

Mépéridine (Demerol®) : Problèmes en matière d'utilisation sécuritaire des médicaments

Ce bulletin traite des préoccupations soulevées par les professionnels de la santé quant à la place de la mépéridine (Demerol®) dans les hôpitaux canadiens. Ce bref examen a été guidé par la volonté des hôpitaux d'uniformiser leur liste de médicaments disponibles (formulaire) et par la déclaration de plusieurs incidents et accidents liés à la médication, dont quelques-uns portaient sur la confusion entre la mépéridine et d'autres opiacés. Les confusions entre les opiacés ont déjà été traitées lors d'un précédent bulletin d'ISMP Canada¹. Récemment, nous avons reçu deux déclarations d'événements indésirables impliquant la mépéridine, l'un ayant entraîné un effet morbide et l'autre, la mort.

Le premier cas est celui d'un patient souffrant d'une douleur aiguë et traité avec 200 mg de mépéridine, par voie orale, à toutes les quatre heures. Lors de son admission à l'hôpital, le traitement à la mépéridine a été poursuivi, à la même dose, par voie intramusculaire. Lors du passage de la voie orale vers la voie parentérale, la dose doit être réduite en conséquence (la biodisponibilité de la mépéridine par voie orale est de 40-60%²). Peu de temps après son admission, le patient s'est mis à souffrir de désorientation et de confusion. Son état a été initialement attribué à sa condition médicale. La mépéridine a donc continué d'être administrée au patient à la dose de 200 mg IM q4h durant approximativement 48 heures. Au cours du troisième jour d'hospitalisation, le patient est victime d'une crise tonico-clonique généralisée (grand mal) et est transféré à l'unité de soins intensifs. On suspecte alors que l'accumulation de la normépéridine (un métabolite actif de la mépéridine) soit à l'origine de la crise. La confusion et la désorientation ont cessé dans les 48 heures suivant l'arrêt du traitement à la mépéridine. Le patient a ensuite récupéré sans autre problème.

Dans le deuxième cas, on a prescrit de la mépéridine, à raison de 50-75 mg IM q4h prn, à un patient âgé dont l'insuffisance hépatique était connue. Le patient a reçu le médicament toutes les quatre heures durant 72 heures et a été découvert sans signes vitaux, deux heures après la dernière administration de mépéridine. Sa réanimation a été tentée en vain. L'analyse menée suite à l'accident a révélé un niveau toxique de mépéridine chez ce patient (de même qu'un niveau élevé de normépéridine) et que cela a probablement contribué à son décès.

Ces accidents soulignent le défi que représentent la compréhension de la pharmacodynamie, la conversion des doses et les exigences de surveillance, non seulement de la mépéridine, mais des opiacés en général. Dans un bulletin précédent, ISMP Canada a suggéré certaines mesures générales garantissant l'usage sécuritaire des opiacés¹. Le présent bulletin mettra l'accent sur les informations qui suggèrent de restreindre l'utilisation de la mépéridine pour rendre l'utilisation des médicaments plus sécuritaire.

Au cours de la dernière décennie, il y a eu, aux États-Unis, une tendance à utiliser de moins en moins la mépéridine dans le traitement de la douleur³. L'organisme responsable de l'agrément des établissements de santé aux États-Unis, la *Joint Commission on Accreditation of Health Care Organizations (JCAHO)* a publié des normes concernant le traitement de la douleur : celles-ci déconseillent l'utilisation de la mépéridine⁴. Ces normes sont fondées sur deux ans de collaboration avec l'Université de Wisconsin-Madison ainsi que sur les normes existantes, incluant celles de l'*Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ)* et de l'*American Pain Society (APS)*^{4,5,6,7}. De nombreux organismes américains voient maintenant l'utilisation de la mépéridine comme un indicateur inverse de la qualité des soins⁴.

La mépéridine a été largement utilisée durant plus d'un demi-siècle dans le traitement de la douleur aiguë⁵. Bien qu'il existe actuellement très peu d'indications où la mépéridine pourrait être considérée en première intention, elle continue encore à être prescrite et administrée dans des cas où il existe des preuves scientifiques en faveur de meilleures alternatives. Le risque de réactions défavorables graves pouvant survenir lors de l'utilisation de la mépéridine est probablement sous-estimé. Le médicament est métabolisé par deux voies hépatiques; la voie la plus significative cliniquement produit un métabolite actif : la normépéridine. La normépéridine possède la moitié de l'activité analgésique de la molécule mère, mais 2 à 3 fois son potentiel neurotoxique. La normépéridine est un puissant stimulateur du système nerveux central (SNC) et les symptômes de sa toxicité peuvent inclure irritabilité, tremblements, contractions musculaires, désorientation, agitation, hallucinations, hypertension et crise tonico-clonique généralisée. La demi-vie de la normépéridine varie de quatorze à quarante-huit heures, et est encore plus longue chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'administration répétée de mépéridine peut conduire à l'accumulation de normépéridine et prédispose ainsi les patients à sa neurotoxicité^{3,8}.

Lors de la révision du statut de la mépéridine dans une liste de médicaments (formulaire), les points suivants devraient être pris en considération :

- La mépéridine est mal tolérée chez les personnes âgées et est l'opiacé le plus fréquemment associé au delirium chez les personnes âgées opérées.
- La mépéridine est connue pour avoir une durée d'action de deux à trois heures; ainsi, la traditionnelle prescription d'une dose toutes les quatre heures (q4h) peut conduire à un faible soulagement de la douleur⁵. D'un autre côté, l'administration des doses à un intervalle plus court risque de prédisposer les patients à sa toxicité.

- À doses équianalgésiques, il n'y a pas de bénéfice spécifique de la mépéridine par rapport aux autres opiacés dans le traitement de la douleur associée à la colique biliaire ou à la pancréatite³.
- Lors de l'utilisation de pompes d'analgésie contrôlées par le patient (ACP) à base de mépéridine, les patients sont particulièrement exposés au risque de subir des effets indésirables en raison des doses accumulées et de la durée de traitement¹⁰.
- À cause de ses effets euphorisants et psychotropes, la mépéridine s'avère être un mauvais choix de traitement chez les patients à risque de développer une pharmacodépendance³.
- Dans de nombreuses conditions, dont l'anémie falciforme, le risque de neurotoxicité et d'effets anticholinergiques font de la mépéridine un choix inférieur à d'autres opiacés.
- Des interactions médicamenteuses fatales ont été rapportées entre la mépéridine et les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO)^{2,3}.

Afin de rendre l'utilisation de la mépéridine plus sécuritaire, ISMP Canada recommande aux établissements de santé d'évaluer leur utilisation de mépéridine et de prendre en considération les recommandations formulées par l'AHRQ, l'APS et la JCAHO^{4,5,6,7}.

En voici quelques-unes :

1. Retirer la forme orale de la mépéridine de la liste de médicaments disponibles (formulaire).
2. Réviser et corriger l'ensemble des feuilles d'ordonnances pré-imprimées de manière à décourager l'utilisation de la mépéridine.
3. Limiter l'utilisation de la mépéridine injectable aux indications suivantes :
 - a. La prévention et le traitement des frissons iatrogènes causés par les médicaments ou les produits sanguins (par exemple, l'amphotéricine B, les plaquettes);

Références :

1. ISMP Canada Safety Bulletin (2002). *Narcotic safeguards – The challenge continues*, 2002, 2(2).
2. Demerol^{md} dans : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, Association des pharmaciens du Canada, Toronto, Ontario, 2004.
3. Latta S., Ginsberg B., Barkin RL. (2002). *Meperidine : a critical review*, Am J Ther, 2002, 9(1), p. 53-68.
4. Joint Commission on the Accreditation of Health Care Organizations. *Health care issues : Pain management* (comprend les liens suivants : [pain management standards](#); [Pain: Current Understanding of Assessment, Management and Treatments](#) et [Improving the Quality of Pain Management Through Measurement and Action](#)). Disponible à : <http://www.jcaho.org/news+room/health+care+issues/index.htm> . Site visité le 10 août 2004.
5. American Pain Society (2003). *Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain*, 5e éd., American Pain Society, Glenview, Illinois, 2003.
6. Agency for Health Care Policy and Research. *Management of cancer pain*, Clinical Practice Guideline, 1994, p. 9-72.
7. Gordon DB., Jones HD., Goshman LM., Foley DK., Bland SE. (2000). *A quality improvement approach to reducing use of meperidine*, The Joint Commission Journal of Quality Improvement, 2002, 26(12), p. 686-699.
8. Jirak K. (1992). *Lethal effects of normeperidine*, Am J Forensic Med Pathol, 1992, 13, p. 42-43.
9. Marcantonio ER., Juarez G., Goldman L., et al (1994). *The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications*. J Am Med Assoc, 1994, 272, p. 1518-1522.
10. Siefert CF., Kennedy S. (2004). *Meperidine is alive and well in the new millennium : Evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse reactions*, Pharmacother, 2004, 24(6), p. 776-783.

- b. Le traitement des tremblements ou frissons postopératoires;
- c. Le traitement à court terme de la douleur chez des individus ayant des fonctions rénale, hépatique et centrale (SNC) normales **lorsque les autres traitements opiacés sont contre-indiqués** (par exemple, en cas d'allergie médicamenteuse), et que
 - i. La dose n'excède pas 600 mg/24 heures;
 - ii. La durée d'utilisation n'excède pas quarante-huit heures.
4. Éviter l'utilisation de la mépéridine chez les patients âgés car les effets indésirables augmentent avec l'âge.
5. Envisager la révision systématique des ordonnances de mépéridine par un pharmacien, afin de vérifier que la dose quotidienne et la durée de la thérapie soient conformes aux normes.
6. Rendre l'information concernant les restrictions d'utilisation, le dosage maximal, la durée du traitement et les signes d'intoxication facilement accessible aux utilisateurs.
7. Former un Service de la douleur aiguë afin de promouvoir les pratiques d'excellence.

Remerciements (par ordre alphabétique) :

ISMP Canada tient à remercier les experts qui ont participé à la révision de ce bulletin :

Bill Cornish, Drug Information Service, Sunnybrook and Women's College Health Care Sciences Centre; Dr E. Etchells, Directeur, Patient Safety Service, Sunnybrook and Women's College Health Care Sciences Centre; Dr Alex Ho, Département d'anesthésie, St. Michael's Hospital; Dr M. Kahan, Directeur médical du Addiction Medicine Service, St. Joseph's Health Centre, Toronto; Lin Rousseaux, consultante en soins infirmiers.

©2004 Institut pour l'utilisation sécuritaire des médicaments du Canada. La reproduction d'extraits est autorisée à l'interne avec mention de la source. Toute reproduction partielle doit être fidèle au texte utilisé. Toute autre demande de reproduction doit être adressée à ISMP Canada par écrit. ISMP Canada gère un programme national et volontaire de déclaration d'incidents et d'accidents liés à l'utilisation des médicaments. ISMP Canada a comme objectif d'assurer le partage des expériences afin d'apprendre des incidents et accidents déclarés. Notre but est de promouvoir l'utilisation sécuritaire des médicaments dans le milieu de la santé par la mise en œuvre de stratégies de prévention et de mesures de sécurité diminuant le risque d'accident préjudiciable.

Pour déclarer à ISMP Canada un incident ou un accident lié à l'utilisation des médicaments, vous pouvez : 1) Visiter notre site Web à l'adresse suivante : <http://www.ismp-canada.org> , ou 2) Envoyer un courriel à : info@ismp-canada.org , ou 3) Téléphoner au : 416-480-4099. ISMP Canada garantit la sécurité et la confidentialité des informations reçues. ISMP Canada respectera la volonté du déclarant quant au niveau de détail à inclure dans les publications.

Un partenaire clé du Système canadien de déclaration et de prévention des incidents médicamenteux (SCDPIM)