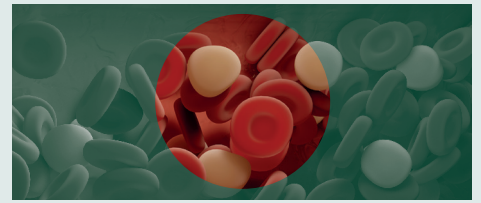


DÉPISTER ET TRAITER L'AGRANULOCYTOSE



Le **métamizole**, dérivé de la pyrazolone aux propriétés antalgique, antipyrétique et spasmolytique, a été mis sur le marché dès 1922^{1,2}.

Dans le cadre d'une méta-analyse, Kötter et al. ont étudié en 2015 la sécurité du métamizole et ont abouti à la conclusion qu'une utilisation à court terme du métamizole était sûre, par rapport à d'autres antalgiques³. Dans de rares cas, le traitement par Novalgine® peut entraîner des modifications de l'héogramme, notamment une agranulocytose².

Définition

Une agranulocytose provoquée par le métamizole est une réaction immunitaire allergique qui dure au moins une semaine.²

On parle d'agranulocytose lorsque le nombre de granulocytes neutrophiles chute au-dessous de 500/μl⁴.

La réduction des granulocytes augmente le risque d'infection, ce qui peut entraîner, dans les pires cas, un sepsis, un choc septique ou une défaillance d'organe⁴. Outre le métamizole, d'autres médicaments provoquent des agranulocytoses, notamment les antiépileptiques (par ex. carbamazépine), les antipsychotiques (par ex. clozapine), les antirhumatismaux (par ex. sulfasalazine) et les thyrostatiques (par ex. carbimazole)^{4,5,6}.

Le traitement concomitant par métamizole et méthotrexate peut augmenter l'hémotoxicité, en particulier chez les personnes âgées. Cette association thérapeutique doit donc être évitée.²

L'administration concomitante de méthotrexate augmente le risque d'issue fatale due à l'agranulocytose.^{4,7}

Symptômes²

Chaque patient doit être informé que la survenue des signes et symptômes suivants, qui sont liés à une neutropénie, nécessitent l'arrêt immédiat du médicament et la consultation sans délai d'un médecin:

- Fièvre, refroidissement, douleurs dans la nuque,
- lésions inflammatoires des muqueuses (par ex. oropharyngées, anorectales, génitales), en particulier abcès de la muqueuse buccale.

Chez les patients sous antibiothérapie, les signes types peuvent également être minimes.

Diagnostic⁸

Contrôle par hémogramme différentiel:

Nombre de granulocytes neutrophiles dans le sang < 1'500/μl: Neutropénie;
Nombre de granulocytes neutrophiles < 500/μl: Agranulocytose

Procédure complémentaire:

- Arrêt de tous les médicaments susceptibles de déclencher des modifications de l'hémogramme.
- Consultation d'un hématologue

Traitement

En cas de neutropénie (<1'500 neutrophiles/mm³), l'hémogramme doit être contrôlé régulièrement, jusqu'à ce que les taux reviennent à la normale.²

Mesures complémentaires⁹

- Prophylaxie des infections par isolement radical et traitement immédiat de toute infection existante.
- Éventuellement, traitement par facteur de stimulation des colonies de granulocytes (G-CSF)

Incidence et durée de latence moyenne

Dans la presse spécialisée, les estimations de l'incidence de l'agranulocytose varient entre 1:1'500 environ et moins d'un cas par million d'utilisations de métamizole⁹.

L'utilisation de mesures différentes de l'incidence complique la comparaison directe⁷.

Une agranulocytose peut survenir à tout moment du traitement⁸. Elle peut également se manifester après l'arrêt du métamizole⁴. Il n'y a pas non plus de lien avec la dose prescrite².

Elle peut en outre survenir lorsque le métamizole a été administré antérieurement à des patients, sans que cela n'occasionne de complications.²

La durée de latence (durée de traitement par métamizole jusqu'à la survenue d'une agranulocytose ou son diagnostic) est également variable. Les valeurs médianes des différentes études se situent entre 2 et 17 jours^{4,5,10,11,12}.



Incidence des agranulocytoses associées au métamizole selon différentes études menées en Europe*

Pays	Type d'étude	Incidence**
IAAAS***13	Cas-témoins, prospective, internationale, dans 8 centres	1,1/million de prescriptions sur une semaine
Allemagne (Berlin) ¹⁴	Cas-témoins, prospective, dans 180 services hospitaliers à Berlin	0,96/million d'habitants et par an
Grèce ¹⁵	Série de cas rétrospective, registre des diagnostics de tous les hôpitaux	1:133'000-466'000 prescriptions
Suède ¹⁶	Série de cas rétrospective (signalements spontanés)	1:1'439 (IC à 95% 850-4'684) prescriptions
Suisse ⁷	Série de cas rétrospective (signalements spontanés)	0,46-1,63/million de personnes en utilisations quotidiennes

* Adapté de Haschke M., Liechti M. E., Metamizol: Nutzen und Risiken im Vergleich zu Paracetamol und NSAR, Swiss Medical Forum 2017, 17:48 (1067 - 1073).

** Incidence des agranulocytoses associées au métamizole: Données par million de personnes et par an OU par million de personnes en utilisations quotidiennes

*** Pays participant à l'étude IAAAS (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study): Israël, Espagne, Allemagne, Italie, Hongrie, Bulgarie et Suède

* Mise sur le marché en Allemagne

- 1 C. Lampl, R. Likar, Metamizol: Wirkmechanismen, Interaktionen und Agranulocytoserisiko, Schmerz 2014 • 28:584-590.
- 2 Information professionnelle Novalgine® Suisse, www.swissmedicinfo.ch
- 3 Th. Kötter, Metamizole-Associated Adverse Events: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2015, PLoS ONE 10(4): e0122918.
- 4 U. M. Stamer, U. Gundert-Remy, T. Stammschulte, Metamizol. Überlegungen zum Monitoring zur frühzeitigen Diagnose einer Agranulocytose, Schmerz 2017, 31:5-13.
- 5 Frank Andersohn, Edeltraut Garbe, Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs, Ann Intern Med. 2007;146:657-665.
- 6 Matthias Huber, Frank Andersohn, Edeltraut Garbe, Drug-Induced agranulocytosis in the Berlin case-control surveillance study, Eur J Clin Pharmacol (2014) 70:339-345.

- 7 Blaser LS, Tramonti A, Egger P, Haschke M, Krähenbühl S, Ratz Bravo EA. Hematological safety of metamizole: retrospective analysis of WHO and Swiss spontaneous safety reports. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(2):209-17.
- 8 U. M. Stamer, T. Stammschulte, Empfehlungen zur perioperativen Anwendung von Metamizol, Chirurg 2019 • 90:652-659.
- 9 M. Haschke, M. Liechti, Metamizol: Nutzen und Risiken im Vergleich zu Paracetamol und NSAR, SCHWEIZERISCHES MEDIZIN-FORUM 2017; 17(48):1067-1073.
- 10 Falk Hoffmann, Carsten Bantel, Agranulocytosis attributed to metamizole: An analysis of spontaneous reports in EudraVigilance 1985D20, Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2020; 126:116-125.
- 11 Deborah Rudina, Julia Spöndlin, Manuel Haschke, Metamizole-associated neutropenia: Comparison of patients with neutropenia and metamizole-

- 12 Lea S Blaser, Hala Hassna, Stephan Krähenbühl, Leucopenia associated with metamizole: a case-control study, Swiss Med Wkly. 2017;147: w14438.
- 13 IAAAS. Risks of agranulocytosis and aplastic anemia. A first report of their relation to drug use with special reference to analgesics. The International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study. JAMA. 1986;256(13):1749-57.
- 14 Huber M, Andersohn F, Sarganas G, Bronder E, Klimpel A, Thomae M, et al. Metamizole-induced agranulocytosis revisited: results from the prospective Berlin Case-Control Surveillance Study. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(2):219-27.
- 15 Varonos DD, Santamouris S, Karambelli S. The incidence of dipyrone-induced agranulocytosis in Greece during 1975. J Int Med Res. 1979;7(6):564-8.
- 16 Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyrone (metamizole). Eur J Clin Pharmacol. 2002; 58(4):265-74.

Novalgine® comprimés oblongs (500 mg), gouttes (500 mg/ml: 1 ml = 20 gouttes), suppositoires (1'000 mg), solution injectable (500 mg/ml). **PA** : métamizole de sodium. **I** : fortes douleurs et forte fièvre ne répondant pas aux autres mesures. **P** : Oral: adulte dose unitaire 500 - 1'000 mg dose unitaire, max. 4'000 mg/24h fractionnée en 3-4 fois/24h. Enfant: oral: gouttes. Chez les nourrissons et les enfants en bas âge, seulement après évaluation critique du bénéfice attendu. Pour 5 à 53 kg de poids corporel, 2 à 35 gouttes en une dose unique. Rectal: adulte : dose unitaire 1'000 mg, max. 4'000 mg/24h fractionnée en 3-4 fois/24h. Parentéral : pour les douleurs aiguës graves, lorsque l'administration entérale n'est pas indiquée. Injection intraveineuse lente (max. 1 ml/min). Adulte : dose unitaire 0,5 - 1 g - 1 - 2 ml i.m. ou i.v. lente (max. 500 mg/ml). La dose peut être renouvelée après 6 - 8 heures ; max. 5 g soit 10 ml/24 h. Enfant : jusqu'à 1 an, seulement voie i.m., dose unitaire 0,1 - 1,8 ml de 5 à 53 kg de poids corporel. La dose peut être renouvelée après 6 - 8 heures. **CI** : hypersensibilité à l'un des composants ; allergie aux autres pyrazolones/pyrazolidines et si agranulocytose connue après prise de ces substances ; bronchospasme ou autres réactions anaphylactiques après avoir pris un analgésique ; fonction médullaire réduite ou troubles hématopoïétiques ; porphyrie hépatique ; carence en glucose-6-phosphate-déhydrogénase ; nourrissons < 3 mois ou < 5 kg ; pas d'i.v. entre 3 et 11 mois. Pas d'i.v./i.m. chez patients hypotoniques ou hémodynamiquement instables. Ne pas utiliser lors de la grossesse et l'allaitement. **MP** : déconseillé en cas d'insuffisance hépatique ou rénale grave. Les principaux effets indésirables découlent de réactions d'hypersensibilité. Réactions rares d'agranulocytose, pouvant être sévères et extrêmement graves, parfois mortelles. Les patients doivent être informés qu'une surveillance médicale doit être instaurée immédiatement dès l'apparition de signes ou de symptômes évoquant l'apparition d'une dyscrasie sanguine tels que malaise général, signes d'infection, fièvre persistante, hématomes, saignements, pâleur. Arrêt immédiat du traitement si apparition des symptômes liés à une neutropénie ou une pancytopenie. Choc anaphylactique : suspendre traitement si apparition, prudence chez asthmatiques. Réactions anaphylactiques/anaphylactoides : risque plus élevé si administration parentérale, si asthme bronchique, urticaire chronique, intolérance à alcool/colorants/conservateurs. Réactions cutanées sévères très rarement observées pouvant mettre en jeu le pronostic vital (SJS, TEN) apparaissent alors l'arrêt immédiat et définitif du traitement. Réactions hypotensives isolées. Si insuffisance rénale ou hépatique, éviter doses élevées. **IA** : abaissement possible du taux plasmatique de cyclosporine. Augmentation de l'hémotoxicité avec le méthotrexate. Éviter une utilisation simultanée. Faire particulièrement attention avec l'acide acétylsalicylique et le bupropion. Une interférence avec les analyses biologiques a été rapportée, évoquant des réactions de Trinder ou de type Trinder. **EI** : occasionnellement, réactions hypotensives transitoires et isolées, exanthème médicamenteux fixe. **Pr** : comprimés oblongs à 0,5 g : boîtes de 10 et 50 comprimés ; gouttes (500 mg/ml) : 10 ml, 20 ml et 100 ml ; suppositoires à 1 g : 5 supp. ; ampoules 2 ml or 5 ml, Solution pour injection i.m./i.v. (500 mg/ml) : 10 fioles/5 fioles. **Cat.rem** : B*. **Tit.AMM** : sanofi-aventis (suisse) sa, 1214 Vernier/GE. **MâJ** : novembre 2017 (SACH.MEM.18.01.005311). Pour de plus amples informations, n'hésitez pas à consulter les informations destinées aux professionnels sur www.swissmedicinfo.ch.

sanofi-aventis (suisse) sa, 3, route de Montfleury, 1214 Vernier/GE, Suisse