

Importance dans le traitement de la douleur

# Métamizole: bénéfiques et risques par rapport au paracétamol et aux AINS

Prof. Dr méd. Manuel Haschke<sup>a,b\*</sup>, Prof. Dr méd. Matthias E. Liechti<sup>c\*</sup>

<sup>a</sup> Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Departement Allgemeine Innere Medizin, Inselspital, Universitätsspital Bern; <sup>b</sup> Institut für Pharmakologie, Universität Bern; <sup>c</sup> Abteilung für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Departement Innere Medizin, Universitätsspital Basel

\* Les deux auteurs ont contribué à part égale à la réalisation de cet article.



Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, le paracétamol et le métamizole (novamin-sulfon, dipyrone) sont disponibles en Suisse en tant qu'antalgiques non opiacés. La sécurité du métamizole est l'objet de controverses depuis de nombreuses années, en particulier en raison du risque d'agranulocytose. Plusieurs travaux publiés ces 2 dernières années permettent désormais de mieux évaluer les bénéfices et risques et d'élaborer des recommandations pour la pratique.

## Contexte

Le métamizole est un antalgique non opiacé. En Amérique latine, en Asie, en Afrique et dans de nombreux pays européens, le métamizole est délivré sur ordonnance, ou parfois même sans [1, 2]. En revanche, aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en France, au Danemark, en Suède et en Norvège, il n'a pas reçu d'autorisation de mise sur le marché ou a été retiré du marché en raison du risque d'agranulocytose [1, 3, 4]. L'utilisation du métamizole est en forte augmentation [5–7]. En Allemagne, il s'agit de l'antalgique le plus utilisé dans les institutions de soins [8].

En Suisse, le métamizole est indiqué en cas de fortes douleurs et de forte fièvre ne répondant pas aux autres mesures [9]. Dans la pratique, le paracétamol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et le métamizole sont utilisés pour des indications similaires, par exemple en cas de douleurs postopératoires. Cependant, leur profil d'action et leurs effets indésirables présentent des différences pertinentes.

L'objectif de cet article de revue est d'évaluer le rôle du métamizole en tant qu'antalgique sur la base des données disponibles les plus récentes. Ces dernières années, plusieurs analyses de sécurité et d'efficacité ont été publiées [1, 3, 6, 10–17], dont deux analyses systématiques de la «Cochrane Collaboration» [18, 19]. L'efficacité et les effets indésirables sont exposés et comparés à ceux d'autres antalgiques non opiacés. Plus particulièrement, le risque d'agranulocytose induite par le métamizole

est évalué et discuté à l'aune des effets indésirables d'autres antalgiques.

## Mécanisme d'action

Le métamizole est un antalgique à faible action anti-inflammatoire. Le mécanisme d'action précis n'est pas connu, et différents mécanismes, y compris l'inhibition des cyclooxygénases (COX) COX-1 et COX-2, sont évoqués [20–32]. A la différence des AINS, à un dosage normal de métamizole, l'inhibition de la COX-1 semble relativement faible, ce qui explique pourquoi des hémorragies cliniquement pertinentes ne s'observent guère. La raison pour laquelle la fonction rénale n'est pratiquement pas diminuée par le métamizole malgré l'inhibition des COX, contrairement à ce qui se passe pour les AINS, n'est pas élucidée.

## Efficacité

Le métamizole est un antalgique efficace. Le nombre de sujets à traiter (NST) pour obtenir une diminution d'au moins 50% de la douleur postopératoire aiguë avec 500 mg de métamizole par voie orale est de 2,4 (IC à 95% 1,8–3,1) [18], ce qui est comparable aux AINS [19, 33, 34] ou aux opioïdes faibles [35]. En cas de douleurs cancéreuses, une diminution significative de la douleur est observée sous métamizole par rapport au placebo, même à faibles doses (1,5–2 g/jour) [16]. Les doses plus élevées (3 × 2 g/jour) de métamizole étaient plus effi-



Manuel Haschke



Matthias E. Liechti

caces que les doses faibles ( $3 \times 1$  g/jour) et d'une efficacité comparable à celle de la morphine (60 mg/jour par voie orale) [16]. La diminution de la douleur obtenue avec le métamizole ou les AINS était similaire pour les douleurs cancéreuses [16]. Dans une étude, le métamizole était plus efficace que le diclofénac en contexte postopératoire [36]. Dans les essais sur les animaux, le métamizole a montré un effet antispasmodique sur les muscles lisses [37–42] et c'est pour cette raison qu'il est également utilisé dans la pratique clinique en cas de douleurs dues aux coliques [35, 43, 44]. Malheureusement, contrairement aux AINS [45], des données d'études sur les bénéfices et les risques du métamizole font défaut pour ce qui est des douleurs chroniques fréquentes de l'appareil locomoteur.

### Effets indésirables par rapport à d'autres antalgiques

Dans une méta-analyse d'études contrôlées et randomisées avec près de 4 000 patients, la sécurité du métamizole utilisé pendant moins de 2 semaines a été analysée par rapport à d'autres antalgiques [13]. Le métamizole a entraîné significativement moins d'effets indésirables que les opiacés. Il n'y avait pas de différences entre le métamizole, le placebo, le paracétamol et les AINS [13]. Cependant, ces études contrôlées n'étaient pas suffisamment vastes pour évaluer la survenue d'événements sévères rares tels que l'agranulocytose, les hémorragies gastro-intestinales sévères et les décès. Alors que le risque de complications gastro-intestinales et cardiovasculaires entraînées par les AINS peut aujourd'hui bien être évalué sur la base de données d'études contrôlées, le risque d'effets indésirables rares du métamizole, par ex. le risque d'agranulocytose, doit être évalué au moyen de données épidémiologiques.

### Effets sur les thrombocytes et effets indésirables gastro-intestinaux

Le métamizole, comme les AINS, inhibe l'agrégation plaquettaire [46–48]. En postopératoire, il convient d'en tenir compte par ex. après les interventions neurochirurgicales. La fonction plaquettaire est plus fortement inhibée par le métamizole que par un inhibiteur spécifique de la COX-2 (coxib) [48], mais moins longtemps qu'après l'administration d'un AINS non spécifique des COX [47]. Cependant, le métamizole, contrairement aux AINS, n'est pas associé à un risque pertinent d'hémorragie gastro-intestinale [49]. A des doses plus élevées de métamizole, des lésions de la muqueuse gastro-intestinale ont cependant été trouvées [50]. Des études cas-témoin montrent majoritairement une association entre le métamizole et des hémorragies gastro-intestinales.

Le risque relatif (RR) estimé de 1,4–2,7 est plus faible que pour les AINS (RR de 2,1–10,0), mais légèrement plus élevé que pour le paracétamol, pour lequel aucune association significative n'a été trouvée (RR 0,6–1,5) [3]. Le risque d'hémorragies mortelles estimé est significativement plus élevé sous AINS que sous métamizole [51].

### Effet sur la fonction rénale

Contrairement aux AINS, le métamizole n'a presque aucune influence sur la fonction rénale [9]. Chez des patients atteints de cirrhose hépatique, un traitement par métamizole d'une durée de 3 jours (575 mg  $3 \times$ /jour) a entraîné une détérioration de la fonction rénale chez seulement un des 14 patients après paracentèse de grand volume [52]. Les patients atteints de cirrhose hépatique ou d'insuffisance cardiaque réagissent très sensiblement à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines vasodilatatrices rénales, raison pour laquelle les AINS ne doivent pas être utilisés chez ce type de patients. Le fait que le métamizole n'altère pas la fonction rénale de façon pertinente chez cette population de patients sensibles suggère indirectement sa bonne tolérance rénale. Comme les AINS, le métamizole peut également déclencher une néphrite interstitielle dans de rares cas [53–55]. En cas d'insuffisance rénale chronique, l'élimination du métamizole n'est pas altérée [56].

### Agranulocytose

La complication la plus sévère du traitement par métamizole est l'agranulocytose. Dans l'ensemble, les agranulocytoses induites par des médicaments sont très rares; cependant, par rapport à d'autres médicaments, le métamizole est un des déclencheurs d'agranulocytose les plus fréquents [57, 58]. Les anémies aplasiques isolées ne sont toutefois pas fréquentes [3] même si, en cas d'effets indésirables hématologiques associés au métamizole, outre les neutrophiles, d'autres lignées cellulaires peuvent être touchées; ce qui représente un facteur de risque d'évolution sévère [4].

Les principales études récentes ayant analysé l'agranulocytose sous métamizole sont résumées ci-après (détails voir tab. 1). L'association entre le métamizole et l'agranulocytose est bien documentée [3, 58] et a déjà été décrite pour la première fois en 1936 [59]. Dans la littérature, les estimations de l'incidence de l'agranulocytose varient considérablement, de 1:1500 à moins d'un cas par million d'utilisations de métamizole [4, 6, 11, 58, 60–62]. Pour l'évaluation d'une utilisation pertinente, il est cependant essentiel d'estimer le risque d'agranulocytose le plus précisément possible. Ces dernières années, plusieurs études sur le sujet ont été publiées (tab. 1), ce qui rend une nouvelle évaluation possible.

Tableau 1: Etudes sur le lien entre agranulocytose et métamizole.

Pays	Année	Durée (années)	Type d'étude	Sites d'étude	Nombre d'agranulocytoses associées au métamizole (toutes causes confondues)	Nombre d'agranulocytoses associées au métamizole	Cas mortels associés au métamizole	Causalité	Incidence d'agranulocytoses (ambulatories) (toutes causes confondues, cas par million d'habitants et par an)	Incidence d'agranulocytoses associées au métamizole (par million de personnes/par an ou par million de jours d'utilisation-personnes)	Réf.
<b>Etudes cas-témoin et études cas-cohorte ainsi que séries de cas</b>											
IAAAS	1980–1984	4	Cas-témoin, prospective	8 centres internationaux	221	51	<sup>e</sup> ND	Possible	4,4	1,1/million de prescriptions sur 1 semaine	[58]
Espagne (Barcelone)	1980–2001	21	Cas-témoin, prospective	17 laboratoires d'hématologie	177	30	0	Possible	3,46	0,56/million d'habitants et par an	[57]
Thaïlande (Bangkok)	1990–1994	5	Cas-témoin, prospective	Hôpitaux à ou autour de Bangkok	29	1	1 <sup>o</sup>	Aucune	0,7	Aucune élévation	[64]
Pays-Bas	1987–1990	4	case-cohort, rétrospectif	Registre diagnostique de tous les hôpitaux généraux	75	2	<sup>e</sup> ND	Possible	1,6–2,5	1,36/million d'expositions sur 10 jours	[65]
Amérique latine	2002–2005	4	Cas-cohorte, rétrospective	10 centres au Brésil, en Argentine et au Mexique	30	10	ND	Possible	0,38	Aucune élévation	[66]
Allemagne (Berlin)	2000–2010	10	Cas-témoin, prospective	180 services hospitaliers à Berlin	88	26	<sup>h</sup> ND	Possible ou probable	0,96	0,96/million d'habitants et par an ou 0,5/million de jours d'utilisation-personnes	[11]
Pologne	1997–2001	5	Série de cas, rétrospective	6 cliniques hématologiques	78	6	1	Possible	ND	0,2/million de jours d'utilisation-personnes	[69]
Pologne	2002–2003	1	Série de cas, prospective	6 cliniques hématologiques	16	0	0	Aucune	1,07	Aucune élévation	[61]
Pologne	2006–2007	1	Série de cas, prospective	24 cliniques hématologiques	21	2	1	Possible	ND	1,6/million d'habitants et par an ou 0,16/million de jours d'utilisation-personnes	[60]
Grèce	1975	1	Série de cas, rétrospective	Registre diagnostique de tous les hôpitaux	24	15	0	Possible ou probable	ND	1:133 000–466 000 prescriptions	[70]
<b>Analyses de déclarations spontanées (études de pharmacovigilance)</b>											
Autriche	2001–2005	5	Série de cas, rétrospective	Déclarations spontanées	ND	ND	ND	ND	ND	0,026 cas/million de jours d'utilisation-personnes	[62]
Suisse	1991–2012	22	Série de cas, rétrospective	Déclarations spontanées	ND	<sup>d</sup> 77 (47)	7	Possible ou probable	ND	0,46–1,63/million de jours d'utilisation-personnes	[6]
OMS, international	1968–2013	45	Série de cas, rétrospective	Déclarations spontanées	ND	<sup>d</sup> 1417 (920)	186	Le plus souvent possible ou probable	ND	ND	[6]
Suède	1996–1999	4	Série de cas, rétrospective	Déclarations spontanées	ND	10	0	Possible	ND	1:31 000 prescriptions à l'hôpital; 1:1400 prescriptions ambulatoires	[72]
Suède	1966–1999	34	Série de cas, rétrospective	Déclarations spontanées	ND	<sup>b</sup> 66 (8)	<sup>a</sup> 15	Possible ou probable	<sup>c</sup> 8	<sup>b</sup> 1:1439 (IC 95% 850–4684) prescriptions	[4]

<sup>a</sup> Tous les cas mortels sont survenus avant 1995, aucun cas mortel entre 1995 et 1999; <sup>b</sup> Calcul de l'incidence basé sur seulement 8 cas ambulatoires (1995–1999), aucun de ces cas n'a été mortel; <sup>c</sup> Données issues de l'étude IAAAS; <sup>d</sup> Réactions hématologiques y compris agranulocytoses (nombre entre parenthèses); <sup>e</sup> La létalité était de 10% pour l'ensemble des agranulocytoses; <sup>f</sup> Il n'y a eu aucun décès parmi l'ensemble des agranulocytoses; <sup>g</sup> La létalité était de 8% pour l'ensemble des agranulocytoses; <sup>h</sup> La létalité était d'env. 10% pour l'ensemble des agranulocytoses. ND: non disponible.

### *Études cas-témoin et cas-cohorte*

L'étude «International Agranulocytosis and Aplastic Anemia» (IAAA) de 1986 fut la première vaste étude cas-témoin visant à évaluer l'association entre l'agranulocytose et les antalgiques [58]. L'étude comprenait une population totale de 23 millions de personnes. Au total, 221 cas d'agranulocytose ont été trouvés, dont 51 (23%) chez des patients ayant pris du métamizole pendant la semaine précédant les symptômes, ce qui était le cas chez seulement 78 des 1425 sujets-contrôles (soit 6%) [58]. L'incidence d'une agranulocytose induite par le métamizole était en moyenne de 1,1 cas par million d'utilisations pendant 1 semaine [58]. D'autres études cas-témoins ont trouvé un risque similaire ou plus faible [57, 60, 61, 63–70]. Une étude cas-témoin multicentrique latino-américaine est parvenue à la conclusion que les agranulocytoses sont très rares en Amérique latine [66]. La récente et coûteuse étude cas-témoin berlinoise a analysé prospectivement les agranulocytoses dans une population d'environ 2,9 millions de patients de 180 services d'hôpitaux de l'agglomération berlinoise [11]. Dans cette étude, 88 cas probables ou avérés d'agranulocytose ont été constatés. Cependant, les cas létaux (environ 10%) n'ont pas été inclus et n'ont pas été pris en compte pour l'évaluation de la causalité, car cela aurait nécessité d'interroger les patients/leurs proches à propos des médicaments ainsi que leur consentement. Parmi les 88 cas non létaux d'agranulocytose, 16 cas ont été possiblement déclenchés par le métamizole, et 10 cas probablement. On a trouvé un cas d'agranulocytose pour deux millions de jours de traitement en ambulatoire [11]. Calculé sur un traitement ambulatoire par métamizole d'une durée d'1 semaine, le risque d'agranulocytose était d'un cas pour 286 000 patients.

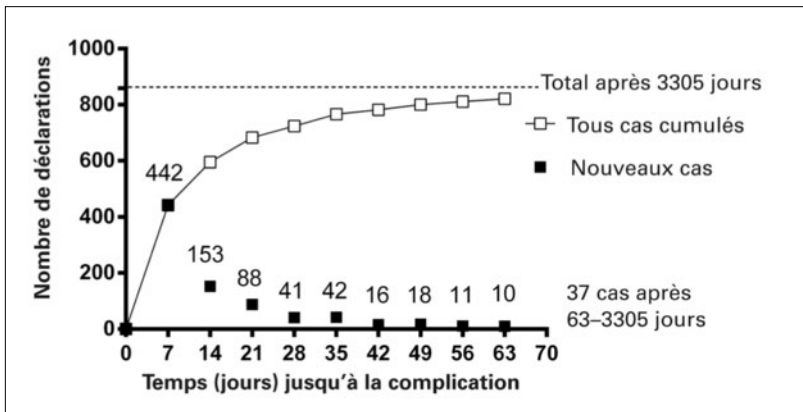
### *Analyse des déclarations spontanées (études de pharmacovigilance)*

En 2015, une analyse de 161 déclarations spontanées d'agranulocytose avec une association au moins probable avec le métamizole a également été publiée pour l'Allemagne [1]. Le métamizole a pu être identifié comme déclencheur probable de l'agranulocytose dans 33 des cas (21%). Dans la moitié des cas, d'autres médicaments étaient impliqués. Une hausse des déclarations au fil du temps, parallèle à la hausse des unités vendues, a été constatée [1]. Pour la Suisse, 77 déclarations spontanées d'effets indésirables hématologiques – y compris agranulocytose, leucopénie et pancytopenie – après administration de métamizole enregistrées entre 1991–2012 ont été analysées [6]. Dans 75% des cas, le métamizole était une cause possible, dans 25% des cas, une cause probable des effets indésirables hématologiques;

la causalité n'était certaine dans aucun des cas. Au total, sept cas de décès dus à des troubles hématologiques associés au métamizole ont été signalés sur une période de 21 ans; dans quatre cas, le méthotrexate était impliqué en tant que déclencheur potentiel alternatif. En Suisse, selon ces données et les chiffres de vente, l'incidence minimale d'un effet indésirable hématologique induit par le métamizole a été évaluée à 0,5–1,6 cas par million de jours d'utilisation [6]. Les cas déclarés suggéraient une hausse au fil des années parallèle à l'augmentation continue des unités vendues. Outre l'analyse de 77 cas suisses, 1 417 cas internationaux issus de la banque de données de l'OMS et déclarés via des centres de vigilance nationaux ont été analysés. Une analyse des déclarations spontanées d'agranulocytoses dans toute la Suède a calculé une incidence d'un cas pour 1439 prescriptions de métamizole [4]. Aucun des cas pris en compte dans ce calcul n'était létaux [4]. L'estimation élevée de l'incidence repose sur seulement huit cas ambulatoires et est considérée comme excessive [11, 63, 71]. L'observation de sept cas d'agranulocytose par million d'habitants dans les années 1980, alors que le métamizole n'était pas disponible en Suède, et de seulement trois cas par million d'habitants à la fin des années 1990, lorsque que le métamizole était disponible, est un fait qu'il convient de noter [4, 63, 72]. De la même façon, en Australie, on n'observe aucun changement de l'incidence de l'agranulocytose entre les périodes où le métamizole était sur le marché et celles où il ne l'était pas [62]. Certains médicaments ont aussi souvent été associés à l'agranulocytose que le métamizole. Il s'agit par exemple de la clozapine, du méthimazole, du carbimazole et du sulfaméthoxazole-triméthoprim [65, 66, 73, 74].

### *Facteurs de risque et évolution d'une agranulocytose*

Les personnes âgées et les femmes sont plus souvent touchées par une agranulocytose associée au métamizole [4, 6, 57, 65, 69, 74]. Cela reflète les douleurs plus fréquentes chez les personnes âgées et les femmes, ainsi que les habitudes de prescription. L'agranulocytose est indépendante de la dose de métamizole [6]. Le mécanisme de l'agranulocytose induite par le métamizole n'est pas bien connu [6, 75, 76]. La létalité d'une agranulocytose est aujourd'hui estimée à 5–7% [57, 77]. Les nouvelles analyses des déclarations spontanées ont montré une évolution létale dans 9–24% des cas associés au métamizole [1, 6]. Cette létalité élevée est probablement due à un «reporting» relativement plus élevé des cas létaux [71]. Les facteurs de risque d'une évolution sévère sont l'âge élevé, la pancytopenie, le sepsis, les comorbidités sévères et les traitements concomitants avec des médicaments toxiques pour la moelle osseuse, tels que le méthotrexate [6, 75]. Le risque d'agranulo-



**Figure 1:** Temps de latence entre le début d'un traitement par métamizole et le début d'effets indésirables hématologiques y compris l'agranulocytose dans 858 cas recensés à l'échelle internationale. Le temps de latence médian était de 7 jours (extrêmes: 1–3305 jours). 96% des cas sont survenus en l'espace de 2 mois de traitement [6]. La figure est basée sur des données issues de [6].

cytose change en fonction de la durée du traitement (fig. 1). La survenue d'une agranulocytose est souvent rapide, c'est-à-dire en l'espace de 2 à 7 jours après le début d'un traitement par métamizole [6, 72, 73]. Dans certaines analyses [4, 57], des agranulocytoses sont survenues seulement après quelques jours de traitement, mais pas dans d'autres [6, 72]. Les traitements courts de moins d'1 semaine ne sont en conséquence pas plus sûrs. Cependant, le risque diminue de façon cohérente dans toutes les études après 30-60 jours de traitement [4, 6, 57]. 92–98% des cas sont survenus dans les 2 premiers mois [4, 6]. De la même façon que pour le métamizole, dans le cas de la clozapine, plus de 80% cas d'agranulocytose sont survenus dans les 3 premiers mois du traitement [78]. Cela signifie d'autre part que, chez les patients ayant bien toléré le métamizole au cours des 2 premiers mois, le risque de survenue plus tardive d'une agranulocytose est peu probable.

#### *Evaluation des risques et contrôles de laboratoire*

Si nous résumons les données d'études épidémiologiques disponibles aujourd'hui, le risque d'agranulocytose sous métamizole semble être très faible. Par rapport à la fréquence de prescription, relativement peu de cas létaux potentiellement associés au métamizole sont documentés (tab. 1), et il n'est pas rare que d'autres médicaments présentant une toxicité médullaire connue soient impliqués [6]. Des études de bonne qualité permettent d'évaluer l'incidence d'une agranulocytose après administration de métamizole à environ 0,5–1,5 cas par million de jours d'utilisation ou à un cas pour 95 000–286 000 utilisations pendant 1 semaine. Pour une létalité d'environ 10%, on peut donc s'attendre

à env. un décès pour 5–15 millions de jours d'utilisation ou pour 0,95–2,9 millions d'utilisations pendant 1 semaine. Ainsi, le risque de décéder d'une agranulocytose induite par le métamizole est plus faible (0,1/million de jours d'utilisation) que le risque de décéder d'une hémorragie gastro-intestinale (1–10/million de jours d'utilisation) [3, 51, 79] ou d'une complication cardiovasculaire (1–10/million de jours d'utilisation) [80] suite à la prise d'AINS. En raison du manque de données d'études, on ne sait pas si le métamizole augmente le risque cardiovasculaire.

Compte tenu de la rareté des agranulocytoses, des contrôles de laboratoire réguliers chez les patients asymptomatiques ne sont pas pertinents, ni sur le plan médical, ni sur le plan économique, en particulier en utilisation ambulatoire [10]. Il est cependant essentiel que les patients soient informés de ce danger et reçoivent l'instruction d'arrêter le traitement par métamizole et de consulter un médecin rapidement en cas de maux de gorge ou d'ulcérations buccales avec ou sans fièvre [9, 10, 71, 81].

#### **Autres effets indésirables**

L'administration parentérale de métamizole peut entraîner des réactions anaphylactoides/hypotoniques sévères [9]. L'administration intraveineuse doit s'effectuer lentement (max. 500 mg par minute) chez le patient en décubitus, puis être suivie d'une surveillance régulière de la pression artérielle. L'utilisation parentérale n'est donc indiquée que lorsqu'une administration orale n'est pas possible. Les réactions cutanées sévères constituent un effet indésirable rare du métamizole [9]. Les troubles aigus de la fonction hépatique sont significativement accrus sous paracétamol et AINS, mais pas sous métamizole [82].

#### **Utilisation chez l'enfant**

Conformément à l'information sur le médicament en vigueur en Suisse, le métamizole peut être utilisé par voie orale chez les enfants et les nourrissons à partir de 3 mois [9] et il est bien toléré [83]. Chez l'enfant, le métamizole est recommandé pour le traitement des douleurs postopératoires [15, 84]. L'effet antipyrétique et la tolérance des administrations orales de métamizole ou d'ibuprofène sont comparables dans cette population [85]. Le risque d'agranulocytose est incertain chez les enfants [15, 84, 86].

#### **Interactions médicamenteuses**

Le métamizole induit les cytochromes (CYP) 2B6 et 3A4 [87]. Il peut accélérer la dégradation du bupropion [9] et



abaisser légèrement le taux de ciclosporine [9, 88]. L'association de métamizole et de méthotrexate devrait être évitée en raison de la toxicité médullaire accrue [6, 9]. Cela vaut également pour d'autres substances présentant une toxicité médullaire. L'efficacité de l'acide acétylsalicylique en tant qu'antiagrégant plaquettaire dans la prophylaxie des infarctus myocardiques et des accidents vasculaires cérébraux est possiblement altérée par la prise concomitante d'AINS [89-92] et de métamizole [9, 93-95]. Bien que cela n'ait pas été démontré de façon prospective et randomisée, il est recommandé de ne pas utiliser les AINS et le métamizole concomitamment à l'acide acétylsalicylique, mais de les prendre au minimum 2 heures plus tard [96] ce qui, dans la pratique, n'est pas réaliste chez de nombreux patients.

### **Bénéfices et risques du paracétamol et des AINS par rapport au métamizole**

#### **Paracétamol**

Le paracétamol est certes bien toléré, mais il est peu efficace [19, 97, 98]. En cas de douleurs légères, le paracétamol est la substance de choix [5, 99-101]. En revanche, en cas d'arthrose [45, 102] ou de maux de dos [103, 104], aucune efficacité cliniquement pertinente n'a été montrée par rapport au placebo. Une augmentation de la dose de paracétamol de 500 mg à 1 g n'apporte qu'un faible bénéfice supplémentaire [19, 97]. Ainsi, en cas de douleurs plus intenses, il est nécessaire de passer à un AINS, un coxib, au métamizole ou à des opioïdes [105, 106]. En cas d'utilisation d'AINS à la dose journalière maximale, l'administration supplémentaire de paracétamol n'apporte aucun bénéfice additionnel [107]. Cela est vraisemblablement aussi valable pour l'association métamizole/paracétamol; des études sur le sujet font toutefois défaut. En cas de surdosage, le paracétamol entraîne une hépatotoxicité [108]. Pour des doses thérapeutiques, les patients à risque d'hépatopathie sont avant tout les alcooliques chroniques avec ou sans cirrhose hépatique [109]. En ce qui concerne les hémorragies gastro-intestinales sous paracétamol, certaines études n'ont trouvé aucune élévation du risque [49, 110-112], alors que dans d'autres, le risque était légèrement accru, mais bien moins que sous AINS [113-115].

#### **AINS et coxibs**

Les AINS ont un effet analgésique et anti-inflammatoire induit par l'inhibition de la COX-2. Les AINS et les coxibs sont des antidouleurs efficaces d'intensité modérée comparables au métamizole. En raison des nombreux effets indésirables, ces médicaments ne devraient toutefois être utilisés qu'à faible dose et sur une courte pé-

riode. Chez les patients atteints de douleurs chroniques à partir de 75 ans, les AINS et les coxibs ne sont généralement pas recommandés [100, 116], raison pour laquelle le métamizole est largement utilisé dans ce contexte [8]. Contrairement au paracétamol et au métamizole, les AINS entraînent souvent des troubles gastro-intestinaux. Environ 30% des patients sous traitement par AINS présentent des troubles dyspeptiques, et 10-20% des ulcérations gastro-intestinales [117]. Des hémorragies ou perforations ulcéreuses surviennent dans env. 1% des utilisations par personne et par an [80]. En outre, au cours des 10 dernières années, les effets indésirables cardiovasculaires en cas de prise d'AINS ont fait l'objet d'études plus précises, et l'utilisation de ces derniers est désormais de plus en plus critiquée. Comme plusieurs grandes méta-analyses d'études contrôlées le montrent, les coxibs et tous les AINS sauf le naproxène sont associés à une fréquence accrue des infarctus myocardiques [80, 118, 119]. Les AINS et les coxibs augmentent la pression artérielle [120, 121]. Le métamizole n'est pas associé à une hausse de la pression artérielle. Chez les patients prédisposés, les AINS et les coxibs détériorent la fonction rénale, principalement via l'inhibition de la COX-2, et augmentent la rétention d'eau et de sel [122-128]. Les AINS et les coxibs sont donc contre-indiqués en cas d'insuffisance rénale, d'insuffisance cardiaque et de cirrhose hépatique [80, 129-131]. D'autres effets indésirables des AINS sont les réactions cutanées, les hépatopathies, la néphrite interstitielle et rarement les dyscrasies sanguines [9].

### **Utilisation pratique du métamizole par rapport au paracétamol et aux AINS**

Tout comme les AINS, le métamizole a un effet analgésique plus puissant que le paracétamol. Dans l'ensemble, le métamizole présente un profil bénéfices-risques comparable et même potentiellement supérieur à celui des AINS [51, 99, 100]. Par rapport aux AINS, il offre des avantages nets chez les patients avec insuffisance rénale ou risque d'hémorragies gastro-intestinales [17, 62, 100]. Dans une analyse publiée en 1998, l'augmentation estimée de la mortalité provoquée par un traitement d'1 semaine avec l'AINS diclofénac était nettement supérieure (592 décès/100 millions d'utilisations) à celle du métamizole (25 décès) ou du paracétamol (20 décès) [3, 51], car les décès dus à des hémorragies sont bien plus fréquents que ceux dus à une agranulocytose [51]. Sur la base de nouvelles données relatives à l'incidence de l'agranulocytose, cette estimation du risque est aujourd'hui largement confirmée, même si de récentes estimations sont légèrement plus élevées [3, 6, 11, 99, 100]. Dans les institutions de soins en Alle-

Correspondance:  
Prof. Dr méd.  
Manuel Haschke  
Klinische Pharmakologie &  
Toxikologie  
Departement Allgemeine  
Innere Medizin  
Inselspital  
Universitätsspital Bern  
manuel.haschke[at]insel.ch  
ou  
Prof. Dr méd.  
Matthias E. Liechti  
Abteilung für Klinische  
Pharmakologie & Toxikologie  
Departement Innere Medizin  
Universitätsspital Basel  
CH-4031 Basel  
matthias.liechti[at]usb.ch

magne, le paracétamol et le métamizole par exemple sont déjà plus fréquemment employés que les AINS en cas d'utilisation prolongée chez les patients âgés [8]. Chez les personnes âgées (risque accru d'hémorragie gastro-intestinale, insuffisance rénale, risque cardiovasculaire croissant), les AINS sont associés à un risque clairement accru d'effets indésirables, en particulier en cas d'administration au long cours (>1–2 semaines) [116]. Le risque d'agranulocytose sous métamizole a en revanche tendance à baisser en cas d'utilisation prolongée (>1–2 mois) [4, 6, 57]. Selon un groupe d'experts allemands, en raison de son meilleur profil de sécurité, le métamizole pourrait être privilégié par rapport aux AINS dans le traitement au long cours des douleurs d'origine cancéreuse [16]; des études comparatives directes font toutefois défaut. En revanche, en cas de douleurs clairement inflammatoires, les AINS doivent être préférés au métamizole en raison de leur effet an-

tiphlogistique supplémentaire, dès lors qu'il n'y a pas de contre-indication pour les AINS. Selon une enquête menée auprès d'anesthésistes, le métamizole par voie intraveineuse constitue l'antalgique non opioïde le plus utilisé pendant et après les opérations [132].

## Conclusion

Outre le paracétamol et les AINS, le métamizole est un antidouleur essentiel, comme en atteste la forte hausse des prescriptions au cours de ces dernières années. Le métamizole est aussi efficace que les AINS. Contrairement aux AINS, il n'altère guère la fonction rénale et n'augmente que peu le risque d'hémorragie gastro-intestinale. Le métamizole est très rarement associé à une agranulocytose (<1/10 000 traitement). Le risque d'agranulocytose mortelle suite à un traitement par métamizole est plus faible que le risque d'hémorragie gastro-intestinale ou de complication cardiovasculaire après la prise d'AINS. En raison de la rareté de l'agranulocytose, des contrôles réguliers et planifiés de l'hémo-gramme ne sont pas judicieux. Les patients doivent toutefois être informés qu'ils doivent arrêter immédiatement la prise du médicament en cas de maux de gorge ou de lésions de la muqueuse buccale avec ou sans fièvre, et consulter un médecin afin de contrôler l'hémo-gramme.

## Remerciements

Les auteurs remercient le Docteur Klaus Bally, du Centre universitaire de médecine de famille de Bâle, ainsi que le Docteur Felix Hammann, de l'hôpital universitaire de Bâle, pour leur revue du manuscrit.

## Disclosure statement

ML déclare un soutien financier de la part des entreprises suivantes sans lien avec cet article: Astra Zeneca, Grünenthal, Lundbeck, Mundipharma, Novartis, Nycomed, Pfizer, Robapharma, Roche, Sandoz, Sanofi Aventis.

MH déclare un soutien financier de la part des entreprises suivantes sans lien avec cet article: 4D Pharma, Amgen, Boehringer Ingelheim, Debiopharm, Grünenthal, Mundipharma, Novartis, Roche, Sanofi Aventis, Tillotts, Wyeth, Zeller

## Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## 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'hémo-gramme.