

Est-il temps de restreindre l'utilisation du métamizole ?

V. Jordan-von Gunten, M. Goodyer, M. Jordan, S. Emonet, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Rappel sur le métamizole

Le métamizole (Novalgin®, Minalgine® et génériques) est un analgésique et antipyrétique puissant avec des propriétés spasmolytiques dont le mécanisme d'action n'est pas totalement connu. Certaines sources le classent dans les AINS, même si l'effet anti-inflammatoire n'est pas clair. Il inhibe de manière non sélective les COX-1, COX-2 et COX-3. Selon l'information professionnelle, le métamizole est indiqué dans de « fortes douleurs ne répondant pas aux autres mesures », ça n'est donc pas un anti-douleur de 1ère ligne.

La survenue d'agranulocytoses sous métamizole a provoqué son retrait du commerce déjà au début des années 1970 au Canada, USA, GB, Australie, puis dans les pays européens comme la France, la Norvège et la Suède.

L'incidence maximale de l'agranulocytose se situe dans les 10 premiers jours de traitement. Elle n'est pas dose-dépendante, mais semble augmenter en fonction de la durée de traitement. Un mécanisme immunologique est vraisemblable, sans qu'un facteur génétique prédisposant n'ait pu être identifié jusqu'ici. La gravité de cet effet indésirable rare peut varier, mais la mortalité des patients atteints d'agranulocytose sévère (neutrophiles proches de 0 à la répartition leucocytaire) s'élève à 5-7%. La prise en charge nécessite l'arrêt immédiat du médicament, l'administration de facteurs de croissance granulocytaire et la durée de résolution prend 7 à 10 jours.

Récemment, une alerte DHCP a été publiée par Swissmedic pour informer que des cas d'hépatite médicamenteuse ont été observés sous métamizole. La plupart des patients se sont rétablis après l'arrêt du métamizole. Toutefois, dans de rares cas, une transplantation hépatique s'est avérée nécessaire. Il est important d'informer les patients sur les symptômes d'une hépatite : notamment l'ictère, les troubles épigastriques, les nausées, les vomissements, l'abattement ou la fatigue.

Impact en Valais

A l'HVS, sur l'année 2023, nous avons eu connaissance de 2 cas d'agranulocytose avérée, une neutropénie, et une neutropénie suspectée, tous liés à la prise de métamizole, que nous avons déclarées à Swissmedic. Dans le tableau ci-dessous, on trouve des informations sur la survenue de l'effet indésirable, les symptômes et l'imputabilité selon la classification internationale de l'OMS.

Age, sexe	Problème / Sévérité	Identification	Introduction de métamizole	Imputabilité Swiss-med
Femme 20 ans	Utilisation répétée de métamizole pour céphalées. Apparition de fièvre, stomatite, lésions au doigt, infection à C.difficile. Leucocytes 1,0 G/L, Neutrophiles 0,0 G/L. Stop métamizole, antibiotique et GSF. Durée de l' agranulocytose avérée = 7j, puis transfert dans hôpital universitaire.	Consultation infectiologique	Avant l'hospitalisation	Possible chronologie présente, effet décrit
Femme 78 ans	Métamizole 500 mg 3x/j introduit le 13.03 sur multiple fractures, leucocytes à 5 G/L le 13.03, descendus à 2,9 G/L le 16.03. Pas de symptômes décrits. Métamizole stoppé après 9 doses et leucocytes remontés à 4.2 G/L le 19.03.23. Neutropénie suspectée (non confirmée en l'absence d'une répartition leucocytaire).	Alerte PharmaClass	Durant l'hospitalisation à l'HVS	Probable chronologie très évocatrice, effet indésirable bien décrit
Femme 22 ans	Douleurs abdominales d'apparition aiguë, sans autre plaintes associées (pas de fièvre, pas de nausée/vomissement). Appendicectomie. Métamizole iv 1000 mg 4x/j du 23.11.2023 au 24.11.2023. Leucocytes à 3.5 G/L et neutrophiles totaux 1.2G/L le 24.11 = Neutropénie . Métamizole stoppé après 5 doses; leucocytes remontés à 7,2 G/L 2 jours plus tard. Pas de symptômes décrits.	Alerte PharmaClass	Durant l'hospitalisation à l'HVS	Possible relation temporelle compatible, données de pharmacovigilance, autre cause non exclue
Femme 26 ans	Hospitalisation pour une infection d'origine indéterminée chez une patiente qui a pris métamizole récemment pour une cholangite, puis 10j plus tard a refait un traitement de métamizole pour une angine. A l'entrée, leucocytes à 1.5G/L, neutrophiles totaux 0.0 G/L. Métamizole stoppé, traitement par antibiotique et Filgrastim. Aggranulocytose avérée , réversible après 2j (Leucocytes à 7.0 G/L, neutrophiles totaux 3.3 G/L).	Visite pharmacie	Avant l'hospitalisation	Probable relation temporelle présente, effet connu, déchallenge positif

Les patients recevant du métamizole en ambulatoire doivent être informés des risques et des premiers signes de toxicité.

Personnes de contact

Dre Vera Jordan-von Gunten
Dr Matthew Goodyer
Dr Stéphane Emonet

vera.vongunten@hopitalvs.ch
matthew.goodyer@hopitalvs.ch
stephane.emonet@hopitalvs.ch

Le métamizole est un antalgique à utiliser uniquement en dernier recours à cause de sa toxicité, notamment hématologique, pouvant apparaître dès le 2ème jour.

Littérature

- [1] Cascorbi I. The Uncertainties of Metamizole Use. Clin Pharmacol Ther. 2021 Jun;109(6):1373-1375. Doi: 10.1002/cpt.2258. PMID: 34038591.
- [2] Swissmedic, [DHPC – Métamizole \(swissmedic.ch\)](https://www.swissmedic.ch), publié le 17.02.2021
- [3] E. Benoit. [Pharmacie des Hôpitaux du Nord vaudois - Revue de littérature sur le bon usage du métamizole \(Novalgine\) \(phn.ch\)](https://www.phn.ch), Dec. 2023