

Métamizole: le parcours long et mouvementé d'un analgésique

1922: Découverte et succès

1987: Doutes conduisant à sa délivrance sur ordonnance en Allemagne

1999: Comme le phénix qui renaît de ses cendres...

Au cours de la première moitié du XIX^e siècle, la chimie organique connaît un développement rapide et conduit un grand nombre d'entreprises à synthétiser des substances organiques naturelles. En Europe comme aux États-Unis, la médecine requiert des quantités toujours plus importantes de substances telles que la morphine, la quinine et l'acide salicylique, dont l'utilité est aujourd'hui reconnue dans la prise en charge des douleurs et de la fièvre.

Le temps des pionniers

Au départ, la plupart des substances analgésiques utilisées provenaient de plantes devant être acheminées de pays lointains vers l'Europe, ce qui posa très vite un problème d'approvisionnement. C'est ainsi que chimistes et pharmaciens commencèrent à synthétiser ces médicaments en modifiant la structure chimique de certaines substances disponibles en Europe. C'est dans le cadre de cette phase de développement que Ludwig Knorr (1859–1921), professeur de chimie à Erlangen, synthétisa en 1884 la phénazone (antipyrine), «mère» de tous les analgésiques modernes.

Jusqu'en 1897, l'acide acétylsalicylique n'existait que sous forme impure; cette année-là, la substance fut synthétisée pour la première fois à l'état pur. Le paracétamol est évoqué pour la première fois en 1873 ou 1878, selon les sources, puis introduit dans la médecine en 1887.

Initialement, les médecins pensaient que les nouveaux analgésiques et antipyrétiques pourraient non seulement traiter les douleurs et la fièvre, mais aussi les infections fébriles. Ils prescrivirent donc généreusement

l'aspirine et la phénazone. C'est à cette époque que des sociétés telles que Bayer et Hoechst devinrent de grandes entreprises.

La phénazone

Le brevet pour la fabrication de la phénazone passa de Knorr à la société Farbwerke située à Hoechst-sur-le-Main – société autrefois nommée Meister, Lucius, Brüning et qui deviendrait plus tard Hoechst AG. Celle-ci fabriqua la substance en quantités toujours plus importantes (d'environ 6000 kg en 1885 à plus de 400 000 kg en 1928). Au vu des expériences cliniques des médecins, les chimistes de la société introduisirent d'autres groupes méthyle dans l'antipyrine. C'est ainsi que naquit le pyramidon, une molécule bien plus efficace que l'antipyrine. Ces liaisons n'étant toutefois pas assez solubles, les médecins demandèrent aux chimistes de fabriquer une substance administrable par voie parentérale.

Le métamizole

C'est ainsi que fut synthétisé l'acide aminométhylsulfonique de N-Méthyl-N-(2,3-Diméthyl-5-Oxo-1-Phényl-3-Pyrazoline-4-yl), plus connu sous le nom de métamizole, et commercialisé en 1922 sous le nom de Novalgine® (cf. encadré 1).

Le métamizole est un analgésique non acide (cf. encadré 1) du groupe des pyrazolones, et a ainsi constitué la première classe de médicaments synthétiques n'ayant pas de modèle direct parmi les substances organiques naturelles.

De l'enthousiasme d'abord, puis du scepticisme

Le nouveau médicament analgésique fut accueilli avec enthousiasme par les médecins, au point qu'ils le comparèrent à la morphine. Pendant plusieurs décennies, le métamizole fut accessible en vente libre dans les pharmacies. Ce n'est que dans les

Encadré 1:

Des dénominations variées

La substance chimique ayant pour nom systématique l'acide aminométhylsulfonique de N-Méthyl-N-(2,3-Diméthyl-5-Oxo-1-Phényl-3-Pyrazoline-4-yl) est connue sous de nombreuses dénominations:

- ◆ Métamizole
- ◆ Sulfonate de novamine sodique
- ◆ Dipyron
- ◆ Sulpyrine
- ◆ Noramidopyrine-méthanesulfonate

années soixante et soixante-dix du siècle dernier, quand furent signalés les premiers cas d'effets indésirables graves dus à des médicaments, que l'on commença à étudier de plus près le métabolisme de ceux-ci, leurs effets indésirables et leurs interactions. On rapporta alors notamment les effets indésirables du métamizole, dont le plus sévère était l'agranulocytose. La Suède, par exemple, retira le médicament du marché en 1974, retrait qui fut toutefois annulé en 1995, et finalement réordonné en 1999.

En 1987, les autorités sanitaires allemandes décrétèrent que le métamizole serait désormais délivré sur ordonnance. En Suisse, les boîtes de 10 comprimés de métamizole 500 mg restèrent en vente libre dans les pharmacies jusqu'en 1991, avant de devenir, comme toutes les autres formes galéniques, accessibles seulement sur ordonnance. La Pologne est le seul pays dans lequel le métamizole est délivré sans ordonnance, et largement utilisé.

Disparition de Hoechst, mais pas de Novalgine

Ces nombreuses controverses autour du métamizole ont entraîné une baisse de l'utilisation de cet analgésique dérivé de la pyrazolone. Pendant un temps, on aurait

Encadré 2:

Acide ou non acide?

Pourquoi le métamizole est-il considéré comme un analgésique «non acide», et le diclofénac comme un analgésique «acide»?

Pour des raisons historiques, les analgésiques non opioïdes sont toujours classés en analgésiques «acides» et «non acides». Les analgésiques acides sont des dérivés des acides, contrairement aux analgésiques non acides, qui ne sont, eux, pas dérivés d'un acide.

Classification des analgésiques non opioïdes

Acides

- ◆ licylate, dérivés de l'acide salicylique (acide acétylsalicylique)
- ◆ Dérivés de l'acide anthranilique (acide méfénamique)
- ◆ Dérivés de l'acide aryl-acétique (diclofénac, indométacine)
- ◆ Dérivés de l'acide aryl-propionique (ibuprofène, kétoprofène, naproxène)
- ◆ Oxicames (piroxicam)

Non acides

- ◆ Coxibes (étoricoxib, célécoxib)
- ◆ Aminophénol (paracétamol, phénacétine)
- ◆ Pyrazolones (métamizole, phénazone, aminophénazone)
- ◆ Pyrazolidinone (propyphénazone)

même pu penser que le métamizole allait petit à petit disparaître des traitements antalgiques, à l'instar de nombreux autres médicaments ayant été tôt ou tard retirés du marché, le plus souvent pour des raisons économiques (cf. *encadré 3*). Contre toute attente, seul le nom de Hoechst disparut lors des fusions des grandes sociétés pharmaceutiques, mais pas l'analgésique métamizole. Bien au contraire! Au cours des dernières années, le métamizole a connu une véritable renaissance, et aujourd'hui, on le prescrit à nouveau beaucoup plus souvent.

Considérations objectives

La renaissance du métamizole est sans conteste liée à son puissant effet analgésique mais aussi, contrairement à d'autres

analgésiques, à son effet spasmolytique complémentaire. Elle est probablement aussi liée à la prise de conscience des importants effets indésirables pouvant également survenir avec d'autres analgésiques, prise de conscience sans doute principalement favorisée par les nombreuses publications d'études qui décrivent objectivement les effets indésirables cités, en particulier l'agranulocytose. Car si ces effets indésirables constituent une réalité indiscutable, ils surviennent beaucoup moins souvent qu'on

Ce qu'il faut retenir

- ◆ 1922: Lancement sur le marché et évolution rapide du chiffre d'affaires
- ◆ 1987: Médicament soumis à ordonnance médicale en Allemagne
- ◆ 1999: «Le métamizole est l'un des analgésiques les plus sûrs» (Dt. Ärzteblatt)
- ◆ 2009 BfArM: Nécessité de peser soigneusement l'indication au métamizole

Encadré 3:

La «demi-vie» des médicaments

Médicaments en vente en Suisse remboursés par l'assurance de base (incluant les formes galéniques, les concentrations et les présentations).

01.06.2009: 7790

Dont médicaments commercialisés:

Avant 1960:	77
Avant 1970:	215
Avant 1980:	473
Avant 1990:	991
Avant 2000:	2105

ne l'a fréquemment prétendu. Ainsi, le «Deutsche Ärzteblatt» a-t-il publié en 1999 un article intitulé «Nouvelles études: le métamizole est l'un des analgésiques les plus sûrs» (2). Dans une information du 28.05.2009, l'Office fédéral allemand des médicaments et des dispositifs médicaux (BfArM) a rappelé à l'Ordre fédéral des médecins la nécessité de peser l'indication au métamizole et de respecter scrupuleusement les mesures de précautions. ◆

Références:

1. Brunne K.: Acute Pain. 1997; 1:33-40.
2. Bäumlér E.: Neue Studien: Metamizol gehört zu den sichersten Analgetika, Dtsch Arztlbl 1999(11); 96:A-70/B-578/C-544.

Pharmacologie

Le principe actif reste à préciser!

La question du principe actif

Au fait, quelle est la substance active? Le métamizole lui-même, ou l'un de ses quatre principaux métabolites?

Après 80 ans de recherches dans le domaine – comme c'est le cas pour de nombreuses au-

tres substances médicamenteuses –, la question de savoir si les effets analgésique, anti-pyrétique et spasmolytique du métamizole sont exercés par le métamizole lui-même ou par l'un de ses métabolites (voir *encadré 1*) n'est toujours pas élucidée.

Pharmacocinétique

Le métamizole est presque totalement résorbé après administration orale, mais dans la mesure où il est déjà complètement métabolisé dans l'estomac (1,2), il ne passe pas dans le plasma. Sa demi-vie plas-

Encadré 1:

Les quatre principaux métabolites du métamizole

4-méthylamino-antipyrine: 4-MAA
4-amino-antipyrine: 4-AA
4-acétylamino-antipyrine: 4-AcAA
4-formylamino-antipyrine: 4-FAA

matique après administration parentérale est très courte (environ 15 minutes). Le métamizole est hydrolysé en 4-méthylamino-antipyrine (4-MAA), aussi bien dans l'estomac que dans le plasma (voir *tableau*).

Les demi-vies plasmatiques et la durée d'action du métamizole dénotent une implication importante des métabolites 4-MAA et 4-AA dans l'effet pharmacologique. Leur liaison aux protéines plasmatiques est respectivement de 58% et 48%. Les demi-vies plasmatiques diffèrent, celle de la 4-MAA étant d'environ 2,5 heures. Le fait que cette demi-vie plasmatique soit quasiment similaire à la durée d'action du métamizole suggère que ce métabolite pourrait être responsable de l'activité principale du métamizole.

Sur le plan pharmacologique, les deux autres métabolites, la 4-FAA et la 4-AcAA, se sont révélés beaucoup moins actifs que la 4-MAA et la 4-AA dans des études réalisées chez l'animal.

Effet spasmolytique

Contrairement aux autres analgésiques non opioïdes fréquemment utilisés, le métamizole est doté d'un puissant effet spasmolytique (voir *encadré 2*).

Cet effet est propre à tous les analgésiques du groupe des pyrazolones. En Suisse, le métamizole est le seul analgésique de ce groupe à être encore administré par voie orale. Dans le passé, la phénazone était également disponible sous cette forme, mais aujourd'hui, on ne la trouve plus que sous forme de gouttes auriculaires.

L'effet spasmolytique semble reposer sur une diminution myotrope de l'excitabilité des muscles lisses périphériques, comme l'ont montré plusieurs études in vitro et in vivo (4).

Mécanisme d'action analgésique: des zones d'ombre subsistent

Outre la question du principe actif du métamizole, son mécanisme d'action analgésique reste en partie à déterminer: on sup-

Tableau:

Données pharmacocinétiques mesurées après administration de métamizole radiomarqué (3)

	Voie orale		Voie intraveineuse	
	Sang	Sérum	Sang	Sérum
C _{max} (µg/ml)	21,1 ± 2,8	27,3 ± 3,0	38,1 ± 3,1	58,1 ± 8,2
t _{max} (h)	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,6	0,17	0,17
t _{1/2} (h)	10,5 ± 1,6	11,7 ± 0,8	10,0 ± 0,5	11,9 ± 0,1
AUC(24)(µgxh/ml)	242,9 ± 27,2	304,1 ± 36,3	189,7 ± 23,1	240,3 ± 33,2
AUC (µg x h/ml)	321,4 ± 55,1	389,9 ± 66,2	240,2 ± 33,9	302,8 ± 44,7
CL (ml/min/kg)	0,63 ± 0,15	0,51 ± 0,12	0,69 ± 0,6	0,55 ± 0,05

C_{max}: concentration maximale; t_{max}: temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale; t_{1/2}: demi-vie; AUC: aire sous la courbe des concentrations plasmatiques; CL: clairance

Encadré 2: Spectre d'action des analgésiques non opioïdes

Analgésique	Propriétés			
	analgésique	antipyrétique	anti-inflammatoire	spasmolytique
Métamizole	+++	+++	+	+++
Paracétamol	+	++	-	-
Acide acétylsalicylique	++	+(+)	++	-
Ibuprofène	++	+(+)	++	-
Diclofénac	++	+(+)	+++	-

pose aujourd'hui que l'action a lieu aussi bien en périphérie qu'au centre. Au centre, le métamizole semble exercer un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines. Il inhibe en outre l'activité des récepteurs nociceptifs. L'action centrale est corrélée à une action sur les fibres afférentes de la moelle épinière et de la substance grise périaqueducule (5, 6, 7).

Un effet anti-inflammatoire de faible intensité

Etant donné que le métamizole appartient à la classe des analgésiques non acides – autrement dit qu'il n'est pas dérivé d'un acide –, il ne possède que de faibles propriétés alcalines. Ceci explique pourquoi il n'atteint aucune concentration notable dans le tissu inflammatoire acide, et ne possède qu'un faible effet anti-inflammatoire. C'est pour la même raison que le paracétamol n'exerce aucune action anti-inflammatoire. ◆

Références:

1. Zylber-Katz E. et al.: Formation and Extraction of dipyrone metabolites in men. Eur J Clin Pharmacol 1992; 42: 187–191.
2. Imming P. et al.: Renaissance eines Analgetikums, Pharm Tg 2006; 151: 237–242.
3. Badian M. et al.: Kinetics of radiolabelled dipyrone (metamizol) after oral and intravenous administration to healthy men. World Conference on Clinical Pharmacology and Therapeutics, Stockholm 1987.
4. Forth W.: Metamizol: ein untragbares Risiko?, Dtsch Apoth Ztg 1981; 121: 1886–1887.
5. Podlewski A.C.: Cyclooxygenaseisomeraseaktivität im ZNS von Mäusen, Dissertation Universität Marburg, 2007.
6. Campos C. et al.: Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. Eur J Pharmacol 1999; 378: 339–347.
7. Beirith A. et al.: Spinal and supraspinal antinociceptive action of dipyrone in formalin, capsaicin and glutamate tests. Study of the mechanism of action, Eur J Pharmacol 1998; 345: 233–245.

Ce qu'il faut retenir

- ◆ Bien que le principe actif du métamizole n'ait pas encore été totalement déterminé, la 4-MMA semble jouer un rôle de premier rang.
- ◆ Le métamizole est doté d'effets analgésiques et antipyrétiques centraux et périphériques.
- ◆ Il exerce aussi un effet spasmolytique.
- ◆ Son effet anti-inflammatoire est faible.

Les indications du métamizole

Le métamizole est utile lorsque d'autres analgésiques se révèlent inefficaces

Le métamizole est un analgésique non opioïde puissant qui présente une série d'indications scientifiquement reconnues, parmi lesquelles les fortes douleurs aiguës ne répondant pas aux autres mesures (migraine, urolithiase, douleurs postopératoires, douleurs d'origine tumorale – y compris les douleurs tumorales dans un contexte pédiatrique).

Douleurs et fièvre

Le métamizole est un analgésique doté d'un potentiel antalgique et antipyrétique supérieur à celui du paracétamol, de l'AAS, de l'ibuprofène et du diclofénac. De ce fait, il peut être administré en cas de fièvre et de douleurs ne répondant pas aux autres analgésiques et antipyrétiques (1) (voir encadré 1). En outre, le métamizole possédant d'importantes propriétés spasmolytiques, il est particulièrement adapté au traitement des douleurs associées aux crampes et aux coliques (coliques des voies biliaires et des voies urinaires déférentes). Le métamizole est en outre le seul agent spasmolytique enregistré dans un contexte pédiatrique.

Les différentes formes galéniques permettent d'adapter au mieux les voies d'administration et les posologies (voir encadré 2).

Migraine

En matière de traitement des céphalées de tension récurrentes et de la migraine, le métamizole n'est généralement pas la première substance qui vient à l'esprit. Il semble que l'on fasse plus spontanément le lien avec les triptanes et les médicaments à base d'AAS pour soulager ce type de douleurs fréquentes, dont souffrent beaucoup de personnes de façon chronique. Pourtant, l'efficacité du métamizole contre la migraine est scientifiquement bien documentée. Une revue Cochrane a même été publiée en 2007 (2), démontrant l'efficacité

Encadré 1: Les indications du métamizole en Suisse

Par mesure de précaution, et notamment pour des considérations juridiques, l'entreprise Sanofi-Aventis, qui commercialise aujourd'hui le médicament Novalgine, a opté en 2006 pour les indications suivantes, applicables dans le monde entier:

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

En Suisse, outre la Novalgine® commercialisée par Sanofi-Aventis, on peut également se procurer de la Minalgine®, un produit de Spirig Pharma AG présentant les mêmes indications que la Novalgine.

Encadré 2: Formes galéniques et posologie du métamizole en Suisse

Formes galéniques:

Novalgine®

Solution injectable 50% par voie i.v./i.m.
Comprimés pelliculés 500 mg
Suppositoires 1 g (Ad)
Gouttes 500 mg/ml

Minalgine®

Solution injectable 50% par voie i.v./i.m.
Comprimés pelliculés 500 mg
Suppositoires 500 mg
Gouttes 500 mg/ml

Posologies:

Le métamizole peut être administré par voie orale ou parentérale aux adultes (sous forme de comprimés, de gouttes ou de solution injectable) ainsi qu'aux enfants (gouttes ou solution injectable). L'administration par voie rectale est réservée à l'adulte.

Chez l'adulte, la dose orale unitaire est de 500–1000 mg et la dose journalière de 1000–3000 (max. 4000 mg). Chez le nourrisson (à partir du 3^e mois), l'enfant en bas âge et l'enfant, la posologie dépend de l'âge et du poids corporel.

L'administration par voie parentérale requiert les précautions suivantes:

En raison du risque de chute de tension ou de choc, l'administration parentérale doit être effectuée lentement (max. 1 ml/min) chez le patient allongé, sous contrôle puis sous surveillance. Il est indispensable de prendre des dispositions pour traiter un choc éventuel.

La dose unitaire usuelle pour un adulte est de 0,5–1,0 g, soit 1–2 ml à administrer lentement par voie i.m. ou i.v. (max. 500 mg/min). Les doses unitaires plus élevées (max. 2,5 g, soit 5 ml) requièrent une prudence particulière en raison du risque de chute de tension. La dose journalière de 5 g, soit 10 ml ne devrait pas être dépassée.

Chez l'enfant de moins d'un an, seule la voie intramusculaire devrait être utilisée. La posologie est fixée selon le poids corporel de l'enfant.

du métamizole dans le traitement des céphalées de tension récurrentes et de la migraine. Le métamizole peut aussi être utilisé dans le cadre d'un concept thérapeutique global pour traiter la migraine chez l'enfant (3).

Analgesie périopératoire

Parmi les possibilités d'emploi du métamizole, il faut souligner son intérêt périopératoire. En effet, son efficacité en fait un analgésique largement utilisé dans ce con-

texte, permettant une importante réduction de la consommation d'opioïdes (4–6). Une étude menée par Steffen et coll. a montré que l'utilisation postopératoire de métamizole dans le cadre de chirurgies abdominales endoscopiques permettait une réduction de la consommation d'opioïdes pouvant atteindre jusqu'à 67%. Ceci est dû notamment à l'effet spasmolytique du métamizole. Cependant, en raison d'un faible effet anti-inflammatoire, le métamizole ne permet de réduire l'administration d'opioï-

des que d'environ 20% suite à une chirurgie musculo-squelettique (5). Dans une étude portant sur la réduction de la consommation d'opioïdes grâce au métamizole après chirurgie abdominale et urologique, Tempel et coll. (6) parviennent aux mêmes résultats que Steffen et coll., et rapportent également un faible taux d'effets indésirables. Dans une autre étude comparant l'efficacité du métamizole et du tramadol dans la réduction des douleurs postopératoires, le métamizole s'est avéré significativement plus efficace que le tramadol, tant en termes de critère d'évaluation principal «Sum of pain intensity differences» (SPID) que de critère d'évaluation secondaire «Memorial Pain Assessment Card» (MPAC).

Douleurs tumorales

Les données ci-dessus suggèrent que le métamizole peut également être utilisé en cas de douleurs tumorales. Il est d'ailleurs d'ores et déjà en usage dans ce type de thérapie, et fait également partie des recommandations de l'OMS en matière de prise en charge des douleurs tumorales, y compris chez l'enfant (8, 9). Opioïdes et non-opioïdes sont administrés dans le cadre d'un «processus analgésique progressif». Le premier palier est constitué d'un analgésique non opioïde, associé éventuellement à des médicaments adjuvants. Pour des raisons pharmacocinétiques, les analgésiques sont dans ce cas généralement administrés par voie orale. Le métamizole est administré par doses de 1000 mg toutes les 4 heures. Lorsque les douleurs persistent ou augmentent, on ajoute au médicament non opioïde un opioïde adapté aux douleurs légères à modérées. Au niveau 3, en cas de douleurs persistantes ou croissantes, on ajoute au médicament non opioïde un opioïde adapté aux douleurs mo-

dérées à fortes. Le bénéfice du métamizole dans des traitements de ce type a été décrit dans différentes études (10, 11, 12).

Urolithiase

Dans un article fournissant un tour d'horizon sur les calculs urinaires (13), le Professeur D. K. Ackermann, évoquant la thérapie d'urgence, indique le schéma thérapeutique suivant:

Traitement de première intention

◆ Diclofénac: 100–150 mg/j par voie orale ou rectale

Attention au risque d'insuffisance rénale!

◆ Rétention hydrique

Traitement en deuxième intention

◆ Métamizole: 1 g à administrer lentement par voie i.v.; max. 5 g/j

◆ Péthidine: 50–100 mg par voie s.c. ou 25–50 mg à administrer lentement par voie i.v.; max. 500 mg/j

◆ Agents parasympholytiques (butylbromure de scopolamine 20 mg par voie s.c. ou à administrer lentement par voie i.v. uniquement en cas de spasmes vésicaux dus à des calculs distaux)

◆ En cas de vomissements, métoclopramide: 20 mg par voie rectale ou 10 mg par voie i.v.

Ici aussi, le métamizole est donc utilisé selon son indication lorsque le traitement de première intention n'entraîne pas le succès espéré. ◆

Références:

1. Arzneimittelkompendium der Schweiz 2009, Documed Verlag, Basel.
2. Ramacciotti A.S., Soares B.G.O., Atallah A.H.: Dipyron for acute primary headaches. (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 2.
3. Seung-Hee L., von Stülpnagel C., Heinen F.: Therapie von Kopfschmerzen bei Kindern. Medreport 2005 (51); 29: 5.
4. Steffen P. et al.: Differential indications for non-opioids for postoperative analgesia III. Analgesic effect of perioperative administration of metamizole plus diclofenac after spinal anesthesia. Chirurg 1997(8); 68: 806–810.
5. Steffen et al.: Postoperative analgesia after endoscopic abdominal operations. A randomized double-blind study of perioperative effectiveness of metamizole. Chirurg 1998(2); 69: 220–221.
6. Tempel G, von Hundelshausen B, Reeker W.: The opiate-sparing effect of dipyron in post-operative pain therapy with morphine using a patient-controlled analgesic system. Intensiv Care Med 1996; 22: 1043–1047.
7. Stankov G. et al.: Observer-Blind Multicentre Study with Dipyron Versus Tramadol in Postoperative Pain. Eur J Pain 1995; 16: 1–2.
8. Grond S. et al.: Validation of world health organization guidelines for cancer relief during the last days and hours of life.
9. Swerdlow S.: Cancer pain relief and palliative care. Report of a WHO Expert Committee, WHO Technical Report Series 804, Geneva, 1990.
10. Grond et al.: Schmerztherapie in der Finalphase maligner Erkrankungen. Der Schmerz 1990; 4: 22–28.
11. Schug S.A. et al.: Cancer pain management according to WHO analgesic guidelines. J Pain and Symptom Management 1990; 5: 27–32.
12. Grond et al.: Validation of world health organization guidelines for pain relief in head and neck cancer. Ann Otol Rhinol Laryngol 1993; 102: 342–348.
13. Ackermann D. K.: Urolithiasis. The Medical Journal 6.11.2007.

Ce qu'il faut retenir

- ◆ En Suisse, le métamizole est indiqué lorsque d'autres mesures sont inefficaces.
- ◆ Il s'avère très efficace pour soulager les douleurs périopératoires ou les douleurs d'origine tumorale.
- ◆ Il peut être administré à l'enfant dès le 3^e mois.
- ◆ Il constitue le seul spasmolytique autorisé en pédiatrie.

Impressum

Verlag:

Rosenfluh Publikationen AG
Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen
Telefon 052-675 50 60, Fax 052-675 50 61
E-Mail: info@rosenfluh.ch

Redaktion:

Dr. Christoph Bachmann
Hirschmattstrasse 46, 6003 Luzern
Telefon 041-210 32 82, Fax 041-210 52 82
E-Mail: c.a.bachmann@bluewin.ch

Sekretariat/Administration:

Rosenfluh Publikationen AG
Bjanka Coric
Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen
Telefon 052-675 50 60, Fax 052-675 50 61
E-Mail: info@rosenfluh.ch

Anzeigenverkauf und -regie:

Rosenfluh Media AG
Schaffhauserstrasse 13, 8212 Neuhausen
Telefon 052-675 50 50, Fax 052-675 50 51
E-Mail: romed@rosenfluh.ch

Satz und Gestaltung:

Rosenfluh Publikationen AG
Regina Hauser

Druck und Versand:

AVD Goldach, CH-9403 Goldach

Abonnemente, Adressänderungen:

EDP Services AG, Ebnaustrasse 10
Postfach, 6048 Horw
Telefon 041-349 17 60, Fax 041-349 17 18
E-Mail: saem.ropu@edp.ch

99. Jahrgang; ISSN 0004-2897

ARS MEDICI *thema* RAT
ist online einsehbar unter
www.rosenfluh.ch

ARS MEDICI *thema* RAT
ist eine Beilage zu ARS MEDICI

© Copyright by Rosenfluh Publikationen AG.

Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Kopien von Beiträgen und Abbildungen in jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf elektronischem Weg und übers Internet, auch auszugsweise, sind verboten bzw. bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlags.

Hinweise:

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder Haftung für Preisangaben oder Angaben zu Diagnose und Therapie, im Speziellen für Dosierungsanweisungen.

Mit der Einsendung oder anderweitigen Überlassung eines Manuskripts oder einer Abbildung zur Publikation erklärt sich der Autor/die Autorin damit einverstanden, dass der entsprechende Beitrag oder die entsprechende Abbildung ganz oder teilweise in allen Publikationen und elektronischen Medien der Verlagsgruppe veröffentlicht werden kann. Bei einer Zweitveröffentlichung werden der Autor informiert und die Quelle der Erstpublikation angegeben.

L'innocuité du métamizole

Pas plus d'effets indésirables que les autres analgésiques comparés

Comme cela a été décrit en page 1, un nombre croissant de déclarations liées entre autres à certains effets indésirables graves du métamizole est apparu au siècle dernier, dans les années soixante-dix, et a conduit certains pays tels que la Suisse et l'Allemagne à délivrer le métamizole sur ordonnance, et d'autres, comme les Etats-Unis ou la Suède, à retirer le médicament du marché. Pourtant, une évaluation précise du rapport risques/bénéfices du métamizole montre que ce dernier ne présente pas plus de risques que les autres substances analgésiques de même type.

Agranulocytose

L'agranulocytose, qui peut dans certains cas conduire au décès du patient, a fait l'objet de nombreuses controverses. S'il est vrai que l'agranulocytose est l'effet indésirable le plus connu et un effet indésirable potentiellement grave du métamizole, il n'en reste pas moins qu'en évaluant le risque objectivement et en le comparant aux risques d'effets indésirables des autres médicaments, le métamizole s'avère aussi bien toléré que les autres substances.

Risques potentiels

Les effets indésirables du métamizole sont documentés comme suit dans le Compendium suisse des Médicaments 2009 (1): Les principaux effets indésirables sont très rares d'après cette classification. Ces effets concernent le choc anaphylactique et l'agranulocytose ou les troubles de la fonction rénale. De rares cas de leucopénies ont été rapportés; parmi les effets indésirables

occasionnels, on observe des réactions hypotensives isolées, des réactions cutanéomuqueuses et des réactions locales.

Le métamizole en comparaison avec d'autres analgésiques

La fréquence d'une agranulocytose est indiquée comme survenant «très rarement», soit dans moins de 0,01% des cas.

Plusieurs études ont évalué le risque d'agranulocytose induit par un traitement à base de métamizole (2-5). L'étude d'Andrade et coll. (4) a analysé l'innocuité de l'acide acétylsalicylique, du diclofénac, du paracétamol et du métamizole en examinant toutes les études épidémiologiques disponibles en anglais sur Medline, publiées entre 1970 et 1995, rapportant des effets indésirables graves liés à la prise d'un des quatre analgésiques précédemment cités.

Les auteurs ont évalué le nombre de décès (pour 100 millions de patients traités pendant une semaine) liés à la survenue d'effets indésirables tels que l'agranulocytose, l'anémie aplasique, l'anaphylaxie et des complications graves du tractus gastro-intestinal supérieur. Les résultats sont les suivants (cas/millions/semaine):

- ◆ 185 pour l'acide acétylsalicylique
- ◆ 592 pour le diclofénac
- ◆ 20 pour le paracétamol
- ◆ 25 pour le métamizole

Ainsi, le risque de développer un effet indésirable mortel sur 100 millions de prescriptions est 7 à 24 fois supérieur sous diclofénac et AAS comparativement au paracétamol ou au métamizole!

Le taux de mortalité par suite de complications dans le tractus gastro-intestinal supérieur était très élevé pour chacun des quatre médicaments analgésiques étudiés: de 99% pour l'acide acétylsalicylique et le diclofénac, de 96% pour le paracétamol et de 69% pour le métamizole. Le ris-

Encadré:

Incidences des effets indésirables indiquées dans le Compendium des Médicaments

> 10%	Très fréquents (mention obligatoire du pourcentage)
> 1%, < 10%	Fréquents
> 0,1%, < 1%	Occasionnels
> 0,01%, < 0,1%	Rares
< 0,01%	Très rares

que est plus élevé chez les patients de plus de 60 ans. Le rapport de risque dans ce groupe d'âge reste néanmoins le même pour les quatre analgésiques utilisés.

Dans l'ensemble, le risque d'effets indésirables potentiellement mortels est significativement inférieur en faveur du paracétamol et du métamizole vs. l'acide acétylsalicylique et le diclofénac (voir *tableau*).

En excluant les sujets ayant des antécédents d'ulcus peptique lors de l'évaluation du risque de complications gastro-intestinales, le risque d'effets indésirables mortels pour 100 millions de sujets traités diminue significativement, à savoir:

- ◆ 79 pour l'acide acétylsalicylique
- ◆ 138 pour le diclofénac
- ◆ 3,6 pour le paracétamol
- ◆ 5,4 pour le métamizole

Médicaments et agranulocytose

Ibanez et al. (3) ont analysé les cas d'agranulocytose survenus à Barcelone pendant une période donnée et les médicaments pris par les patients concernés au cours de la dernière semaine ayant précédé l'incident. Ils ont estimé le taux d'incidence annuel d'agranulocytoses en ambulatoire à 3,46 cas pour 1 million de patients. Le risque

Tableau:

Comparaison du risque relatif d'effets indésirables mettant en jeu le pronostic vital

Hypothèse: risque relatif du diclofénac = 1

	Diclofénac	Acide acétylsalicylique	Paracétamol	Métamizole
Diclofénac		0,315	0,033	0,042
Acide acétylsalicylique	0,315		0,108	0,135

Le risque relatif du diclofénac est donc presque 30 fois supérieur à celui du paracétamol et environ 24 fois supérieur à celui du métamizole. Le risque relatif de l'acide acétylsalicylique est 7,4 fois plus important que celui du métamizole.

augmentait proportionnellement à l'âge des sujets. Le taux de prévalence était de 7%, soit un risque de mortalité de 0,24 pour 1 million de sujets traités.

Deux tiers des cas d'agranulocytoses résultent de l'utilisation d'un faible nombre de médicaments. Le plus grand risque relatif est associé à la ticlopidine, un antiagrégant plaquettaire non utilisé en Suisse, suivi du doxésilate de calcium, un principe actif indiqué pour traiter les microangiopathies et les troubles de la microcirculation. Les thyroïdiens viennent en troisième position. Le métamizole n'est cité qu'après, derrière la spironolactone. S'agissant de l'agranulocytose, le métamizole ne fait donc pas partie du groupe présentant le risque le plus élevé.

Agranulocytose et métamizole

Les mêmes auteurs ont étudié le risque spécifique de développer une agranulocytose induite par métamizole (6) en analysant tous les cas d'agranulocytoses diagnostiqués dans un groupe de population donné (environ 4 millions de personnes) depuis 1980 et en les comparant à un groupe témoin. Les cas rapportés ont été comparés en fonction de prises de médicaments antérieures et des risques relatifs associés à celles-ci. Les auteurs ont calculé une incidence de 0,56 (0,4–0,8) cas par million d'habitants/an. Le risque augmentait avec la durée d'administration du traitement et disparaissait dix jours après la dernière prise de métamizole. Les patients souffrant d'une agranulocytose ont pris le métamizole pendant une période plus longue que ceux inclus dans le groupe témoin. L'article a également fait mention d'une

étude suédoise (7) portant sur le même sujet, ayant constaté que la durée du traitement était considérablement plus courte dans l'étude espagnole et que la prise concomitante de médicaments ayant un risque potentiel d'agranulocytoses était plus faible.

Agranulocytose induite par le métamizole en Pologne

Une étude polonaise publiée en 2002 (8) a porté sur les agranulocytoses induites par le métamizole en Pologne. La Pologne est un cas particulier dans la mesure où le métamizole n'est pas soumis à ordonnance dans ce pays et où cet analgésique est largement apprécié de la population et utilisé en conséquence. Les auteurs ont examiné les données recueillies auprès de six centres hématologiques représentatifs de la Pologne entre 1997 et 2001 et ont estimé l'incidence d'agranulocytoses à 0,2 cas par million de personnes par jour. Ce taux d'incidence est comparable à celui estimé dans d'autres pays.

Résumé

Un article sommaire publié dans le «Pharmazeutische Zeitung» résume parfaitement la controverse autour du métamizole et de l'agranulocytose (9):

«Compte tenu du fait que d'autres médicaments tels que les antibiotiques triméthoprim et sulfaméthoxadole, la clomipramine, un antihistaminique H₂ également utilisé dans le traitement des douleurs chroniques, peuvent conduire à une agranulocytose, on ne comprend pas pourquoi le métamizole est tant controversé.» ♦

Références

1. Arzneimittellkompendium der Schweiz 2009, Documed Verlag, Basel.
2. Luisa Ibanez et al.: Population-Based Drug Induced Agranulocytosis. Arch Intern Med 2005; 165: 769–774.
3. Ibanez L. et al.: Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2005; 60: 821–829.
4. Andrade S. et al.: Comparative Safety Evaluation of Non-narcotic Analgetics. J Clin Epidemiol 1998(12); 51: 1357–1365.
5. May S., Lis Y.: The Incidence of Metamizole Sodium induced Agranulocytosis in Poland. The Journal of International Medical research 2002; 30: 488–495.
6. Ibanez L. et al.: Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2005; 60: 821–829.
7. Hedenmalm K, Spigset O.: Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with metamizol (metamizol). Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 265–274.
8. Maj S., Lis Y.: The Incidence of Metamizol Sodium-induced Agranulocytosis in Poland. J Intern Med Res 2002; 30: 488–494.
9. Imming P. et al.: Metamizol – Renaissance eines Analgetikums. Pharm Ztg 2006; 151: 2936–2943.
10. Andrés E., Malaoisil F.: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute Neutropenia, Current Opinion in Hematology 2008. 15: 15–21.

Ce qu'il faut retenir

- ♦ Les complications du tractus gastro-intestinal supérieur liées aux analgésiques représentent un risque beaucoup plus élevé d'effets indésirables mortels que l'agranulocytose.
- ♦ Le risque relatif de survenue d'un effet indésirable mortel sous métamizole est environ 24 fois inférieur à celui sous diclofénac et 7,4 fois inférieur à celui sous acide acétylsalicylique.
- ♦ L'agranulocytose est un effet indésirable induit par plusieurs médicaments; il survient très rarement sous métamizole.
- ♦ Le taux d'agranulocytoses en ambulatoire s'élève à 2–4 cas pour un million de jours de traitement, indépendamment du principe actif. Le risque relatif augmente avec l'âge et la durée du traitement.

Le métamizole en comparaison avec d'autres analgésiques

Métamizole, diclofénac, AAS, paracétamol et tramadol

	Métamizole	Diclofénac	AAS	Paracétamol	Tramadol
Formes galéniques disponibles en Suisse					
Comprimés	oui	oui	oui	oui	oui
Gouttes	oui	oui	non	oui	oui
Suppositoires	oui	oui	non	oui	oui
Adm. parentérale	oui	oui	oui	oui	oui
Effet					
Analgésique	+++	++	++	+	+++
Antipyrétique	+++	+(-)	+(-)	++	-
Anti-inflammatoire	+	+++	++	-	-
Spasmodytique	+++	-	-	-	-
Effets indésirables (d'après le Compendium suisse des Médicaments)					
Agranulocytose	très rare	très rare	rare	rare	/
Complications GIT	/	Fréquent	Fréquent	Prudence en cas d'insuffisance rénale et hépatique	Très fréquentes
Anaphylaxie	très rare	rare	/	/	rare
Incidents potentiellement mortels¹					
Tous confondus	25	592	185	20	a.d.d.
Dont les agranulocytoses (en %)	31%	1%	1%	a.d.d.	a.d.d.
Dont les complications GIT (en %)	69%	99%	99%	a.d.d.	a.d.d.
Homologation (d'après le Compendium suisse des Médicaments)					
Pour les nourrissons	oui gouttes: à partir de 3 mois voie parentérale: < 1 an: seulement en i.m.	oui gouttes	oui à partir d'un an	oui suppositoires	oui > 1 an: gouttes et solution injectable
Pour les enfants en bas âge	oui gouttes et solution injectable	oui gouttes	oui	oui suppositoires	oui gouttes et solution injectable
Pour les enfants	oui gouttes et solution injectable	oui < 14 ans: gouttes > 14 ans: toutes les formes galéniques	oui	oui > 3 ans: Comprimés:	oui gouttes et solution injectable

¹ Cas de décès pour 100 millions de sujets traités pendant 1 semaine (1).
a.d.d.: Aucune donnée disponible.

Références:

1. Andrade S. et al.: Comparative Safety Evaluation of Non-narcotic Analgetics. J Clin Epidemiol 1998(12); 51: 1357-1365.

2. Wong A.: Antipyretic effect of dipyron versus ibuprofen versus acetaminophen in children: results of a multinational, randomized, modified double-blind study, Clin Pediatr (Phila) 2001; 40: 313-324.

3. Andrés E., Malaoisel F.: Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis or acute Neutropenia, Current Opinion in Hematology 2008, 15: 15-21.