup>

Article first published online: 22 JUL 2010

DOI: 10.1002/pds.2016

Issue



Pharmacoeconomics and Drug Safety

Volume 19, Issue 9, pages 881–888, September 2010

	SVA/SCD cases n = 1608		Matched controls <sup>a</sup> n = 6428		Risk relative to no exposure to either study drug		Risk relative to current PPI exposure	
					Adjusted only for matching variables <sup>b</sup>		Adjusted only for matching variables <sup>b</sup>	
					OR (95%CI)	Fully adjusted <sup>c</sup>	OR (95%CI)	Fully adjusted <sup>c</sup>
Current exposure to domperidone (7 j)	169	10.5	481	7.5	1.67 (1.37–2.04)	1.59 (1.28–1.98)	1.09 (0.87–1.38)	1.44 (1.12–1.86)
Current exposure to both domperidone and PPI	37	2.3	86	1.3	2.09 (1.40–3.11)	1.39 (0.89–2.16)	1.37 (0.91–2.05)	1.25 (0.80–1.97)

cardiomyopathy, valvular heart disease, pulmonary heart disease, other arrhythmias or conduction disorders, hypertension, and liver failure), current medication exposure (class 1 and/or 2 QT-prolonging drugs, CYP3A4 inhibitors), medication use in the 365 days before the index date (class 3 QT-prolonging drugs, gastrointestinal medications, antihypertensives, antiarrhythmic agents, other cardiac medications), and health care utilization indicators in the 365 days before the index date (number of hospital episodes, number of physician visits).



## 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 prématurés aient été imputables à la **dompéridone** en 2012.

• En pratique, la **dompéridone** peut aisément être remplacée par de meilleures solutions pour les patients.

	Cases (n = 140)	(%)	Controls (n = 560)	(%)	$\chi^2$ P-value
Gender female	48	(34.3)	286	(51.1)	< 0.0001
Age (mean, SD)	59.6	(21.7)	47.5	(26.8)	< 0.0001
Drug use					
Non-antiarrhythmic QTc-prolonging drugs	42	(30.0)	107	(19.1)	0.005
Antiarrhythmic QTc-prolonging drugs	13	(9.3)	17	(3.0)	0.001
Total number of current drugs (mean, SD)	9.4	(4.4)	7.5	(4.6)	< 0.0001
Comorbidity					
Cardiac arrhythmias	50	(35.7)	31	(5.5)	< 0.0001
Other cardiac disease	69	(49.3)	110	(19.6)	< 0.0001
Diabetes mellitus	46	(32.9)	68	(12.1)	< 0.0001
Pulmonary disease	41	(29.3)	89	(15.9)	< 0.0001
Serum levels					
K < 3.5 mmol l <sup>-1</sup>	26	(18.6)	67	(12.0)	< 0.0001
K 3.5–5 mmol l <sup>-1</sup>	86	(61.4)	304	(54.3)	
K > 5 mmol l <sup>-1</sup>	16	(11.4)	15	(2.7)	
K not measured during last week	12	(8.6)	174	(31.1)	
Ca < 2.1 mmol l <sup>-1</sup>	30	(21.4)	40	(7.1)	< 0.0001
Ca 2.1–2.55 mmol l <sup>-1</sup>	51	(36.4)	106	(18.9)	
Ca > 2.55 mmol l <sup>-1</sup>	2	(1.4)	22	(3.9)	
Ca not measured during last week	57	(40.7)	392	(70.0)	
Mg < 0.7 mmol l <sup>-1</sup>	9	(6.4)	18	(3.2)	0.004
Mg 0.7–1 mmol l <sup>-1</sup>	14	(10.0)	35	(6.3)	
Mg > 1 mmol l <sup>-1</sup>	5	(3.6)	4	(0.7)	
Mg not measured during last week	112	(80.0)	503	(89.8)	
Bilirubin < 50 µmol l <sup>-1</sup>	36	(25.7)	97	(17.3)	0.002
Bilirubin > 50 µmol l <sup>-1</sup>	9	(6.4)	13	(2.3)	
Bilirubin not measured during last week	95	(67.9)	450	(80.4)	
Creatinine < 110 µmol l <sup>-1</sup> (M), 100 µmol l <sup>-1</sup> (F)	82	(58.6)	303	(54.1)	< 0.0001
Creatinine > 110 µmol l <sup>-1</sup> (M), 100 µmol l <sup>-1</sup> (F)	50	(35.7)	70	(12.5)	
Creatinine not measured during last week	8	(5.7)	187	(33.4)	
Amphetamine	4	IU	1.9	(0.3, 6.0)	2.0 (0.2, 8.1)
Cisapride	6	21	1.3	(0.5, 3.4)	1.3 (0.4, 4.0)
Clarithromycin	3	7	2.0	(0.5, 7.8)	1.4 (0.2, 8.6)
Cotrimoxazole	9	30	1.4	(0.6, 3.0)	2.6 (1.1, 6.4)
Dompéridone	7	15	2.2	(0.9, 5.4)	4.7 (1.4, 16)
Haloperidole	15	18	3.9	(1.9, 7.9)	3.8 (1.6, 9.2)
Promethazine	3	13	1.1	(0.3, 3.8)	1.2 (0.3, 5.4)
Other QTc-prolonging drug	4	9	2.1	(0.6, 6.8)	1.3 (0.3, 5.6)

\*Adjusted for age, gender, cardiac arrhythmias, other cardiac disease, diabetes mellitus, pulmonary disease, total number of current drugs, concomitant use of antiarrhythmic drugs, serum potassium, calcium, magnesium, creatinine, and bilirubine. †Some patients used >1 QTc-prolonging drug, numbers do not add up.

## 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.

9,3 millions de boîtes vendues  
(40 comprimés)  
(soit 13 jours x 3/jour)

*Courage, plus que 12 jours de dompéridone !*

*Quel remède efficace !*



Article : « délai de sur-risque » à 37 jours...  
(c'est canadien)



## 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.

Intensive Care Med. 2014 Jun;40(6):846-54. doi: 10.1007/s00134-014-3252-5. Epub 2014 Mar 22.

**Characteristics and prognosis of sudden cardiac death in Greater Paris: population-based approach from the Paris Sudden Death Expertise Center (Paris-SDEC).**

Bouquoin W<sup>1</sup>, Lamhaut L, Marion E, Jost D, Dumas F, Deve N, Beganton F, Empana JP, Chazelle F, Cariou A, Jouven X.

© Author information

### **Abstract**

**PURPOSE:** Sudden cardiac death (SCD) is a major public health concern, but data regarding epidemiology of this disease in Western European countries are outdated. This study reports the first results from a large registry of SCD.

**METHODS:** A population-based registry was established in May 2011 using multiple sources to collect every case of SCD in Paris and its suburbs, covering a population of 6.6 million. Utstein variables were recorded. Pre-hospital and in-hospital data were considered, and the main outcome was survival at hospital discharge. Neurologic status at discharge was established as well.

**RESULTS:** Of the 6,165 cases of SCD recorded over 2 years, 3,816 had a resuscitation attempt and represent the study population. Most patients were male (69%), the SCD occurred at home (72%) with bystanders in 80% of cases, and cardiopulmonary resuscitation (CPR) was performed in 45% of cases. Initial rhythm was shockable in 26% of cases. A total of 1,332 patients (35%) were admitted alive to hospital. Among hospitalized patients, 58% had a coronary angiogram, and the same proportion had therapeutic hypothermia. Finally, 279 patients (7.5%) were discharged alive, of whom 96% had a favorable neurological outcome. In multivariate analysis, bystander CPR (OR 2.1, 95% CI 1.5-3.1) and initial shockable rhythm (OR 11.5, 95% CI 7.6-17.3) were positively associated with survival at hospital discharge, whereas age (OR 0.97 per year, 95% CI 0.96-0.98), longer response time (OR 0.93 per minute, 95% CI 0.89-0.97), occurrence at home (OR 0.4, 95% CI 0.3-0.6), and epinephrine dose greater than 3 mg (OR 0.05, 95% CI 0.03-0.08) were inversely associated with survival.

**CONCLUSION:** Despite being conducted in the therapeutic hypothermia and early coronary angiogram era, hospital discharge survival rate of resuscitated SCD remains poor. The current registry suggests ways to improve pre-hospital and in-hospital care of these patients.

33 - 47 morts subites / 100 000 hab. /an  
(51 Irlande, 97 NL)

*Every case of out-of-hospital SCD (defined as unexpected death without obvious extracardiac cause) occurring in the area of interest, with age over 18 years, was included [65 ± 16 ans si réanimation tentée]*

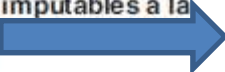
→ 65,5 millions d'hab. en France (50,7 adultes)

20 000 morts subites cardiaques / an

## 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.

## Fraction de risque attribuable (FRA)

$$\frac{\text{exposition} \times \text{délai de sur-risque} \times (\text{RR} - 1)}{[\text{exposition} \times \text{délai de sur-risque} \times (\text{RR} - 1) + 1]}$$



**Exposition** = 6,4 % de la population (EGB)  
prenant 1 dompéridone

**Délai de sur-risque** = 7 jours (NL), **37 jours (Can)**

**OR** = 2,8 (*mélange de toutes les études*)

**FRA = 11,5 / 1000**

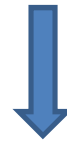
**X 20 000 morts subites**

**= 230,86 décès**

(... 44,2 si sur-risque de 7 jours)

Table 2. Computation of number of sudden cardiac deaths attributable to domperidone in France in 2012

Parameter	Notation	
Odds ratio	$R$	2.8
Duration of risk increase estimation as a fraction of the year	$f$	37/365
Exposed %	$p$	6.4%
Attributable fraction	$AF = \frac{pf(R-1)}{pf(R-1)+1}$	0.64%
Number of sudden cardiac deaths	$d$	20,000
Number of cardiac deaths attributable to domperidone	$AF d$	231



## ABSTRACT

**Purpose** The aim of this study was to estimate of the number of sudden cardiac deaths attributable to the use of domperidone in France in 2012

**Methods** Computation of the attributable fraction, function of the increase in risk of sudden cardiac death induced by domperidone and of the exposure prevalence. Multiplying the attributable fraction by the risk of sudden cardiac death in the French population gives an estimation of the number of sudden cardiac deaths attributable to domperidone.

**Results** The use of domperidone in France is the cause of 231 deaths per year in the population aged 18 years or over.

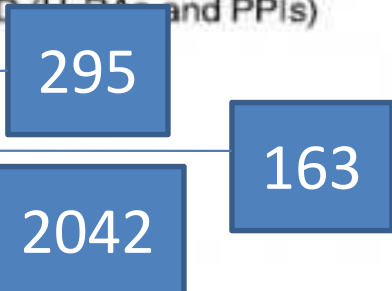
**Conclusions** This risk should be taken into consideration by clinicians when prescribing a drug which provides a minor benefit.  
Copyright © 2015 John Wiley & Sons, Ltd.

**Et les autres médicaments ?**



**Concomitant medication**

QTc-prolonging drugs	53 [4.1]	260 [1.9]	2.11 (1.52, 2.92)
hERG-inhibiting drugs	139 [10.7]	813 [6.0]	1.82 (1.48, 2.24)
CYP3A4-inducing drugs	10 [0.8]	40 [0.3]	2.33 (1.08, 5.05)
CYP3A4-inhibiting drugs	59 [4.5]	277 [2.1]	1.83 (1.34, 2.50)
Drugs for dyspepsia and GORD (H <sub>2</sub> RA and PPIs)	97 [7.4]	840 [6.2]	1.08 (0.85, 1.37)
Laxatives	81 [6.2]	378 [2.8]	1.77 (1.33, 2.34)
Digoxin	112 [8.6]	287 [2.1]	3.74 (2.91, 4.82)
Diuretics	220 [16.9]	810 [6.0]	3.23 (2.67, 3.89)
Corticosteroids	36 [2.8]	115 [0.1]	2.49 (1.65, 3.75)

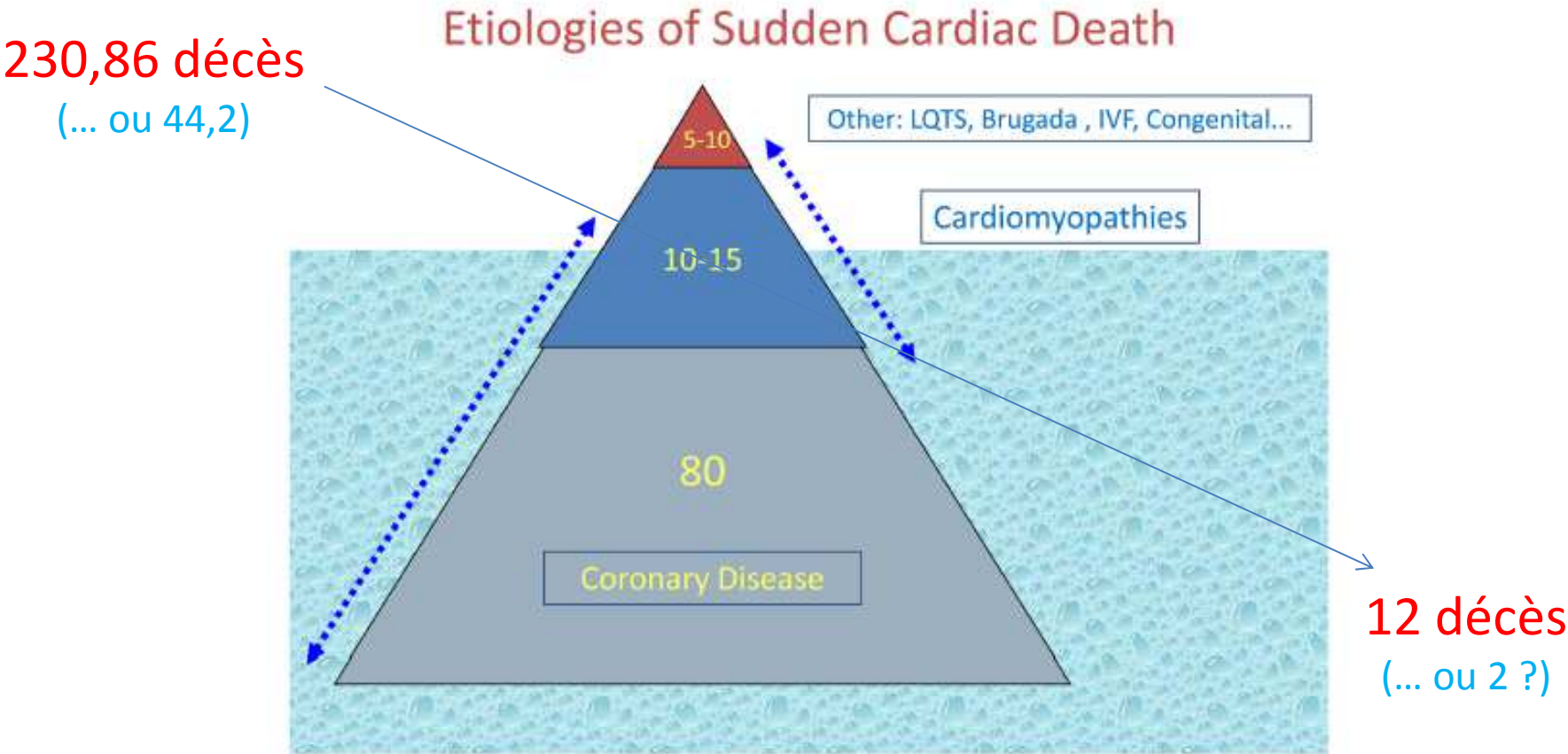


QTc-prolonging drug	34	99	1.6 (1.0, 2.5)	1.9 (1.1, 3.2)
QTc-prolonging drug	8	8	4.6 (1.7, 13)	4.7 (1.3, 16)
Type of QTc-prolongin				
Non-use	98	453	1 ref	1 ref
Amitriptyline	4	10	1.9 (0.6, 6.0)	2.0 (0.5, 8.1)
Cisapride	6	21	1.3 (0.5, 3.4)	1.3 (0.4, 4.0)
Clarithromycin	3	7	2.0 (0.5, 7.8)	1.4 (0.2, 8.6)
Cotrimoxazole	9	30	1.4 (0.6, 3.0)	2.6 (1.1, 6.4)
Domperidone	7	15	2.2 (0.9, 5.4)	4.7 (1.4, 16)
Haloperidole	15	18	3.9 (1.9, 7.9)	3.8 (1.6, 9.2)
Promethazine	3	13	1.1 (0.3, 3.8)	1.2 (0.3, 5.4)
Other QTc-prolonging drug	4	9	2.1 (0.6, 6.8)	1.3 (0.3, 5.6)

3343 décès (17 %) avec 6 médicaments (5 % QTDrugs)

# Epidemiology of Sudden Cardiac Death: Clinical and Research Implications

Sumeet S. Chugh, Kyndaron Reinier, Carmen Teodorescu, Audrey Evanado, Elizabeth Kehr, Mershed Al Samara, Ronald Mariani, Karen Gunson, and Jonathan Jui  
*From the Cardiac Arrhythmia Center, Division of Cardiovascular Medicine, Oregon Health and Science University, Portland, Oregon*



1,2 % avec dompéridone ? 17 % avec 6 médicaments sur 120 ??



# Métopimazine ?



2011

2013

2014 -2015?

**Dompéridone**

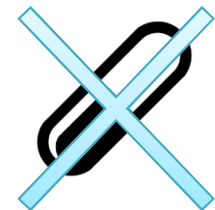
11,6 millions

9,3 millions

**Métopimazine**

3,2 millions

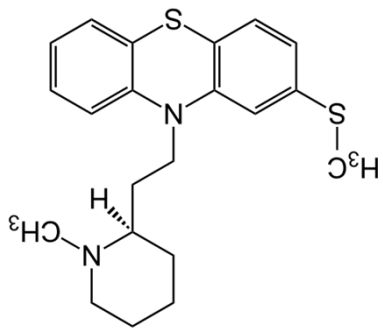
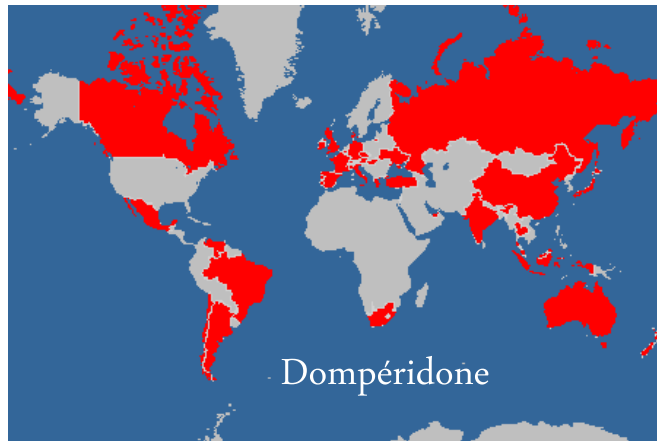
4,2 millions



# Métopimazine : la solution ?

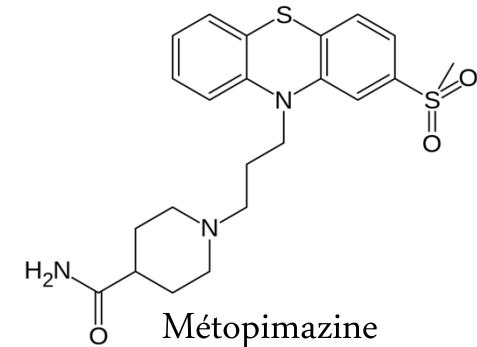


Moins prescrit = moins d'effets indésirables rarissimes



Thioridazine

Anti-dopaminergique (dompéridone, métoclopramide)  
Phénothiazide pipéridinée



Métopimazine

# Et si on prescrivait un placebo ?

Bénins et transitoires : gastro-entérite, migraine...

→ antiémétique ?

Persistants : grossesse, morphine, L-Dopa...

Complicés : déshydratation, fausses routes...

→ antiémétique !

Lequels entraînent des allongements du QTc ?

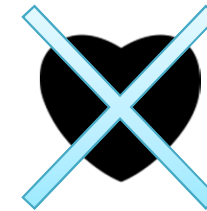
# **Analyse cas/non-cas dans la BNPV**

Michaël Rochoy, Marine Auffret, Johana Béné, Sophie Gautier,  
Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

# Etude cas/non-cas dans la B.N.P.V.



1<sup>er</sup> janv. 2004  
31 déc. 2013



Métoclopramide

Métopimazine

Dompéridone

Alizapride

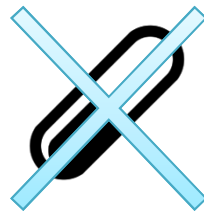
Dropéridol

Ondansétron

Granisétron

Prométhazine

Aprépitant



**A**

**B**

$$OR = (A/C) / (B/D)$$




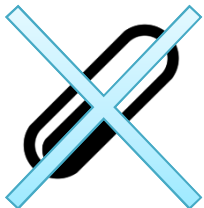
**C**

**D**



**QT prolongé, torsade de pointes, TDR ventriculaires (TV, FV, arythmie ventriculaire, ESV), mort subite (+ arrêt cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, arrêt circulatoire, mort cardiaque), syncope (*défini avec Pr. Caron, cardiologue*)**

# 255 758 déclarations spontanées

		
	<b>94 (4,5 %)</b>	<b>7015 (2,8 %)</b>
	OR = 1,7 [1,4 – 1,9]	
	<b>1999</b>	<b>246 650</b>
	<b>2093 cas</b>	<b>253 665 non-cas</b>



Termes	Cas inclus
Syncope	319
Intervalle QT prolongé	349
Arrêt cardiaque ou arrêt cardiorespiratoire	992
Mort subite ou mort subite cardiaque	152
Arythmie ventriculaire	19
Extrasystole ventriculaire	90
Fibrillation ventriculaire	88
Pause cardiaque	12
Tachycardie ventriculaire	134
Torsades de pointes	175
<b>Nombre de cas totaux</b>	<b>2093</b>





Médicament	Cas (n = 2 093)	Non-cas (n = 253 665)	OR [IC 95%]
Métoclopramide	15 (0,7 %)	1681 (0,7 %)	1,1 [0,6 ; 1,8]
Métopimazine	5 (0,2 %)	306 (0,1 %)	2,0 [0,8 ; 4,8]
<b>Dompéridone</b>	<b>23 (1,1 %)</b>	<b>1407 (0,6 %)</b>	<b>2,0 [1,3 ; 3,0]</b>
Alizapride	3 (0,1 %)	179 (0,07 %)	2,0 [0,6 ; 6,4]
Dropéridol	1 (0,05 %)	180 (0,07 %)	0,7 [0,1 ; 4,8]
<b>Ondansétron</b>	<b>34 (1,6 %)</b>	<b>2263 (0,9 %)</b>	<b>1,8 [1,3 ; 2,6]</b>
<b>Granisétron</b>	<b>6 (0,3 %)</b>	<b>215 (0,08 %)</b>	<b>3,4 [1,5 ; 7,6]</b>
Prométhazine	0 (0 %)	103 (0,04 %)	0
Doxylamine	0 (0 %)	82 (0,03 %)	0
Diménhydrinate	0 (0 %)	24 (0,01 %)	0
Scopolamine	2 (0,1 %)	177 (0,07 %)	1,4 [0,3 ; 5,5]
Aprépitant	5 (0,2 %)	398 (0,1 %)	1,5 [0,6 ; 3,7]
Paracétamol	110 (5,3 %)	18419 (7,3 %)	0,7 [0,6 ; 0,9]
Méthadone	43 (2,1 %)	567 (0,2 %)	9,4 [6,8 ; 12,8]

# Discussion

- Etude cas/non-cas : dépister un signal (pas quantifier)
- Biais de notoriété dompéridone (8/23 allongement de QT, 0 pour les autres ; la moitié des cas déclarés après 2011)
- Biais de confusion (vomissements liés à une chimiothérapie, à un IDM postérieur)
- Concordance à la littérature : dompéridone (OR = 1,6 à 3,8), sétrons
  - Métoclopramide : 2 torsades de pointes décrites,
  - Métopimazine : non étudié

**La dompéridone et les sétrons sont associés à un allongement de l'intervalle QT dans la BNPV (avec un probable biais protopathique)**

**Hypokaliémie, hypocalcémie, QT long congénital et interactions : se méfier !**

**La métopimazine est peu prescrite et échappe au biais de notoriété. Son OR est à 2 [0,8 – 4,8]. Pensons-y...**

**Merci de votre attention**

Toutes les icônes appartiennent au domaine public, sauf :  
Logo de l'université de Lille, logo de la faculté de médecine de Lille, logo de Prescrire

*ECG : Uptodate..com*

Polices : Impact, Arista Light