

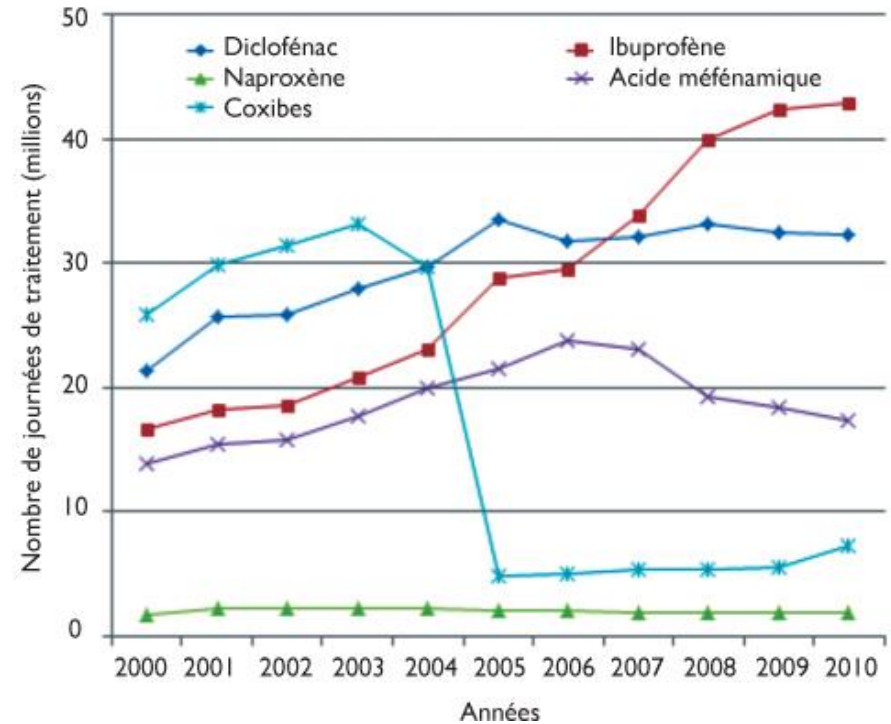
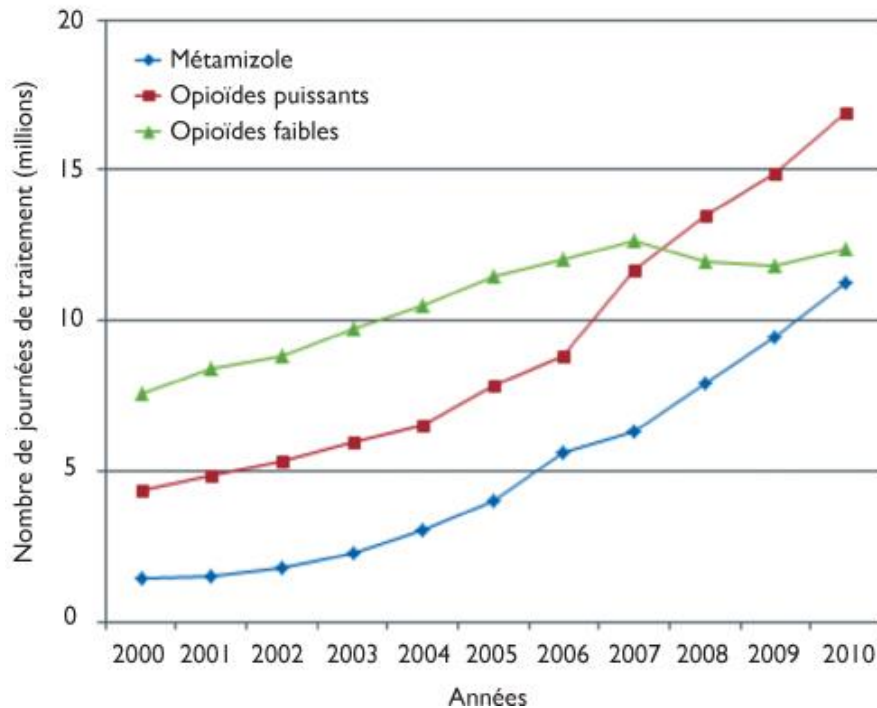


Flash info médicament

Palier 1

Le métamizole

Consommation de métamizole (Novalgin®)



CH: 2000-2010 prescriptions de métamizole multipliées **x 8**

Métamizole vs acide acétylsalicylique (AAS) ou comparer des pommes et des poires

Le métamizole hier

Au début des années 1990, le métamizole (novaminsulfone), un antalgique, a été soumis à ordonnance en Suisse, en Allemagne et dans d'autres pays. Cette décision a été motivée par le risque d'agranulocytose, une complication usuellement classée parmi les effets indésirables de « type B » (bizarre), imprévisible, inattendue, non dose-dépendante et associée à un taux de mortalité d'environ 10 %. La vaste étude épidémiologique Boston a abouti à des résultats contradictoires, avec des « odds ratios » hétérogènes selon les régions et pays, et il en allait de même pour les incidences calculées. Mais le chiffre de 1:20 000 a finalement été le plus communément retenu.

A l'inverse, l'AAS n'a pas été soumis à ordonnance dans les dosages, posologies et conditionnements autorisés, malgré des micro-saignements au niveau gastro-intestinal chez la plupart des patients et des ulcérations, voire des perforations gastro-intestinales en cas de doses cumulatives plus élevées. Or, ces EI constatés chez 1 patient traité sur 1000 peuvent avoir une issue fatale.

- La décision de soumettre le métamizole à ordonnance a été prise en raison de la survenue inattendue et indépendante de la dose de l'agranulocytose, malgré sa faible incidence. Reste à souligner que l'AAS n'a pas été inclus dans cette démarche. Force est cependant d'admettre que la comparaison du rapport bénéfice-risque de ces deux principes actifs était et reste problématique, à l'instar d'autres situations dans lesquelles des mesures drastiques de réduction des risques s'imposent.

Le métamizole aujourd'hui

Bien que soumis à ordonnance, le métamizole connaît un succès croissant et est de plus en plus utilisé, par exemple, pour traiter les douleurs post-opératives. Comme souvent associé à un effet sédatif, il est peu de données cliniques disponibles. Comme tendre, Swissmedic a observé une augmentation du nombre d'annonces de cas d'agranulocytose, d'autant que cet EI n'a été que tardivement suspecté chez certains patients. Fièvre, angine, lésions ulcéreuses au niveau buccal ainsi qu'au niveau génital et périnéal sont des signes cliniques qui doivent alerter les patients et les professionnels de santé.

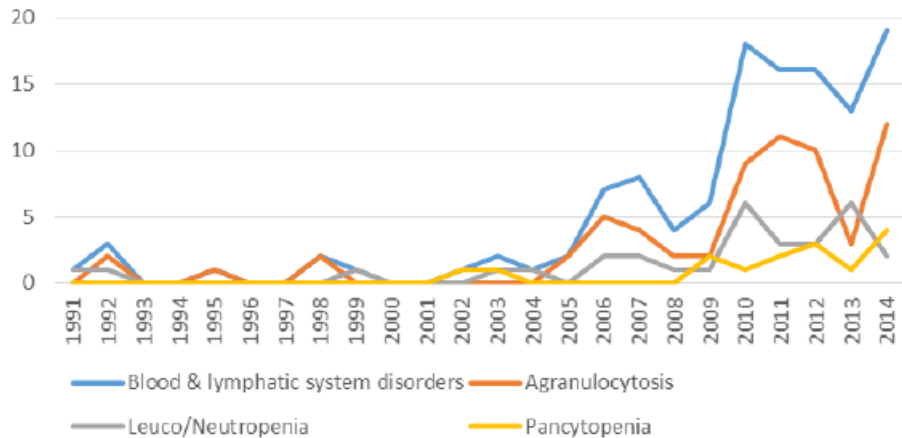
- La pharmacovigilance a permis d'identifier plus de 100 cas de métamizole pris en compte par Swissmedic. Il est nécessaire de faire régulièrement des rappels pour sensibiliser les jeunes générations de médecins et pharmaciens au risque concerné. Dans ses Vigilanzen, Swissmedic a d'ailleurs rappelé à plusieurs reprises les mesures de précaution à observer lors de la prescription de métamizole et insisté sur la nécessité de rendre les patients attentifs à l'apparition de signes évocateurs d'une agranulocytose. En 2012, ce sujet a, par ailleurs, fait l'objet d'une contribution ultérieurement publiée au Bulletin de la Pharmacie suisse.

Comme on pouvait donc s'y attendre, Swissmedic a observé une augmentation du nombre d'annonces de cas d'agranulocytose, d'autant que cet EI n'a été que tardivement suspecté chez certains patients. Fièvre, angine, lésions ulcéreuses au niveau buccal ainsi qu'au niveau génital et périnéal sont des signes cliniques qui doivent alerter les patients et les professionnels de santé.

Il est nécessaire de faire régulièrement des rappels pour sensibiliser les jeunes générations de médecins et pharmaciens au risque concerné. Dans ses Vigilanzen, Swissmedic a d'ailleurs rappelé à plusieurs reprises les mesures de précaution à observer lors de la prescription de métamizole et insisté sur la nécessité de rendre les patients attentifs à l'apparition de signes évocateurs d'une agranulocytose. En 2012, ce sujet a, par ailleurs,

Déclaration pharmacovigilance

Blood disorders



1991-2014:

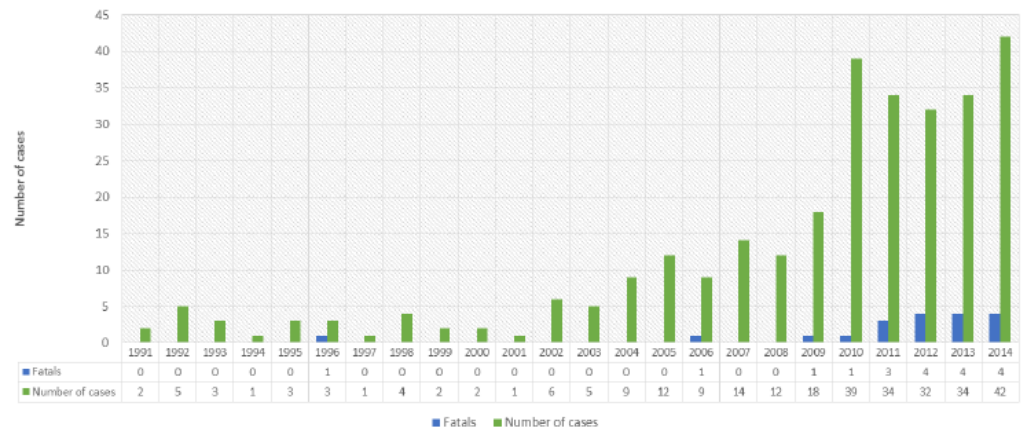
293 annonces

> Femme

> 65ans

Agranulocytose: 22% (n=65) des cas
13 fatales (20%)

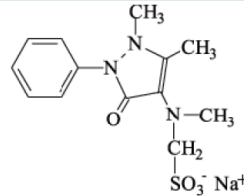
Number of reports / Number of fatal cases



Carte d'identité du métamizole

Synonymes: dypirone (USA, UK), noramidopyrine (F), novaminsulfone

Chimie: Un dérivé de la **pyrazolone**



Seul autre AINS de la même famille commercialisé en CH: la phénazone (Otalgan®)

Mécanisme d'action: Pas entièrement maîtrisé

Inhibiteur puissant (COX₁) et COX₂

Action analgésique, anti-inflammatoire

Impact rénal ?

Impact cardiaque ?

SWISSmedic
Schweizerisches Heilmittelinstitut

Indication officielle

Fortes douleurs et forte fièvre ne répondant pas aux autres mesures.

Posologie

Dose unitaire: 500 à 1000 mg

Dose journalière: 1000 à 3000 mg/24h
(3-4 prises)

Dose max: 4000 mg/j

Formes galéniques

Comprimés de 500 mg

Gouttes 0.5mg/ml

Suppositoires 1 g

Solution inj. (i.v./i.m.) (1g/2ml ou 2.5 g/5ml)

Métamizole: bénéfices & intérêts

Est un **AINS «atypique»**

- Antipyrétique
 - Inhibition des cyclooxygénases
- Antalgique
 - Inhibition des cyclooxygénases
- Anti-inflammatoire **«faible»**
 - Inhibition des cyclooxygénases

sowhat

NNT : 50% de réduction de la douleurs post-op avec une dose unique

Paracetamol 500mg:	3.5 [2.7-4.8]
Paracetamol 1g:	3.6 [3.2-4.1]
Ibuprofen 400mg:	2.5 [2.4-2.6]
Metamizole 500mg:	2.4 [1.9-3.2]
Oxycodone 15mg:	4.6 [2.9-11]
Oxycodone 10mg+ paracetamol 650mg:	2.7 [2.4-3.1]
Oxycodone 10mg+ paracetamol 1g:	1.8 [1.6-2.2]

Metamizole: bénéfices & intérêts

Est un AINS « *atypique* »

- Spasmolytique (distinction principale des autres AINS)
 - Réduction de l'excitabilité de la musculature lisse périphérique
- Toxicité gastro-intestinale relative
 - Possible sélectivité COX₂ (démontré in vitro uniquement)

Risques de saignements HGIH (ou ulcères GD) ≤ AINS¹ :

Andrade et al.
MA 5 études

- Paracetamol	OR= 0.6 (0.4-1.0) - 1.5 (0.8-2.5)
- Metamizole	OR= 1.4 (1.0-2.0) - 2.7 (1.3-5.4)
- AAS cardio	OR= 1.8 (1.5-2.3) - 8 (6.7-9.6)
- Ibuprofen	OR= 1.3 (0.94-1.89) - 8.2 (8.0-8.5)
- Naproxen	OR= 2.1 (1.0-4.5) - 7.9 (7.7-8.1)
- Diclofenac	OR= 1.3 (0.87-1.98) - 9.1 (8.8-9.3)

Abajo et al.
Cohorte 700'000pts



Paracetamol	RR= 1.00 (0.82-1.23)
Metamizole	RR= 1.52 (1.09-2.13)
AAS cardio	RR= 1.74 (1.37-2.21)
AINS	RR= 1.72 (1.41-2.09)

Diclofenac: 1.32 (0.87-1.98)
Ibuprofen: 1.33 (0.94-1.89)
Naproxen: 2.14 (1.03-4.47)
Aspirin: 1.85 (1.51-2.28)
Low-dose aspirin: 1.74 (1.37-2.21)
Medium-high dose: 3.29 (1.42-7.62)
Acetaminophen: 1.00 (0.82-1.23)

¹Andrade S et al. J Clin Pharm Ther 2016; 41: 459-471

²De Abajo et al. Eur J Clin Pharmacol 2013; 69: 691-701

Métamizole: risque hématologique

Agranulocytose (<0.5G/L) observé dans des conditions très variables (doses, fréquences, durées, co-médications); littérature de faible qualité

- **Rare** (variable selon les sources et les régions) impossible à quantifier exactement
 - Facteurs génétiques ou environnementaux ?
 - 1:1'439 prescription - 5:10⁶/année
- **Sévère**
 - Mortalité 5-7% (7 cas mortels en CH 1991–2012)
- **Risque supérieur aux alternatives¹:**
 - Métamizole OR = **25.8** (8.4-79.1)
 - Paracétamol OR=1.54 (0.7-3.5)
 - Aspirine OR= 1.39 (0.7-2.9)
 - Diclofenac OR= 3.86 (1-15)
- **Corré à la durée d'exposition** (controversé)
 - En moyenne sous 2 jours
 - Délai ≤ une semaine avant apparition dans 52% (reg. internat.) et 33% (reg.suisse)
 - 75% des cas dans le premier mois d'utilisation et 92% dans le deuxième mois. Délai le plus court = 2 semaines (traitement discontinu de 3 jours)
 - **<12j risque=1: 5'230** | **>13j risque=1:810**
 - OR= 14.7 (J1); 34.4 (J2-10); 167.7 (J22-31); 12.4 (J31-180)

Donc le risque lié à la durée d'utilisation peut apparaître précocement (2j), s'accroître à priori jusqu'à 60j et éventuellement refluer ensuite.

Métamizole: risques autres

- × Réaction allergique
- × Effets rénaux
 - Très peu de données dans la littérature, IR exclus des études
 - Risque rare, **dépendant de l'état de la fonction rénale**
 - Dose-dépendant (surtout à des doses $\geq 2.5\text{g/jour}$)
 - Incidence de survenue d'El rénaux dans douleur postopératoire (oral/IV): **30% (si $\geq 2\text{ g/j}$)**, 13% ($\geq 1-2\text{ g/j}$), 8% ($\geq 0-1\text{ g/j}$) vs 11% sans exposition au métamizole
 - Peut causer la survenue de **néphrites interstitielles** (comme les AINS)
- × Crises hypotensives
 - **RR: 3.48** (1.07-11.27) vs paracétamol!
 - Risque accru lors d'administration parentérale (injecter lentement)
- × (Coloration des urines en rouge)

Interactions et Contre-indication

La novalgine a les mêmes interactions et contre-indications que les autres AINS

Interactions

Inducteur du CYP 3A4 et 2B6

Cyclosporine: ↓ [cyclosporine]

Bupropion (Zyban[®], Wellbutrin[®]) : ↓

[Bupropion]

Méthotrexate: ↓ de l'élimination + ↑ du
risque d'agranulocytose si associé → **CI**

Autres médicaments à risque d'agra:

Clozapine, olanzapine, rituximab,

tamoxifène, carbimazole, certains

antibiotiques comme quinolone,

macrolide, amoxicilline (peut masquer

l'agra), IPP...

Métamizole: bénéfices et risques par rapport au paracétamol et aux AINS

Prof. Dr méd. Manuel Haschke^{a,b*}, Prof. Dr méd.

^a Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Departement Allgemeine Universität Bern; ^b Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie
^{*} Les deux auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article

SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MÉDICAL
SUISSE 2017;17 (48):1067–1073

L'essentiel pour la pratique

- En raison de sa bonne tolérance, le paracétamol constitue l'antidouleur de premier choix en cas de douleurs légères.
- L'efficacité du paracétamol est limitée et n'est pas supérieure à celle du placebo en cas d'arthrose ou de maux de dos.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont plus efficaces que le paracétamol. Toutefois, ils entraînent souvent des effets indésirables, parfois sévères (hémorragies gastro-intestinales et événements cardiovasculaires).
- Les AINS sont contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, hépatique ou cardiaque.
- Le métamizole a une efficacité analgésique comparable à celle des AINS.
- Le métamizole entraîne peu d'effets indésirables et moins d'hémorragies gastro-intestinales que les AINS.
- Le métamizole n'a guère d'influence sur la fonction rénale, mais dans de très rares cas, il peut provoquer une agranulocytose.
- Les patients doivent être informés qu'ils doivent stopper la prise de métamizole en cas de symptômes d'une possible agranulocytose, et consulter un médecin pour un contrôle de l'hémogramme.

Consensus FMS et Littérature

- Pas de nécessité à effectuer des contrôles hématologiques dès l'instauration du traitement
- Education du patient sur les dangers et signes d'alarme (maux de gorge, ulcérations buccales avec ou sans fièvre) pour prévenir les complications
- La survenue de symptômes cliniques sert de déclencheur à l'arrêt du traitement et à la mise en place de contrôles hématologiques
- Place légitime du métamizole dans l'arsenal thérapeutique

Nuances à apporter

Agranulocytose indépendante de la dose

Femmes plus touchées

Moins d'hémorragies GI

Pas d'altération de la fonction rénale

Blaser et al. 2015:

Suggère qu'il n'y a pas de toxicité dose-dépendante car toutes les doses étaient dans l'intervalle recommandé. **Effet dose-dépendant dans les doses recommandées ?**

Majorité des cas létaux lors de co-médications avec méthotrexate (myélotoxique). Les femmes étant plus touchées par les maladies auto-immunes, la prédominance féminine est en partie expliquée par le cumul de risque myélotoxique.

Konjienbelt-Peters et al. 2017 :

Pas d'évidence pour l'instant que le métamizole est plus sûr en comparaison à un traitement par AINS + IPP.

Le métamizole **semble** être plus sûr pour les reins que les AINS.

Soutien financier, en partie, par Sanofi-Aventis qui commercialise le métamizole.

L'auteur assure néanmoins que ce soutien n'est pas en lien avec l'article...

Conclusion

Métamizole

«Absence of evidence is not evidence of absence» ...

Prof. Dr méd. Stefano Bassetti

Klinik für Innere Medizin, Universitätsspital, Basel

SWISS MEDICAL FORUM – FORUM MÉDICAL SUISSE 2017;17(48):1059–1060

Métamizole **pourrait être considéré comme une alternative** aux autres antalgiques similaires (AINS, paracétamol) ou utilisé en association avec les opioïdes et le paracétamol...

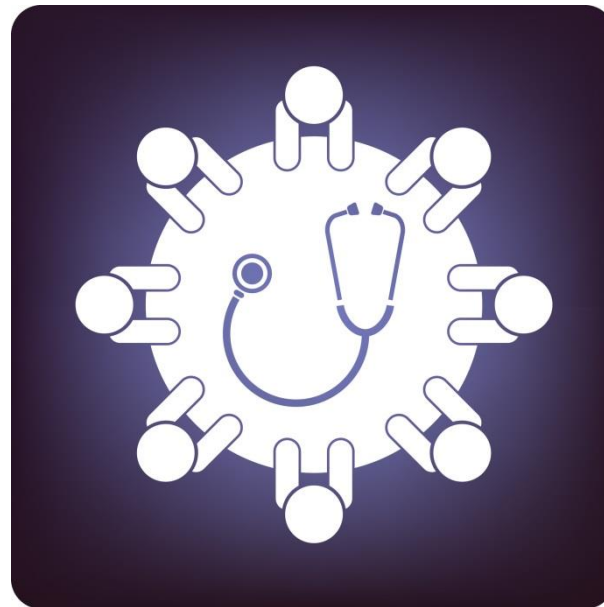
... Manque de données et évidences...

Le métamizole (Novalgine[®]): **synthèse**



- Si **spécificité spasmolytique nécessaire**
- **Si alternatives inefficaces** ou contre-indiquées
(AINS, opioïdes, butylscopolamine Buscopan[®])
- **Exclusion** des contre-indications
 - **Troubles de l'hématopoïèse** ou antécédents
 - **Asthme ou terrains allergiques**
 - Autres hématotoxiques (contextes oncologiques p.ex.)
- Eviter si affection rénale pré-existante
- **A dose minimale efficace**
 - 500mg – 1g, 3x-4x/jour = max. 3g (4g)
- **Pour une durée réduite de traitement** (éviter à domicile!)

MERCI



Assistance pharmaceutique de la Phel: 4214

Littérature

- www.swissmedicinfo.ch, consulté en ligne le 1.05.2017
- Stueber T, Buessecker L, Leffler A, et al: *The use of dipyron in the ICU is associated with acute kidney injury: a retrospective cohort analysis*. Eur J Anaesthesiol 2017; Epub:1.
- www.micromedexsolutions.com, dypirone, consultation en ligne le 01.05.2017
- Robert Theiler, Jean Dudler, *Traitement médicamenteux de la douleur en Suisse, ou quand l'émotion l'emporte sur la raison*, Rev Med Suisse 2013; 1846-1853
- Hedenmalm K, Spigset O. *Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole)*. Eur J Clin Pharmacol. 2002 Jul;58(4):265-74. Epub 2002 Jun 6
- Matthias E. Liechti, *Pharmacologie des analgésiques pour la pratique – première partie: paracétamol, AINS et métamizole*, Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie, Universitätsspital Basel Medical Letter
- Redondo-Pachon MD, Enriquez R, Sirvent AE, Millan I, Romero A, Amorós F. *Acute renal failure and severe thrombocytopenia associated with metamizole*. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2014 Jan;25(1):121-5.
- www.uptodate.com, consultation en ligne le 01.05.2017
- Brevimed, bréviaire clinique des médicaments, Jacques Donzé, 2^{ème} édition, Edition médecin et hygiène, 2017
- Kramer MS, Lane DA, Hutchinson TA. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study (IAAAS). J Clin Epidemiol. 1988;41(6):613-6.

Autres médicaments non oncologiques impliqués dans des agranulocytoses

Table 1. Drug Exposures Within the Week Before the Index Day

Drug	Conditional Analysis		Unconditional Analysis	
	Cases/Controls (n = 177/586)	OR (95% CI)	Cases/Controls (n = 245/1530)	OR (95% CI)
Aspirin	37/60	1.39 (0.67-2.88)	53/185	1.66 (1.01-2.73)
Dipyron (metamizole sodium and metamizole magnesium)	30/9	➔ 25.76 (8.39-79.12)	41/30	20.53 (11.45-36.81)
Propyphenazone	7/13	2.30 (0.35-15.32)	8/25	1.59 (0.48-5.33)
Acetaminophen	41/50	1.54 (0.68-3.52)	52/139	1.41 (0.83-2.41)
Diclofenac sodium	10/11	3.86 (1.00-15.00)	13/25	2.90 (1.12-7.54)
Indomethacin	12/7	2.82 (0.66-12.12)	13/13	4.20 (1.39-12.67)
Other NSAIDs	9/17*	1.39 (0.41-4.77)	11/31†	2.40 (0.94-6.08)
Ticlopidine hydrochloride	20/1	➔ 103.23 (12.73-837.44)	29/2	209.55 (48.01-914.73)
➔ Calcium dobesilate	9/1	➔ 77.84 (4.50-1346.20)		
➔ Spironolactone Aldactone®	6/4	➔ 19.97 (2.27-175.89)		
➔ Antithyroid drugs	13/1	➔ 52.75 (5.82-478.03)		
Phenytoin and phenytoin sodium	2/1‡			
➔ Carbamazepine	5/1	➔ 10.96 (1.17-102.64)		
➔ Sulfonamides	11/5§	➔ 8.04 (2.09-30.99)		
β-Lactam antibiotics	27/17¶	4.71 (1.74-12.77)		
Erythromycin stearate and erythromycin ethylsuccinate	4/0‡			
Other	30/1**	97.25 (12.18-776.40)		

Clozapine
(Leponex®) ?

Table 3. Single Drugs Associated with an Increased Risk for Acute Agranulocytosis in Observational Studies*

Drug	Odds Ratio (95% CI)	Reference*	Evidence Level according to Systematic Review of Case Reports
Acetaminophen	2.4 (1.1-5.2)	9	2
Acetyldigoxin	9.9 (2.3-42.0)	14	No case report available
Aprindine	Increased†	14	2
Calcium dobesilate	Doxium® ➔ 77.8 (4.5-1346.2)	5	1
Carbamazepine	Tegretol® ➔ 11.0 (1.2-102.6)	5	2
	➔ 5.9 (1.0-24.4)	9	
	➔ 16.9 (1.2-238.2)	15	
Carbimazole	Neo mercazole ➔ 16.7 (2.6-69.7)	9	2
Cinepazide	® Increased†	14	No case report available
Clomipramine	➔ 20.0 (6.1-57.6)	9	2
Chlorpromazine	Anafranil® ➔ 15.7 (1.3-182.1)	15	1
Diclofenac	➔ 3.9 (1.0-15.0)	5	1
Digoxin	➔ 2.5 (1.1-5.4)	14	No case report available
	➔ 5.9 (2.8-12.6)	9	
Dipyridamole	➔ 3.8 (1.3-11)	14	No case report available
Dipyron	➔ 23.7 (8.7-64.4)	3	1
	Novalgin® ➔ 25.8 (8.4-79.1)	5	
Erythromycin	➔ 7.6 (1.1-51.1)	5	3
Indomethacin	➔ 8.9 (2.9-27.8)	3	3
Methimazole	➔ 230.9 (120.4-453.5)	9	2
Phenytoin	➔ 11.6 (3.1-43.5)	5	1
Prednisone	➔ 19.9 (10.1-49.7)	9	2
Procainamide	Increased†	14	1
Propranolol	➔ 2.5 (1.1-6.1)	14	3
Pyrrithylidione	➔ 200.11 (22.62-∞)	13	3
Spironolactone	➔ 20.0 (2.3-175.9)	5	1
Sulfasalazine	➔ 74.6 (36.3-167.8)	9	2
	➔ 24.8 (2.2-282.8)	15	
Ticlopidine	Salazopyrin® ➔ 103.2 (12.7-837.4)	5	2
Trimethoprim-sulfamethoxazole	➔ 14 (4.9-42.0)	12	2
	Bactrim® ➔ 25.1 (11.2-55.0)	9	
	➔ 10.4 (3.0-36.2)	15	