

Master en Pharmacie

Travail Personnel de Recherche

Métamizole et analgésie postopératoire :
les recommandations d'utilisation sont-elles respectées ?

présenté à la

Faculté des sciences de
L'Université de Genève

par

Alma Feka

Unité de recherche

Pharmacie centrale du CHUV

Directeur de l'unité

Prof. André Pannatier

Autres responsables

**PD Dr. Pierre Voirol
Dr. Nancy Perrottet
Mme Anne Henry**

Genève
2013

Remerciements

Ce travail personnel de recherche n'aurait pas été réalisable sans l'aide et la précieuse collaboration de plusieurs personnes.

Tout d'abord, je tiens à remercier mes superviseurs, sans lesquels ce travail n'aurait pas été aussi enrichissant. Je remercie le PD Dr. Pierre Voirol, Pharmacien responsable de l'Unité d'Assistance Pharmaceutique, pour la confiance, le soutien, les conseils et la disponibilité qu'il m'a montré tout au long de la réalisation de ce travail. Je remercie également la Dr. Nancy Perrottet, Pharmacienne clinicienne du CHUV répondante des Départements de Chirurgie et d'Anesthésiologie, pour son énorme disponibilité et pour m'avoir orientée et conseillée au début de ce parcours. Enfin je remercie Mme. Anne Henry, Pharmacienne clinicienne du CHUV répondante du Département de l'Appareil Locomoteur, pour l'aide, les conseils et pour m'avoir encouragée avec le sourire jusqu'au bout de ce travail.

Merci à tous les trois pour la gentillesse, le temps investi et les remarques qui ont fait en sorte que mon travail se soit aussi bien déroulé.

Je remercie aussi le Prof. André Pannatier, ancien Pharmacien Chef du Service de Pharmacie du CHUV, pour m'avoir permis de réaliser ce travail et pour m'avoir donné la possibilité de découvrir le milieu hospitalier.

Merci aussi aux Prof. Nicolas Demartines, Médecin-chef du Service de Chirurgie Viscérale, et Prof. Alain Farron, Médecin-chef du Service d'Orthopédie et de Traumatologie, de m'avoir permis de découvrir de près la réalité de ces deux services du CHUV. Je remercie également les infirmiers qui ont collaboré en répondant à mes questions.

J'adresse aussi de chaleureux remerciements aux secrétaires de ces deux services, qui m'ont accueillie dans leur bureau, en étant toujours très disponibles, gentilles et souriantes.

J'offre également mes remerciements aux membres de la Pharmacie du CHUV qui m'ont permis de travailler dans un environnement agréable.

Enfin, je tiens à remercier ma famille et mes amis proches qui m'ont soutenue et encouragée pendant la durée de mes études.

Résumé

Le métamizole est un anti-inflammatoire non stéroïdien ayant des propriétés analgésiques, antipyrétiques et spasmolytiques. Même si son mécanisme d'action n'a pas été encore entièrement élucidé, il est cependant d'une grande efficacité, surtout dans les cas où les autres AINS ont échoué. Par contre, les effets indésirables rares mais graves comme une agranulocytose, un choc anaphylactique et une insuffisance rénale rendent l'utilisation de cette molécule dangereuse. Son utilisation fréquente en milieu hospitalier a imposé l'émission de recommandations par la Commission Permanente des Médicaments (CPM), en limitant la prescription à des cas extrêmes et pour des courtes durées (maximum 3 jours).

Afin d'analyser la prescription de ce principe actif au CHUV, les dossiers des patients sortant des services qui consomment le plus de métamizole (à savoir le service de chirurgie viscérale (CHV), d'orthopédie (OTP) et de traumatologie (TRA)) ont été analysés. Trois semaines dans chaque service ont permis de recueillir les données relatives à la prescription et à l'administration de ce principe actif (durée, dose, fréquence et voie d'administration). Les informations concernant les prescriptions à la sortie ont été également notées.

De plus, afin de comparer la situation du CHUV avec celle des autres hôpitaux suisses, un questionnaire a été réalisé et envoyés à une quarantaine d'hôpitaux.

Au total, 303 dossiers de patients ont été consultés, repartis d'une façon homogène entre les trois services analysés. Les résultats obtenus ont montré que la durée d'administration est supérieure à celle recommandé par la CPM pour 33% des patients qui ont reçu du métamizole en postopératoire. De plus, 95% des patients qui se sont vu prescrire du métamizole ont eu une prescription de cet antalgique comme premier choix. Une minorité (12%) s'est aussi vu prescrire en concomitance un autre AINS. Les durées et les doses de prescription et d'administration de cet antalgique semblent être influencées par la présence de caremaps (service CHV) ou prescriptions préformatées (service OTP). Enfin, un tiers des patients ayant eu une prescription de métamizole dans le service, s'est vu prescrire du métamizole aussi à la sortie.

Quant aux résultats du questionnaire pour les hôpitaux Suisse, presque 90% utilisent la le métamizole d'une façon fréquente à très fréquente. Des recommandations limitant l'administration de ce médicament sont présentes dans 43% des hôpitaux. Le même pourcentage présente cette spécialité dans des « Caremaps » ou des prescriptions préformatées qui en détermine l'utilisation possible.

Cette étude a permis de montrer qu'au CHUV, comme dans plusieurs hôpitaux suisse, le métamizole est prescrit comme antalgique de premier choix. L'instauration de recommandations d'utilisation de cette molécule ne semble pas en limiter la consommation, qui, depuis les dix dernières années, a augmenté de huit fois au niveau national. De ce fait, la CPM a mis à jour ces recommandations, en interdisant sa prescription et en suggérant une substitution avec des AINS d'efficacité comparable. Ces directives devraient être diffusées le plus tôt possible et en attendant, une prise de conscience majeure des médecins ainsi qu'une éducation des médecins assistants juniors concernant le potentiel danger de métamizole pourraient être bénéfiques.

Liste des abréviations

AA : Amino-Antipyrine

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMO : Ablation de Matériel d'Ostéosynthèse

APP : Appendicectomie laparoscopique

CCK : Cholécystectomie laparoscopique

CER : Commission cantonal d'Ethique de la Recherche

CHUV : Centre Hospitalier Universitaire Vaudois

CHV : Chirurgie Viscérale

COX : Cyclooxygénase

CPM : Commission Permanente des Médicaments

CRF : Case Report Form (cahier observationnel)

EIM : Effets Indésirables des Médicaments

GSASA : Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux

HUG : Hôpital Universitaire Genevois

IRA : Insuffisance Rénale Aiguë

OTP : Orthopédie

MAA : Méthylamino-Antipyrine

PTG : Prothèse Totale du Genou

PTH : Prothèse Totale de la Hanche

PG : Prostaglandines

RCUH : Recto-Colite Ulcéro-Hémorragique

SNC : Système Nerveux Central

TRA : Traumatologie

Table des matières

| | |
|---|----|
| 1. Introduction | 6 |
| 2. Généralités..... | 7 |
| 2.1. Prise en charge de la douleur | 7 |
| 2.2. Efficacité du métamizole | 7 |
| 2.3. Mécanisme d'action | 8 |
| 2.4. Agranulocytose | 10 |
| 2.5. Choc anaphylactique et insuffisance rénale | 10 |
| 2.6. Métamizole : rappel historique | 12 |
| 2.7. But de l'étude | 12 |
| 3. Méthodologie | 13 |
| 3.1. Conditions et population de l'étude | 13 |
| 3.1.1. Récolte des données | 13 |
| 3.1.2. Facteurs de risques | 13 |
| 3.1.3. Entrée et séjour à l'hôpital | 14 |
| 3.1.4. Sortie de l'hôpital | 15 |
| 3.2. Questionnaire pour les hôpitaux suisses | 15 |
| 4. Résultats | 16 |
| 4.1. Situation au CHUV | 16 |
| 4.1.1. Population de l'étude..... | 16 |
| 4.1.2. Patients ayant reçu du métamizole | 17 |
| 4.1.2.1 Patients opérés | 19 |
| 4.1.2.2 Patients non opérés | 23 |
| 4.1.2.3 Patients avec une prescription à la sortie | 23 |
| 4.1.3. Patients n'ayant pas reçu du métamizole durant leur hospitalisation..... | 24 |
| 4.2. Situation en Suisse | 24 |
| 5. Discussion | 27 |
| 5.1. Recommandations de la CPM..... | 27 |
| 5.1.1. L'approche en CHV | 28 |
| 5.1.2. L'approche en TRA et OTP | 28 |
| 5.2. Prescriptions de métamizole pendant l'hospitalisation | 29 |
| 5.2.1. Types de prescriptions..... | 29 |

| | |
|---|----|
| 5.2.2. Pertinence des prescriptions | 30 |
| 5.3. Prescription de métamizole à la sortie | 31 |
| 5.4. Limitations de l'étude | 32 |
| 5.5. Situation suisse..... | 33 |
| 6. Conclusions et perspectives | 35 |
| 7. Bibliographie..... | 36 |
| 8. Annexes..... | 36 |

1. Introduction

La gestion de la douleur postopératoire est primordiale pour assurer une bonne convalescence aux patients hospitalisés. Ainsi, non seulement cet aspect contribue à diminuer la durée du séjour hospitalier en allégeant l'inconfort des patients et les coûts des soins médicaux [1-3], mais il permet aussi d'éviter l'apparition de complications liées à la douleur, comme une éventuelle douleur chronique[4]. En effet, le cerveau devient plus sensible à la douleur après une opération [5], ce qui rend le choix du meilleur traitement analgésique impératif pour revenir à la normalité.

Le métamizole, un anti-inflammatoire non stéroïdien avec des propriétés antipyrétiques, spasmolytiques et antalgiques [1], est souvent impliqué dans le traitement de la douleur aiguë à l'hôpital, surtout d'origine chirurgicale ou liée aux coliques biliaires ou néphrétiques [6]. En effet, il présente une efficacité là où les autres AINS ont échoué et une toxicité gastro-intestinale mineure [7], deux aspects qui lui confèrent un énorme avantage par rapport aux autres AINS dits « classiques ».

Son mécanisme d'action n'a pas encore été entièrement élucidé mais plusieurs études lui associent un effet central et périphérique [7-9].

En ce qui concerne ses effets indésirables, ils sont rares mais pouvant être graves. Pour les principaux, citons : l'agranulocytose, le choc anaphylactique et l'insuffisance rénale aiguë transitoire. Cette dernière peut se révéler dangereuse en cas d'insuffisance rénale préexistante.

L'effet secondaire qui préoccupe le plus les soignants est l'agranulocytose, qui se manifeste progressivement et qui est mortelle dans 5 à 10% des cas [10, 11]. L'incidence de ces agranulocytose a été le sujet de nombreuses études, et sa valeur est définie sur un intervalle allant de 1 cas sur un million à 1 cas sur 3000 patients, selon les études et les populations prises en considération [12]. En effet, des études épidémiologiques ont aussi été effectuées à cause des controverses rencontrées sur cette incidence.

Plusieurs pays dans le monde ont retiré du marché les médicaments contenant ce principe actif, tandis que d'autres en autorisent la vente libre ainsi qu'une utilisation en première ligne.

En Suisse, les médicaments qui contiennent cette substance active (Novalgin® et Minalgin®) sont disponibles uniquement sur prescription médicale depuis 1991 [13]. À cause de ses effets secondaires, des recommandations de la part de la Commission Permanente des Médicaments ont été émises au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV) (voir annexe 1). Le but de ces recommandations est de limiter son utilisation aux cas où les autres alternatives n'auraient pas été efficaces ou contre-indiquées et cela pour une durée ne dépassant pas trois jours.

2. Généralités

2.1. Prise en charge de la douleur

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini **trois paliers** de prise en charge de la douleur aiguë dont l'intensité augmente avec le numéro du palier. Cette approche permet une standardisation du traitement de la douleur. En effet, la prescription d'antalgique devrait commencer avec le premier palier qui regroupe les principes actifs faisant partie du groupe des « non-opioïdes », comme par exemple les AINS et le paracétamol. Leur combinaison permet d'ailleurs de mieux maîtriser la douleur du patient et de diminuer les doses des AINS et par conséquent leurs effets secondaires [5].

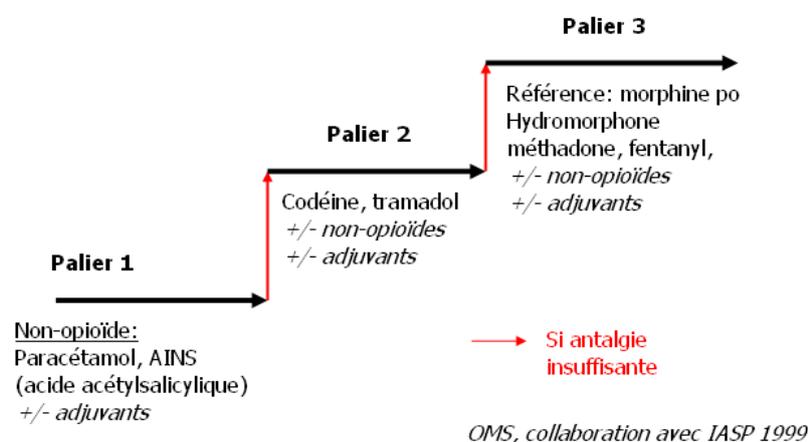


Figure 1 : les paliers de la douleur de l'OMS [14].

Dans un deuxième temps, quand le palier 1 se révèle inefficace, l'ajout d'une molécule du deuxième palier (« opioïdes faibles ») est justifié. Le but serait d'introduire des opioïdes seulement quand les traitements du palier 1 ne sont plus suffisants.

La Figure 1 n'illustre pas de palier 4, c'est-à-dire l'antalgie interventionnelle. Il s'agit de l'antalgie contrôlée par le patient par voie veineuse (PCA : Patient Controlled Analgesia), péridurale (PCEA : Patient Controlled Epidural Analgesia), ou périnerveux (PCNA : Patient Controlled Neurolept Analgesia). La première prévoit surtout l'administration d'opioïdes et les deux dernières permettent l'administration d'anesthésiques locaux en combinaison à des opioïdes [5].

2.2. Efficacité du métamizole

La sélection du bon antalgique ne peut pas être basée seulement sur l'efficacité, car la supériorité d'un médicament par rapport à un autre dépend aussi de plusieurs autres facteurs : type de chirurgie, doses, durée d'administration et effets indésirables engendrés. A titre d'exemple, plusieurs résultats tirés de la littérature peuvent être cités. Après une **chirurgie mammaire** par exemple, le paracétamol diminue fortement le nombre de patients qui ont besoin d'une dose supplémentaire d'opioïdes (« réserve ») en comparaison aux

patients traités par métamizole [15], mais l'effet analgésique du métamizole est supérieur par rapport à celui du paracétamol durant les deux heures qui suivent une **chirurgie du disque lombaire** [9]. De même, après une **septorhinoplastie**, le lornoxicam est plus efficace que le métamizole [1], tandis que l'efficacité intramusculaire des deux principes actifs est comparable s'ils sont administrés après une **septoplastie** [3]. C'est donc le type de chirurgie qui pourrait justifier une utilisation différente du métamizole parmi les services hospitaliers.

Des administrations de courtes durées et un monitoring des paramètres de laboratoire du patient peuvent donc permettre une utilisation sûre et efficace de cette molécule. Sa posologie quotidienne se situe entre 0.5 et 3 grammes, administrés par voie orale, intraveineuse ou rectale [6].

C'est le potentiel danger de ce principe actif qui empêche son utilisation systématique. En effet, le Compendium suisse des médicaments fourni une liste de patients chez lesquels le métamizole ne devrait pas être utilisé, dont en particulier [6] :

- ◆ les patients qui sont connus pour une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition
- ◆ les patients qui sont connus pour des allergies aux pyrazolones (p.ex. phénazone, propylphénazone), à la pyrazolidine (p.ex. phénylbutazone) ainsi que, par exemple, avec une agranulocytose connue après la prise de ces substances
- ◆ les patients qui sont connus pour développer un bronchospasme ou d'autres réactions anaphylactoïdes (p.ex. urticaire, rhinite, angio-oedème) après la prise d'analgésiques tels que salicylates, paracétamol, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, naproxène
- ◆ les patients avec une fonction médullaire diminuée ou avec des troubles de l'hématopoïèse
- ◆ les patients avec une porphyrie hépatique
- ◆ les patients avec une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase
- ◆ les patients asthmatiques

De plus, l'utilisation du métamizole est aussi à éviter chez les patients ayant un traitement qui contient des médicaments hématotoxiques (traitement anticancéreux par exemple) ou immunodépresseurs [10]. Au contraire, il représente une bonne alternative pour les patients ayant eu des ulcères ou avec des antécédents de toxicité gastro-intestinale.

2.3.Mécanisme d'action

Le métamizole, aussi connu sous le nom de dipyron ou novaminsulfone, est une **prodrogue** et, de ce fait, ne présente pas d'activité dans un contexte non cellulaire. En effet, le métabolite actif 4-méthylamino-antipyrine (MAA) est formé par une hydrolyse favorisée en milieu acide. Comme montré par la Figure 2, grâce à une déméthylation, le 4-amino-antipyrine est formé et constitue un métabolite moins actif que la molécule mère. La formation d'autres métabolites n'est pas intéressante au niveau pharmacologique, car ces derniers ne présentent pas d'activité [16, 17].

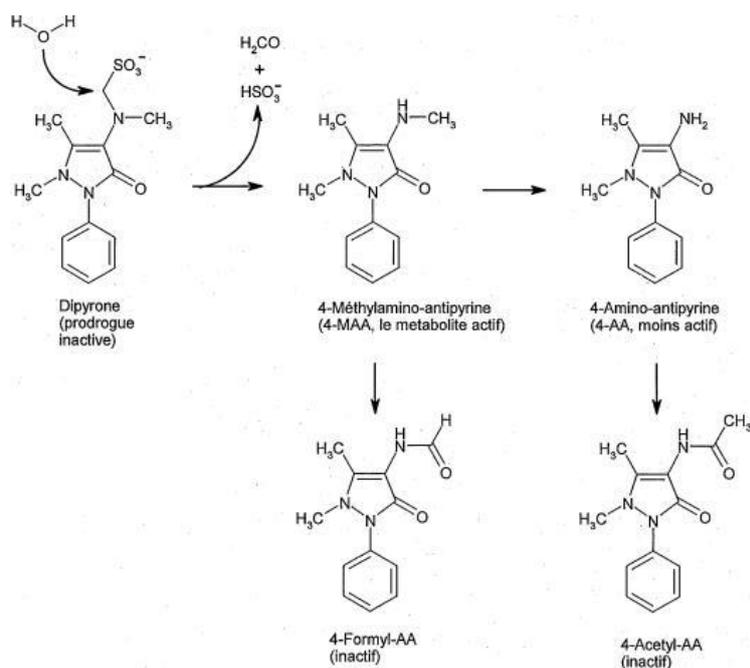


Figure 2 : métabolisation du dipyrone [17].

Pour ce qui est de ses 3 principaux effets : l'effet spasmolytique est dû à une diminution de l'excitabilité de la musculature lisse périphérique [6, 18], alors que les effets antipyrétiques et analgésiques résultent de l'inhibition des cyclooxygénases (COX) au niveau périphérique et central.

Il est connu que les AINS « classiques » bloquent les COX par compétition avec le substrat de ces enzymes, l'acide arachidonique [19, 20]. Deux isoformes existent, COX₁ et COX₂, qui catalysent la même réaction. Les COX₁ sont des enzymes constitutives, c'est à dire actives en permanence, exprimées dans la plupart des tissus. Elles participent à la régulation de plusieurs mécanismes physiologiques comme la protection de la muqueuse gastrique, la régulation de la perfusion rénale et l'agrégation plaquettaire [21]. En revanche, les COX₂ sont induites dans les processus inflammatoires : elles sensibilisent les nocicepteurs, induisent la fièvre, dilatent les vaisseaux et augmentent leur perméabilité [22]. L'inhibition de ces deux isoformes, présentes dans les tissus périphériques et dans le système nerveux central, permet une diminution de la production de PGE₂ (prostaglandines E₂), un important médiateur de l'inflammation, de la douleur et de la fièvre [23, 24].

Pour ce qui est du métamizole, il semble agir quelque peu différemment, même si son mécanisme d'action exact **n'a pas encore été élucidé**. Une hypothèse, démontrée in vitro seulement, est que les métabolites actifs de cette molécule inhibent l'activité des enzymes à travers la séquestration des radicaux nécessaires à l'initiation du cycle catalytique des COX, un mécanisme qui s'avère être fer-dépendant. Une autre hypothèse serait que l'inhibition soit issue de la réduction de leur état oxydatif, ce qui empêcherait alors l'aboutissement du cycle catalytique.

Non seulement ce médicament pourrait agir à travers un mécanisme différent des AINS classiques, mais aussi provoquer une redirection de la synthèse des prostaglandines plutôt qu'une inhibition complète. Toujours in vitro, il a été montré que la synthèse de PGE₂ est

compromise en faveur de la synthèse d'autres prostaglandines [16]. Cet aspect, associé à une sélectivité pour les COX₂ (prouvé uniquement in vitro [16, 25]), pourrait expliquer la faible présence d'effets toxiques au niveau gastro-intestinal du métamizole par rapport aux AINS classiques [7, 26, 27]. Cette hypothèse doit, toutefois, encore être prouvée in vivo.

2.4. Agranulocytose

L'agranulocytose est caractérisée par une diminution des neutrophiles périphériques, c'est-à-dire des globules blancs faisant partie du système immunitaire de l'homme. Cet état est diagnostiqué quand les neutrophiles totaux sont inférieurs à 0.5×10^9 cellules par litre de sang [28], à la différence d'une neutropénie qui est définie par une valeur inférieure à 1×10^9 cellules par litre de sang [10].

L'**incidence** d'une agranulocytose suite à la prise de métamizole est à la base d'un débat qui dure depuis une vingtaine d'années. L'éventail de résultats obtenus pendant ces années pourrait être dû aux différences d'administration (doses, fréquences, durée des traitements et co-médication) rencontrées dans les pays investigués, ainsi qu'à des facteurs environnementaux (par exemple : aspects génétiques) [10, 26, 29, 30].

Ce phénomène est principalement dû à une réponse immunitaire idiosyncrasique : chez certains patients, des anticorps anti-neutrophiles ont été détectés. En effet Ibanez et coll.[26] soutiennent que l'agranulocytose induite par le métamizole est issue d'une réaction d'hypersensibilité à la molécule. Lors du premier contact, le patient est sensibilisé à cette molécule et l'agranulocytose peut se manifester dès le deuxième contact. Une fois le patient sensibilisé, il ne devrait pas y avoir de lien entre la sévérité de la réaction et la dose administrée. De même, cet effet secondaire pourrait se présenter à n'importe quel moment du traitement. Cependant, il est possible qu'une dose élevée ou une exposition plus longue puisse également augmenter le risque d'agranulocytose, ce qui pourrait expliquer les différences d'incidence rencontrées dans plusieurs études effectuées dans différents pays. Le risque semble disparaître 10 jours après la dernière dose de métamizole administrée. Plus rarement, l'agranulocytose est due à une cytotoxicité du médicament administré [11].

Les **manifestations cliniques** les plus fréquentes associées à l'agranulocytose sont la fièvre, une amygdalite, une pharyngite, une stomatite, une pneumonie ou une septicémie [10, 11]. L'arrêt immédiat de la prise du médicament, le traitement antibiotique, ainsi que l'administration de facteurs de croissance hématopoïétiques permettent au patient de surmonter cet état. Les facteurs de croissance sont particulièrement utilisés chez les patients ayant une quantité de neutrophiles inférieure à 0.1×10^9 cellules par litre de sang, du fait que ces valeurs sont associées à un risque majeur de complications mortelles.

2.5. Choc anaphylactique et insuffisance rénale

Le choc anaphylactique (ou réaction anaphylactique) est une réaction systémique immédiate causée par la libération de médiateurs par les mastocytes tissulaires et les granulocytes

basophiles. Les **manifestations cliniques** dépendent du degré de sévérité de la réaction (qui peut être divisée en quatre stades) et peuvent inclure des urticaires, des angioedèmes et des atteintes respiratoires ou cardiovasculaires. Les angioedèmes sont caractérisées par des tuméfactions rapides de la peau et des muqueuses issues d'une réaction allergique. L'atteinte du larynx, aussi appelé œdèmes de Quincke, comporte le risque d'une asphyxie immédiate. Au niveau respiratoire, des bronchospasmes peuvent également survenir, tandis qu'au niveau cardiovasculaire une hypotension, une tachycardie réflexe et un collapsus peuvent compromettre le pronostic vital du patient [31]. Les réactions anaphylactiques liées à un médicament se manifestent généralement dans l'heure qui suit la prise de ce dernier [27].

En ce qui concerne le métamizole, la **voie parentérale** est associée à un plus grand risque de choc anaphylactique. En effet, le Compendium suisse des médicaments précise qu'il doit être introduit très lentement afin d'éviter cet effet secondaire [6]. Cette réaction peut être dose dépendante et causer, en particulier, des réactions hypotensives qui nécessitent l'introduction d'urgence d'un traitement antiallergique (adrénaline sous-cutanée ou intraveineuse, antiasthmatique, corticostéroïdes etc..) [6]. Chez les patients asthmatiques, l'administration de cette molécule est contre-indiquée, car l'action sur les COX présente deux mécanismes d'aggravation de la fonction respiratoire : la réduction de la synthèse de PGEs bronchodilatatrices et la déviation du métabolisme de l'acide arachidonique vers la formation de leucotriènes bronchoconstricteurs à travers la voie de la lipoxygénase [21].

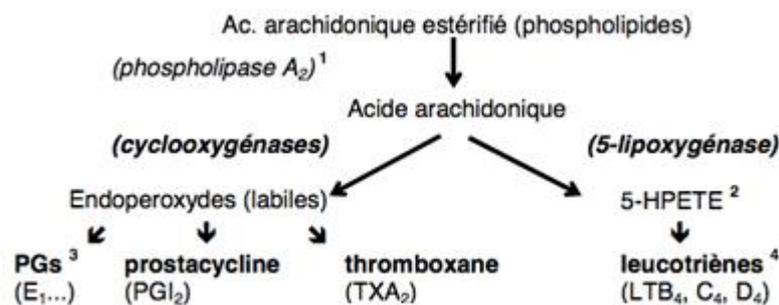


Figure 3 : Médiateurs dérivés de l'acide arachidonique [32].

L'allergie au métamizole peut également se manifester **au niveau rénal**. En effet, cette molécule peut induire deux types d'insuffisance rénale aiguë (IRA). La première est issue d'une néphrite tubulointerstitielle aiguë, causée par un trouble du système immuno-allergique. En effet, une augmentation d'éosinophiles peut être détectée dans le sang, dans les urines ou dans les deux et un traitement à base de corticostéroïdes s'avère nécessaire dans les cas d'atteintes sévères [33]. La deuxième est causée par une ischémie rénale secondaire réversible, issue de l'inhibition de la production des prostaglandines. Elle apparaît 3 à 7 jours après le début d'une thérapie à dose inhibitrice [33, 34]. Un monitoring de la fonction rénale est nécessaire, surtout dans le cas où cette dernière serait déjà compromise.

2.6. Métamizole : rappel historique

A partir de sa première commercialisation en Allemagne dans les années '1920, l'utilisation du métamizole dans le monde entier a eu différentes évolutions selon le pays concerné. Certains pays, dont la Suède et la Grande Bretagne, **ont interdit sa commercialisation** suite aux études qui dénonçaient une forte incidence d'agranulocytose associée à la prise de métamizole. Dans les années '1970, les Etats-Unis ont interdit la vente des médicaments contenant ce principe actif, car ceux ci n'étaient pas considérés comme étant plus avantageux que les autres antalgiques déjà présents sur le marché, en particulier les salicylates [35]. Par contre, en Amérique du Sud, ce médicament est largement utilisé, ainsi que dans certains pays de l'Afrique et de l'Europe tels que la Suisse, l'Espagne et l'Italie. Une parmi les nombreuses raisons qui poussent ces pays à continuer à utiliser ce médicament pourrait être le fait que son interdiction amènerait à la substitution par d'autres AINS dont l'abus n'engendrerait pas moins d'effets indésirables [10]. Parmi ces effets indésirables figurent des dommages de la paroi gastro-intestinale, une dysfonction rénale, une dysfonction du foie et des réactions allergiques, qui sont liés à l'âge, à la dose administrée et à la durée du traitement [30, 36].

En Suisse, le métamizole est disponible sur ordonnance médicale, ce qui permet de mieux contrôler son administration. En 2007, ce principe actif a été la cause de deux cas d'agranulocytose en Suisse, recensés par le centre de pharmacovigilance de Swissmedic, tandis qu'en 2009 trois cas ont été recensés. Cependant, chez nous les médecins estiment que la balance bénéfiques/risques est positive, ce qui a multiplié son utilisation par 8 entre les années 2000 et 2010, malgré le fait qu'il devrait être utilisé comme analgésique de réserve [37]. De plus, une étude effectuée en 2009 montre que dans un hôpital cantonal de taille moyenne un patient sur trois recevait du métamizole [13].

2.7. But de l'étude

Le but principal de cette étude était d'évaluer l'utilisation du métamizole dans deux services différents du CHUV: le service de chirurgie viscérale, ainsi que le service de traumatologie et orthopédie. A cause des légères différences d'approche entre l'unité de traumatologie et d'orthopédie, ces deux unités de soins ont été considérées comme deux services séparés dans le cadre de ce travail, ce qui représente au total trois services distincts choisis pour leur consommation élevée de métamizole.

Les principaux objectifs de cette étude ont été l'analyse de la fréquence d'utilisation, de la durée et de la posologie d'administration du métamizole dans chaque service, ainsi que l'analyse des prescriptions de sortie.

Un deuxième objectif a consisté à soumettre un questionnaire aux principaux hôpitaux suisses, afin d'avoir une idée de la consommation en métamizole au niveau national.

3. Méthodologie

3.1. Conditions et population de l'étude

Afin de pouvoir mener cette étude, une demande d'accès aux informations médicales dans le cadre de la recherche a été soumise à la commission cantonale d'éthique de la recherche (CER). Cette demande a reçu l'approbation du président de la CER ainsi du directeur médical du CHUV et de la direction générale des affaires juridiques (cf. annexe 3).

Le choix des trois plus gros consommateurs de métamizole a été basé sur les statistiques de consommation du métamizole durant l'année 2011 de la pharmacie du CHUV.

La taille des trois services étant comparable, une bonne comparaison des données recueillies devrait être possible. La période d'étude a été de trois semaines dans chaque service et seuls les dossiers des patients sortant d'un de ces services cette période ont été analysés.

Les patients exclus de l'étude sont ceux dont le dossier n'était pas été disponible (transfert dans un autre service du CHUV ou transfert vers un autre hôpital). Toutes les conditions définies pour l'étude sont décrites dans le protocole en annexe 4.

Afin de créer une base de données pour le recueil et l'analyse des dossiers consultés, un cahier observationnel (CRF, cf. annexe 5) a été rédigé et validé par les superviseurs de cette étude.

3.1.1. Récolte des données

Les informations suivantes ont été récoltées pour chaque individu : nom et prénom, date de naissance, numéro d'identification du CHUV (ID ou IPP), date d'entrée dans le service et date de sortie, diagnostic principal, type d'opération ou d'intervention subie et date correspondante. Pour les patients qui ont subi plusieurs opérations ou interventions pendant le séjour dans le service, seule la première a été prise en considération.

Afin de garantir l'anonymat des patients, un numéro d'inclusion a été attribué à chacun d'entre eux.

3.1.2. Facteurs de risques

Plusieurs facteurs de risques ont été définis et considérés lors de la récolte de données de cette étude. Tout d'abord, les contre-indications du Compendium suisse des médicaments ont été reprises et sont énoncées ci-dessous de manière exhaustive. En effet, le métamizole ne devrait pas être utilisé chez :

- ◆ « les patients connus pour une hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition
- ◆ les patients connus pour des allergies aux pyrazolones (p.ex. phénazone, propylphénazone), à la pyrazolidine (p.ex. phénylbutazone) ainsi que, par exemple, avec une agranulocytose connue après la prise de ces substances

- ◆ les patients connus pour développer un bronchospasme ou d'autres réactions anaphylactoïdes (p.ex. urticaire, rhinite, angioedème) après la prise d'analgésiques tels que salicylates, paracétamol, diclofénac, ibuprofène, indométhacine, naproxène
- ◆ les patients avec une fonction médullaire diminuée ou avec des troubles de l'hématopoïèse
- ◆ les patients avec une porphyrie hépatique
- ◆ les patients avec une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase
- ◆ les patients asthmatiques »

Les comorbidités impliquant des traitements immunosuppresseurs, comme la polyarthrite rhumatoïde, la présence d'une greffe, la maladie de Crohn et la recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH) ont également été incluses dans le CRF. De plus, une insuffisance rénale aiguë ou chronique a été prise en compte, car l'administration de métamizole ou d'autres AINS peut se révéler néfaste pour la fonction de cet organe, surtout si elle est déjà compromise [33]. Enfin, l'existence d'un cancer a été elle aussi répertoriée, car les traitements chimiothérapeutiques comportent des médicaments hématotoxiques qui peuvent également engendrer une agranulocytose.

3.1.3. *Entrée et séjour à l'hôpital*

Durant l'hospitalisation d'un patient, il y a trois étapes principales durant lesquelles le métamizole peut être prescrit : la période **préopératoire**, la **salle de réveil** et la période **postopératoire**.

La **période préopératoire** a été étudiée en détails. Deux tableaux séparés ont été utilisés pour caractériser la prescription (par les médecins) et l'administration des antalgiques (par les infirmières), et pour chacun, les informations concernant le nom du médicament, la date du début et de la fin du traitement, ainsi que la dose, la fréquence et la voie d'administration ont été recueillies (voir annexe 5).

Pour la **salle de réveil**, seules les informations concernant l'administration de métamizole ont été recueillies. Le nom de la spécialité, la dose, la fréquence et la voie d'administration ont été relevés. Les détails sur la prescription dans cette salle n'ont par contre pas été investigués, du fait que le séjour en salle de réveil correspond en général à quelques heures seulement. Cela ne rend donc pas intéressante une comparaison entre la prescription effectuée par l'anesthésiste et ce que le patient reçoit réellement.

La **période postopératoire** par contre a été étudiée en détail. Comme pour la période préopératoire, la feuille des prescriptions intraveineuses a été consultée avec celle des prescriptions orales afin de remplir le tableau des prescriptions. Celui concernant l'administration a été rempli à l'aide de la feuille A3 présente dans le dossier des infirmières, et tenue à jour durant l'hospitalisation du patient. Encore une fois, le nom de la spécialité, la dose, la fréquence, la voie d'administration et la durée du traitement de métamizole ont été recueillis.

Le service CHV a été étudié un peu plus en détails pour ce qui concerne les prescriptions postopératoires. En effet, dans ce service, la présence de feuilles de prescriptions préformatées (« **caremap** », cf. annexe 9) permet une prise en charge standardisée de la douleur postopératoire. Pour certaines opérations, ces feuilles prévoient une liste de médicaments avec leurs posologies en fonction des jours de la phase postopératoire (jour de l'opération, jour 1 postop, etc...). Le médecin valide la prescription sur cette « caremap » en signant simplement en bas de la colonne qui correspond à la prescription pour chaque jour. Le métamizole figure parmi les antalgiques présents sur ces prescriptions. Afin d'identifier l'impact de ce type de prescriptions sur l'utilisation de métamizole dans ce service, une analyse de la présence de caremap a été effectuée.

Les résultats des tests de laboratoire pour la fonction rénale et la formule sanguine ont été notés.

3.1.4. *Sortie de l'hôpital*

Les antalgiques prescrits à la sortie ont été relevés, afin d'évaluer la présence de ce principe actif parmi les médicaments prescrits une fois que le patient quitte l'hôpital. En cas de non-prescription de métamizole à la sortie, les alternatives proposées par les médecins pour soulager la douleur ont été analysées.

La date de sortie, la destination et la valeur de l'échelle de la douleur du patient à la sortie ont été également notés, afin de pouvoir évaluer qualitativement la pertinence d'une éventuelle prescription de métamizole à la sortie.

3.2. Questionnaire pour les hôpitaux suisses

Afin de comparer la situation au CHUV avec la situation globale en Suisse, un questionnaire adressé aux pharmaciens chefs répertoriés par le GSASA (Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux) a été réalisé. Au total, le questionnaire a été envoyé à 47 hôpitaux suisses. Les premiers points du questionnaire portaient sur la présence, au sein des hôpitaux, des spécialités à base de métamizole, leur fréquence d'utilisation, la voie d'administration privilégiée ainsi que la principale forme galénique pour la voie orale. La présence de recommandation sur l'administration de cette molécule a été également demandée, ainsi que les limitations imposées par ces documents. La présence de métamizole sur des « Caremaps » ou des prescriptions préformatées a été investiguée aussi, ainsi que les indications ou les services qui nécessitent l'utilisation de telles prescriptions.

Le questionnaire contenait aussi des questions par rapport aux services qui consomment le plus de métamizole (selon des données statistiques ou un avis personnel) et par rapport aux trois analgésiques non-opioïdes les plus utilisés en alternative à la molécule étudiée.

Enfin, dans les cas des pharmacies hospitalières qui desservent plusieurs hôpitaux, les différences de consommation entre ces établissements ont été également prises en compte.

4. Résultats

Lors de cette étude, les dossiers de 303 patients ont été analysés et plusieurs cas de figure se sont présentés. Ces cas sont résumés dans la Figure 4 ci-dessous :

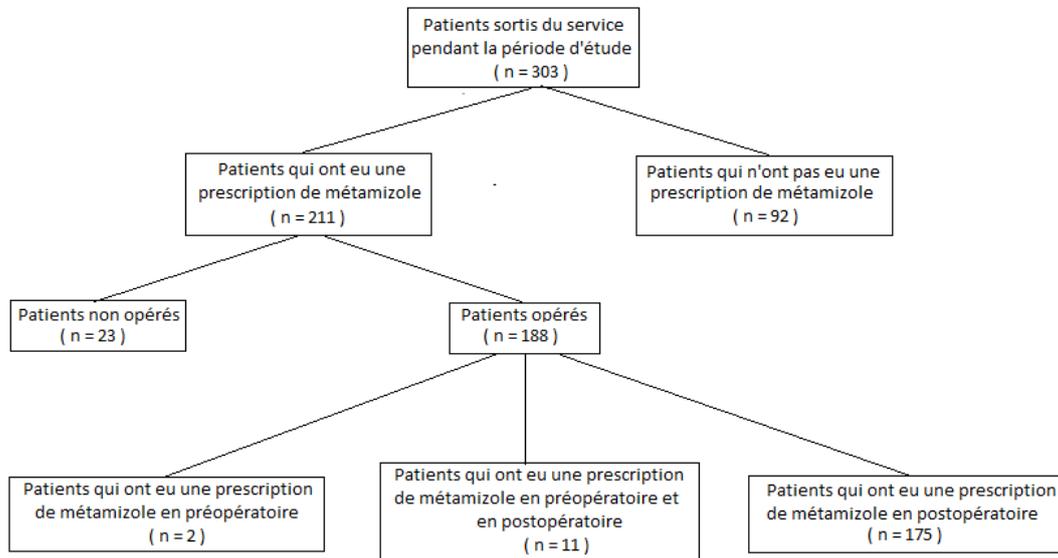


Figure 4 : cas de figure rencontrés pendant l'étude.

Les deux paramètres clés sur lesquels l'analyse a été basée sont la présence d'une opération pendant le séjour à l'hôpital et l'administration de métamizole.

4.1. Situation au CHUV

4.1.1. Population de l'étude

Comme le montre le tableau 1, les trois populations analysées dans chaque service analysé ont des caractéristiques comparables tant au niveau de l'âge moyen, de la répartition entre sexe que de la durée moyenne de séjour (DMS), dans ce dernier cas à l'exception de TRA, dont la DMS est supérieure de trois jours.

Tableau 1 : description de la population de l'étude.

| | Nombre | Age (ans) | Sexe | Patients opérés | Durée moyenne de séjour (jours) |
|----------|---------------|------------------|--------------------------------------|------------------------|--|
| Patients | 303 | 57 [16 – 93] | 149 femmes (49%) 154 hommes (51%) | 250 (83%) | 8 [1 – 40] |
| CHV | 115 (38%) | 57 [16 – 91] | 56 femmes (49%) 59 hommes (51%) | 90 (70%) | 7 [1 – 39] |
| TRA | 80 (26%) | 57 [20 – 93] | 40 femmes (50%) 40 hommes (50%) | 54 (68%) | 10 [1 – 40] |
| OTP | 108 (36%) | 58 [18 – 90] | 53 femmes (49%) 55 hommes (51%) | 106 (98%) | 6 [1 – 31] |

4.1.2. Patients ayant reçu du métamizole

Parmi les 250 patients opérés, 74 n'ont pas reçu de métamizole (30%), 10 en ont reçu en phase préopératoire (4%) et 166 (66%) en phase postopératoire. En phase postopératoire, pour 55 patients la durée d'administration médiane a été de 5 [4 – 20] jours.

Parmi les 53 patients qui **n'ont pas été opérés**, seuls 15 (28%) ont reçu du métamizole dont 6 (40%) pour une durée plus longue que celle des recommandations de la Commission Permanente des Médicaments (CPM) du CHUV (annexe 1). La médiane de l'administration pour ces patients est de 8 (6-8) jours.

Tableau 2 : résultats relatifs aux patients qui ont reçu du métamizole pendant plus que trois jours.

| | Non opérés (n = 53) | Opérés (n = 250) | |
|--|------------------------|------------------|----------------|
| | | Préopératoire | Postopératoire |
| Patients ayant reçu du métamizole | 15 (28%) | 10 (4%) | 166 (66%) |
| Durée d'administration supérieure à 3 jours | 6 (40%) | 2 (20%) | 55 (33%) |
| Médiane de durée de traitement en dehors des recommandations [jours] | 8 [6 – 8] | 9 [7 – 11] | 5 [4 – 20] |

Sur les 211 prescriptions de ce principe actif relevées pendant cette étude, seuls 10 (5%) ont été effectuées en seconde intention. La durée médiane entre le début de la prescription d'antalgiques et le début de la prescription de métamizole est égale à 3 [1 – 8] jours.

Pour les 201 (95%) prescriptions restantes, deux scénarios se sont présentés : le métamizole a été prescrit soit à l'arrivée dans le service concerné (pour les patients qui n'ont pas été opérés), soit pendant le premier jour de la phase postopératoire.

De plus, sur les 211 patients qui ont eu une prescription de métamizole, 25 patients (12%) se sont vus prescrire le métamizole avec un autre AINS, comme le montre la Figure 5.

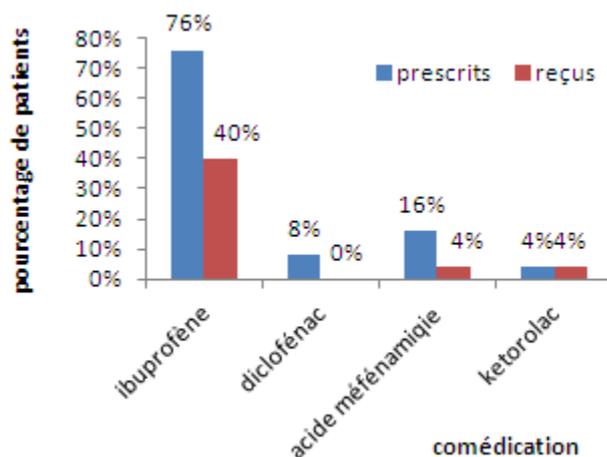


Figure 5 : pourcentage de patients avec une prescription/administration de métamizole et un autre AINS (n = 25).

L'AINS le plus prescrit chez les patients **comédiqués** est l'ibuprofène (76%) mais moins de la moitié des patients (40%) a effectivement reçu ce principe actif. L'acide méfénamique est le deuxième AINS le plus prescrit chez cette population (16%), et l'administration a été effectuée chez un quart des patients seulement (4%). Le ketorolac est le seul AINS qui a été prescrit et reçu avec le même pourcentage (4%), tandis que le diclofénac a été prescrit chez 8% de cette population, mais personne ne l'a réellement reçu.

Le métamizole a aussi été prescrit à des patients ayant des **facteurs de risque** de présenter un ou plusieurs effets secondaires liés à cette molécule à l'entrée dans le service. Ainsi, parmi les 23 patients non opérés ayant reçu du métamizole, 4 (17%) présentaient un facteur de risque au moment de la prescription effectuée par les médecins. Pour les 188 patients opérés, le pourcentage des patients qui avaient un facteur de risque était de 18%.

De plus, une fois avoir eu une prescription de métamizole dans le service, 10% des patients non opérés et 9% des patients opérés ont montré une fonction rénale diminuée (IRA). Quant aux leucocytes, 13% des patients non opérés et 4% des patients opérés ont montré une quantité inférieure à la norme après une prescription de cette molécule, comme montré dans le Tableau 3.

Tableau 3 : patients ayant reçu du métamizole avec des facteurs de risques et des tests de laboratoire en dehors de la norme.

| | Nombre de patients | Nombre de patients avec au moins un facteur de risque | Nombre de patients avec une IRA | Nombre de patients avec une quantité de leucocytes inférieure à la norme |
|------------|--------------------|---|---------------------------------|--|
| Non opérés | 23 | 4 (17%) | 2 (9%) | 3 (13%) |
| Opérés | 188 | 33 (18%) | 10 (10%) | 8 (4%) |
| CHV | 77 | 16 (21%) | 6 (8%) | 4 (5%) |
| TRA | 31 | 5 (16%) | 2 (6%) | 2 (6%) |
| OTP | 80 | 12 (15%) | 2 (3%) | 2 (3%) |

Plus en détails, parmi les 33 patients opérés qui se sont vu prescrire du métamizole en postopératoire, 4 avaient deux facteurs de risques. Les facteurs de risque les plus courants ont été la présence d'un cancer (n = 12), d'une allergie à d'autres AINS (n = 8) ou de l'asthme (n = 7).

Les patients cancéreux traités par chimiothérapie dans un délai inférieur à trois mois ont été pris en considération dans cette liste. Les patients pour lesquels les informations concernant la date exacte du dernier traitement n'étaient pas disponibles ont été également inclus dans ces chiffres.

4.1.2.1 Patients opérés

Chez les patients opérés, la prescription et l'administration de métamizole ont été analysées séparément pour la phase préopératoire et la phase postopératoire.

Pour la **phase préopératoire**, le métamizole a été prescrit selon un seul mode d'administration, soit d'office, soit en réserve, pour un total de 13 prescriptions. Pour ce qui concerne la voie d'administration, la même situation s'est présentée: ce principe actif a été prescrit soit par voie intraveineuse, soit per os (cf. Figure 6).

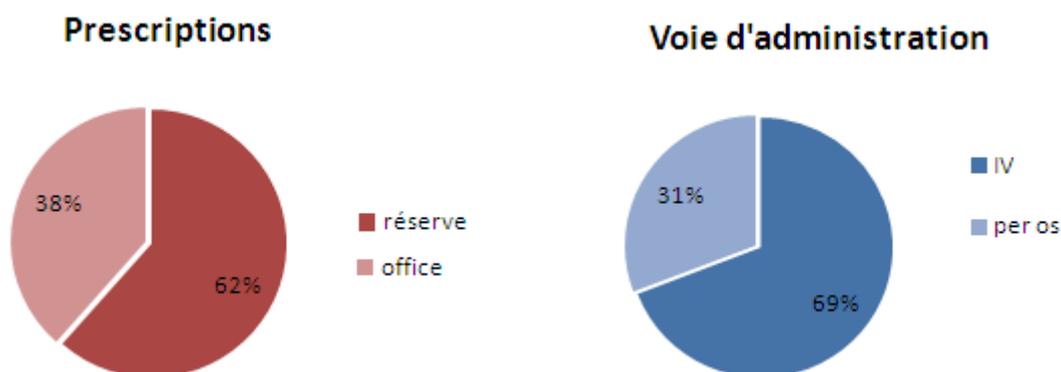


Figure 6 : modes de prescriptions et de voies d'administration des prescriptions du métamizole en préopératoire (n = 13).

Un autre aspect intéressant de cette analyse a été la caractérisation de la **durée de prescription et d'administration** de métamizole pendant la période préopératoire. Les prescriptions en réserve montrent une grande différence entre la durée médiane de prescriptions (4.6 jours) et celle d'administration (1 jour). En revanche, la prescription et l'administration de métamizole d'office se ressemblent beaucoup plus : la médiane de la première correspond à 1.6 jours tandis que la médiane de la deuxième est égale à 1, comme montré en figure 7.

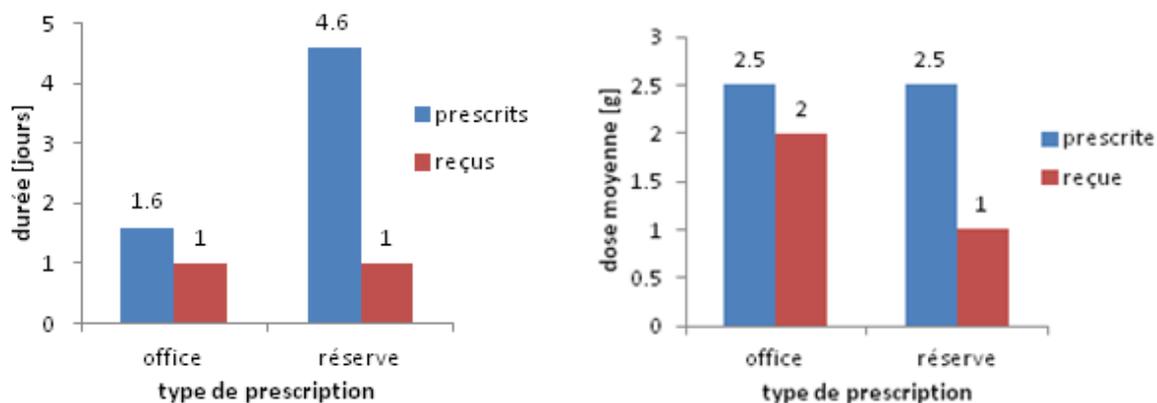


Figure 7 : médianes des durées et des doses prescrites et administrées de métamizole (n = 13).

La Figure 7 représente aussi les **doses moyennes prescrites et administrées** pour les patients ayant reçu du métamizole avant l'opération (n = 13). La médiane des doses prescrites en office (2.5 g) est très proche de celles administrées aux patients (2 g), tandis que pour les prescriptions de réserve, la médiane des doses reçues (1 g) correspond à moins de la moitié de la médiane des doses prescrites (2.5 g).

Pour chaque service, les patients ont aussi été séparés en fonction de leur diagnostic et de l'opération subie (annexe 6). Des histogrammes montrant la durée des prescriptions et des administrations en fonction des diagnostics et des opérations sont présents en annexe 7 et 8.

Ces résultats ont été mis en annexe car le nombre de chaque sous-groupe était trop petit pour pouvoir représenter la situation réelle au CHUV.

La phase **postopératoire**, étant généralement plus longue que la préopératoire, est plus complexe au niveau de la prescription et de l'administration de métamizole. En effet, seulement 67% des prescriptions ont été sans changement ni de mode de prescription (d'office ou en réserve), ni de voie d'administration (intraveineuse ou per os), comme pour la phase préopératoire. Par contre, les 33% restant représentent des situations plus compliquées : le métamizole a été prescrit plusieurs fois durant l'hospitalisation avec différentes voie d'administration (souvent en intraveineuse et puis per os) ou une différente approche (typiquement d'office et ensuite en réserve). Afin de simplifier les cas de figure et de permettre une comparaison entre la phase préopératoire et celle postopératoire, seules 67% des prescriptions correspondant aux plus simples ont été analysées plus en détails.

Parmi ces prescriptions, la situation postopératoire est l'opposée de celle préopératoire : les prescriptions d'office (60%) l'emportent sur celles en réserve (40%) et la voie d'administration la plus couramment utilisée est la voie orale (94%). Ces résultats sont visualisés en Figure 8 ci dessous.

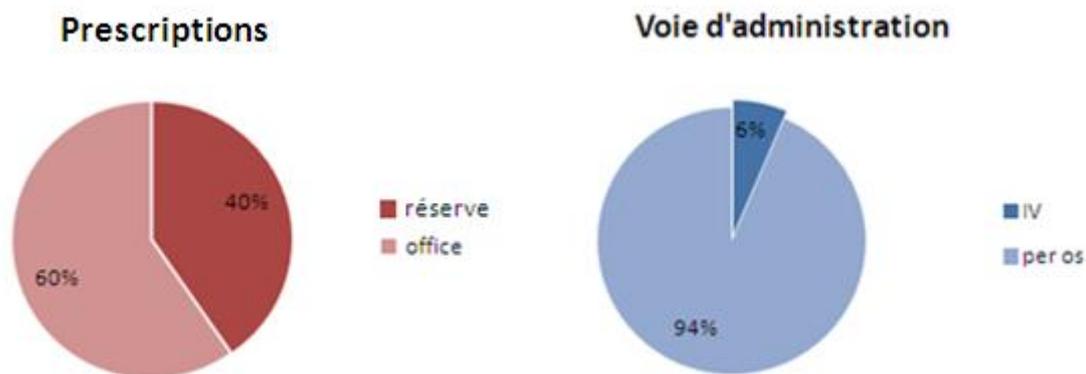


Figure 8 : modes de prescriptions et de voies d'administration des prescriptions du métamizole en postopératoire (n = 124).

Quant à l'**administration** de métamizole en postopératoire, la prescription étant plus compliquée, il n'a pas été possible de séparer l'administration issue d'une prescription en réserve de celle issue d'une prescription d'office pour la totalité des patients. Seuls 67% des prescriptions les plus simples ont été considérées pour cette partie de l'analyse.

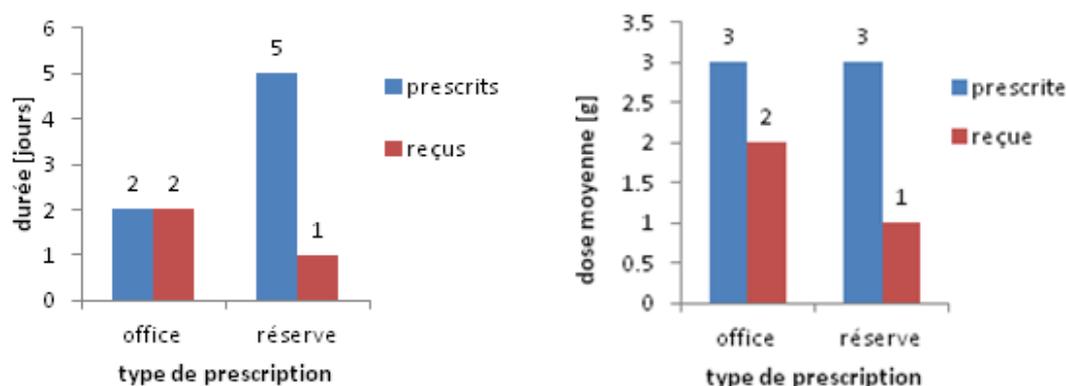


Figure 9 : médianes des durées et des doses prescrites et administrées de métamizole (n = 124).

Comme montré en Figure 9, la durée de prescription et d'administration du métamizole pendant la phase postopératoire a été légèrement supérieure à celle préopératoire. En effet, la médiane des prescriptions d'office a été de 2 jours et celle des prescriptions de réserve a été de 5 jours. Dans le premier cas, la médiane des jours d'administration de cet antalgique est également de 2 jours tandis que celle des prescriptions en réserve a été de 1 jour. Les résultats relatifs à la continuité de l'administration du métamizole pendant cette phase sont montrés en annexe 10.

En revanche, les doses moyennes prescrites en postopératoire ont été plus élevées que celles prescrites en préopératoire (3 g pour les deux types de prescriptions), tandis que les doses réellement administrées correspondent à celle de la phase préopératoire (2 g pour les prescriptions d'office et 1 g pour celles de réserve).

Le service CHV a été étudié plus en détails : la présence ou non d'une caremap a été notée et les résultats obtenus sont résumés dans le Tableau ci-dessous.

Tableau 4 : influence des caremaps sur les prescriptions de métamizole postopératoires en CHV.

| | Nombre de patients (n = 115) | Nombre de prescription de métamizole | Nombre d'administration de métamizole |
|--------------|---------------------------------|--|---|
| avec caremap | 49 (43%) | 47 (96%) | 44 (94%) |
| sans caremap | 66 (57%) | 29 (44%) | 26 (90%) |

Comme montré dans le Tableau 4, 43% des patients hospitalisés en CHV ont eu une prescription à l'aide d'une caremap. Parmi eux, 96% des personnes ont eu une prescription de métamizole. En revanche, 57% des patients hospitalisés restants en CHV pendant la période d'étude n'ont pas eu de prescription à travers une caremap. Presque la moitié (44%) a quand même eu une prescription de métamizole.

4.1.2.2 *Patients non opérés*

Un petit groupe de patients (n = 23) a reçu du **métamizole sans subir d'opération**. Parmi ces patients, seuls 74% ont eu une prescription simple de métamizole et ont été étudiées en détails, comme illustré en Figure 10.

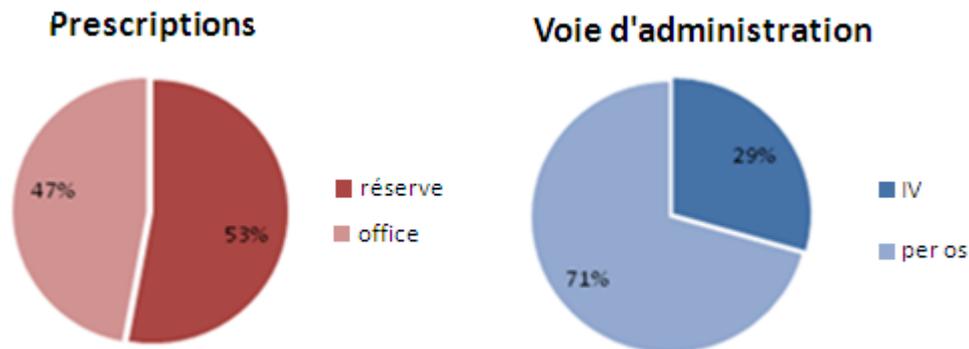


Figure 10 : modes de prescriptions et de voies d'administration des prescriptions de métamizole des patients non opérés (n = 17).

Cette petite population concerne principalement par le service CHV qui compte 17 (74%) patients non opérés et ayant eu une prescription de métamizole. Les 6 patients restants (26%) ont séjourné dans le service de TRA.

4.1.2.3 *Patients avec une prescription à la sortie*

Les prescriptions à la sortie des patients inclus dans cette étude ont été notées et analysées. Au total, 64 patients ont eu une prescription de métamizole à la sortie, dont 40 (63%) patients faisaient partie du service de CHV, 13 (20%) du service OTP et 11 (17%) du service TRA pendant leur hospitalisation au CHUV. Sur la totalité des prescriptions, 29 (45%) ont prévu du métamizole en réserve, dont 79% CHV, 14% en OTP et 7% en TRA. Les prescriptions d'office (55%) étaient un peu plus réparties entre les trois services : 48% des prescriptions ont été effectuées en CHV et 26% ont été effectuées dans chacun des deux services OTP et TRA (voir Tableau 5).

Tableau 5 : prescriptions de métamizole à la sortie pour les patients de chaque service.

| | Tous les services | CHV | TRA | OTP |
|---|-------------------|-----------|----------|----------|
| Prescriptions de métamizole à la sortie | 64 | 40 (63 %) | 11 (17%) | 13 (20%) |
| Réserve | 29 (45%) | 23 (79%) | 2 (7%) | 4 (14%) |
| Office | 35 (55%) | 17 (48%) | 9 (26%) | 9 (26%) |

Les posologies de métamizole prescrites à la sortie ont également été analysées. Sur les 64 prescriptions, 32 (50%) donnaient une posologie de 3 fois 1 g par jour, 13 (20%) une posologie de 500 mg 4 fois par jour et 19 (30%) une posologie de 500 mg 3 fois par jour.

La durée de traitement était spécifiée sur l'ordonnance de sortie seulement dans quelque cas. Cela a empêché une analyse de la durée de prescription à la sortie.

4.1.3. Patients n'ayant pas reçu du métamizole durant leur hospitalisation

Pour les patients qui n'ont pas reçu de métamizole, le traitement analgésique a été noté. Seul le nombre de molécules prescrites et administrées a été pris en considération, sans se concentrer sur les posologies du traitement. La Figure 11 permet de comparer les prescriptions et les administrations de métamizole en fonction des phases opératoires.

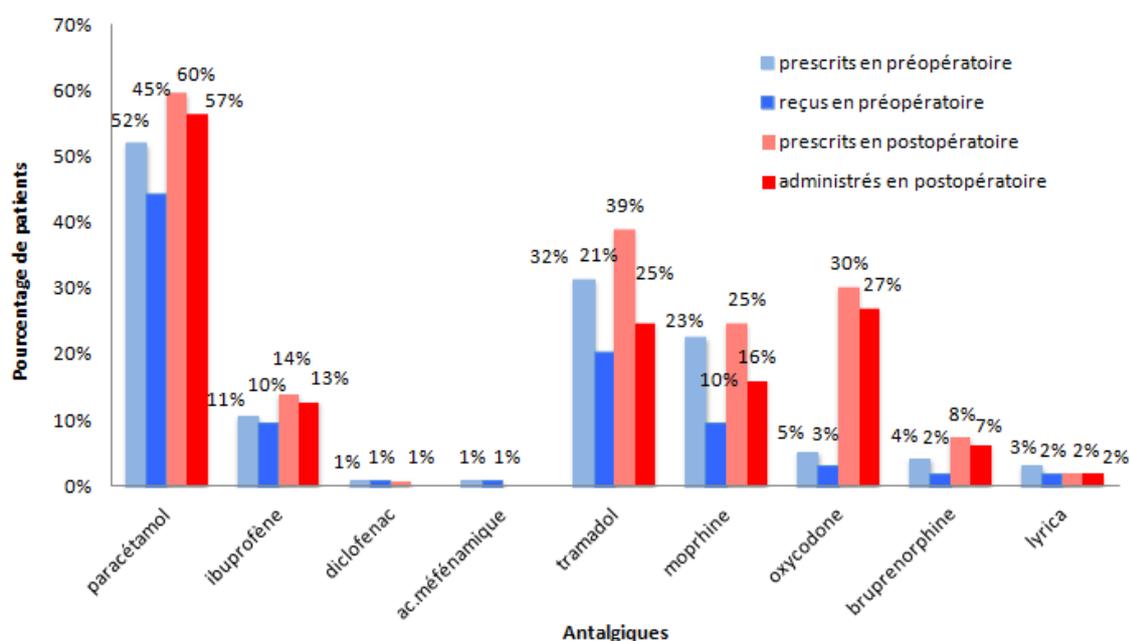


Figure 11 : antalgiques prescrits/administrés aux patients n'ayant pas eu du métamizole (n = 92).

Ce graphique montre clairement que la prescription et l'administration d'antalgiques sont plus importantes en postopératoire (en rouge) qu'en préopératoire (en bleu). De plus, les trois molécules les plus fréquemment utilisées semblent être le paracétamol, le tramadol et l'oxycodone.

Le quatrième palier (l'« analgie interventionnelle ») n'a pas été pris en considération dans le cadre de ce travail.

4.2.Situation en Suisse

Sur les 47 hôpitaux ayant reçu le questionnaire, 28 ont répondu. Tous ces établissements utilisent du métamizole sous la spécialité de Novalgin®. De plus, 3 hôpitaux (11%) utilisent la Minalgine® et 4 (14%) la Novaminsulfon®. Selon 46% des réponses, le métamizole est

utilisé très fréquemment et les réponses restantes se divisent en une utilisation fréquente (39%) et assez fréquente (11%). Seul l'hôpital de Genève utilise cette molécule peu fréquemment. La voie la plus exploitée pour l'administration de cette molécule est la voie orale (89%), dont 82% sous forme de comprimés et 18% sous forme de gouttes. Dans presque la moitié des hôpitaux (43%) il existe des recommandations liées à l'utilisation du métamizole (dont 75% limitent la dose maximale journalière, 25% la durée de traitement et 25% l'utilisation en postopératoire). De plus, 17% de ces recommandations limitent l'utilisation à certains services et 33% limitent les patients chez lesquels l'administration est autorisée. En effet, le choix des patients est effectué en fonction de l'âge dans quelques cas, tandis que dans d'autres l'efficacité des autres antalgiques est un critère de choix.

Une douzaine d'hôpitaux incluent le métamizole dans des caremaps ou des prescriptions préformatées (43%), qui servent d'indication pour l'utilisation de cette molécule surtout comme antalgique en postopératoire ou dans un but anesthésique.

Les trois antalgiques non-opioïdes les plus utilisés, à l'exception du métamizole, ont aussi été étudiés et les résultats sont montrés en Figure 12.

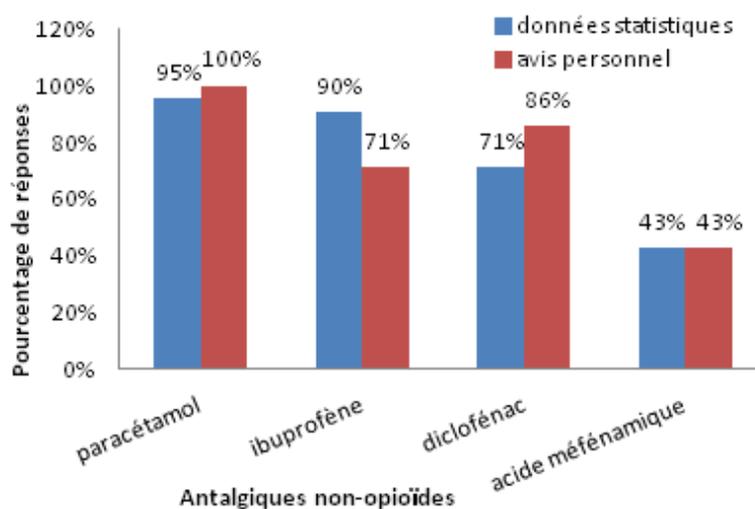


Figure 12 : antalgiques non-opioïdes les plus utilisés à l'exception du métamizole (données statistiques n = 21, avis personnels n = 7).

Les réponders des questionnaires ont dû se justifier en précisant la source de leurs réponses (données statistiques ou avis personnel). Les 21 réponses basées sur des données statistiques montrent que le paracétamol, l'ibuprofène et le diclofénac sont les trois antalgiques du premier palier les plus utilisés. L'acide méfénamique est aussi beaucoup utilisé (50% selon les données statistiques). Notons que les 7 réponses qui reflètent l'avis personnel des réponders sont en adéquation avec les données statistiques.

En ce qui concerne les trois services consommant le plus de métamizole dans les hôpitaux ayant répondu, les réponses ont été assez hétérogènes. Dans certains hôpitaux, le service de chirurgie regroupe plusieurs types de chirurgie alors que dans d'autres, des services plus spécialisés sont présents, tels que la chirurgie viscérale, l'orthopédie, etc. Cet aspect dépend de la taille des hôpitaux et de leur organisation. Seule une comparaison purement qualitative peut donc être effectuée.

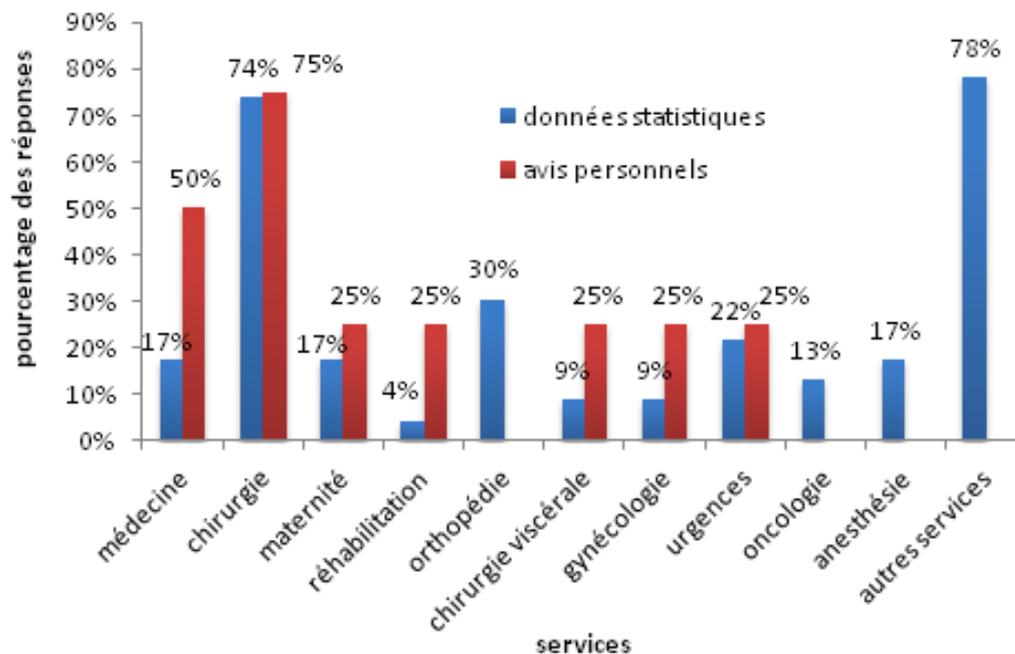


Figure 13 : réponses à la question sur les trois plus gros consommateurs de métamizole dans les hôpitaux suisses (données statistiques n = 23, avis personnel n = 4)

Selon les résultats obtenus et montrés en Figure 13 ci-dessus, les trois plus grands consommateurs de métamizole dans les hôpitaux suisses sont les services de chirurgie, d'orthopédie et les urgences. Les données obtenues par des avis personnel sont peu significatives car issues de 4 questionnaires sur les 25 obtenus. Un seul hôpital n'a pas spécifié les services qui consomment le plus de métamizole et a simplement répondu qu'il est largement utilisé dans tout l'établissement.

Un dernier aspect investigué a été la différence entre les hôpitaux desservis par la même pharmacie. En effet, sur les 28 pharmacies investiguées, 12 (39%) desservent plusieurs hôpitaux différents. Les consommations de métamizole dépendent de l'attitude et de l'influence des chefs dans quelque cas, tandis que dans d'autres elles dépendent de la durée d'hospitalisation (des centres de réhabilitation en utilisent moins que des centres de soins aigus de courte durée par exemple).

5. Discussion

5.1. Recommandations de la CPM

Les résultats obtenus dans cette étude ont permis de montrer que les recommandations de la CPM ne sont pas totalement respectées au CHUV. En effet, 40% des patients non opérés ont reçu du métamizole pendant une période dépassant les **trois jours** définis par la CPM, ainsi que 20% des patients en préopératoire et 33% des patients en postopératoire. Parmi ces trois observations, seul le pourcentage associé aux patients exposés au métamizole en postopératoire est significatif, car il est basé sur un échantillon de taille importante (il représente plus de la moitié de la population incluse dans l'étude). Au contraire, les données obtenues pour les patients non-opérés et ceux qui en ont reçu en période préopératoire sont observées sur des populations trop petites pour en tirer des conclusions représentatives de la situation au CHUV.

Le deuxième point faisant l'objet des préoccupations de la CPM est l'utilisation du métamizole comme **antalgique de deuxième choix**. En effet, il devrait être introduit dans le traitement analgésique quand les alternatives se révèlent inefficaces ou contre-indiquées. L'analyse des résultats obtenus montre que seulement 5% des prescriptions de métamizole ont été effectuées après l'instauration d'un traitement analgésique de premier choix. Le passage de l'un à l'autre se fait après une médiane de 3 jours. Cette valeur est basée sur 10 prescriptions (sur les 211 contenant du métamizole et effectuées pendant la période d'étude), ce qui rend les statistiques peu significatives. Pour le 95% des prescriptions restantes, le métamizole est inséré parmi les analgésiques de premier choix.

Le paracétamol est aussi toujours présent et l'association de ces deux molécules représente non seulement le premier palier de la prise en charge de la douleur défini par l'OMS [5], mais justifierait également par un mécanisme de synergie [38]. En effet, les deux semblent agir sur une variante d'épissage des COX₁, les COX₃, située au niveau central. Le métamizole semble inhiber les COX₁ et COX₂ d'une façon plus faible que les AINS classiques [39], et l'hypothèse de l'action sur la variante COX₃ pourrait expliquer sa grande efficacité.

L'analyse de la **comédication** de métamizole a illustré un autre aspect intéressant : sur les 191 patients qui ont reçu du métamizole, 25 (13%) ont eu une prescription d'un autre AINS. Cette constatation pousse à réfléchir sur une autre problématique liée au métamizole : cette molécule est-elle considérée comme un AINS? Cet aspect fait aussi partie des controverses liées à cette molécule car elle partage quelques caractéristiques avec cette classe de principes actifs (comme l'inhibition de la production de prostaglandines) mais elle diffère pour d'autres activités. En effet, contrairement aux autres AINS, le métamizole possède une faible activité anti-inflammatoire [13, 18].

Dans quelques dossiers consultés, des mises en garde à l'attention des soignants étaient présentes, en les informant que le patient ne pouvait pas recevoir d'AINS pour différentes raisons. Cependant, une partie de ces patients s'est vu prescrire le métamizole. Cet aspect semble montrer que le métamizole n'est pas considéré par tous comme un AINS, raison pour

laquelle il est dans quelque cas prescrit avec d'autres molécules de cette classe thérapeutique.

Les recommandations mises à jour en 2011 (qui pour des raisons internes à la CPM n'ont pas été diffusées) apportent une solution à tous les problèmes liés au métamizole : par principe de précaution, elles **interdisent** sa prescription en milieu hospitalier et à la sortie (annexe 2). De plus, elles conseillent une substitution de ce principe actif par le diclofénac ou le ketorolac, deux AINS ayant la même efficacité comme analgésiques postopératoire ou pour les coliques néphrétiques.

Pour les patients **qui n'ont pas eu** une prescription de métamizole durant leur hospitalisation, les deux alternatives les plus fréquentes ont été le paracétamol et le tramadol, une combinaison de molécules faisant parties des deux premiers paliers de l'OMS. La prescription et l'administration d'antalgiques en postopératoire sont nettement supérieures à celles en préopératoire, comme montré en Figure 13. De plus, après une opération, les médecins recourent volontiers au troisième palier pour soulager la douleur des patients en prescrivant un opioïde « fort », le plus souvent l'oxycodone.

5.1.1. *L'approche en CHV*

Les données obtenues dans chaque service montrent une approche différente pour la prise en charge de la douleur. En CHV, la présence des caremap pour certaines opérations **influence** d'une façon importante la prescription de métamizole. Une analyse plus détaillée de la prescription en postopératoire montre que 43% des patients hospitalisés en CHV pendant la période de cette étude ont eu une prescription avec une caremap, dont 97% se sont vus prescrire du métamizole, avec seulement 90% qui ont réellement reçu cette molécule. La présence de métamizole sur ces caremaps semble être bénéfique : elle augmente la fréquence de prescription mais elle assure en même temps une prescription à des plus faibles doses que d'habitude. En effet, le métamizole est prescrit avec une dose de 500 mg 4 fois par jour, tandis que les prescriptions non-préguidées étaient souvent de 1 g trois fois par jour, posologie qui implique l'administration de la dose maximale journalière. La prescription à la sortie, montrée plus loin dans ce chapitre, garde souvent la posologie prescrite dans le service.

5.1.2. *L'approche en TRA et OTP*

Comme déjà mentionné, les unités de soin de TRA et OTP font partie du même service au CHUV. Afin de simplifier, ils ont été considérés comme deux services séparés pendant cette étude. L'approche légèrement différente par rapport à la prescription de métamizole justifie encore plus cette séparation, car en OTP la présence de prescriptions préformatées implique une plus grande prescription de métamizole en postopératoire. En effet, comme montré en annexe 10, sur ces prescriptions le métamizole fait partie du traitement de premier choix

pour la prise en charge de la douleur. De plus, le médecin est obligé de remplir une des deux cases : « 48 heures » ou « réserve ». Cet aspect limite la prescription d'office à deux jours dans la plupart des cas, et pour des prescriptions plus longues une prescription en réserve est imposée. Ces prescriptions évitent des situations observées en CHV, où le patient se voit prescrire d'office le métamizole pendant plus de 3 jours (surtout pour les opérations qui ne présentent pas de caremap).

Par contre, en TRA aucune prescription préformatées n'a été trouvée. Les politiques de ces deux unités de soin sont donc un peu différentes. Le métamizole est moins prescrit dans ce service pour deux raisons principales : la première, déjà citée, est l'absence de prescriptions préformatées qui laisse au médecin un plus ample choix du traitement analgésique. La deuxième est le **retardement de la formation osseuse** par l'inhibition des prostaglandines [40]. Comme l'utilisation des AINS durant la première semaine après une fracture est à éviter [41], il est à supposer qu'un service comme TRA qui accueille beaucoup de patients avec des fractures sévères limite l'utilisation des AINS (dont le métamizole) et favorise la prescription de molécules comme le paracétamol et le tramadol (premier et deuxième palier).

5.2. Prescriptions de métamizole pendant l'hospitalisation

5.2.1. *Types de prescriptions*

Un autre objectif de ce travail était d'analyser les prescriptions à l'hôpital, en caractérisant le type de prescription (office ou réserve), la voie d'administration, la posologie ainsi que l'administration réelle de métamizole.

En comparant les résultats obtenus avant et après une opération, le métamizole a été prescrit surtout comme réserve en **période préopératoire** (62% des prescriptions) et par voie intraveineuse (69%). La première caractéristique peut être expliquée par le fait que dans les services de CHV et OTP, beaucoup de patients ont été hospitalisés en électif, c'est-à-dire sur rendez-vous pour subir une opération. Ces patients possédaient probablement déjà un traitement antalgique à l'entrée à l'hôpital, ce qui a rendu inutile une prescription ultérieure d'analgésiques dans le service. Le choix d'administrer le métamizole par voie intraveineuse indique une prise en charge de la douleur rapide et, pour les patients hospitalisés en CHV, une alternative valide pour l'administration des médicaments chez les patients avec des problèmes de transit gastro-intestinal. Les résultats obtenus pour cette population sont peu représentatifs, car sur les 188 patients opérés et ayant eu une prescription de métamizole, seuls 13 (7%) ont eu une prescription de métamizole en préopératoire.

Pour ce qui concerne la **période postopératoire**, la situation est complètement différente, voire opposée : 60% des prescriptions sont d'office et la voie privilégiée est l'orale (94%). Afin de permettre la comparaison avec la période préopératoire, seuls les patients ayant reçu une prescription simple ont été pris en considération. Cela concerne les patients qui ont reçu une seule prescription de métamizole pendant leur séjour en postopératoire, déterminant le

mode de prescription (en réserve ou d'office) et la voie d'administration. Ce type de prescription représente 67% des prescriptions totales de métamizole en postopératoire : il s'agit donc d'une partie assez représentative de la population étudiée. Ces résultats s'expliquent par le fait que la douleur postopératoire est plus intense que celle préopératoire et une prescription d'office s'avère donc nécessaire. De plus, les soignants doivent garantir une bonne prise en charge de la douleur aiguë postopératoire afin d'éviter les conséquences déjà citées dans l'introduction. La voie intraveineuse est exploitée surtout en CHV, car dans les deux autres services les patients ne présentent pas de problèmes par rapport à la prise orale. De plus, elle est liée à un risque majeur d'infection et en cas d'administration de métamizole, des réactions locales au site d'injection ainsi que des réactions hypotensives isolées avec une chute de la pression artérielle ont été observées [13]. Tous ces aspects justifient une prescription importante de métamizole par voie orale.

Quant à la prescription de métamizole pour les **patients non opérés**, elle représente un cas intermédiaire entre les deux situations précédemment analysées. La répartition entre prescriptions d'office et de réserve est très proche (47% et 53% respectivement). La voie d'administration privilégiée est la voie orale (71%).

Sur les 23 patients faisant partie de cette population, 17 (74%) ont séjourné dans le service de CHV. Les indications du métamizole ne sont pas seulement la douleur postopératoire mais aussi les coliques néphrétiques ou biliaires. Ces dernières peuvent être d'origine lithiasique (obstruction des voies biliaires) [31], et peuvent induire les médecins à introduire le métamizole dans un traitement conservatoire. Une pancréatite peut aussi avoir des origines lithiasiques [42], et la somme de ces deux diagnostics justifie l'utilisation de métamizole pour la moitié des patients (n = 8).

5.2.2. *Pertinence des prescriptions*

La pertinence des prescriptions a aussi été un des sujets d'étude. Les **facteurs de risque** liés à l'utilisation de métamizole ainsi que les valeurs de laboratoire concernant la fonction rénale et la formule sanguine ont été notées pour chaque patient inclus dans cette étude. Les résultats obtenus montrent que 17% des patients non opérés, chez lesquels les médecins ont prescrit du métamizole, avaient un facteur de risque. Presque le même résultat a été obtenu pour les patients opérés (18%), valeur plus significative car basée sur un échantillon de taille 7 fois supérieure. La répartition dans les trois services de cette prescription « erronée » a été du même ordre de grandeur (valeurs entre 15 et 21% des prescriptions).

Les facteurs de risque rencontrés le plus souvent ont été la présence d'un cancer (le traitement chimiothérapeutique en cours était spécifié dans quelque cas seulement), une allergie à un autre AINS et la présence d'asthme.

Quant aux **valeurs de laboratoire**, 9% des patients non opérés avaient une fonction rénale inférieure à 60 ml/min (insuffisance rénale aiguë, IRA) durant le traitement avec le métamizole et 13% présentaient un nombre de leucocytes inférieur à la norme (4×10^9 cellules par litre de sang). L'observation de ces valeurs aurait dû soit empêcher la

prescription de métamizole, soit en arrêter l'administration. Pour les patients opérés, 10% présentaient une IRA et seuls 4% avaient une quantité de leucocytes inférieure à la norme. La répartition de ces deux paramètres a été comparable pour les trois services (entre 3 et 8% pour la fonction rénale et entre 4 à 6% pour les leucocytes). Cet aspect suggère que le problème n'est pas dû à la politique régnant dans un service particulier ou le type de prise en charge (présence de prescriptions standardisées).

Ces résultats pourraient être améliorés en sensibilisant plus les médecins sur les effets indésirables du métamizole, sur son impact sur les reins et sur la gravité d'une potentielle agranulocytose.

Un facteur qui met en évidence l'imprécision du nombre de prescriptions « erronées » est le manque **d'analyses de laboratoire**. En effet, pour 51% des patients opérés et ayant reçu du métamizole, aucune information sur la fonction rénale n'a été trouvée. Pour les leucocytes, ce pourcentage est égal à 32%. Ces analyses sont coûteuses et apparemment ne sont pas toujours jugées nécessaires, surtout pour un service comme l'OTP où les opérations effectuées ne sont pas des interventions d'urgence (ex : prothèses de genou, prothèse de la hanche ou arthroscopies). Cependant, cette défaillance pourrait se révéler **dangereuse** quand le métamizole figure parmi les analgésiques prescrits, surtout si les patients impliqués sont des personnes âgées. Les informations concernant la fonction rénale de ces patients sont très importantes, car permettent d'effectuer un éventuel ajustement de la posologie du traitement médicamenteux au cas où cette fonction soit compromise.

Par ailleurs, pour de courtes hospitalisations, l'analyse sanguine ne permettrait de toute façon pas de contrôler l'impact de cette molécule sur les leucocytes, car la diminution de ces cellules requiert plusieurs jours pour observer une leucopénie. En effet, l'agranulocytose se manifeste généralement entre 2 et 12 semaines après le début du traitement, même si dans certains cas son apparition pourrait être brusque [21]. Une autre raison pour laquelle les leucocytes ne seraient pas des indicateurs fiables est que la variation de ces cellules dans le sang en présence d'infections pourrait interférer avec l'impact de la prise de métamizole. De plus, pour des longues durées d'administration, les propriétés antipyrétiques de cette molécule pourraient « cacher » des manifestations cliniques de l'agranulocytose [43], correspondants le plus souvent à des infections dont le premier symptôme est la fièvre [44].

5.3.Prescription de métamizole à la sortie

Une problématique ultérieure liée à la prescription de métamizole concerne les prescriptions à la sortie. En effet, sur les 211 patients qui ont eu une prescription de métamizole durant l'hospitalisation (23 pour les patients non opérés et 188 pour les patients opérés), 64 (30%) ont aussi eu une prescription de métamizole à la sortie. Ces prescriptions sont réparties en quantité presque égales entre réserve (45%) et d'office (55%) et toujours par voie orale. Le CHV y contribue avec 63% des prescriptions à la sortie, tandis qu'en TRA et OTP la situation est similaire, avec 11 prescriptions de métamizole à la sortie (17%) pour le TRA et 13 prescriptions (20%) pour l'OTP.

En moyenne, **un patient sur trois** qui s'est vu prescrire du métamizole lors de l'hospitalisation sort avec une prescription de métamizole. La grande contribution du service CHV fait penser à une responsabilité des caremaps exploités lors du séjour à l'hôpital. Cette hypothèse n'est pas forcément la bonne, car l'analyse des posologies des prescriptions de sortie montre que 50% des prescriptions contiennent du métamizole à 1 g trois fois par jour, qui correspond à une posologie élevée, proche de celle maximale de 4 g par jour [6]. Au contraire, la prescription issue des caremaps qui correspond à 500 mg 4 fois par jour est présente que dans 20% des cas. Le 30% restant est représenté par la posologie de 500 mg 3 fois par jour.

En principe le patient ne devrait pas recevoir du métamizole à la sortie, non seulement parce que le manque de monitoring des valeurs de laboratoires pourrait se révéler dangereux, mais aussi parce que l'incidence des effets indésirables graves augmente avec la durée d'utilisation de ce principe actif [26].

Parmi les patients qui se sont vu prescrire du métamizole uniquement dans le service, 70% ont reçu une prescription de sortie avec en général du paracétamol, du tramadol et dans quelque cas un AINS comme l'ibuprofène. Est-ce que les patients avec une prescription de métamizole à la sortie auraient pu bénéficier d'un soulagement de la douleur seulement avec ces 3 molécules ? La réponse est probablement oui et une étude plus approfondie de cet aspect pourrait se révéler intéressante.

Malheureusement, il est difficile de faire une comparaison des résultats de cette étude avec la littérature. En effet, il n'y a pas d'étude au sujet de la prescription de métamizole en milieu hospitalier en Suisse et seule une étude a été réalisée dans le reste du monde, soit en Albanie. Cette étude [45] a mis en évidence que le métamizole était l'analgésique le plus utilisé en postopératoire (seul et en association) et de manière bien surprenante, que le paracétamol était l'analgésique le moins utilisé. A la connaissance des auteurs, aucun protocole sur la prise en charge des douleurs postopératoire n'existe encore en Albanie, élément qui empêche de juger la pertinence des prescriptions de métamizole dans ce pays et d'effectuer une comparaison avec la situation présente au CHUV.

5.4.Limitations de l'étude

La limitation la plus évidente de cette étude est **l'hétérogénéité des diagnostics** et des opérations subies par les patients au sein de chaque service. Ainsi, les statistiques effectuées par service n'ont pas vraiment été représentatives de la situation actuelle au CHUV, car les populations étaient trop petites.

En ce qui concerne la pertinence des prescriptions de métamizole, une autre limitation est que cet antalgique a été prescrit dans quelques cas avant que les valeurs de laboratoire sortent de la norme. Comme ces analyses n'ont pas toujours été effectuées quotidiennement, les médecins n'ont pas toujours eu les informations nécessaires pour **adapter** la prescription de cet antalgique. De ce fait, certaines prescriptions nommées comme « erronées » ont été effectuées avant l'obtention des résultats de laboratoire, ce qui a pu fausser le pourcentage de ces prescriptions. Cet aspect met en évidence une autre défaillance, à savoir que les

médecins ne jugent pas forcément nécessaire de consulter ces analyses avant de prescrire un potentiellement à risque.

Un autre aspect qui a pu avoir une influence sur les résultats obtenus est le **manque de données**. En effet, certains types de données comme les valeurs de laboratoire ou la prescription à la sortie n'ont pas été trouvés pour chaque patient inclus dans l'étude. Cela est évidemment une source d'imprécision et les statistiques effectuées sur ces données ont pu être influencées quelque peu par ces informations manquantes.

5.5.Situation suisse

Le sondage mené sur les hôpitaux suisses a montré que le CHUV **n'est pas un cas isolé** pour ce qui concerne l'utilisation du métamizole. Cette molécule est très utilisée dans notre pays et, selon la taille de l'hôpital, des mises en gardes ont été instaurées.

La Novalgine[®] est la spécialité contenant du métamizole la plus largement utilisée en Suisse, car présente dans les 28 hôpitaux qui ont répondu au questionnaire. Seulement 3 hôpitaux ont déclaré utiliser de la Minalgine[®] comme au CHUV; cette différence est due à des raisons économiques qui ne seront pas détaillées dans ce travail.

Dans presque 90% des hôpitaux suisses, l'utilisation du métamizole est fréquente ou très fréquente. La seule exception est l'Hôpital Universitaire de Genève (HUG) qui a déclaré n'utiliser cette molécule que rarement. La voie d'administration la plus utilisée est la **voie orale**, ce qui est rassurant, car cette dernière est moins dangereuse que la voie intraveineuse [18].

Un des aspects les plus intéressants issus des questionnaires est que dans 43% des hôpitaux, il y a des recommandations concernant l'utilisation de métamizole. Ces recommandations imposent des **limitations** à plusieurs niveaux : 75% limitent la dose maximale journalière, 25% la durée de traitement et 25% l'utilisation en postopératoire. De plus, 17% limitent l'utilisation dans certains services et 33% définissent les patients chez lesquels cette molécule peut être utilisée. L'administration de métamizole est autorisée dans certaines recommandations quand les autres analgésiques sont contre-indiqués, ou inefficaces, tandis que dans d'autres, elle est déconseillée chez les personnes âgées. En effet, comme montré dans une étude menée en 2005 à Barcelone, le risque d'agranulocytose augmenterait proportionnellement à l'âge [18].

La diffusion des recommandations d'utilisation de métamizole montre que la **consommation croissante** durant les dix dernières années a imposé la mise en place de directives à l'attention des médecins. Selon Swissmedic, cette augmentation d'utilisation de métamizole n'a pas amené à une augmentation de cas d'agranulocytose. Cela probablement grâce à un bon monitoring des patients traités par le métamizole ou à l'instauration des recommandations qui limitent la prescription de ce principe actif. En effet, parmi les 189 notifications d'EIM (Effet Indésirable Médicamenteux) attribués à cette molécule depuis 1997, les réactions d'hypersensibilité sont les principales effets indésirables signalés [13]. Une autre hypothèse pourrait être que les EIM graves ne sont pas toujours signalés aux autorités compétentes, un problème récurrent dans le milieu hospitalier.

De manière intéressante, il a été mis en évidence que, 43% des hôpitaux suisses incluent le métamizole au sein de **caremaps ou de prescriptions préformatées**, comme au CHUV, ce qui suggère la prescription de cet antalgique en postopératoire.

Il pourrait donc être nécessaire d'analyser quel est l'impact de ce type de prescriptions dans le reste de la Suisse et de faire une comparaison avec notre situation au CHUV.

Cette étude menée au CHUV devrait être prise comme exemple afin d'investiguer les raisons qui poussent de plus en plus les médecins suisses à prescrire le métamizole, en sous-estimant les effets indésirables potentiellement mortelles de cette molécule.

Les plus **gros consommateurs** mis en évidence par les réponses du questionnaire sont la chirurgie, l'orthopédie et les urgences, ce qui reflète, en partie, la situation du CHUV. La similarité des services dans lesquels le métamizole est fortement prescrit permet de supposer que cet hôpital ne représente pas un cas isolé en ce qui concerne la durée et la fréquence des prescriptions.

Les **antalgiques** les plus utilisés à l'exception du métamizole sont le paracétamol, l'ibuprofène, le diclofénac et l'acide méfénamique. Il est à penser que les limitations d'utilisation du métamizole en milieu hospitalier, comme suggéré par les recommandations mises à jour en 2011, augmenteraient la prescription des AINS classiques. Dès lors, les effets indésirables liés à ces molécules seraient rencontrés plus fréquemment, ce qui ne garanti pas forcément un avantage par rapport à une utilisation de métamizole.

Le dernier aspect investigué dans cette partie du travail a été la différence d'utilisation du métamizole au sein des **hôpitaux desservis par la même pharmacie**. Les réponses obtenues suggèrent que la consommation de métamizole dans un hôpital dépend de l'influence du chef, ainsi que de la durée de l'hospitalisation des patients. Ainsi, le métamizole est plus utilisé dans les centres de soins aigus que dans les centres de réhabilitation, par exemple. Ces observations sont très importantes car elles permettent de cibler les centres qui nécessiteraient d'être sensibilisés sur le potentiel danger lié à la prescription de métamizole en milieu hospitalier.

6. Conclusions et perspectives

Les recommandations émises en 2006 par la commission permanente des médicaments du CHUV (CPM) ont défini deux conditions qui justifiaient la prescription de métamizole en milieu hospitalier. Cette molécule devrait être prescrite aux patients chez lesquels les autres antalgiques se sont révélés inefficaces, ou contre indiqués, et pendant une durée maximale de 3 jours. Grâce à l'analyse effectuée dans les trois services consommant le plus de métamizole, il a été montré que 95% des prescriptions de ce principe actif l'ont inclus en premier intention. De plus, son administration a été supérieure à 3 jours chez 33% des patients qui en ont reçu en phase postopératoire. Non seulement cet antalgique est largement prescrit dans ce contexte, mais dans 12% des cas il a aussi été prescrit en association avec d'autres AINS. Enfin, sur la totalité des patients qui ont eu une prescription de métamizole durant leur hospitalisation, un tiers s'est aussi vu prescrire cette molécule à la sortie. Ces résultats montrent que les recommandations de la CPM ne sont pas respectées au sein du CHUV.

Afin de changer la situation actuelle dans cet hôpital, il faudrait diffuser de nouvelles recommandations plus restrictives, interdisant entre autre la prescription de métamizole en milieu hospitalier ainsi qu'à la sortie. Pour renforcer cette mesure, il faudrait également présenter les résultats de cette étude aux prescripteurs pour les sensibiliser à cette problématique.

Un autre objectif serait de discuter avec les chefs de service de Chirurgie viscérale, car il est supposé que le changement des recommandations n'amènera pas forcément à un changement des pratiques de prescription au CHUV. Certains caremaps suggèrent une prescription d'office de métamizole allant jusqu'à six jours de traitement (cf. annexe 9) sans tenir compte des recommandations diffusées par la CPM. Au cas où une éradication complète du métamizole dans certains services ne serait pas possible, il faudrait alors prendre exemple sur le service d'Orthopédie, qui autorise une prescription d'office pendant 48 heures au maximum grâce à des prescriptions préformatées. Il serait également important de comprendre les raisons qui poussent les médecins à prescrire si fréquemment cette molécule et cela, sept ans après la diffusion des premières recommandations sur l'utilisation du métamizole par la CPM.

Comme la situation globale en Suisse au sujet du métamizole reflète les problématiques présentes au CHUV, cela devrait induire les autorités compétentes à se pencher encore une fois sur ce principe actif et en limiter la prescription au niveau national.

D'un autre côté, le regain d'intérêt que cet antalgique a subi ces dernières années pourrait amener à la publication de nouvelles études qui pourront expliquer son mécanisme d'action exact, et de cette façon, en garantir une utilisation sûre et efficace.

Dans un avenir plus proche, il serait déjà important que les résultats de cette étude soient diffusés et que d'autres centres hospitaliers puissent en prendre exemple en faisant, à leur tour, un état de lieux de l'utilisation du métamizole. En attendant, sensibilisons les médecins à limiter l'utilisation du métamizole et à recourir à sa prescription seulement dans des cas extrêmes.

7. Bibliographie

1. Sener M, Yilmazer C, Yilmaz I, Caliskan E, Donmez A, Arslan G. Patient-controlled analgesia with lornoxicam vs. dipyron for acute postoperative pain relief after septorhinoplasty: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled study. *European journal of anaesthesiology*. 2008;25:177-82.
2. Derry S, Faura C, Edwards J, McQuay HJ, Moore RA. Single dose dipyron for acute postoperative pain. *The cochrane library*. 2011(5):1-10.
3. Sener M, Yilmazer C, Yilmaz I, Bozdogan N, Ozer C, Donmez A, et al. Efficacy of lornoxicam for acute postoperative pain relief after septoplasty: a comparison with diclofenac, ketoprofen, and dipyron. *J Clin Anesth*. 2008 Mar;20(2):103-8.
4. Lavand'homme P. Douleur: chronicisation sous la loupe. 2011 [cited; Available from:]
5. Decosterd I. Les cartes en main: la douleur aigue. 2011 [cited; Available from:]
6. Compendium suisse des médicaments [Ressource électronique] : informations professionnelles et patients. Bâle: Documed; 2006.
7. 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*. 2007 Aug;21(10):2343-51.
8. Rockermann 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;84(5):1027-34.
9. Grundmann U, Wörnle C, Biedler A, Kreuer S, Wrobel M, Wilhelm W. The efficacy of the non-opioid analgesics parecoxib, paracetamol and metamizol for postoperative pain relief after lumbar microdiscectomy. *Anesth Analg*. 2006 Jul;103(1):217-22, table of contents.
10. Hamerschlak N, Cavalcanti AB. Neutropenia, agranulocytosis and dipyron. *Sao Paulo Med J*. 2005 Sep;123(5):247-9.
11. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med*. 2007 May;146(9):657-65.
12. médicaments Cpd. Utilisation de la novaminesulfone (ou metamizole, dipyron) par voie parentérale. *Bréviaire des médicaments*. 2006:53.
13. Baumgartner N, Lutters M. Le metamizole: risque connu - risque prévenu? *PharmaJournal*. 2011;06:8-10.
14. http://www.rifvel.org/documentation_rifvel/douleursteiner.php. [visité 22.05.2013].
15. Ohnesorge H, Berhold B, Hanss R, Francksen H, Mayer L, Scholz J, et al. Paracetamol versus metamizol in the treatment of postoperative pain after breast surgery: a randomized controlled trial. *European journal of anaesthesiology*. 2009;26(8):648-53.
16. 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.

17. Testa B. A note on the molecular pharmacology of métamizole (Novalgine[®]). *GSASA journal*. 2009;23(4):99-100.
18. Métamizole: le parcours long et mouvementé d'un analgésique. *Ars medici* thème PTS. 2009.
19. Marnett LJ. Cyclooxygenase mechanisms. *Curr Opin Chem Biol*. 2000 Oct;4(5):545-52.
20. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:145-82.
21. Rang HP, Dale MM. Rang and Dale's pharmacology. 6th édition ed. Philadelphia: Churchill Livingstone/Elsevier; 2007.
22. Lüllmann H, Mohr K, Hein L, Duval D. Atlas de poche de pharmacologie. 4^{ème} édition française ed. Paris: Flammarion m©*decine-sciences; 2010.
23. Vanegas H, Schaible HG. Prostaglandins and cyclooxygenases [correction of cyclooxygenases] in the spinal cord. *Prog Neurobiol*. 2001 Jul;64(4):327-63.
24. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999 Jul;96(14):7723-30.
25. 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;378(3):339-47.
26. Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR. Agranulocytosis associated with dipyron (metamizol). *Eur J Clin Pharmacol*. 2005 Jan;60(11):821-9.
27. Andrade SE, Martinez C, Walker AM. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol*. 1998 Dec;51(12):1357-65.
28. Maj S, Centkowski P. A prospective study of the incidence of agranulocytosis and aplastic anemia associated with the oral use of metamizole sodium in Poland. *Med Sci Monit*. 2004 Sep;10(9):PI93-5.
29. Hedenmalm K, Spigset O. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron (metamizole). *Eur J Clin Pharmacol*. 2002 Jul;58(4):265-74.
30. 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;256(13):1749-57.
31. Furger P, Thierry F, et al. Surf: guidelines, médecin interne générale. 5^{ème} ed. Suisse; 2012.
32. Schaad N, Ferrero J. Notions de pharmacologie fondamentale. Genève; 2010.
33. Hassan K, Khazim K, Hassan F, Hassan S. Acute kidney injury associated with metamizole sodium ingestion. *Ren Fail*. 2011;33(5):544-7.
34. Sánchez de la Nieta MD, Rivera F, De la Torre M, Alcázar R, Caparrós G, Paz Alcaide M, et al. Acute renal failure and oligohydramnios induced by magnesium dipyron (metamizol) in a pregnant woman. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Aug;18(8):1679-80.
35. Huguley CM. Agranulocytosis induced by dipyron, a hazardous antipyretic and analgesic. *JAMA*. 1964 Sep;189:938-41.

36. Dilmen KO, Tunali Y, Cakmakkaya OS, Yentur E, Tutuncu AC, Tureci E, et al. Efficacy of intravenous paracetamol, metamizol and lornoxicam on postoperative pain and morphine consumption after lumbar disc surgery. *European journal of anaesthesiology*. 2010;27(5):428-32.
37. Theiler R, Wyrsh B. Traitement de la douleur - rationnel ou finalement pas? *Forum médical suisse*. 2012;12(34):645-51.
38. Muñoz J, Navarro C, Noriega V, Pinardi G, Sierralta F, Prieto JC, et al. Synergism between COX-3 inhibitors in two animal models of pain. *Inflammopharmacology*. 2010 Apr;18(2):65-71.
39. Rezende RM, França DS, Menezes GB, dos Reis WG, Bakhle YS, Francischi JN. Different mechanisms underlie the analgesic actions of paracetamol and dipyron in a rat model of inflammatory pain. *Br J Pharmacol*. 2008 Feb;153(4):760-8.
40. Beloeil H. Pourquoi pas un AINS? MAPAR. Paris; 2011. p. 51-8.
41. Fournier P, Leal S, Ziltener J. Anti-inflammatoires non stéroïdiens: utilisation en médecine du sport. *Revue Médicale Suisse*. 2008;1702-5.
42. Abrecht E, Haberer J, Buchster E. Manuel pratique d'anesthésie. 2ème ed; 2009.
43. Laporte JR, Carné X. Blood dyscrasias and the relative safety of non-narcotic analgesics. *Lancet*. 1987 Apr;1(8536):809.
44. MacPhee SJ. Pathophysiology of disease : an introduction to clinical medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2010.
45. Dibra A, Kellici S, Akshija A. Postoperative pain management at Tirana University Hospital Center "Mother Teresa". *Journal of biological regulators & homeostatic agents*. 2012;26(3):213-7.

8. Annexes

| | |
|--|----|
| Annexe 1 : recommandations de la CPM, 2006..... | 40 |
| Annexe 2 : recommandations non diffusées mises à jour en 2011..... | 41 |
| Annexe 3 : autorisation de la commission d'éthique de la recherche..... | 43 |
| Annexe 4 : protocole de l'étude sur le métamizole | 45 |
| Annexe 5 : CRF de l'étude sur le métamizole..... | 47 |
| Annexe 6 : répartition des patients en fonction des diagnostics et des opérations..... | 51 |
| Annexe 7 : durée de traitement de métamizole en fonction des diagnostics..... | 52 |
| Annexe 8 : durée de traitement de métamizole en fonction des opérations..... | 54 |
| Annexe 9 : exemple de caremap utilisée en CHV..... | 55 |
| Annexe 10 : prescription préformatée utilisée en OTP..... | 57 |
| Annexe 11 : administration en continuité..... | 58 |

Annexe 1 : recommandations de la CPM, 2006

4.8.2. Utilisation de la novaminesulfone (ou métamizole, dipyrone) par voie parentérale

La substance active de la Minalgine® (ou Novalgine®) a plusieurs dénominations communes: métamizole, novaminesulfone ou dipyrone. Il s'agit d'un dérivé synthétique de la pyrazolone qui présente une activité anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique, liée à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. La novaminesulfone a été largement utilisée comme analgésique dans le passé et l'est encore aujourd'hui (en 2004: 8500 ampoules de 1g ont été délivrées au CHUV) dans les indications suivantes: antalgie post-opératoire, coliques biliaires et néphrétiques.

Cette substance est efficace dans les indications précitées mais présente des **effets indésirables potentiellement mortels** pour le patient: agranulocytose, anémie aplastique, purpura thrombocytopénique, anémie hémolytique et choc anaphylactique. Ces effets ne sont pas dose-dépendants.

Pour les agranulocytoses, l'incidence rapportée varie de 1,1 cas/1'000'000 (durant la première semaine de traitement) à 1 cas/3000 patients selon les études disponibles et les populations considérées. En moyenne, ceci représente 7000 cas par an dans le monde dont 5% ont une évolution mortelle. L'incidence du choc anaphylactique est de 1 cas/5000.

Enfin, l'administration parentérale d'une dose de plus de 1g de novaminesulfone doit se faire très lentement. En effet, une injection trop rapide peut entraîner une hypotension artérielle. Ce phénomène est dose-dépendant. Il est à relever cependant que la novaminesulfone n'a pas les inconvénients des opiacés (dépression respiratoire, relaxation de la musculature lisse digestive et augmentation du tonus sphinctérien).

En résumé: la novaminesulfone est une substance efficace mais qui présente des effets indésirables trop importants pour justifier une utilisation à large échelle. Elle devrait être utilisée uniquement lorsque toutes les autres alternatives de prise en charge se sont révélées inefficaces ou contre-indiquées et pour une durée ne dépassant pas 3 jours.

Recommandations:

- Coliques néphrétiques: Voltarène® 75 mg im ou iv a montré une efficacité similaire et une tolérance supérieure à 1g de Minalgine® iv ou im [1].
- Antalgie post-opératoire:
 - Douleurs légères à moyennes: paracétamol (Perfalgan®) 1 g en iv.
 - Douleurs fortes: morphine 10 mg en sc; ketorolac (Tora-Dol®) 30 mg im ou iv. A cette dose, le ketorolac présente une efficacité supérieure à la Minalgine® dans ce type d'indications. Cependant, le Tora-Dol® ne doit pas être utilisé plus de 3 jours (posologie journalière maximale: 120 mg chez le patient jeune et 60 mg chez le patient âgé) et est contre-indiqué chez les patients insuffisants rénaux et chez les patients ayant présenté des hémorragies digestives [2].

Références:

- [1] C. Muriel-Villoria et al., Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyrone, 1 or 2 g, by the intramuscular or intravenous route, in acute renal colic. Eur J Clin Pharmacol 1995; 48(2):103-7.
[2] A. Fernandez-Sabaté et al., Ketorolac, a new nonopioid analgesic, in a single-blind trial versus metamizole in orthopedic surgery pain. Curr Ther Res 1991; 49: 1016-1024.

Document établi par le bureau de la CPM en mars 1997, révisé novembre 2005.

Annexe 2 : recommandations non diffusées mises à jour en 2011

Systeme nerveux (N)

Métamizole (N02)

Contexte

Le métamizole ou dipyrone (Minalgine[®], Novalgine[®]) est un analgésique qui a été retiré du marché dans de nombreux pays, notamment aux Etats-Unis, en raison du risque d'agranulocytose potentiellement mortelle et non prévisible. Il est toujours sur le marché suisse et jouit d'une certaine popularité, notamment dans les milieux chirurgicaux, y compris au CHUV.

Mécanisme d'action

Le métamizole est proche des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) de par son mécanisme d'action (inhibition de la cyclooxygénase) et ses effets thérapeutiques analgésiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques.

Efficacité

Le métamizole n'est pas supérieur aux AINS en termes d'efficacité. De nombreuses études ont montré que les AINS, en particulier le diclofénac et le kétorolac, sont aussi efficaces que le métamizole pour traiter les douleurs post-opératoires ou les coliques néphrétiques.^{1,2,3}

Effets indésirables

Le métamizole partage les effets indésirables des AINS, mais est associé à un risque plus élevé d'agranulocytose que les AINS. L'incidence d'agranulocytose sous

métamizole est débattue et probablement variable selon les régions du monde (prédisposition génétique);⁴ une étude suédoise conclut à un risque de 1 :1400 prescriptions.⁵ A noter que le risque d'agranulocytose est beaucoup plus élevé chez des sujets ayant présenté une réaction d'hypersensibilité à la propyphénazone, à la phénylbutazone ou à d'autres substances structurellement proches (hypersensibilité croisée).

Le risque d'agranulocytose sous métamizole apparaît donc plutôt faible, mais il s'agit d'un effet indésirable potentiellement mortel, alors qu'il existe des alternatives thérapeutiques plus sûres.

Recommandations pratiques

- 1) Au vu de son profil d'effets indésirables, le métamizole ne devrait plus être utilisé au CHUV, par principe de précaution. Il ne devrait pas non plus être prescrit comme antalgique à la sortie de l'hôpital.
- 2) Pour les coliques néphrétiques ou les douleurs post-opératoires, le diclofénac (Voltarène®) iv (liste CHUV) ou le ketorolac (Tora-dol®) iv se sont révélés au moins aussi efficaces que le métamizole.

FL, Pharmacologie clinique, 27/01/2011

Références :

¹ Muriel-Villoria et al. Comparison of the onset and duration of the analgesic effect of dipyron ...in acute renal colic. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1995 ;48 :103-7

² Edwards et al. Single-dose dipyron for acute postoperative pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001(3) :CD003227

³ Marin-Bertolin et al. A controlled, randomized, double-blind study of ketorolac for postoperative analgesia after plastic surgery. *Annals of Plastic Surgery* 1997 ;38(5) :478-84

⁴ Vlahov et al. Agranulocytosis and dipyron. *Lancet* 1989 ;2 :1215

⁵ Hedenmalm et al. Agranulocytosis and other blood dyscrasias associated with dipyron. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2002 ;58 :265-74

Annexe 3 : autorisation de la commission d'éthique de la recherche



AGEK / CT CER

Arbeitsgemeinschaft der Schweizerischen Forschungs-Ethikkommissionen für klinische Versuche
Communauté de travail des Commissions d'éthique de la recherche en Suisse

Commission cantonale d'éthique
de la recherche sur l'être humain
Ch. des Falaises 1, 1005 Lausanne

ADRESSE POSTALE :
Case postale 15, 1011 Lausanne

Prof. R. Darioli
Président

Secrétariat central
Tél. 021 314 5598/5601/8622
Fax 021 314 76 01
E-mail: secretariatcervd@unil.ch

Sous-Commission I
Président a.i. Prof. R. Darioli
Tél. 021 314 5629

Sous-Commission II
Président Prof. R. Darioli
Tél. 021 314 5629

Sous-Commission III (Psychiatrie)
Président Prof. F. Stiefel
Tél. 021 314 0234

Prof. A. Pannatier
Pharmacien-chef
Pharmacie du CHUV
1011 Lausanne

Lausanne, le 10 janvier 2013
RD/ag

Avis de la Commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain

Monsieur,

Après réception du Formulaire de Demande d'accès aux informations médicales dans le cadre de la recherche, la CER vous fait part de son avis :

Protocole 18/13 : Métamizole et analgésie post-opératoire : les recommandations d'utilisation sont-elles respectées ?

Investigateur principal :

Prof. A. Pannatier
Pharmacien-chef
Pharmacie du CHUV
1011 Lausanne

Cet avis est fondé sur l'examen des documents reçus le 26 décembre 2012 :

1. Votre e-mail du 26.12.2012
2. Formulaire de Demande d'accès aux informations médicales dans le cadre de la recherche

Type de procédure:

- procédure ordinaire ré-évaluation procédure ordinaire CED
 procédure simplifiée Avis présidentiel Avis présidentiel CEL

La Commission arrête l'avis suivant:

- positif¹**
- avis conditionnel²** (conditions à remplir avant approbation)
- Les documents révisés seront réévalués en procédure ordinaire (nombre de copies: 13)
 Révision des documents et information écrite à la Commission d'éthique (nombre de copies: 1)
- négatif³** (motivé)
- avis justifié de ne pas entrer en matière⁴**

.....
signifie

¹ L'étude peut être soumise aux autorités fédérales compétentes (Swissmedic / OFSP / OFEFP) pour notification. L'étude peut être entreprise (s'il s'agit d'une étude non régie par la Loi sur les produits thérapeutiques, la Loi sur la transplantation, la Loi relative à la recherche sur les cellules souches ou l'Ordonnance sur la radioprotection).

² Les documents concernés doivent être révisés avant soumission à la Commission d'éthique. L'étude ne peut ni débiter ni être notifiée avant d'avoir obtenu l'avis positif de la Commission d'éthique.

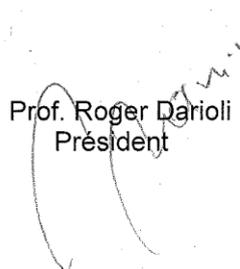
³ Dans sa forme actuelle, l'étude ne peut pas être mise en route.

⁴ La CE n'est légalement pas compétente pour évaluer cette étude. Soit une autre CE est habilitée à l'évaluer, soit l'étude ne nécessite pas d'approbation par une CE.

Emoluments perçus pour chaque dossier soumis à la Commission pour évaluation, selon barème ci-joint: **CHF 50.- (code 4.5)**. La facture (n° 18/13100113) vous parviendra prochainement.

Remarques :

- La CE atteste qu'elle accomplit son travail conformément aux recommandations ICH-GCP.
- Veuillez SVP surligner les modifications apportées au document.
- Droit de recours dans le cadre de la Commission d'éthique.
- L'avis s'applique également aux autres investigateurs(trices) mentionné(e)s dans la demande d'évaluation qui travaillant dans des sites de recherche relevant du champ de compétence de la CE (doivent figurer sur une liste séparée).


Prof. Roger Darioli
Président

Annexe 4 : protocole de l'étude sur le métamizole

Protocole

1. **Titre de l'étude :**
Métamizole et analgésie postopératoire : les recommandations d'utilisation sont-elles respectées ?
2. **Date de l'acceptation par le CE**
10 janvier 2013
3. **Noms des investigateurs**
Prof. André Pannatier
PD Dr. Pierre Voirol
Dr. Nancy Perrottet
Mme. Anne Henry
Mme. Alma Feka
4. **Lieu de l'étude**
Services de chirurgie viscérale (CHV) et Orthopédie-traumatologie (OTR) du centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV) à Lausanne.
5. **Mise en perspective de l'étude**
Le métamizole est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ayant des propriétés analgésiques, antipyrétiques et spasmolytiques [1]. Le métamizole sodique, principe actif de la Minalgine[®] ou de la Novalgin[®], est souvent utilisé comme analgésique postopératoire à cause d'une bonne efficacité [2]. Un ultérieur avantage est une toxicité gastro-intestinale inférieure aux autres AINS [3].
Cette molécule présente un autre effet indésirable très rare mais grave : l'agranulocytose. Un choc anaphylactique ou une insuffisance rénale aiguë transitoire peuvent s'instaurer aussi lors de la prise des médicaments contenant cette substance active [1]. La commission permanente des médicaments (CPM) a donc émis des recommandations afin de limiter son utilisation à une période restreinte pour les cas où toutes les alternatives ont été inefficaces [2].
6. **But de l'étude**
Le but est de réaliser un état des lieux sur l'utilisation du métamizole dans 3 unités chirurgicales ayant fréquemment recours à cette molécule (chirurgie viscérale, traumatologie et orthopédie) et d'évaluer dans quelle mesure les recommandations de la commission permanente des médicaments (CPM) sont respectées.
7. **Objectifs**
Les objectifs de cette étude sont tout d'abord l'évaluation de la fréquence, de la durée d'utilisation et les posologies du métamizole. Cette analyse permettra de vérifier le respect des recommandations de la CPM vis-à-vis du métamizole.
8. **Plan général**
Etude prospective et observationnelle.

9. Sélection des sujets

Patients sortant du service de chirurgie viscérale pendant la période du 2 mars au 21 mars 2013 (trois semaines).

Patients sortant de l'Unité de traumatologie du service OTR pendant la période du 26 mars au 12 avril 2013 (trois semaines).

Patients sortant de l'Unité d'orthopédie du service OTR pendant la période du 13 avril au 3 mai 2013 (trois semaines).

9.1 Critères d'inclusion

Tous les patients sortant des services de chirurgie viscérale (CHV) et Orthopédie - traumatologie (OTR) au cours de la période d'investigation

9.2 Critères d'exclusion

Patients n'ayant pas pu être inclus pour des raisons logistiques (disponibilité du dossier, transfert,...).

10. Méthode d'investigation.

10.1 Pratique au CHUV

Récolte des données sur les prescriptions effectuées lors du séjour des patients, des prescriptions à la sortie et des lettres de sorties.

10.2 Données relevées

Les données concernant les patients (nom, date de naissance, sexe, certaines comorbidités relevantes) ainsi que l'opération effectuée et les traitements analgésiques suivis pendant et après le séjour (dose, fréquence, voie d'administration, durée du traitement) seront récoltées et analysées lors de cette étude. Les résultats de GFR et taux de leucocytes en dehors de la norme seront également relevés.

11. Confidentialité

Les identités des patients ne seront pas précisées lors de cette étude. Toutes les informations obtenues seront traitées de façon strictement confidentielle.

Les données seront anonymisées lors de l'introduction dans la base de données.

12. Responsabilité

L'étudiant en pharmacie est responsable de la récolte et de l'analyse des données sous la supervision des pharmaciens cliniciens. Dans un deuxième temps, les résultats obtenus seront discutés avec tous les investigateurs.

13. Annexes : CRF.

14. Références :

- [1] Compendium suisse des médicaments: informations professionnelles et patients, Bâle: Documed; 2006.
- [2] Commission permanente des médicaments, Utilisation de la novaminesulfone (ou métamizole, dipyrone) par voie parentérale, Bréviaire des médicaments, Lausanne, 2006
- [3] Ibáñez L, Vidal X, Ballarín E, Laporte JR, Agranulocytosis associated with dipyrone (metamizol), Eur J Clin Pharmacol, 2005 Jan;60(11):821-9.

Annexe 5 : CRF de l'étude sur le métamizole

CRF étude métamizole

Etiquette

N° d'inclusion

Diagnostic principale

.....
.....
.....

Comorbidité / allergies /contre-indications :

insuffisance rénale

polyarthrite rhumatoïde

cancer (autre que hématologique)

traitement de chimiothérapie

présence d'une greffe

maladie de Crohn /RCUH

asthme

urticaire chronique

hypersensibilité au métamizole

choc anaphylactique

agranulocytose

porphyrie hépatique

carence en glucose-6-phosphate-
déshydrogénase

allergie aux pyrazolones

phénazone

propylphénazone

allergie à la pyrazolidine

(p.ex. phénylbutazone)

réaction anaphylactoides suite à

salicylates

paracétamol

diclofénac

ibuprofène

indométhacine

naproxène

Type de réaction :

bronchospasme

urticaire

rhinite

angioedème

maladie hématologique

.....

Service : CHV

TRA

OTP

Date d'entrée dans le service

Origine : domicile / transfert

Utilisation du métamizole à l'entrée dans le service : domicile / transfert

spécialité Dose
Fréquence Voie d'adm
Début du traitement Reçu : oui non

Type d'opération/intervention

.....
.....
.....

Date

Antalgiques prescrits en préopératoire/intervention : métamizole : oui non

| Médicament | R | Date du début | Date d'arrêt | Dose | fréquence | Voie d'adm |
|------------|---|---------------|--------------|------|-----------|------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Antalgiques reçus en préopératoire/intervention : métamizole : oui non

| Médicament | Date du début | Date d'arrêt | Dose | fréquence | Voie d'adm |
|------------|---------------|--------------|------|-----------|------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Administration de métamizole dans la salle de réveil :

spécialité Dose
Fréquence Voie d'adm

Antalgiques prescrits en postopératoire/intervention : métamizole : oui non

CARE MAP : oui non

| Médicament | R | Date du début | Date d'arrêt | Dose | fréquence | Voie d'adm |
|------------|---|---------------|--------------|------|-----------|------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Antalgiques reçus en postopératoire/intervention : métamizole : oui non

| Médicament | Date du début | Date d'arrêt | Dose | fréquence | Voie d'adm |
|------------|---------------|--------------|------|-----------|------------|
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Tests de laboratoire :

| Date | 30 < GFR < 60 [ml/min] | 10 < GFR ≤ 30 [ml/min] | GFR ≤ 10 et dialyse [ml/min] |
|------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

| Date | Leucocytes < 4 x 10 ⁹ [cell/L] | Neutropénie : Néutrophiles < 1.5 x 10 ⁹ [cell/L] | Agranulocytose : Néutrophiles < 0.5 x 10 ⁹ [cell/L] |
|------|--|---|--|
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

NA = non applicable

- = pas de valeurs en dehors de la norme

Date de sortie Échelle de douleur

Sortie : domicile / décès/ transfert

Médicaments prescrits à la sortie : métamizole : oui non

| Médicament | R | Date du début | Date d'arrêt | Dose | fréquence | Voie d'adm |
|------------|---|---------------|--------------|------|-----------|------------|
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Annexe 6 : répartition des patients en fonction des diagnostics et des opérations

Tableau 6 : diagnostics et opérations des patients sortis du service CHV pendant la période d'étude.

| Diagnostics | Nombre de patients (n = 77) | Opérations | Nombre de patients (n = 77) |
|-----------------------|--|---------------------------------------|--|
| Cholécystite/lithiase | 14 (18%) | Cholécystectomie laparoscopique | 12 (16%) |
| Hernie | 15 (19%) | Cure d'hernie | 19 (25%) |
| Appendicite | 8 (10%) | Appendicectomie laparoscopique | 8 (10%) |
| Cancer | 15 (19%) | Ablation de tumeur | 9 (12%) |
| Hémorragie digestive | 5 (6%) | Laparoscopie/laparotomie exploratrice | 6 (8%) |
| Autres diagnostics | 20 (26%) | Bypass gastrique ou Whipple | 7 (9%) |
| | | Autres opérations | 16 (21%) |

Tableau 7 : diagnostics et opérations des patients sortis du service OTP pendant la période d'étude.

| Diagnostics | Nombre de patients (n = 80) | Opérations | Nombre de patients (n = 80) |
|-------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| Gonarthrose | 12 (15%) | Prothèse totale du genou | 11 (14%) |
| Coxarthrose | 9 (11%) | Prothèse totale de la hanche | 11 (14%) |
| Hallux valgus | 5 (6%) | Cure d'hallux valgus | 5 (6%) |
| Rupture de tendon/ligament | 10 (13%) | Plastie/suture de tendon/ligament | 8 (10%) |
| Gêne matériel d'ostéosynthèse | 6 (8%) | Ablation du matériel d'ostéosynthèse | 7 (9%) |
| Fracture/luxation | 7 (9%) | Arthroscopie | 9 (11%) |
| Autres arthropathies | 8 (10%) | Révision de prothèse | 6 (8%) |
| Autres diagnostics | 23 (29%) | Autres opérations | 23 (29%) |

Tableau 8 : diagnostics des patients sortis du service TRA pendant la période d'étude

| Diagnostics | Nombre de patients (n = 77) |
|-------------------------|--|
| Jambe/hanche | 11 (35%) |
| Bras/clavicule | 4 (13%) |
| Chéville/pied | 3 (10%) |
| Dos/douleurs neurogènes | 4 (13%) |
| Polytraumatisme | 2 (6%) |
| Autres diagnostics | 7 (23%) |

Les patients opérés en TRA n'ont pas été séparés en fonction de l'opération subie car cette population était trop petite.

Annexe 7 : durée de traitement de métamizole en fonction des diagnostics

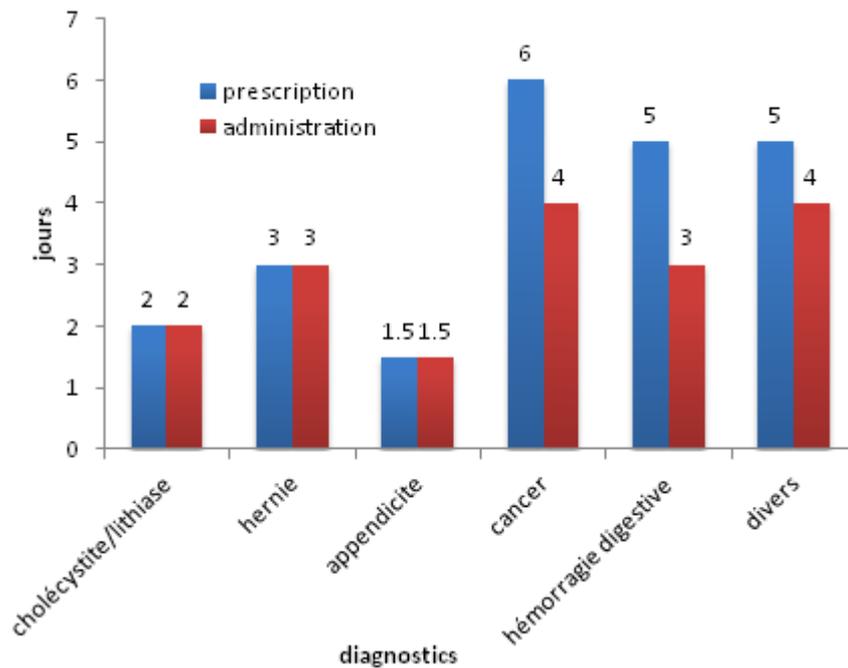


Figure 14 : durées médianes de prescriptions/administrations de métamizole en fonction des diagnostics posés en CHV.

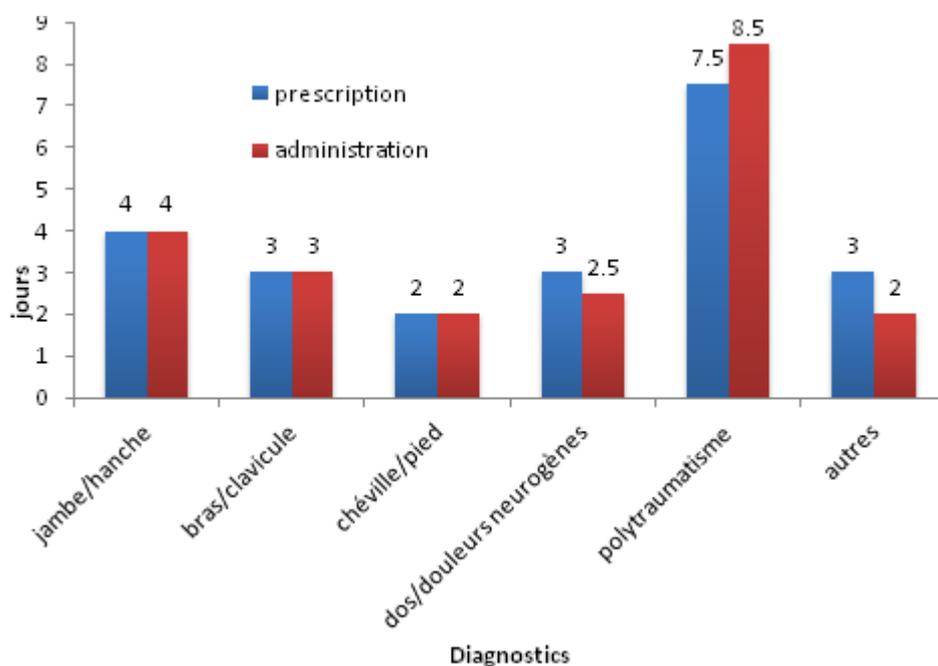


Figure 15 : durées médianes de prescriptions/administrations de métamizole en fonction des diagnostics posés en TRA.

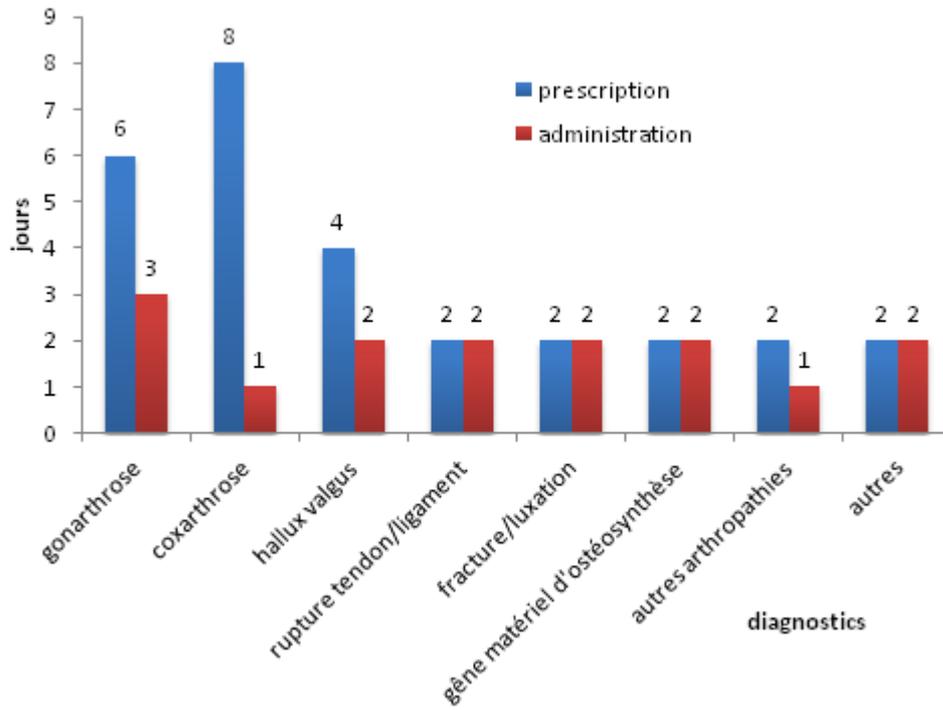


Figure 16 : durées médianes de prescriptions/administrations de métamizole en fonction des diagnostics posés en OTP.

Annexe 8 : durée de traitement de métamizole en fonction des opérations

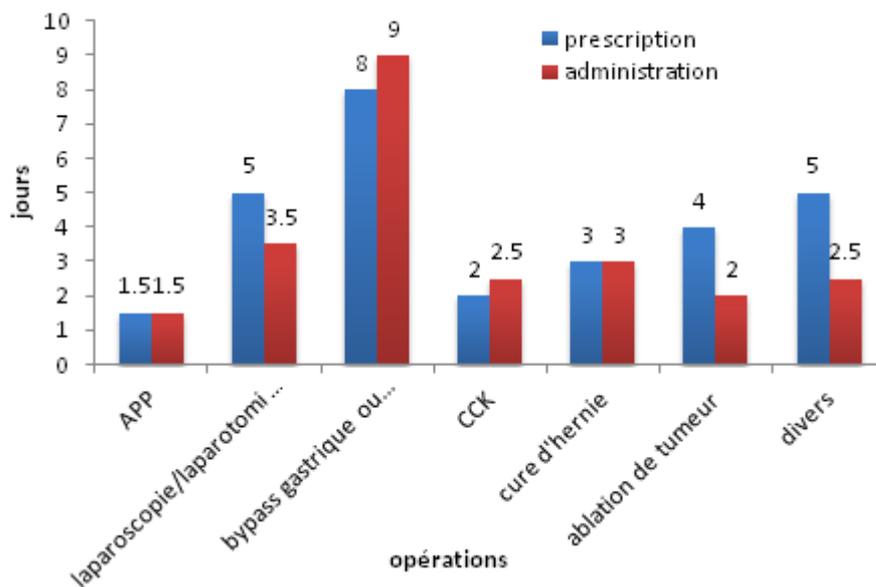


Figure 17 : durées médianes de prescriptions/administrations de métamizole en fonction des opérations subies en CHV

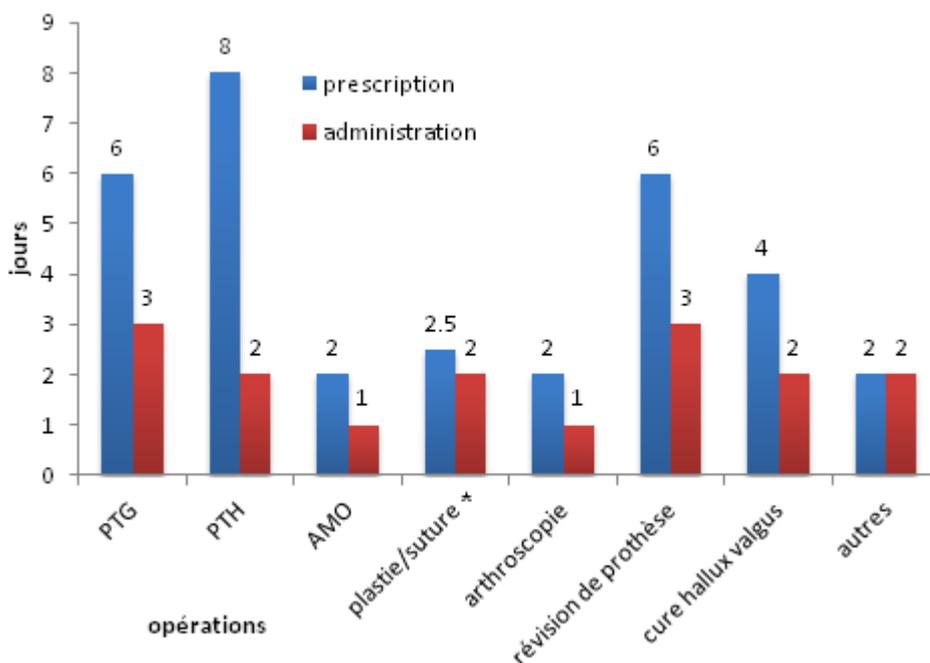


Figure 18 : durées médianes de prescriptions/administrations de métamizole en fonction des opérations subies en OTP

*plastie/suture d'un tendon/ligament

Les statistiques pour le service de TRA n'ont pas été effectuées car la population opérée qui a reçu du métamizole était trop petite (31 patients).

Annexe 9 : exemple de caremap utilisée en CHV

| CHUV Etiquette CHUV-DSO-CHVH-V02-03/11 | | Prescriptions médicales standardisées : Attitude : | | | | Cure d'événtration 1/2 |
|--|-----|---|---|--------------------|--------------------|---------------------------|
| Date | | J -1 | J op. | J1 | J2 | |
| Examens | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Médicaments PO, SL, IR | | | | | | |
| Stilnox 10 mg (si < 75 ans) | PO | | 1x/j ® | 1x/j ® | 1x/j ® | |
| Dafalgan 1 g | PO | | | 4x/j | 4x/j | |
| Minalgine 500 mg | PO | | | 4x/j | 4x/j | |
| Traitement personnel du patient | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Injections, perfusions | | | | | | |
| Glucosalin 1/3-2/3 | IV | | 1000 ml/24h | | | |
| Perfalgan 1 g | IV | | 4x/j | | | |
| Minalgine 500 mg | IV | | 4x/j | | | |
| Primperan 10 mg | IVD | | 3x/j ® | 3x/j ® | 3x/j ® | |
| Zofran 4 mg | IV | | 3x/j ® | 3x/j ® | 3x/j ® | |
| Morphine 5 mg | SC | | 6x/j ® | 6x/j ® | 6x/j ® | |
| Clexane 40 mg | SC | 1x à 18h | 1x (12h post-op.) | 1x/j | 1x/j | |
| Soins | | | | | | |
| Signes vitaux | | 1x à l'entrée | Pré-op. : 1x/j Post-op. : 3x/j | 3x/j | 3x/j | |
| Poids | | 1x à l'entrée | | | | |
| Mobilisation | | Libre | 1 ^{er} lever accompagné | Libre | Libre | |
| Pansements | | Surveillance | Surveillance | Surveillance | Surveillance | |
| Appareillage | | | Venflon 3 Redon | Venflon 3 Redon | Venflon 3 Redon | |
| Nutrition | | | | | | |
| Alimentation orale | | Normal A jeun dès minuit | Pré-op. : A jeun Post-op. : Normal 6h après | Normal | Normal | |
| Visa médecin/heure | | | | | | |
| Visa infirmier/ère | | | | | | |



® = en réserve
N.B : Toute modification de prescription standardisée ou toute prescription additionnelle, à l'exception du traitement personnel du patient, se prescrit sur la feuille de prescriptions supplémentaires

CIR102194



|  Etiquette CHUV-DSO-CHVH-V02-03/11 | Prescriptions médicales standardisées : | | | | Cure d'événement | |
|---|---|--------------|----------------------------|--------------|-------------------------------|--|
| | Attitude : | | | | 2/2 | |
| Date | | J3 | J4 | J5 | J6 (sortie) | |
| Examens | | | | | | |
| | | | | | Ordonnances | |
| | | | | | Arrêt de travail | |
| | | | | | RDV consul chirurgie, le à | |
| | | | | | RDV ablation fils, le à | |
| Médicaments PO, SL, IR | | | | | | |
| Stilnox 10 mg (si < 75 ans) | PO | 1x/j ® | 1x/j ® | 1x/j ® | | |
| Dafalgan 1 g | PO | 4x/j | 4x/j | 4x/j | 4x/j | |
| Minalgine 500 mg | PO | 4x/j | 4x/j | 4x/j | 4x/j | |
| Traitement personnel du patient | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| Injections, perfusions | | | | | | |
| Glucosalin 1/3-2/3 | IV | | | | | |
| Perfalgan 1 g | IV | | | | | |
| Minalgine 500 mg | IV | | | | | |
| Primperan 10 mg | IVD | | | | | |
| Zofran 4 mg | IV | | | | | |
| Morphine 5 mg | SC | 6x/j ® | 6x/j ® | | | |
| Clexane 40 mg | SC | 1x/j | 1x/j | 1x/j | | |
| Soins | | | | | | |
| Signes vitaux | | 3x/j | 3x/j | 3x/j | 1x/j | |
| Mobilisation | | Libre | Libre | Libre | Libre | |
| Pansements | | Surveillance | 1 ^{ère} réfection | Surveillance | Réfection | |
| Appareillage | | 3 Redon | Ablation 3 Redon | | | |
| Nutrition | | | | | | |
| Alimentation orale | | Normal | Normal | Normal | Normal | |
| Visa médecin/heure | | | | | | |
| Visa infirmier/ère | | | | | | |

® = en réserve

N.B : Toute modification de prescription standardisée ou toute prescription additionnelle, à l'exception du traitement personnel du patient, se prescrit sur la feuille de prescriptions supplémentaires



CIR102194

Annexe 10 : prescription préformatée utilisée en OTP

FEUILLE DE TRAITEMENT POST-OPERATOIRE : Chirurgie de la hanche et du genou

Etiquette : UFRm: OTPH Hôp: OTPH - HSC1
HC-H. Général Tél: 49550 PP: 815
CHUV Département de l'appareil locomoteur (DAL)

Diagnostic : FRACT EVOZ Opération : Coparthroscopie
Opérateur : N'Goss/Baxi Bip: 66401 Assistant : _____ Bip: _____
Anesthésiste : Pe... Bip: 64731 SAS
Date : _____

PROBLEMES _____
ALLERGIES _____

Type d'anesthésie : AG Masque laryngé Sédation analgésie
 Péridurale Rachianesthésie Bloc type : _____

Surveillances post opératoires :
Signes vitaux : TA, Pouls, Respiration, SpO₂ > 95% TAM > 60 mmHg T° : _____ Diurèse horaire _____ Autres : _____
Ventilation : O₂ : 2L (L) CPAP Physio respiratoire Autres : _____

La signature de l'infirmier est exigée en regard de la prescription

| | Exécution en RDV | | | Exécuté stop | |
|---|------------------|-------|----|--------------|----|
| | date | heure | ID | date | ID |
| Apports (IV) | | | | | |
| Perfusions (IV) | | | | | |
| Volumen® : <input checked="" type="checkbox"/> 1/3 2/3 <u>1/3</u> mL/24h <u>la suite de la respiration de la boisson</u> <input type="checkbox"/> NaCl 0,9% _____ mL/24 | 30.05 | | me | 30/05 | me |
| Transfusions (IV) | | | | | |
| Orthopass® : heure début : _____ heure fin : _____ | | | | | |
| Boissons : <input checked="" type="checkbox"/> dès le réveil <u>eau, lait</u> Alimentation : <input checked="" type="checkbox"/> dès la boisson OK | | | | | |
| Bloc périphérique : | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> KT Fémoral <input checked="" type="checkbox"/> Naropine® 0,2% <input type="checkbox"/> Débit à _____ mL/h <input checked="" type="checkbox"/> Bolus : <u>4</u> mL <input checked="" type="checkbox"/> Intervalle : <u>4</u> min | 30.05 | | me | | |
| <input type="checkbox"/> Dose max : _____ | | | | | |
| Surveillance : <input checked="" type="checkbox"/> Bloc moteur <input type="checkbox"/> Bloc sensitif <input type="checkbox"/> VAS | | | | | |
| Chaque <u>1</u> heures pendant <u>4</u> heures, puis <u>aux 4h</u> | | | | | |
| Péridurale : | | | | | |
| <input type="checkbox"/> BAF 1 <input type="checkbox"/> BAF 2 <input type="checkbox"/> Naropine® 0,2% | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Débit : _____ mL/h <input type="checkbox"/> Bolus : _____ mL <input type="checkbox"/> Intervalle : _____ min | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Dose max : _____ | | | | | |
| Surveillance : <input type="checkbox"/> Bloc moteur <input type="checkbox"/> Bloc sensitif <input type="checkbox"/> VAS | | | | | |
| Chaque _____ heures pendant _____ heures, puis _____ | | | | | |
| PCA : | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Morphine® <input type="checkbox"/> Fentanyl® <input type="checkbox"/> Débit : _____ mL/h <input type="checkbox"/> Bolus : _____ mL <input type="checkbox"/> Intervalle : _____ min | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Dose max : _____ | | | | | |
| Surveillance : <input type="checkbox"/> TA - Pouls - Resp. - Nausées - Prurit - Rétention urinaire | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Score sédation <input type="checkbox"/> Score douleur <input type="checkbox"/> VAS | | | | | |
| Chaque _____ heures pendant _____ heures, puis _____ | | | | | |
| Opiacés : | | | | | |
| Morphine® (IV) en S/R : <u>1-2mg x 2</u> <u>max 10 mg</u> | | | | | |
| Morphine® (S/C) en unité : _____ | | | | | |
| Autres : | | | | | |
| Perfalgan® (IV) : <u>1g x 2</u> | | | | | |
| Minalgin® (IV) : <u>1g x 2</u> | 30/05 | 1300 | me | 30/05 | me |
| Toradol® (IV) : _____ | | | | | |
| Analgésie PO | | | | | |
| Dafalgan® <input type="checkbox"/> 500 mg 4x/j <input checked="" type="checkbox"/> 1 g 4x/j | 30.05 | | me | | |
| Oxycodone® <input type="checkbox"/> 5 mg <input checked="" type="checkbox"/> 10 mg <input type="checkbox"/> 20 mg <u>20 mg</u> dès le _____ pendant _____ jours | | | | | |
| Oxynorm® <u>10</u> mg <u>6</u> x/j <input type="checkbox"/> d'office <input checked="" type="checkbox"/> en réserve | | | | | |
| Minalgin® <input type="checkbox"/> 500 mg <input type="checkbox"/> 1 g <u>3x/j</u> <input type="checkbox"/> d'office durant 48h <input type="checkbox"/> en réserve | | | | | |
| Tramal® <input type="checkbox"/> 50 mg <input type="checkbox"/> 100 mg dès _____ 3x/j | | | | | |
| Tramal® _____ gouttes _____ x/j <input type="checkbox"/> d'office <input type="checkbox"/> en réserve | | | | | |
| AINS PO | | | | | |
| Brufen® <input type="checkbox"/> 200 mg <input type="checkbox"/> 400 mg <input type="checkbox"/> 600 mg 3x/j pendant _____ jours | | | | | |
| Indocid® <input type="checkbox"/> 25 mg <input type="checkbox"/> 50 mg <input type="checkbox"/> 75 mg retard 3x/j pendant _____ jours | | | | | |
| Mefenacid® <input type="checkbox"/> 500 mg 3x/j jusqu'à J _____ | | | | | |
| Anti-émétiques | | | | | |
| DHBP® (IV) <u>0,5</u> mg <input checked="" type="checkbox"/> 6x/j en réserve <input type="checkbox"/> en réserve en S/R | | | | | |
| Zofran® (IV) 4 mg <input checked="" type="checkbox"/> 3x/j en réserve | 30.05 | | me | | |

CIR101420 CIR101420.docx Version A de 15.10.08 1/2

Annexe 11 : administration en continuité

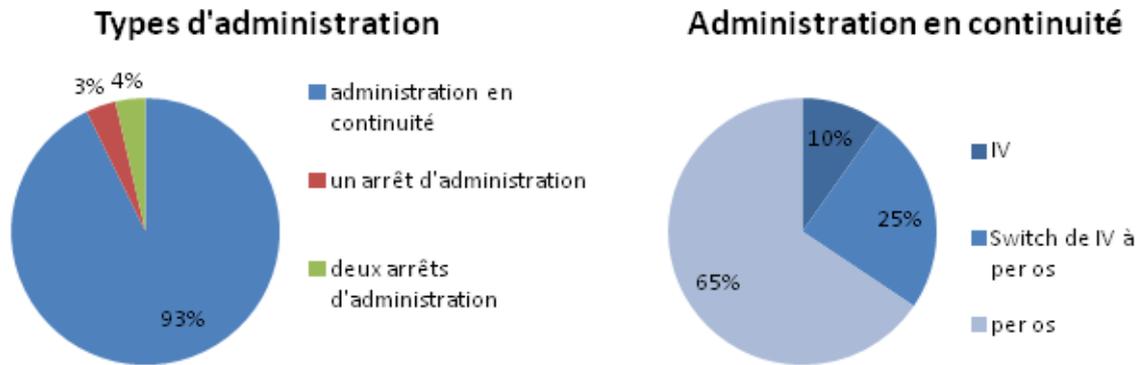


Figure 19 : types d'administration de métamizole et administration en continuité des patients opérés.