

# Novalgine (métamizole) quels bénéfices et quels risques

## Mode d'action et propriétés

Bien que bientôt centenaire, le mécanisme d'action de la Novalgine® reste partiellement élucidé. C'est un pro-médicament qui doit être transformé pour produire deux métabolites actifs donc l'action est périphérique et centrale (1). Cette transformation est indépendante des cytochromes hépatiques (CYP) ou de la pgP. L'action périphérique découle d'un effet **inhibiteur des cyclooxygénases (COX1, COX2)** (2-6). Ce **mode d'action similaire aux AINS non sélectifs** explique ses propriétés antipyrétiques, analgésiques, anti inflammatoire et tous les questionnements quant à ses effets indésirables notamment gastriques et rénaux. **La Novalgine® se distingue des AINS par une action spasmodique** (par réduction de l'excitabilité de la musculature lisse périphérique) dépourvue de composante anticholinergique.

## Effets indésirables :

La Novalgine® expose aux **mêmes effets indésirables gastriques qu'un AINS** (métamizole RR=1.52 ; CI 1.09-2.13 / AINS RR=1.72 ; CI 1.41-2.09) (3,4,4,7-15). L'usage d'un protecteur gastrique est à envisager selon les mêmes critères que pour les AINS (antécédents d'ulcère, >65 ans, doses élevées, traitements à risques combinés, status H. pylori positif).

La Novalgine® expose à un **risque d'agranulocytose**. La littérature de qualité très variable ne permet pas de déterminer précisément l'incidence de cet effet secondaire OR = 1.5 (CI 0.8-2.7) à OR 230.9 (CI 120.4-453.5) (16). L'incidence la plus communément retenue s'établit en Europe à **1 :20'000** (17). Ces incidences très variables d'un pays à l'autre évoquent le concours possible de facteurs génétiques et/ou environnementaux. La Novalgine® expose à un **risque accru d'agranulocytose en comparaison de ses alternatives** (risque d'agranulocytose pour métamizole OR= 25.8 (CI 8.4-79.1) ; pour paracétamol OR= 1.54 (CI 0.7-3.5) ; pour diclofenac OR= 3.86 (CI 1-15). Il n'est pas clairement établi quel est le lien entre la durée de traitement et le risque de survenue de l'agranulocytose. **Le risque d'agranulocytose intervient précocement (dans les 2 jours) croît pendant au moins 1 à 2 mois.** L'agranulocytose sur métamizole est **rarement observée mais associée à un risque élevé** (mortalité 5-7%). Sept cas mortels ont été recensés dans les registres suisses entre 1991 et 2012. Swissmedic indique en juin 2018 avoir observé une augmentation des cas d'agranulocytose sous métamizole (17). Le mécanisme qui pourrait être lié à la formation d'anticorps anti-neutrophiles expliquerait pourquoi il est difficile de lier ce risque à la dose utilisée (réaction de sensibilisation = indépendant de la dose). Une fois le traitement par métamizole arrêté, le compte des neutrophiles revient à la normale en 10 jours env. (10,18-23). **Les premiers signes d'une agranulocytose sont fréquemment ceux de lésions buccales et une symptomatologie d'angine.**

La Novalgine® fait également courir un **risque de choc anaphylactique, d'hypotension** (particulièrement lorsqu'elle est injectée ou injectée rapidement ou à hautes doses RR= 3.48 ; CI 1.07-11.27 en comparaison du paracétamol qui est pourtant réputé provoquer des hypotensions lorsqu'il est administré en IV)

La Novalgine® peut provoquer des **réactions cutanées sévères** (Lyell, Stevens-Johnson) sans que nous disposions d'informations comparatives avec les AINS qui peuvent aussi y conduire.

En tant qu'inhibiteur des COX (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices), la Novalgine® peut être associée à une **ischémie rénale**. Par des réactions immunoallergiques, elle peut aussi provoquer des **néphrites interstitielles aiguës**. Dans la littérature **où les patients avec fonction rénale altérée sont systématiquement exclus, les effets indésirables rénaux sont rares, dépendant de l'état de la fonction rénale et des doses utilisées** (métamizole RR= 1.2 ; CI 1.0-1.3 / ibuprofène RR= 2.4 ; CI 2.3-2.5) (14,15,24,25). Ces « différences » provenant d'études distinctes doivent être relativisées puisque les doses utilisées n'y sont pas indiquées et que celles d'ibuprofène sont aux USA communément plus élevées que dans notre environnement.

Enfin la Novalgine® peut provoquer des **lésions hépatiques aiguës sévères**. Le risque hépatique existe également avec les AINS. Il a fait l'objet pour la Novalgine® d'une communication de swissmedic en février 2021, recommandant de surveiller les signes d'apparition des premiers symptômes indiquant une lésion hépatique (ictère, troubles épigastriques, nausées, vomissements, fatigue) et de ne pas administrer la Novalgine® aux patients ayant présenté des lésions hépatiques pour laquelle aucune autre cause n'a pu être déterminée.

La Novalgine® entre en **interaction avec l'aspirine low dose** au même titre que tout AINS non sélectif. Son usage réduit donc l'effet antiagrégant de l'Aspirine® quelle que soit le moment de prise dans la journée. Les mêmes précautions doivent donc être engagées (présentation non gastro-résistante d'aspirine et délai de 30 minutes min. avant administration la première dose de métamizole). Le métamizole est également **un inducteur des cytochromes P450 2B6 et 3A4, ce qui expose à un grand nombre d'interactions médicamenteuses. Plusieurs outils d'analyse d'interactions, bien qu'ils incluent ce principe actif, présentent des interactions incomplètes.**

#### **Facteurs de risques et contre-indications :**

**Les femmes sont plus exposées** aux risques. **L'âge, l'insuffisance hépatique, les affections rénales, la déshydratation et toute manifestation allergique** (liée à un médicament ou non ex : atopie) constituent des facteurs de risques.

L'utilisation de Novalgine® est **contre-indiquée en co-médication avec le méthotrexate ou tout autre cytostatique, lors de troubles de l'hématopoïèse ou d'une fonction médullaire diminuée.** Des **antécédents d'asthme** constituent une contre-indication (l'inhibition des COX promeut la voie de formation des leukotriènes). La Novalgine® est aussi contre-indiquée en cas de **carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou de porphyrie hépatique** (15,18,23,25)

#### **Synthèse**

La Novalgine® devrait être réservée **lorsque son action spasmolytique est nécessaire** et que les **alternatives AINS, opioïdes, butylscopolamine (Buscopan®) sont inefficaces ou contre-indiquées.** Elle peut aussi être utile lorsqu'une **administration IV doit être poursuivie au-delà de 48h** (*le Tora-Dol® étant limité à 48h en intraveineux*)

Il est difficile d'imaginer qu'elle apporte quelque chose en chirurgie digestive (*où l'on souhaite une reprise du transit qui serait entravée par l'action spasmolytique*) et en chirurgie orthopédique (*en l'absence de composante spastique*). Elle est contre-indiquée en oncologie. Elle est parfois utilisée dans les cholécystites où son action spasmolytique permettra une réduction des douleurs, mais entravera aussi la migration du calcul.

Les contre-indications à l'usage de Novalgine® doivent rester à l'esprit (troubles hématopoïétiques, cytotoxiques hématologiques, terrains allergiques). La Novalgine® devrait être **évitée lors d'une affection rénale préexistante.** Un traitement par Novalgine® devrait être administré à **dose minimale efficace (de préférence 500mg/dose et max. 3g/j) et sur une courte durée** (quelques jours) et jamais à domicile. Dans tous les cas un **suivi hématologique (formule sanguine complète i.e. incl. neutrophiles) et rénal, une protection gastrique (selon les critères de justification)** doivent ou peuvent y être associés.

#### **Références**

1. Testa B. Journal GSASA 2009.
2. Campos C, de Gregorio R, García-Nieto R, Gago F, Ortiz P, Alemany S. Regulation of cyclooxygenase activity by metamizol. Eur J Pharmacol. 1999 Aug 13;378(3):339-47.
3. Pierre SC, Schmidt R, Brenneis C, Michaelis M, Geisslinger G, Scholich K. Inhibition of cyclooxygenases by dipyron. Br J Pharmacol. 2007 Jun;151(4):494-503.
4. Hinz B, Cheremina O, Bachmakov J, Renner B, Zolk O, Fromm MF, et al. Dipyron elicits substantial inhibition of peripheral cyclooxygenases in humans: new insights into the pharmacology of an old analgesic. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2007 Aug;21(10):2343-51.
5. Rockemann MG, Seeling W, Bischof C, Börstinghaus D, Steffen P, Georgieff M. Prophylactic use of epidural mepivacaine/morphine, systemic diclofenac, and metamizole reduces postoperative morphine consumption after major abdominal surgery. Anesthesiology. 1996 May;84(5):1027-34.
6. Ergün H, Frattarelli DAC, Aranda JV. Characterization of the role of physicochemical factors on the hydrolysis of dipyron. J Pharm Biomed Anal. 2004 May 28;35(3):479-87.
7. Derry S, Faura C, Edwards J, McQuay HJ, Moore RA. WITHDRAWN: Single dose dipyron for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Nov 25;(11):CD003227.
8. Edwards J, Meseguer F, Faura C, Moore RA, McQuay HJ, Derry S. Single dose dipyron for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Sep 8;(9):CD003227.
9. Moore RA, Derry S, McQuay HJ, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2011 Sep 7;(9):CD008659.
10. Andrade S, Bartels DB, Lange R, Sandford L, Gurwitz J. Safety of metamizole: a systematic review of the literature. J Clin Pharm Ther. 2016 Oct;41(5):459-77.
11. de Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, Timoner J, Oliva B, García-Rodríguez LA. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. Eur J Clin Pharmacol. 2013 Mar;69(3):691-701.
12. de Abajo FJ, García-Rodríguez LA. Risk of upper gastrointestinal tract bleeding associated with selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine therapy: interaction with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and effect of acid-suppressing agents. Arch Gen Psychiatry. 2008 Jul;65(7):795-803.

13. Malvar D do C, Aguiar FA, Vaz A de LL, Assis DCR, de Melo MCC, Jabor VAP, et al. Dipyronne metabolite 4-MAA induces hypothermia and inhibits PGE2 -dependent and -independent fever while 4-AA only blocks PGE2 -dependent fever. *Br J Pharmacol.* 2014 Aug;171(15):3666–79.
14. Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyronne) as an Alternative Agent in Postoperative Analgesia in Patients with Contraindications for Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* 2017 Mar;17(3):402–8.
15. Information officielle sur les médicaments suisses. [swissmedicinfo.ch](http://swissmedicinfo.ch);
16. 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 Oct 3;256(13):1749–57.
17. Swissmedic. Swissmedic Vigilance-News. Ed 20. 2018 Jun;
18. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyronne (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol.* 2002 Jul;58(4):265–74.
19. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007 May 1;146(9):657–65.
20. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte J-R. Population-based drug-induced agranulocytosis. *Arch Intern Med.* 2005 Apr 25;165(8):869–74.
21. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte J-R. Agranulocytosis associated with dipyronne (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol.* 2005 Jan;60(11):821–9.
22. Liechti. *Forum Med Suisse* 2014.
23. Blaser. Clinical safety of metamizole. UNI Basel; 2016.
24. Kötter T, da Costa BR, Fässler M, Blozik E, Linde K, Jüni P, et al. Metamizole-associated adverse events: a systematic review and meta-analysis. *PloS One.* 2015;10(4):e0122918.
25. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. *Ren Fail.* 2011;33(5):544–7.