



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

**ANNÉE 2019 N° 354**

## **LE NEFOPAM PAR VOIE *PER OS***

**Satisfaction des patients, utilité, profil de tolérance,  
intérêt en médecine générale**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par  
BOUHADANA Benjamin  
Né le 25/09/1990 à Vénissieux (69)

Sous la direction du Professeur FILBET Marilène

Faculté de Médecine Lyon Est

<http://lyon-est.univ-lyon1.fr/> • téléphone : 33 (0)4 78 77 70 00

ACCOMPAGNER  
CRÉER  
PARTAGER

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président	Pr Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination Des Etudes Médicales	Pr Pierre COCHAT
Directeur Général des services	M. Damien VERHAEGHE
<b>Secteur Santé :</b>	
Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est	Pr Gilles RODE
Doyenne de l'UFR de Médecine Lyon-Sud Charles Mérieux	Pr Carole BURILLON
Doyenne de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques (ISPB)	Pr Christine VINCIGUERRA
Doyenne de l'UFR d'Odontologie	Pr Dominique SEUX
Directrice du département de Biologie Humaine	Pr Anne-Marie SCHOTT
<b>Secteur Sciences et Technologie :</b>	
Directeur de l'UFR Sciences et Technologies	M. Fabien DE MARCHI
Directeur de l'UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	M. Yanick VANPOULLE
Directeur de Polytech	Pr Emmanuel PERRIN
Directeur de l'IUT	Pr Christophe VITON
Directeur de l'Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	M. Nicolas LEBOISNE
Directrice de l'Observatoire de Lyon	Pr Isabelle DANIEL
Directeur de l'Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (ESPé)	Pr Alain MOUGNIOTTE

## Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2018/2019

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

BLAY	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
BORSON-CHAZOT	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
COCHAT	Pierre	Pédiatrie
ETIENNE	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUERIN	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
GUERIN	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MORNEX	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
NIGHOGHOSSIAN	Norbert	Neurologie
NINET	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
OVIZE	Michel	Physiologie
PONCHON	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
REVEL	Didier	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
THIVOLET-BEJUI	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
VANDENESCH	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

BOILLOT	Olivier	Chirurgie digestive
BRETON	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHASSARD	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
CLARIS	Olivier	Pédiatrie
COLIN	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
DELAHAYE	François	Cardiologie
DENIS	Philippe	Ophtalmologie
DOUEK	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	Christian	Chirurgie digestive
DURIEU	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
FINET	Gérard	Cardiologie
GAUCHERAND	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GUEYFFIER	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
HERZBERG	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HONNORAT	Jérôme	Neurologie
LACHAUX	Alain	Pédiatrie
LEHOT	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
LERMUSIAUX	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LINA	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MARTIN	Xavier	Urologie
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	Pierre	Immunologie
MOREL	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
MORELON	Emmanuel	Néphrologie
MOULIN	Philippe	Nutrition
NEGRIER	Claude	Hématologie ; transfusion
NEGRIER	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

OBADIA	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RODE	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
TERRA	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
ZOULIM	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

ADER	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
ANDRE-FOUET	Xavier	Cardiologie
ARGAUD	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
AUBRUN	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
BADET	Lionel	Urologie
BERTHEZENE	Yves	Radiologie et imagerie médicale
BERTRAND	Yves	Pédiatrie
BESSEREAU	Jean-Louis	Biologie cellulaire
BRAYE	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
CHARBOTEL	Barbara	Médecine et santé au travail
CHEVALIER	Philippe	Cardiologie
COLOMBEL	Marc	Urologie
COTTIN	Vincent	Pneumologie ; addictologie
COTTON	François	Radiologie et imagerie médicale
DEVOUASSOUX	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
DI FILLIPO	Sylvie	Cardiologie
DUBERNARD	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
DUMONTET	Charles	Hématologie ; transfusion
DUMORTIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
EDERY	Charles Patrick	Génétique
FAUVEL	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
FELLAHI	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
FERRY	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
FOURNERET	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	Marc	Neurochirurgie
GUIBAUD	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
JACQUIN-COURTOIS	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
JAVOUHEY	Etienne	Pédiatrie
JUILLARD	Laurent	Néphrologie
JULLIEN	Denis	Dermato-vénéréologie
KODJIKIAN	Laurent	Ophtalmologie
KROLAK SALMON	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillessement ; médecine générale ; addictologie
LEJEUNE	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
MABRUT	Jean-Yves	Chirurgie générale
MERLE	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MICHEL	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
NICOLINO	Marc	Pédiatrie
PICOT	Stéphane	Parasitologie et mycologie
PONCET	Gilles	Chirurgie générale
RAVEROT	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
ROSSETTI	Yves	Physiologie
ROUVIERE	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
ROY	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	Mohamed	Psychiatrie d'adultes et addictologie
SCHAEFFER	Laurent	Biologie cellulaire

SCHEIBER	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
SCHOTT-PETHELAZ	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TILIKETE	Caroline	Physiologie
TRUY	Eric	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	Francis	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	Sandra	Neurologie

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Seconde Classe

BACCHETTA	Justine	Pédiatrie
BOUSSEL	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	Yesim	Hématologie ; transfusion
CALENDER	Alain	Génétique
CHAPURLAT	Roland	Rhumatologie
CHENE	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	Cyrille	Rhumatologie
CROUZET	Sébastien	Urologie
CUCHERAT	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
DAVID	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
DI ROCCO	Federico	Neurochirurgie
DUBOURG	Laurence	Physiologie
DUCLOS	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUCRAY	François	Neurologie
FANTON	Laurent	Médecine légale
GILLET	Yves	Pédiatrie
GIRARD	Nicolas	Pneumologie
GLEIZAL	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	Fitsum	Néphrologie
HENAINE	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	Arnaud	Médecine interne
HUISSOUD	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
JANIER	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
JARRAUD	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LESURTEL	Mickaël	Chirurgie générale
LEVRERO	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LUKASZEWICZ	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
MAUCORT BOULCH	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MEWTON	Nathan	Cardiologie
MILLION	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MONNEUSE	Olivier	Chirurgie générale
NATAF	Serge	Cytologie et histologie
PERETTI	Noël	Nutrition
POULET	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
RAY-COQUARD	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
RHEIMS	Sylvain	Neurologie
RICHARD	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
RIMMELE	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
ROBERT	Maud	Chirurgie digestive
ROMAN	Sabine	Physiologie
SOUQUET	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
THAUNAT	Olivier	Néphrologie
THIBAUT	Hélène	Physiologie
WATTEL	Eric	Hématologie ; transfusion

## Professeur des Universités - Médecine Générale

FLORI	Marie
LETRILLIART	Laurent
ZERBIB	Yves

## Professeurs associés de Médecine Générale

BERARD	Annick
FARGE	Thierry
LAMBLIN	Gery
LAINÉ	Xavier

## Professeurs émérites

BAULIEUX	Jacques	Cardiologie
BEZIAT	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
CHAYVIALLE	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
CORDIER	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
DALIGAND	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
DROZ	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
FLORET	Daniel	Pédiatrie
GHARIB	Claude	Physiologie
GOULLAT	Christian	Chirurgie digestive
MAUGUIERE	François	Neurologie
MELLIER	Georges	Gynécologie
MICHALLET	Mauricette	Hématologie ; transfusion
MOREAU	Alain	Médecine générale
NEIDHARDT	Jean-Pierre	Anatomie
PUGAUT	Michel	Endocrinologie
RUDIGOZ	René-Charles	Gynécologie
SINDOU	Marc	Neurochirurgie
TOURAINÉ	Jean-Louis	Néphrologie
TREPO	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
TROUILLAS	Jacqueline	Cytologie et histologie

## Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Hors classe

BENCHAIB	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
BRINGUIER	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
CHALABREYSSE	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
GERMAIN	Michèle	Physiologie
KOLOPP-SARDA	Marie Nathalie	Immunologie
LE BARS	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
NORMAND	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
PERSAT	Florence	Parasitologie et mycologie
PIATON	Eric	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
STREICHENBERGER	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

## **Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers Première classe**

BONTEMPS	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
CHARRIERE	Sybil	Nutrition
COZON	Grégoire	Immunologie
ESCURET	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
HERVIEU	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
LESCA	Gaëtan	Génétique
MENOTTI	Jean	Parasitologie et mycologie
MEYRONET	David	Anatomie et cytologie pathologiques
PHAN	Alice	Dermato-vénéréologie
PINA-JOMIR	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
PLOTTON	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
RABILLOUD	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SCHLUTH-BOLARD	Caroline	Génétique
TRISTAN	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
VASILJEVIC	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques
VENET	Fabienne	Immunologie
VLAEMINCK-GUILLEM	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

## **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe**

BOUCHIAT SARABI	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
BUTIN	Marine	Pédiatrie
CASALEGNO	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
COUR	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
COUTANT	Frédéric	Immunologie
CURIE	Aurore	Pédiatrie
DURUISSEAU	Michaël	Pneumologie
HAESEBAERT	Julie	Médecin de santé publique
JOSSET	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LEMOINE	Sandrine	Physiologie
MARIGNIER	Romain	Neurologie
NGUYEN CHU	Huu Kim An	Pédiatrie Néonatalogie Pharmaco Epidémiologie Clinique Pharmacovigilance
ROLLAND	Benjamin	Psychiatrie d'adultes
SIMONET	Thomas	Biologie cellulaire

## **Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

PIGACHE	Christophe
DE FREMINVILLE	Humbert
ZORZI	Frédéric

## **Maître de Conférences**

LECHOPIER	Nicolas	Épidémiologie, histoire des sciences et techniques
NAZARE	Julie-Anne	Physiologie
PANTHU	Baptiste	Biologie Cellulaire
VIALLO	Vivian	Mathématiques appliquées
VIGNERON	Arnaud	Biochimie, biologie
VINDRIEUX	David	Physiologie



## Le Serment d'Hippocrate

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.*

*J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.*

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.*

*Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.*

*Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.*

*Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.*

*Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.*

## **Abréviations :**

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

EN : Echelle numérique

EVA : Echelle Visuelle Analogique

EVS : Echelle Verbale Simple

MeSH : Medical Subject Headings

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SUDOC : Système Universitaire de DOCumentation

## Sommaire

I.	Introduction .....	1
II.	Matériel et méthodes.....	3
1.	Type d'étude .....	3
2.	Population cible et setting .....	3
3.	Critères d'inclusion .....	3
4.	Critères de non-inclusion .....	3
5.	Présentation de l'étude .....	4
6.	Nombre de patients inclus .....	4
7.	Le recueil des données.....	4
8.	Le questionnaire .....	4
a)	Données démographiques .....	4
b)	Données concernant la douleur .....	5
c)	Délivrance du produit – Acceptabilité – Satisfaction du patient .....	5
d)	Effets secondaires.....	6
9.	La méthode de recherche bibliographique .....	6
10.	Le test du questionnaire.....	6
11.	Conflits d'intérêt .....	6
III.	Résultats.....	7
1.	Description de la population .....	7
2.	L'objectif principal.....	9
3.	Les objectifs secondaires.....	9
a)	Mode d'administration .....	9
b)	Le goût.....	10

c)	Les effets secondaires .....	11
d)	Variation de la douleur .....	12
e)	Caractérisation des douleurs .....	13
IV.	Discussion.....	17
1.	Forces de l'étude et perspectives.....	19
2.	Les biais de l'étude .....	21
3.	Les limites du néfopam .....	23
a)	L'utilisation chronique .....	23
b)	L'utilisation aiguë – La personne âgée.....	24
c)	Le mésusage.....	24
d)	Les cas fatals .....	25
e)	Synthèse des limites du néfopam .....	25
V.	Fiches d'aide à la prescription .....	26
	Fiche médecins d'aide à la prescription du néfopam oral.....	27
	Le néfopam (Acupan®) oral – Fiche patients.....	29
VI.	Conclusions .....	30
VII.	Annexes.....	32
	Annexe 1 : Généralités sur la douleur .....	32
	La douleur.....	32
1.	Définition de la douleur .....	32
2.	Les différentes composantes de la douleur .....	33
3.	Les différents mécanismes de la douleur.....	34
4.	Le profil évolutif de la douleur .....	35
5.	L'hypersensibilité à la douleur : l'hyperalgésie et l'allodynie .....	35

6.	Les échelles d'évaluation de la douleur .....	36
7.	Corrélation entre les différentes échelles de douleur.....	39
8.	Douleur et antalgiques .....	40
	Annexe 2 : Généralités sur le néfopam.....	41
	Le néfopam (Acupan®).....	41
1.	Présentation de la molécule de néfopam .....	41
2.	Mode d'action du néfopam.....	42
3.	Efficacité du néfopam .....	43
4.	Interactions du néfopam avec les autres antalgiques .....	43
	a) Interaction du néfopam avec la morphine : .....	43
	b) Interaction du néfopam avec les anti-inflammatoires :.....	44
	c) Interaction du néfopam avec le paracétamol : .....	44
5.	Caractéristiques pharmacocinétiques.....	44
6.	Effets secondaires du néfopam – Contre-indications.....	45
	Annexe 3 : Fiche de résumé des caractéristiques de produit du néfopam injectable .....	48
	Annexe 4 : Fiche de résumé des caractéristiques de produit du néfopam oral	52
	Annexe 5 : Questionnaire de recueil des données de l'étude .....	56
VIII.	Bibliographie .....	59

# I. Introduction

La douleur est le motif le plus fréquent de consultation médicale en pratique quotidienne. La prévalence de consultation pour douleur en médecine générale a été évaluée à de multiples reprises au cours des années. Une étude présentée au 7<sup>e</sup> congrès mondial de la douleur en 1993 évaluait ce taux à 54% des consultations (1). Quelques années plus tard, une étude évaluait ce taux à 43% (2). Plus récemment, en 2014, l'étude ECOGEN estimait ce taux à 36% (3).

De par son caractère complexe et plurifactoriel (Annexe 1), la douleur peut être difficile à soulager. Le praticien tire alors bénéfice d'avoir à sa disposition le plus grand nombre d'outils pour soulager ses patients douloureux.

Parmi les antalgiques utilisés, l'un d'entre eux a retenu notre attention : il s'agit du néfopam (Acupan®) (Annexe 2).

Le néfopam est un antalgique de palier I. Il est intéressant car il a un effet antalgique similaire à celui des paliers II, et ne présente pas d'effets secondaires de la famille des opiacés qui est souvent un frein à l'utilisation des paliers II, principalement chez la personne âgée. Il peut être utilisé en analgésie mono ou multimodale. En association, il a un effet synergique ou additif selon le mécanisme douloureux concerné avec le paracétamol, les anti-inflammatoires et la morphine (Annexe 2). En association avec la morphine, ils ne majorent pas mutuellement leurs effets indésirables (Annexe 2). Il présente cependant ses effets indésirables propres, majoritairement anticholinergiques atropiniques, pouvant rendre son utilisation prudente ou impossible chez certains patients.

L'utilisation *per os* hors autorisation de mise sur le marché du néfopam est de plus en plus fréquente. En effet, un rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) du 16 avril 2013 révèle que 60% des ampoules de néfopam vendues en 2012 ont servi d'approvisionnement aux pharmacies d'officine, dont il est licite de supposer que la majeure partie de ces ventes correspond à des utilisations par voie orale. Ces

résultats suggèrent que l'utilisation du néfopam par voie orale est majoritaire par rapport à la voie intraveineuse (4).

Nous avons été surpris par la rareté des études sur l'utilisation *per os* de cet antalgique, existant en France uniquement en ampoules intraveineuses.

Le néfopam *per os* permet-il une antalgie satisfaisante ? Fonctionne-t-il davantage sur certains types de douleurs ou sans distinction sur toutes les douleurs ? Présente-t-il un profil de tolérance et d'acceptabilité du produit satisfaisant pour un emploi fréquent ? Ce médicament pourrait-il avoir un intérêt d'utilisation en ambulatoire et notamment en médecine générale ?

C'est pour amorcer un début de réponse à ces questions que nous avons décidé de mener une étude observationnelle, prospective, de type avant-après, multicentrique dans différents services hospitaliers des Hospices Civils de Lyon puis en ambulatoire en cabinet de médecine générale.

L'objectif principal de cette étude est de juger de la satisfaction des patients concernant ce médicament analgésique.

Les objectifs secondaires de cette étude sont de relever la fréquence d'apparition des effets secondaires, l'acceptabilité du produit, l'existence ou non d'une baisse d'EVA à 1h et surtout à 2h de la prise de néfopam et d'appréhender dans quels types de douleurs ce médicament est habituellement utilisé.

Enfin, des fiches récapitulatives de prescription sont proposées à l'usage du médecin et du patient.

## II. Matériel et méthodes

### 1. Type d'étude

Nous avons mené une étude observationnelle, prospective, de type avant-après, multicentrique, dans les services de court séjour gériatrique et de suite de soins et de réadaptation du Centre Hospitalier Lyon Sud, dans le service de chirurgie orthopédique de l'Hôpital de la Croix-Rousse et dans le service d'urologie de l'Hôpital Edouard Herriot puis en cabinet de médecine générale à Genas et à Villeurbanne.

### 2. Population cible et setting

La population éligible à l'étude était l'ensemble des patients recevant du néfopam *per os* pour des douleurs, dans les services et cabinets de médecine générale participant à l'étude.

### 3. Critères d'inclusion

Toute personne âgée d'au moins 18 ans, recevant du néfopam *per os* pour une douleur pouvait être incluse dans l'étude. L'inclusion pouvait être réalisée par tout médecin ou interne en médecine dans les services et cabinets de médecine générale participant à l'étude.

### 4. Critères de non-inclusion

Les critères de non-inclusion étaient :

- Les sujets mineurs ou sous tutelle
- Les sujets refusant de participer à l'étude
- Les sujets ayant reçu un autre antalgique et recevant le néfopam avant d'avoir atteint le pic d'action (pic sérique) de l'antalgique précédent. Ceci permettait de mesurer uniquement l'effet antalgique du néfopam, et pas celui d'autres antalgiques.
- Les sujets recevant un autre antalgique dans les 2 heures suivant l'administration de néfopam *per os* à titre systématique. Ceci permettait de



mesurer uniquement l'effet antalgique du néfopam, et pas celui d'autres antalgiques.

- Les sujets recevant un antiémétique dans les 4 heures précédant l'administration de néfopam *per os* ou dans les 2 heures suivant l'administration du néfopam *per os*. Ceci permettait de ne pas méconnaître un effet secondaire de nausées/vomissements induit par le néfopam.
- Les sujets incapables de répondre oralement au questionnaire.

## **5. Présentation de l'étude**

Une présentation orale de l'étude était délivrée aux patients par la personne effectuant le recueil de données associée à une lettre d'information avant inclusion afin de participer à l'étude.

Une information était dispensée dans les services participant à l'étude pour leur demander de remplir les données.

## **6. Nombre de patients inclus**

Pour cette étude, 50 patients ont été inclus, dont 25 patients hospitaliers et 25 patients en ambulatoire.

## **7. Le recueil des données**

Le recueil des données a été effectué au moyen d'un questionnaire (Annexe 5), rempli avec le patient par des médecins ou des internes en médecine dans les services hospitaliers, et rempli par téléphone avec le patient lorsque celui-ci l'avait reçu en cabinet de médecine générale.

## **8. Le questionnaire**

Les données étaient récoltées à l'aide d'un questionnaire (Annexe 5).

### **a) Données démographiques**

Les données démographiques du patient étaient renseignées puis anonymisées : nom et prénom du patient, âge, sexe, et motif d'hospitalisation.

## **b) Données concernant la douleur**

La douleur était caractérisée :

- La localisation de la douleur présentée par le patient était renseignée puis la zone concernée était hachurée sur un schéma corporel.
- L'étiologie de la douleur, suspectée ou affirmée, était recueillie par le médecin.
- Le mécanisme de la douleur : nociceptif, neuropathique ou mixte, le type de douleur : aiguë, chronique ou cancéreuse.
- Le contexte de la douleur : liée aux soins, post-opératoire, liée à la mobilisation étaient précisées.
- Le traitement antalgique habituel était listé. Les antalgiques pris dans les 4 heures précédentes étaient signalés afin d'exclure les patients n'ayant pas atteint le pic d'action de leur antalgique précédent, pouvant rendre ininterprétable une baisse d'EVA ou d'EN.
- L'EVA ou l'EN avant administration du produit puis à 1 et 2 heures après administration étaient renseignées avec précision sur l'échelle de douleur utilisée. Nous allons mesurer l'antalgie à 1 heure et surtout à 2 heures de la prise de néfopam, puisque le pic d'action du néfopam est atteint après environ 1h50 (5). Mesurer l'action sur la douleur par une baisse d'EVA à 1h et surtout à 2h de la prise de néfopam d'au moins 2 points sur l'échelle de douleur EVA ou EN est cliniquement significative pour les patients (6).

## **c) Délivrance du produit – Acceptabilité – Satisfaction du patient**

La délivrance du produit : pur, dilué dans de l'eau, avec adjonction de sucre et/ou autre était précisée.

L'acceptabilité du produit était recueillie au moyen d'une échelle de Likert en 4 points : goût très déplaisant, goût déplaisant, goût acceptable, goût très acceptable.

La satisfaction du patient 2 heures après la prise de néfopam était mesurée au moyen d'une échelle de Likert en 4 points : très insatisfait, plutôt insatisfait, plutôt satisfait, très satisfait.

#### **d) Effets secondaires**

Tous les effets secondaires décrits dans la fiche de résumé des caractéristiques du néfopam oral étaient listés individuellement avec cases à cocher, et ajout d'une case anesthésie buccale et d'une case supplémentaire pour préciser d'éventuels effets indésirables non connus. Chaque effet secondaire ressenti par chaque patient de l'étude était renseigné dans cette liste.

### **9. La méthode de recherche bibliographique**

La bibliographie a été réalisée en plusieurs temps entre 2016 et 2018.

Différentes bases documentaires ont été utilisées pour les recherches, principalement PubMed, le Sudoc, le Cairn, Google Scholar et Web of Science.

Les mots-clés MeSH principaux utilisés pour la recherche bibliographique étaient « nefopam », « oral administration », « adverse effects », « efficacy », « analgesia », « intravenous injection » et « interaction ».

Les équations booléennes les plus utilisées étaient « (nefopam) AND oral administration », « (nefopam) AND efficacy » et « (nefopam) AND combination ».

### **10. Le test du questionnaire**

Ce questionnaire a été testé dans un premier temps lors d'un travail de mémoire de recherche sur dix patients. Aucun changement majeur n'a été effectué sur le questionnaire après son utilisation sur une dizaine de patients.

### **11. Conflits d'intérêt**

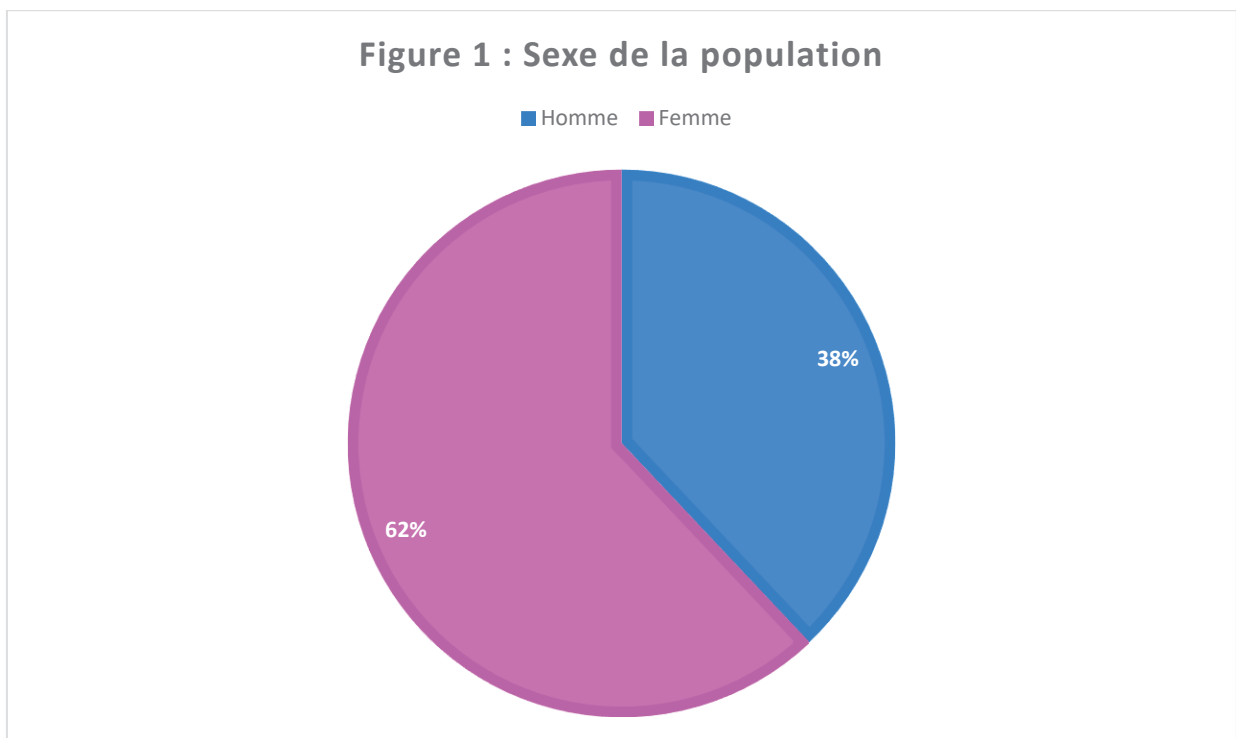
Aucun conflit d'intérêt n'est à signaler.

### III. Résultats

Cinq patients ont été exclus de l'étude, après avoir reçu un autre antalgique dans les quelques heures avant ou après la prise de néfopam.

Nous utiliserons le terme d'échelle visuelle analogique (EVA) indifféremment de l'échelle numérique (EN).

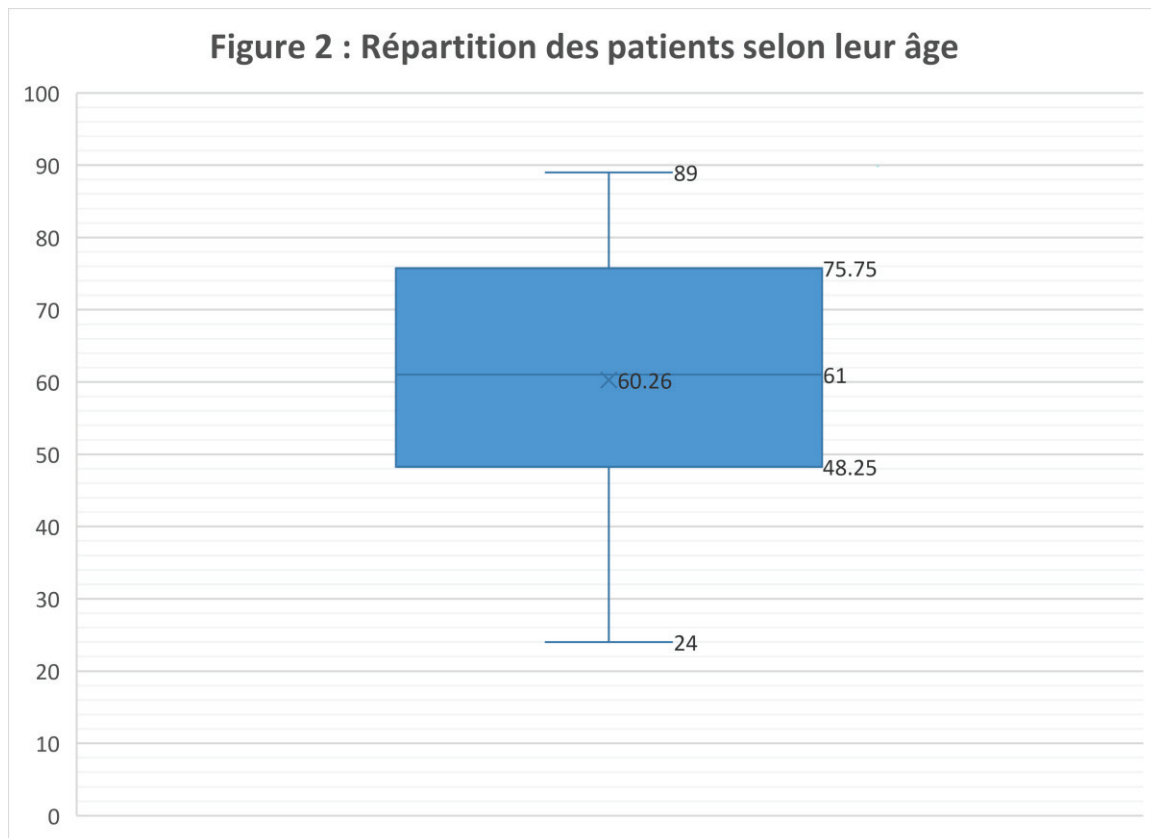
#### 1. Description de la population



La population était composée d'environ 1/3 d'hommes et 2/3 de femmes (Figure 1).

L'âge moyen des patients était de 60,26 ans ( $\pm 5,07$  ; intervalle de confiance à 95%).

L'écart type était de 17,85 ans, l'âge médian était de 61 ans. Le patient le plus jeune avait 24 ans et le plus âgé 89 ans (Figure 2).

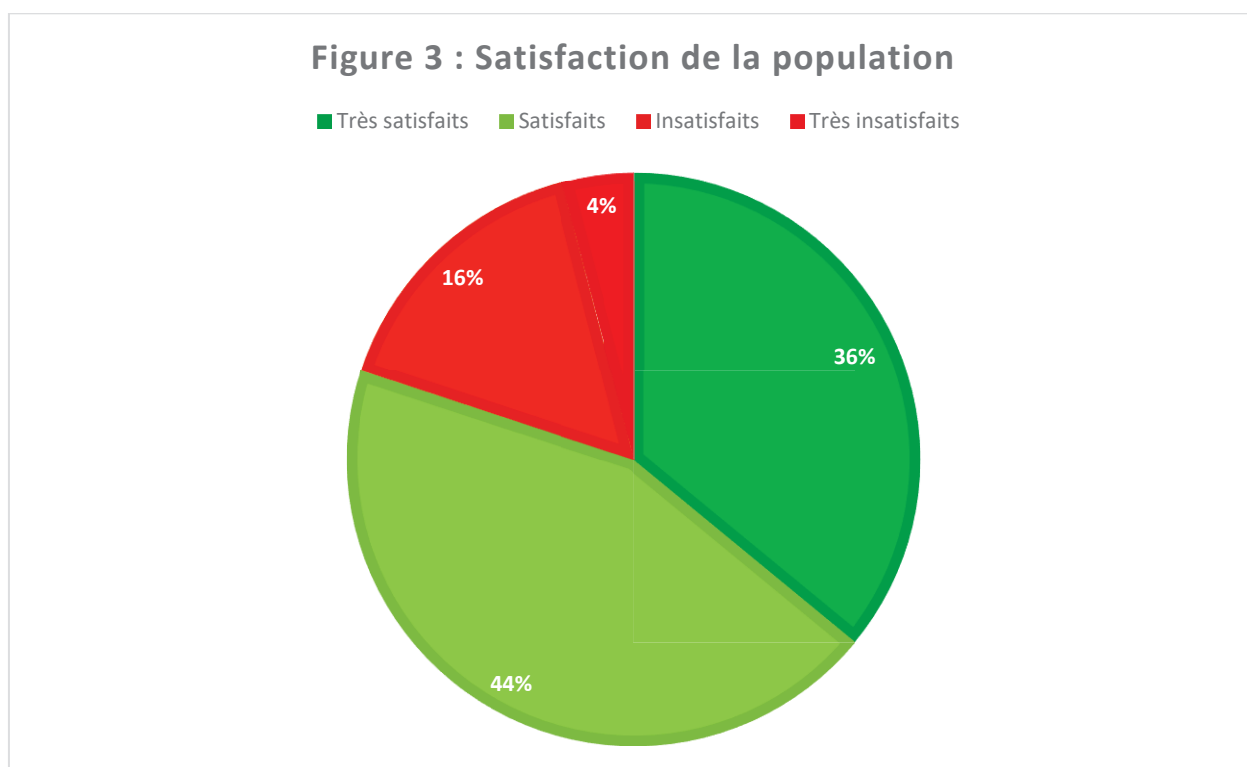


*Tableau 1 : Motif d'hospitalisation/de consultation*

<i>Motif d'hospitalisation/de consultation</i>	<i>Nombre d'individus</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Douleurs</i>	28	56
<i>Post-opératoire de chirurgie</i>	19	38
<i>Autre</i>	3	6

Le motif d'hospitalisation ou de consultation était pour environ un patient sur 2 des douleurs d'étiologie plus ou moins connue, pour un peu plus d'un patient sur 3 en post-opératoire d'une chirurgie, rarement pour un motif autre (une réévaluation de traitement chronique, un maintien à domicile difficile et une patiente qui chutait à répétition) (Tableau 1).

## 2. L'objectif principal



Environ 1/3 des patients étaient très satisfaits du produit, presque la moitié étaient satisfaits, environ un patient sur 6 était insatisfait et rarement les patients étaient très insatisfaits (Figure 3).

## 3. Les objectifs secondaires

### a) Mode d'administration

Le néfopam a été donné pur dans 2/3 des cas, dilué dans de l'eau dans environ 1/3 des cas, rarement dilué dans du jus de fruits (Tableau 2).

Le néfopam a été donné avec ajout de sucre dans environ 3/4 des cas, sans ajout de sucre dans environ 1/4 des cas (Tableau 3).

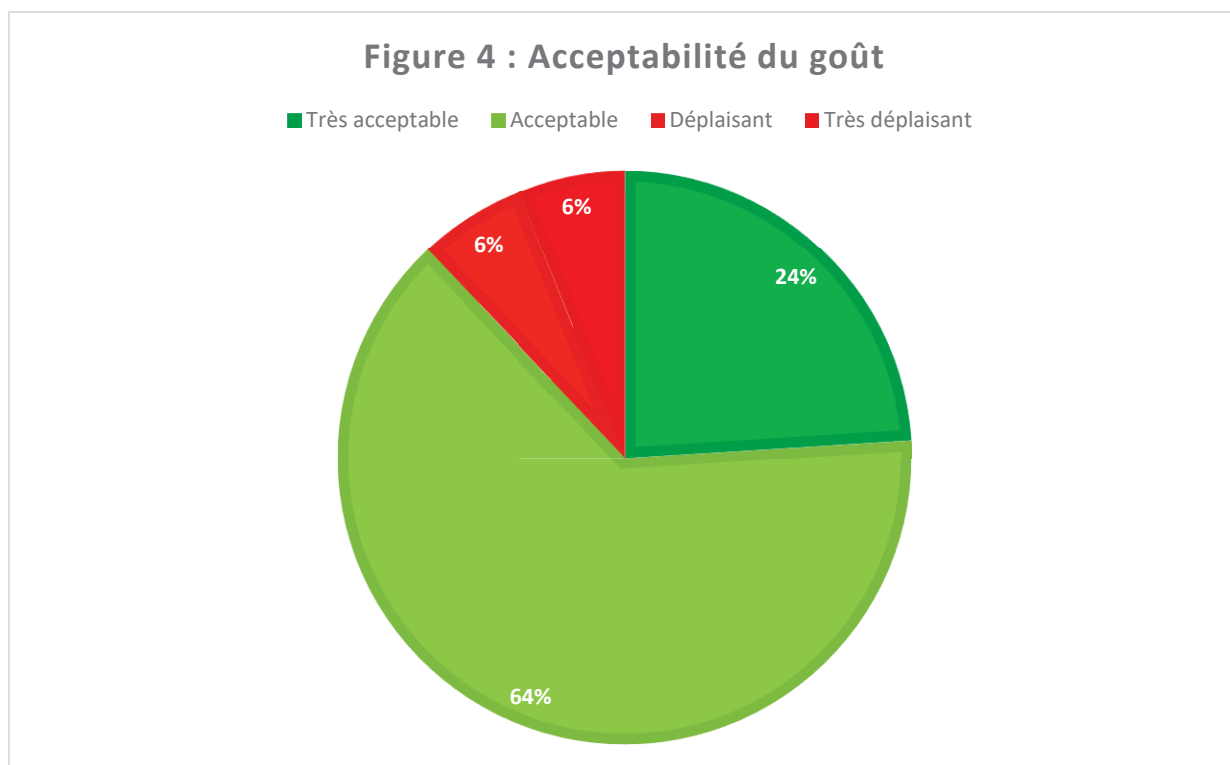
Tableau 2 : Mode d'administration du néfopam - Dilution

Mode d'administration	Nombre d'individus	Pourcentage
Pur	33	66
Dilué dans de l'eau	15	30
Dilué dans du jus	2	4

Tableau 3 : Mode d'administration du néfopam - Sucre

Mode d'administration	Nombre d'individus	Pourcentage
Avec ajout de sucre	39	78
Sans ajout de sucre	11	22

## b) Le goût



Le goût a été jugé très acceptable par environ 1/4 de la population, acceptable par presque les 2/3, déplaisant par 1/16 et très déplaisant par 1/16 de la population (Figure 4).

### c) Les effets secondaires

Tableau 4 : Effets secondaires rapportés

<i>Effets secondaires rapportés</i>	<i>Nombre d'individus</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Aucun</i>	35	70
<i>Nausées</i>	7	14
<i>Sueurs</i>	5	10
<i>Somnolence</i>	5	10
<i>Sécheresse buccale</i>	4	8
<i>Anesthésie buccale*</i>	4	8
<i>Vomissements</i>	3	6
<i>Douleurs abdominales</i>	3	6
<i>Gêne dans la gorge*</i>	1	2
<i>Asthénie*</i>	1	2
<i>Vertiges</i>	1	2
<i>Mauvais goût buccal*</i>	1	2

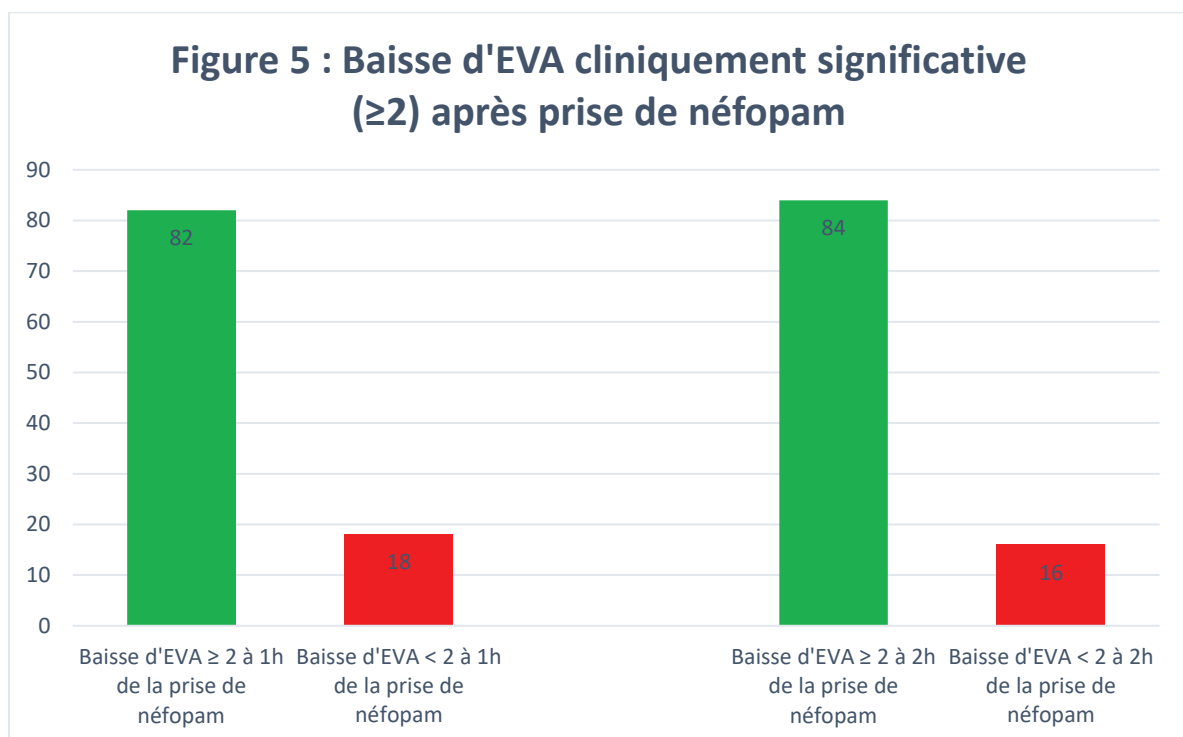
*Le total dépasse les 100% car plusieurs réponses par patient étaient possibles.*

*Les effets secondaires non décrits dans la RCP du produit ont été signalés par un astérisque.*

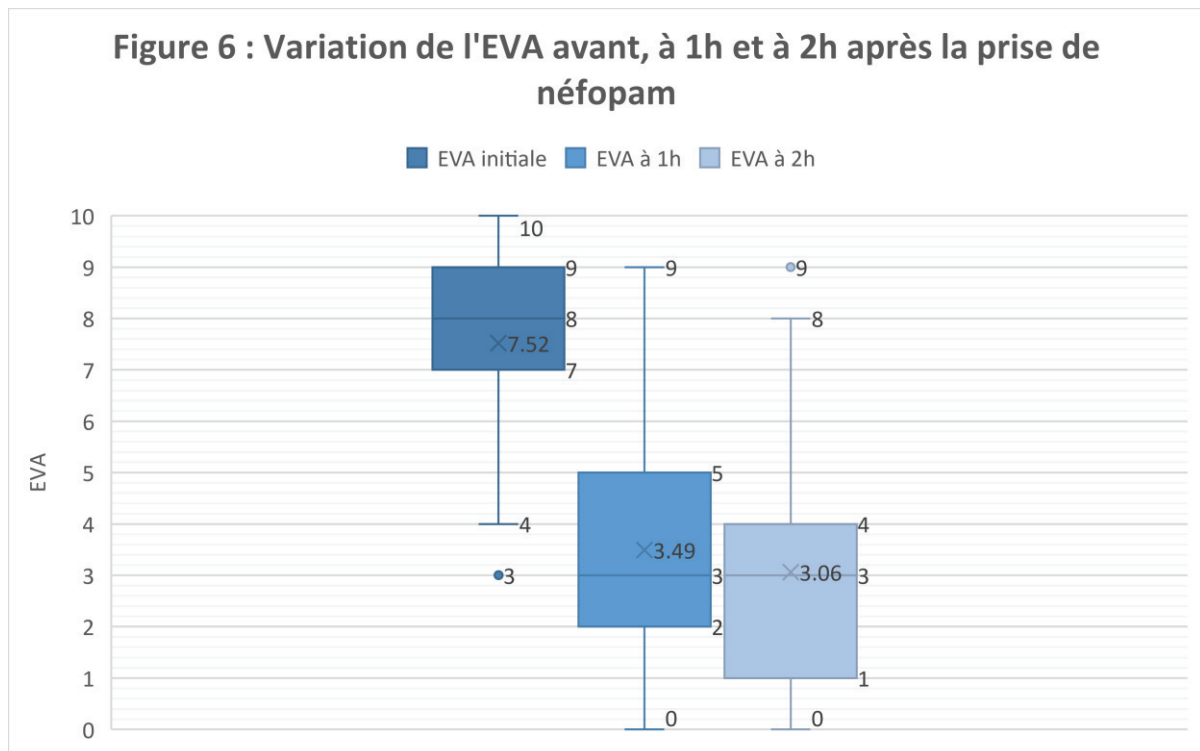


Plus des 2/3 des patients n'ont pas présenté d'effets secondaires, environ un patient sur 7 a ressenti des nausées, un patient sur 10 des sueurs, un patient sur 10 une somnolence, moins d'un patient sur 10 une sécheresse buccale, moins d'un patient sur 10 une anesthésie buccale, un patient sur 16 des vomissements, un patient sur 16 des douleurs abdominales, un patient a ressenti une gêne dans la gorge, un patient a ressenti une asthénie, un patient a eu des vertiges et un patient un mauvais goût buccal (Tableau 4).

#### d) Variation de la douleur



Une baisse cliniquement significative d'au moins 2 points d'EVA a été obtenue chez plus de 8 patients sur 10 à 1 heure de la prise de néfopam, ratio à peu près similaire au bout de 2 heures (Figure 5).



La moyenne d'EVA initiale était de 7,52 (intervalle de confiance à 95% : [7,06-7,98]), la moyenne d'EVA à 1h de la prise de néfopam était de 3,49 (intervalle de confiance à 95% : [2,84-4,14]) et la moyenne à 2h était de 3,06 (intervalle de confiance à 95% : [2,38-3,74]). La médiane d'EVA initiale était de 8, la médiane d'EVA à 1h de la prise de néfopam était de 3 et la médiane à 2h était de 3 (Figure 6).

La moyenne de la baisse d'EVA à la 1ère heure était de 4,03 (intervalle de confiance à 95% : [3,48-4,59]) et la moyenne de la baisse d'EVA à la 2ème heure était de 4,46 (intervalle de confiance à 95% : [3,89-5,03]).

### e) Caractérisation des douleurs

Les douleurs étaient localisées pour plus d'1/4 des patients au rachis lombaire, pour 1/4 dans la(les) jambe(s), pour environ 1/4 dans le(s) genou(x), pour 1/6 dans la(les) hanche(s), pour 1/6 dans l'abdomen, pour environ 1/8 dans l'(les) épaule(s), pour 1/12 au rachis dorsal, pour 1/12 dans le crâne, pour 1/12 au rachis cervical, pour 1/16 dans le(s) coude(s), pour un patient dans l'hallux, pour un patient au poignet, pour un patient à une dent, pour un patient en costal (Tableau 5).

Tableau 5 : Localisation de la douleur

<i>Localisation</i>	<i>Nombre d'individus</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Lombaire</i>	14	28
<i>Jambe</i>	12	24
<i>Genou</i>	11	22
<i>Hanche</i>	8	16
<i>Abdomen</i>	8	16
<i>Epaule</i>	6	12
<i>Dorsale</i>	4	8
<i>Crâne</i>	4	8
<i>Cervicale</i>	4	8
<i>Coude</i>	3	6
<i>Hallux</i>	1	2
<i>Poignet</i>	1	2
<i>Main</i>	1	2
<i>Dent</i>	1	2
<i>Costal</i>	1	2

*Le total dépasse les 100% car plusieurs localisations par patient étaient possibles.*

Tableau 6 : Etiologie de la douleur

<i>Etiologie</i>	<i>Nombre d'individus</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Ostéo-articulaire</i>	28	56
<i>Musculo-tendineuse</i>	7	14
<i>Neurologique</i>	5	10
<i>Digestive</i>	4	8
<i>Urologique</i>	3	6
<i>Vasculaire</i>	1	2
<i>Gynécologique</i>	1	2
<i>Dentaire</i>	1	2

Les douleurs étaient pour plus de la moitié des cas d'origine ostéo-articulaire, pour 1/7 d'origine musculo-tendineuse, pour 1/10 d'origine neurologique, pour 1/12 d'origine digestive, pour 1/16 d'origine urologique, pour un patient d'origine vasculaire, pour un patient d'origine gynécologique et pour un patient d'origine dentaire (Tableau 6).

Tableau 7 : Mécanisme de la douleur

<i>Mécanisme</i>	<i>Nombre d'individus</i>	<i>Pourcentage</i>
<i>Nociceptif</i>	36	72
<i>Mixte</i>	12	24
<i>Neuropathique</i>	2	4

Les douleurs étaient nociceptives dans presque 3/4 des cas, mixtes dans 1/4 des cas, neuropathiques pour 2 patients (Tableau 7).

Tableau 8 : Type de douleur

Type	Nombre d'individus	Pourcentage
Aigu	30	60
Chronique	19	38
Cancéreuse	1	2

Les douleurs étaient des accès douloureux aigus dans presque 2/3 des cas, des douleurs chroniques dans 1/3 des cas et des douleurs cancéreuses pour un patient (Tableau 8).

Tableau 9 : Contexte de la douleur

Etiologie	Nombre d'individus	Pourcentage
Post-opératoire	19	38
Liée à la mobilisation	4	8
Liée aux soins	0	0
Autre	27	54

Les douleurs étaient post-opératoires dans plus d'1/3 des cas, liées à la mobilisation dans 1/12 des cas, de contexte autre dans la moitié des cas. Aucun cas de douleur liée aux soins n'a été inclus (Tableau 9).

## IV. Discussion

Le néfopam a été jugé comme un antalgique satisfaisant ou très satisfaisant par la majeure partie de la population de l'étude, environ 4/5 de la population (Figure 3).

Le néfopam est délivré dans 3/4 des cas avec ajout de sucre, pour masquer le goût amer du produit (Tableau 3), et est consommé pur dans 2/3 des cas ou dilué dans de l'eau dans 1/3 des cas pour masquer encore davantage l'amertume (Tableau 2). Ces techniques simples suffisent à rendre le produit acceptable en goût chez presque 9/10 des patients de notre étude (Figure 4). Masquer l'amertume du produit par du sucre semble donc être suffisamment acceptable pour permettre la prise orale du produit.

La population de notre étude est majoritairement féminine (62%) (Figure 1), ce qui peut s'expliquer par le fait que les femmes sollicitent les médecins davantage que les hommes quand elles se sentent malade, et particulièrement en cas de douleurs (7-9). Par ailleurs, plusieurs études ont démontré que les hormones sexuelles féminines, de par leur effet sur le système nerveux central et le cycle menstruel, influencent la sensibilité à la douleur chez la femme. Lors des phases du cycle menstruel où les œstrogènes sont bas, le seuil à la douleur est abaissé par réduction de l'activation des récepteurs opioïdes endogènes au niveau des zones cérébrales impliquées dans l'analgésie (10,11).

L'âge moyen des patients est de 60,26 ans. Cette valeur est proche de ce qui est décrit dans la littérature, la prévalence de la douleur chez les patients de 65 ans et plus est de 70% (12,13).

Des effets secondaires ont été rapportés chez 30% de la population de l'étude (Tableau 4). Aucun effet indésirable majeur n'a été rapporté, mais notre échantillon est de petite taille, il a donc moins de chance de rapporter des effets secondaires rares (14).

Parmi les effets indésirables rapportés, la fréquence des nausées (14%), des vomissements (6%) et des sueurs (10%) sont comparables aux valeurs retrouvées dans

la littérature pour le néfopam oral (10 à 30% pour chacun de ces symptômes dans la méta-analyse de Heel) (15). La fréquence de somnolence (10%) était moins élevée dans notre étude que dans la méta-analyse de Heel qui la retrouvait chez 20 à 30% de ses patients, ce qui peut s'expliquer car une grande partie des patients inclus dans cette méta-analyse étaient en post-opératoire immédiat, au décours d'une anesthésie générale (15). La fréquence de sécheresse buccale (8%), de douleurs abdominales (6%) et de vertiges (2%) est rare et similaire aux pourcentages rapportés dans la littérature (15–19).

Il est intéressant de noter que l'anesthésie buccale (8% dans notre étude), la gêne dans la gorge (2% dans notre étude), l'asthénie (2% dans notre étude) et le mauvais goût buccal (2% dans notre étude) ne sont pas décrits dans la RCP de l'Acupan intraveineux ni dans celle de l'Acupan oral sous forme de comprimés. La gêne dans la gorge, l'anesthésie buccale et le mauvais goût buccal s'expliquent probablement par l'administration orale de ce produit sous forme liquide, galénique inadaptée pour une prise orale. Il est donc logique de ne pas retrouver ces effets secondaires listés dans la RCP du néfopam intraveineux ni dans celle du néfopam oral. La forme comprimé (qui existe dans d'autres pays) permet probablement de s'affranchir de ces effets secondaires (20,21).

La forme orale par comprimés du néfopam a l'autorisation de mise sur le marché en France (laboratoire Biocodex) (Annexe 4). Malgré cette autorisation, le laboratoire n'a jamais mis sur le marché la forme comprimés. Nous avons contacté le laboratoire Biocodex qui nous a répondu que le laboratoire a choisi en France de développer l'utilisation de la forme injectable.

Une baisse cliniquement significative d'au moins 2 points d'EVA (6) a été retrouvée chez 82% des patients à 1h de la prise de néfopam et chez 84% des patients à 2h de la prise (Figure 5). L'effet antalgique du néfopam semble donc se manifester une heure après la prise, ce qui corrobore les données indiquant que par voie orale, le desméthyl-

néfopam semble être un métabolite actif, dont le pic d'action est atteint en 55 minutes, soit deux fois plus rapidement que le pic d'action du néfopam oral (1h50) qui vient compléter l'effet antalgique plus tardivement que son métabolite actif (5,22).

Dans notre étude, le néfopam a été principalement utilisé pour des douleurs ostéo-articulaires (56%) (Tableau 5) probablement car ce sont les douleurs les plus fréquentes dans la population générale. En effet, selon un sondage de l'Institut Français d'Opinion Publique mené pour l'Inserm en 2016, 93% des français ont déjà souffert de douleurs ostéo-articulaires, dont 51% en souffrent au moment du questionnaire et 56% en ont souffert pendant plus d'un mois (23). L'étude ECOGEN retrouvait également un taux similaire de 49% de douleurs d'origine ostéo-articulaire (3).

Dans notre étude, les douleurs étaient majoritairement nociceptives (72%), un peu plus d'un quart des patients présentait une douleur neuropathique ou aux caractéristiques mixtes neuropathiques et nociceptives (Tableau 6), ces valeurs sont proches des chiffres retrouvés dans l'étude de Bouhassira, qui retrouve des douleurs de mécanisme neuropathique ou mixte chez 21.7% des patients présentant des douleurs chroniques inclus dans l'étude (24).

Les douleurs étaient des accès douloureux aigus dans 60% des cas, des douleurs chroniques dans 38% des cas et des douleurs cancéreuses dans 2% des cas (Tableau 7). Ces pourcentages sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature, lors des consultations de médecine générale pour douleurs (61% de patients consultaient pour des douleurs aiguës contre 39% pour des douleurs chroniques dans l'étude de Frølund F. et Frølund C.) (8).

## **1. Forces de l'étude et perspectives**

Notre étude permettra d'avoir une première idée de l'intérêt ou non d'utiliser le néfopam *per os* et devra être complétée par d'autres travaux en double aveugle contre placebo.



Notre étude est originale, car à notre connaissance, aucune autre étude ne testait l'antalgie assurée par le néfopam oral, quel que soit le type de douleurs. Divers travaux se sont intéressés au néfopam oral uniquement dans des indications particulières comme la thèse du Dr Heissat Thierry s'intéressant aux douleurs abdominales dans le cadre de l'urgence, et celle du Dr Laforet Séverine explore l'épargne morphinique apportée par le néfopam oral après hystérectomie par coelioscopie.

Le laboratoire Biocodex n'a pu nous fournir aucune étude sur le néfopam oral, ces documents étant soit des ressources internes, soit des publications protégées par Copyright et/ou entrant dans le champ de la loi anti-cadeaux.

Cet analgésique pourrait être un traitement de choix de première intention, seul ou en association avec le paracétamol (effet additif ou synergique) ou avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (effet additif ou synergique fort) (Annexe 2). En effet, les effets secondaires du néfopam sont bien rapportés, principalement anticholinergiques atropiniques ; et bien qu'ils peuvent rendre son utilisation prudente ou impossible chez certains patients, le néfopam peut être intéressant pour éviter ou retarder l'utilisation des antalgiques de paliers II avec leurs effets secondaires opioïdes connus.

La douleur étant un motif fréquent de consultation, il est intéressant d'avoir une panoplie variée d'antalgiques à disposition.

Un autre aspect intéressant à discuter est que la biodisponibilité orale du néfopam est d'environ 40% et celle de l'association néfopam et desméthyl-néfopam atteint 62%. En prenant en compte cette biodisponibilité orale moindre, il serait probablement intéressant de délivrer par voie orale non pas 20 mg de néfopam par prise comme par voie injectable, mais au moins 30 mg par prise pour obtenir un effet antalgique avoisinant celui de la voie injectable. La forme en comprimés du néfopam existant dans d'autres pays dont la Belgique semble suivre cette logique puisque la posologie maximale conseillée sur la fiche résumée des caractéristiques du produit est de 30 à 60

mg trois fois par jour, soit 180 mg journaliers de néfopam oral ; *id est* une majoration de la dose de néfopam recommandée par voie intraveineuse de 50% (120 mg journaliers en parentéral).

Un dernier aspect intéressant est de discuter de l'intérêt de la voie sublinguale. La voie sublinguale permet la résorption d'une molécule par les capillaires de la paroi buccale pour atteindre la circulation générale. Cette voie sublinguale permet d'éviter aux molécules d'avoir à traverser la barrière digestive, accélérant leur arrivée dans la circulation générale et évitant une dégradation de la molécule par effet de premier passage hépatique (25). L'administration de néfopam par voie sublinguale pourrait donc permettre une biodisponibilité parfaite du produit, en plus d'assurer une absorption plus rapide que par voie orale. Ceci pourrait être réalisé soit par la création de comprimés sublinguaux, soit en créant artificiellement des « pseudo-comprimés » sublinguaux en versant le contenu d'une ampoule injectable de néfopam sur un sucre, et de laisser le sucre se dissoudre sous la langue. Il serait intéressant dans ce cas d'étudier la voie sublinguale contre la voie injectable dans une étude en double aveugle, afin de juger si le néfopam en sublingual est non-inférieur au néfopam injectable en termes d'efficacité, de juger d'une éventuelle différence de fréquence d'effets secondaires, d'effets secondaires spécifiques à chaque voie d'administration, du pic d'absorption de chaque voie d'administration.

## **2. Les biais de l'étude**

Ce travail a été effectué sur un échantillon de taille restreinte de 50 patients. Il a ainsi plus de chances de montrer des effets bénéfiques du néfopam par le seul fait du hasard et a moins de chance de rapporter des effets indésirables rares mais significatifs (14).

Dans notre étude, l'effet du néfopam est mesuré dans une population sans comparaison avec placebo (non contrôlé). La baisse d'EVA constatée, bien que cliniquement significative, peut être uniquement la mesure de facteurs confondants.

Parmi ces facteurs confondants, peuvent être cités :

- L'effet placebo : on ne peut exclure une baisse d'EVA dans notre étude uniquement due à l'administration médicale d'un traitement à visée antalgique
- L'évolution spontanée des maladies (histoire naturelle) : en l'absence de traitement, une maladie peut s'améliorer spontanément
- L'effet « Hawthorne » ou effet « prise en charge » : les résultats d'un patient peuvent s'améliorer car il sait qu'il participe à une étude et/ou parce qu'il fait l'objet d'une attention particulière
- La régression à la moyenne : si la première mesure d'EVA chez les patients est la valeur extrême, elle tend alors statistiquement à se rapprocher de la moyenne à la seconde mesure, et donc d'être plus basse. Par ailleurs, les patients ayant les EVA les plus élevées auront par ce phénomène l'amélioration la plus importante

Pour juger d'une réelle efficacité du néfopam *per os*, il faudra mener une étude avec randomisation en double aveugle contre placebo pour exclure ces facteurs confondants.

Le biais de mémoire a été réduit au maximum en interrogeant directement les patients juste avant la prise, puis à 1h et à 2h après la prise du néfopam, pour que les données soient les plus fiables possibles et ne nécessitent pas une utilisation de leur mémoire.

Un biais de mesure est possible dans notre étude, puisque notre étude est ouverte (pas de double aveugle) : la satisfaction des patients et la baisse d'EVA peuvent être surévaluées, de même que le pourcentage d'effets secondaires ressentis, de par le fait que l'investigateur et le patient savent que le produit administré est un antalgique efficace (augmentation évaluée à 17% de plus en moyenne selon Schulz *et al.*) (26). Le questionnaire a été standardisé au maximum en essayant de ne pas laisser de place à l'interprétation pour essayer de limiter ce biais de mesure.

Nous avons essayé de limiter au maximum un biais de traitement concomitant par les critères de non-inclusion des patients recevant un autre antalgique ou un anti-émétique avant ou après la prise de néfopam.

### **3. Les limites du néfopam**

#### **a) L'utilisation chronique**

Peu d'études sont disponibles sur l'utilisation du néfopam par voie *per os*. Les études existantes testent principalement son utilisation aiguë ; l'utilisation du produit de manière chronique est d'ailleurs hors autorisation de mise sur le marché.

Les effets secondaires connus du produit et décrits dans sa RCP concernent son utilisation aiguë uniquement. Un effet secondaire apparaissant uniquement avec la prise chronique du néfopam reste possible, par exemple au niveau gastrique de par l'ingestion *per os* d'ampoules à usage intraveineux, au niveau hépatique de par sa métabolisation par le foie, au niveau du système nerveux central de par ses effets atropiniques... Rappelons le cas bien connu du Mediator® (benfluorex), qui avait obtenu son autorisation de mise sur le marché malgré des études de faible puissance et dont les effets secondaires d'hypertension artérielle pulmonaire et de valvulopathie, bien que peu fréquents, ont été responsables de nombreux morts avant le retrait de son médicament du marché. Ces effets secondaires étaient méconnus et non listés dans la RCP du produit car les études n'évaluaient pas l'utilisation de ce médicament de manière chronique, à l'origine de ce désastre sanitaire bien connu (27).

Une étude de Case *et al.* teste la toxicité du néfopam oral utilisé de manière chronique pendant 6 à 12 mois chez des rats et des chiens à diverses doses. Dans cette étude, chez les rats, une perte de poids était observé de manière dose-dépendante à la prise quotidienne de néfopam, ainsi qu'une augmentation de taille du foie sans anomalies cellulaires. Les chiens prenant du néfopam à la dose la plus élevée présentaient quant à eux une stimulation du système nerveux central se manifestant par une excitabilité

nerveuse accrue avec des épisodes de convulsions, particulièrement en périodes de stress (28).

Une étude de Klotz teste la prise chronique de néfopam oral versus placebo chez 50 volontaires sains pendant 12 semaines, et relève dans le groupe néfopam davantage d'insomnies et de sécheresse buccale que dans le groupe placebo (29).

Nous disposons de peu de recul quant à l'utilisation chronique de ce produit chez l'homme, ce qui nous tend à déconseiller son utilisation de manière régulière.

### **b) L'utilisation aiguë – La personne âgée**

L'utilisation du néfopam *per os* nous semble peu recommandée chez la personne âgée.

La RCP du néfopam le déconseille chez la personne âgée (Annexes 3 et 4). Il est contre indiqué en cas de glaucome et en cas de troubles urétéroprostatiques, en raison de ses effets atropiniques anticholinergiques, fréquents dans cette population. Par ailleurs, il est à risque de syndrome confusionnel chez la personne âgée. Une étude de Chavant *et al.* retrouve une association significative entre troubles mnésiques transitoires et néfopam (30).

La RCP du néfopam conseille son utilisation avec prudence en cas de troubles cardiovasculaires du fait de son effet tachycardisant (Annexes 3 et 4). Selon certains auteurs, le néfopam serait à contre-indiquer en cas d'angor ou de troubles du rythme (31,32). L'étude de Vincent *et al.* conclue à contre-indiquer le néfopam chez les patients coronariens du fait de ses effets chronotrope et inotrope positifs (32).

### **c) Le mésusage**

L'ANSM rapporte dans sa réunion de Pharmacovigilance du 16 avril 2003 un mésusage grandissant du néfopam depuis 2002. 106 cas d'abus ou de dépendance au néfopam ont été rapporté depuis 2002, chez des patients aux antécédents addictifs dans au moins 40% des cas. La voie d'utilisation était connue dans la moitié des cas et était orale pour 10% des patients. Les effets recherchés sont l'euphorie, la détente, l'effet antiasthénique, psychostimulant ou antidépresseur.

Elle rapporte également une dépendance au produit apparaissant au bout de 3 mois de consommation chronique en moyenne, avec un syndrome de sevrage possible de type anxiodépressif. Un effet d'imprégnation chronique est décrit également avec possibilité d'irritabilité ou de décompensation psychotique (dans moins de 10% des cas) (4).

#### **d) Les cas fatals**

4 cas de suicide par ingestion massive de néfopam sont décrits dans la littérature. Dans ces 4 cas, les doses de néfopam consommés par les victimes étaient d'au moins 25 fois la dose thérapeutique, 3 cas par voie orale et un cas par injection intraveineuse. On rappelle qu'aucun antidote n'existe pour antagoniser le néfopam, la naloxone est inefficace. Après overdose de néfopam, les effets observés ont été : tachycardie ventriculaire, bloc auriculo-ventriculaire de type 1, bloc de branche droit puis arrêt cardiaque, convulsions, hallucinations, œdème cérébral, oligurie puis insuffisance rénale aiguë (33–36).

#### **e) Synthèse des limites du néfopam**

Aux vues de ces résultats et de l'absence d'études sur l'utilisation chronique, il nous semble qu'il vaut mieux prescrire le néfopam sur la durée la plus courte possible à la posologie minimale efficace, et éviter de le prescrire à la personne âgée devant ses effets indésirables atropiniques.

Prescrire considère le néfopam comme un antalgique à éviter, que ce soit par voie orale ou injectable, en aigu comme en chronique. Prescrire déplore les effets atropiniques et psychostimulants potentiels du néfopam, et le considère d'une balance bénéfice-risque moins favorable que celle des anti-inflammatoires non stéroïdiens (37).

## **V. Fiches d'aide à la prescription**

Deux fiches ont été réalisées pour faciliter la prescription du néfopam oral : une fiche pour guider le médecin dans sa prescription et une fiche pour transmettre au patient les informations importantes concernant cette prescription.

## Fiche médecins d'aide à la prescription du néfopam oral

Vous pouvez utiliser cette fiche d'aide à la prescription conjointement avec la RCP du néfopam (Acupan®) pour guider votre prescription.

Le néfopam est un antalgique central de palier I. Il peut être utilisé seul ou en association avec les autres antalgiques de palier I à III.

Le néfopam est conditionné sous forme d'ampoules pour injection intraveineuse ou intramusculaire. Dans un souci de praticité en ville, il peut être dispensé par voie orale, versé sur un sucre pour masquer l'amertume du produit (ou à diluer dans de l'eau pour les patients diabétiques).

Le néfopam présente des effets secondaires anticholinergiques atropiniques, pour cette raison il présente plusieurs contre-indications.

Les effets secondaires les plus fréquents sont : somnolence, nausées avec ou sans vomissements, sueurs, rétention urinaire, vertiges, tachycardie, palpitations, bouche sèche. Il peut également de manière plus rare être à l'origine de : malaises, excitabilité, irritabilité, hallucinations, abus et/ou pharmacodépendance, convulsions, réactions allergiques. L'administration orale de ces ampoules peut également être à l'origine d'anesthésie buccale ou d'autres signes pharyngés.

Ce traitement est un traitement de la douleur aiguë et n'est pas recommandé en traitement chronique.

**Si vous cochez l'une des cases ci-dessous, ne prescrivez pas de néfopam. Le patient a-t-il :**

- Un glaucome ?
- Des troubles uretéro-prostatiques ?
- Des antécédents convulsifs ?
- Des troubles du rythme cardiaque ?
- Des troubles coronariens ?
- Moins de 15 ans ?
- Une hypersensibilité connue au néfopam ?



**Si vous cochez l'une des cases de cette section, vérifiez bien la pertinence de prescrire du néfopam, devant une balance bénéfices-risques défavorable. Le patient a-t-il :**

- Plus de 65 ans ?
- Des antécédents d'abus ou de dépendance pharmacologique ?
- Un alcoolisme chronique ?
- Une insuffisance rénale ?
- Une insuffisance hépatique ?

Le pic d'action du néfopam est de 2h après la prise, et celui de son métabolite actif est de 1h après la prise. La demi-vie d'élimination est de 5h.

La posologie initiale recommandée est de 20 mg par prise (1 ampoule) toutes les 6 heures.

La posologie maximale est de 20 mg par prise toutes les 4 heures, sans dépasser 120 mg par jour.

## **Le néfopam (Acupan®) oral – Fiche patients**

Votre médecin vous a prescrit du néfopam pour soulager vos douleurs à la posologie d'une ampoule toutes les ..... heures si besoin pendant ..... jours.

### **Description du médicament**

Le néfopam se présente sous formes d'ampoules destinées à des injections. Pour plus de praticité, il est en général recommandé de verser l'ampoule sur un carreau de sucre (ou de le diluer dans un verre d'eau si vous êtes diabétique) pour une prise orale de ce médicament. Verser l'ampoule sur un sucre ou diluer le produit permet de masquer l'amertume de ce produit.

Ce traitement agit au bout d'une heure environ.

### **Quels sont les principaux effets indésirables possibles ?**

Concernant les effets secondaires possibles de ce médicament, reportez-vous à la notice, et si besoin parlez-en à votre médecin.

Les effets secondaires les plus fréquents sont : une somnolence, des nausées avec ou sans vomissements, des sueurs, des difficultés à uriner, des vertiges, une accélération du rythme cardiaque, des palpitations, une sécheresse buccale.

N'hésitez pas à contacter votre médecin en cas d'effets secondaires.

### **Quelques précautions à prendre**

Avant de prendre un autre médicament de vous-même, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien pour vérifier l'absence d'interaction.

Si vous oubliez de prendre votre médicament, ne doublez pas la dose à la prise suivante.

## VI. Conclusions

A l'heure actuelle où la médecine est de plus en plus performante, l'amélioration de la prise en charge de la douleur dans la population générale est un enjeu principal du médecin généraliste. La douleur est le motif de consultation le plus fréquent en médecine générale, avoir une panoplie variée d'antalgiques à notre disposition est utile. Le néfopam *per os* peut faire partie de cet arsenal thérapeutique.

Le néfopam *per os* permet-il une antalgie satisfaisante ? Fonctionne-t-il davantage sur certains types de douleurs ou sans distinction sur toutes les douleurs ? Présente-t-il un profil de tolérance et d'acceptabilité du produit satisfaisant pour un emploi fréquent ? Ce médicament pourrait-il avoir un intérêt d'utilisation en ambulatoire et notamment en médecine générale ?

Nous avons mené une étude observationnelle, prospective, de type avant-après, multicentrique, dans divers services hospitaliers et divers cabinets de médecine générale de Lyon.

Nous avons inclus 50 patients dans cette étude. Le critère de jugement principal était la satisfaction des patients concernant ce produit.

Nous avons pu constater que 80% des patients étaient satisfaits par cet antalgique.

70% des patients n'ont pas présenté d'effets secondaires. Parmi les 30% en ayant présenté, aucun n'a présenté d'effet indésirable grave. 88% ont trouvé le goût du produit suffisamment acceptable. Ceci a été favorisé par l'ajout de sucre au produit dans 78% des cas, parfois par une dilution du produit (34% des cas).

Il serait intéressant qu'une étude avec randomisation en double aveugle contre placebo soit réalisée pour exclure des facteurs confondants quant à ces résultats.

Il ressort de l'étude que le néfopam apparaît comme un antalgique pouvant être utilisé dans le traitement de la douleur aiguë, seul ou en addition avec le paracétamol et/ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou en combinaison avec le paracétamol et un

opioïde ou encore en cas d'intolérance aux opioïdes. Ceci pourrait permettre une meilleure prise en charge de la douleur en médecine générale.

Des fiches récapitulatives de prescription à l'usage des médecins et des patients sont proposées pour faciliter l'utilisation du néfopam oral en médecine générale.

## VII. Annexes

### *Annexe 1 : Généralités sur la douleur*

#### **La douleur**

##### **1. Définition de la douleur**

L'International Association for Study of Pain (I.A.S.P.) et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définissent la douleur comme « une expérience subjective sensorielle et émotionnelle désagréable associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en termes d'un tel dommage » (38,39).

La douleur se manifeste en réponse à un stimulus potentiellement nocif. On parle d'ailleurs de nociception pour la perception des stimuli douloureux, l'étymologie du mot provenant du latin *nocere* (« nuire ») et du latin *capere* (« recevoir »). Son caractère désagréable permet à l'organisme de préserver son intégrité car elle permet une rétraction réflexe suite à un stimulus douloureux et favorise des stratégies destinées à l'évitement du danger : fuite, neutralisation du danger, protection d'une partie endommagée du corps pour favoriser sa guérison... Elle a par ailleurs une fonction d'apprentissage en conditionnant l'individu à ne pas reproduire l'action à l'origine de cette sensation désagréable pour éviter une nouvelle stimulation douloureuse dans le futur.

La nociception est un système d'alerte vital, permettant d'appréhender les dangers extérieurs ou intérieurs et d'adapter son comportement en conséquence. Ce système permet en outre de discerner les différents stimuli, qu'ils soient thermiques (chaleur intense, froid extrême), chimiques (irritants, venins...) ou mécaniques (pincement, piqûre, pression...) grâce à la grande diversité cellulaire des fibres nerveuses.

## 2. Les différentes composantes de la douleur

La douleur est une expérience subjective complexe constituée de l'association de quatre composantes (40) :

- La composante sensori-discriminative : elle correspond à ce que ressent le patient. Elle est constituée de l'ensemble des mécanismes neurophysiologiques permettant de caractériser la douleur, d'analyser son type, sa durée, son rythme, son intensité, sa localisation.
- La composante affectivo-émotionnelle : elle correspond à la façon dont le patient ressent sa douleur. Elle donne à la douleur sa tonalité désagréable, sa pénibilité. Elle est responsable du retentissement affectif de la douleur, entraînant des modifications de son état émotionnel, pouvant générer de l'anxiété voire de la dépression.
- La composante cognitive : elle correspond à l'ensemble des processus mentaux permettant au patient la compréhension et la signification qu'il accorde à la douleur. Elle est influencée par les croyances, connaissances, réticences du patient, ses réflexions, ses habitudes thérapeutiques, la valeur qu'il attribue à la douleur...
- La composante comportementale : elle représente l'ensemble des manifestations verbales et non verbales du patient douloureux. Elle se compose de phénomènes physiologiques (paramètres somato-végétatifs : tachycardie, sueurs, ...), de phénomènes moteurs (posture et attitude antalgique, diminution des activités, prise des traitements, ...) et de phénomènes verbaux (plaintes, gémissements, ...).

L'ensemble de ces composantes sont sous l'influence directe de différents facteurs : familiaux, sociaux, culturels, environnementaux et temporels.

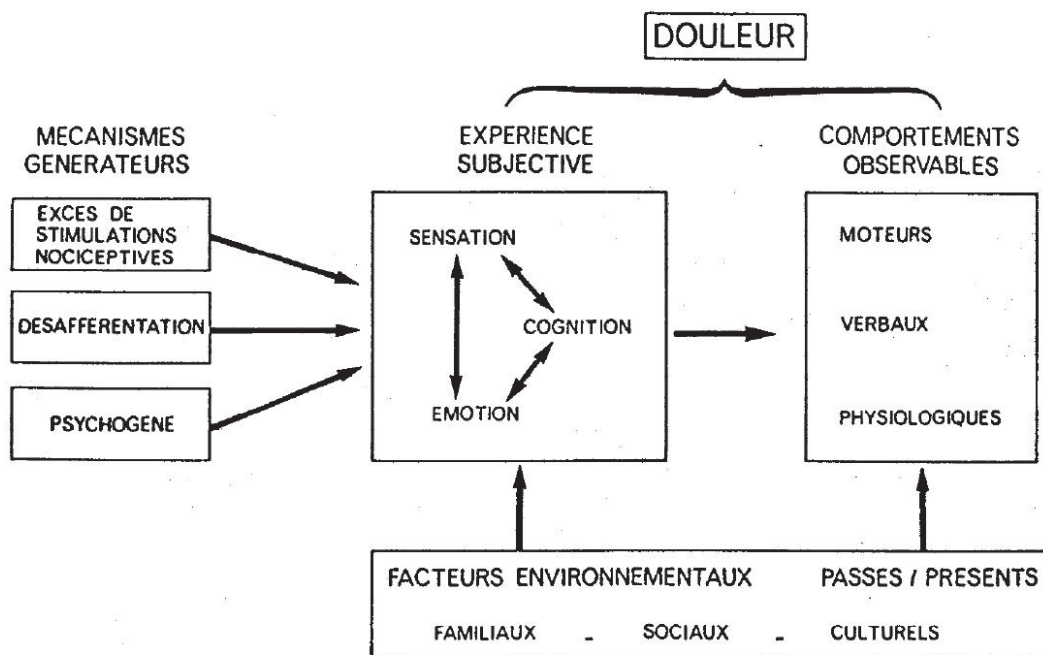


Figure 7 : le modèle multidimensionnel et plurifactoriel de la douleur selon Boureau et Doubrère - 1988 (40)

### 3. Les différents mécanismes de la douleur

La douleur peut être issue de différents mécanismes :

- La douleur nociceptive, par activation des voies de la douleur à partir des récepteurs nociceptifs périphériques. L'origine peut être mécanique (traumatisme, plaie, fracture, ...), inflammatoire (tendinite, abcès, cholécystite, ...), vasculaire (ischémie, artérite, ...) (41).
- La douleur neuropathique, qui résulte d'une maladie ou d'une lésion du système nerveux central ou périphérique, sans lésion tissulaire ou viscérale associée, donc sans activation des récepteurs nociceptifs périphériques. L'origine peut être traumatique (sections nerveuses, post-chirurgie par exemple), mécanique (radiculopathies lombaires, ...), infectieuse (névralgies post-zostériennes, neuropathies liées au VIH, ...), inflammatoire (sclérose en plaque, ...) (38,42).

- La douleur mixte, résultant d'une association de ces deux mécanismes (cancer, lombosciatique, ...)
- La douleur psychogène, non organique, qui est un diagnostic d'exclusion après examen clinique et paraclinique négatifs et compatible avec une entité psychopathologique définie (dépression, fibromyalgie, conversion hystérique,...) (43).

#### **4. Le profil évolutif de la douleur**

La douleur peut être différenciée en trois grands types selon leur profil évolutif : (44)

- La douleur aiguë, liée à une atteinte tissulaire brutale. Elle est brutale, associée le plus souvent à des manifestations neuro-végétatives (tachycardie, sueurs, ...), et à de l'angoisse. C'est un signal d'alarme qui informe d'un danger pour le corps.
- La douleur chronique, qui est par définition une douleur persistante plus de 3 mois. Elle est persistante ou récurrente, au-delà de la durée classique de manifestation douloureuse pour l'étiologie initiale présumée. Elle est associée à une détérioration progressive des activités physiques et sociales du patient. La douleur a alors perdue sa fonction primaire d'alarme et devient une maladie (45).
- La douleur procédurale, qui est une douleur induite par les soins. C'est une douleur prévisible, fréquente, de durée limitée, associée à un geste ou un soin à visée diagnostique ou thérapeutique pour le patient (46).

#### **5. L'hypersensibilité à la douleur : l'hyperalgésie et l'allodynie**

L'hyperalgésie est une augmentation de la sensibilité à la douleur (47). Le principal facteur à l'origine de l'hyperalgésie est le traumatisme tissulaire qui entraîne une inflammation et/ou des lésions nerveuses. On la voit particulièrement en post-opératoire, où une stimulation peu douloureuse en pré-opératoire devient très



douloureuse après l'opération. Une autre source importante d'hyperalgésie est l'utilisation des morphiniques en péri-opératoire, qui engendre davantage d'hyperalgésies post-opératoires (48).

L'allodynie est une douleur en réponse à un stimulus non douloureux (comme le frottement, le contact, ...) (47).

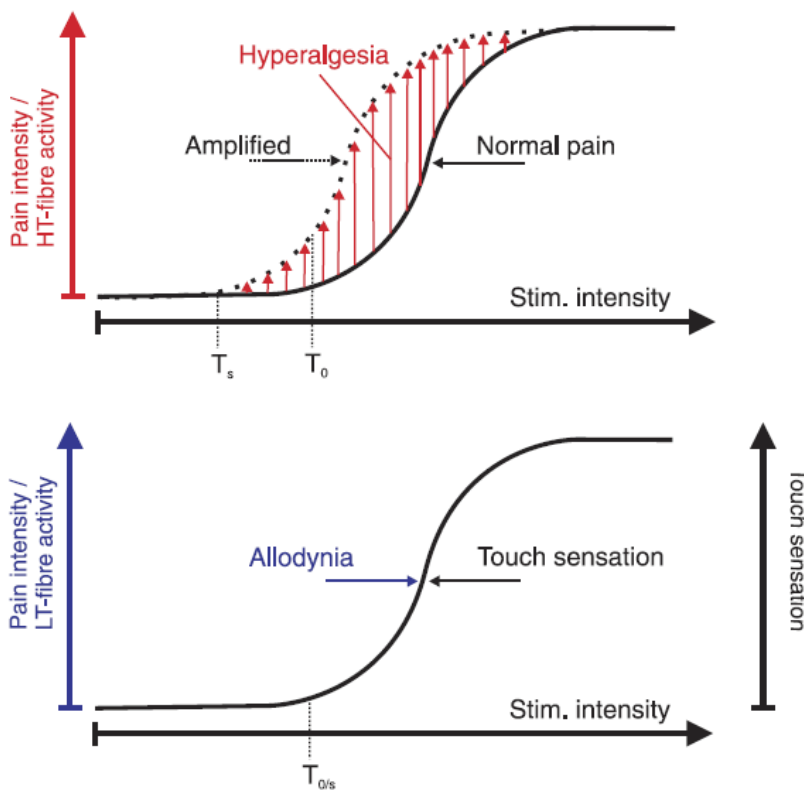


Figure 8 : l'hyperalgésie et l'allodynie selon Sandkühler - 2009 (49)

## 6. Les échelles d'évaluation de la douleur

L'évaluation quantitative et la caractérisation de la douleur sont indispensables avant toute prescription d'analgésique. Cette évaluation quantitative est le plus souvent réalisée par le patient lui-même, grâce à des outils d'auto-évaluation de la douleur.

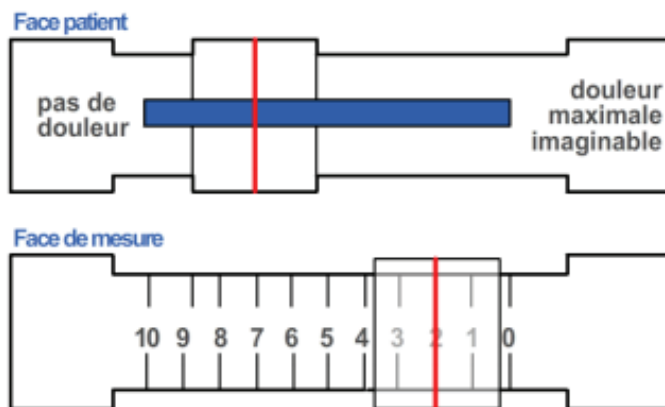
Les outils d'auto-évaluation les plus utilisés sont l'échelle visuelle analogique (EVA), l'échelle numérique (EN) ou l'échelle verbale simple (EVS) (50). Leur succès est en

partie dû à leur simplicité et leur rapidité d'utilisation (51). On peut y associer un schéma corporel pour localiser plus précisément la douleur.

Les outils d'hétéro-évaluation s'adressent aux adultes non communicants, en particulier en gériatrie, soins palliatifs ou réanimation.

#### - L'EVA

L'EVA est le moyen d'évaluation de l'intensité douloureuse le plus employé, car il est le plus fiable et le plus sensible (51). L'EVA est représentée par une réglette sur laquelle est tracée une ligne horizontale de 100mm sur la face patient. Les deux extrémités de la ligne sont définies respectivement de gauche à droite en des termes tels que « pas de douleur » et « douleur maximale imaginable ». Le patient définit l'intensité de sa douleur en déplaçant le curseur de la réglette proportionnellement à sa douleur ressentie. L'intensité de la douleur est alors mesurée sur la face médecin grâce au niveau du curseur sur une autre ligne millimétrée de 0 à 100mm.



#### - L'EN

L'EN est également utilisée pour évaluer l'intensité de la douleur. Le patient attribue un chiffre à l'intensité de sa douleur, 0 étant l'absence de douleur et 10 représentant la douleur maximale imaginable.

### Echelle numérique (EN)

<b>Pas de Douleur</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>	<b>Douleur maximale imaginable</b>
---------------------------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	----------	-----------	--

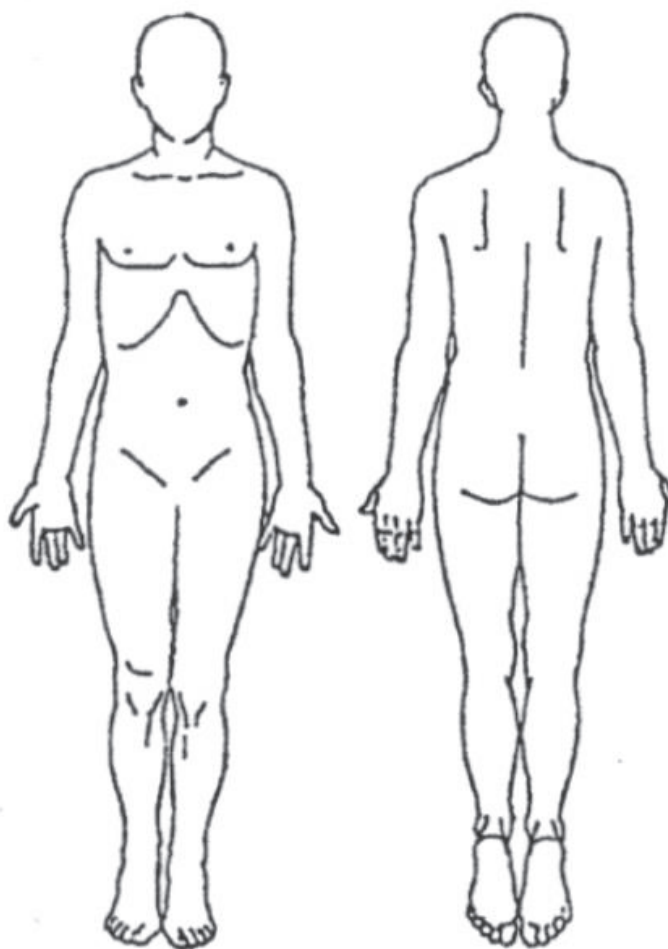
#### - L'EVS

L'EVS est fondée sur le choix d'un adjectif pour définir l'intensité de la douleur. Elle est généralement définie par 4 catégories différentes, dont chacune correspond à un score : douleur absente (EVS = 0), douleur faible (EVS = 1), douleur modérée (EVS = 2), douleur intense (EVS = 3).

#### - Le schéma corporel

Le schéma corporel représente un corps humain de face et de dos sur lequel le patient localise les zones corporelles douloureuses. Il peut écrire par un « S » si la douleur se trouve à la surface ou un « P » si la douleur est profonde. Il peut mettre un « I » à l'endroit où sa douleur est la plus intense, ou utiliser une échelle de couleur allant du jaune au rouge pour montrer la répartition et l'intensité de ses douleurs.

## SCHÉMA CORPOREL



### **7. Corrélation entre les différentes échelles de douleur**

10mm sur l'EVA correspondent à 1 point sur l'EN.

Une EVS faible correspond à une EN entre 1 et 4, une EVS modérée correspond à une EN entre 5 et 7, une EVS intense correspond à une EN supérieure à 7 (52,53).

## 8. Douleur et antalgiques

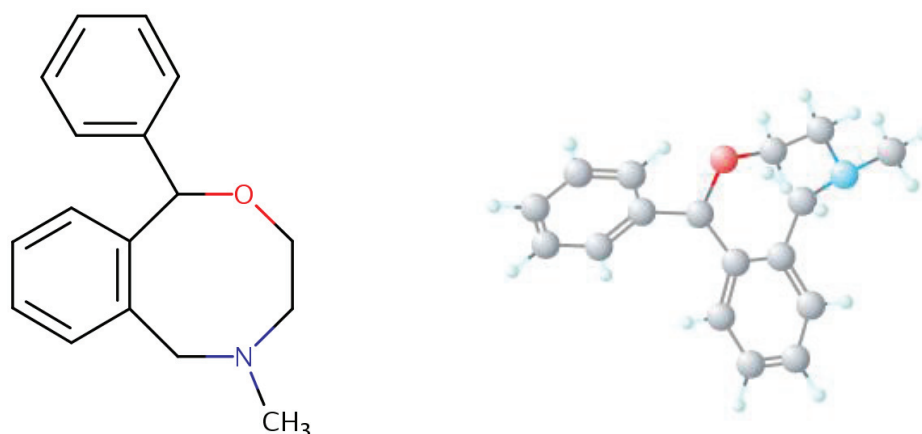
Les antalgiques sont classés en trois paliers selon leur intensité d'action.

Paliers I	Paliers II	Paliers III
Paracétamol	Codéine	<b><u>Agonistes :</u></b>
Néfopam	Tramadol	Morphine
AINS	Opium	Oxycodone
Acide acétylsalicylique		Fentanyl
		Hydromorphone
		<b><u>Agonistes/Antagonistes :</u></b>
		Buprénorphine
		Nalbuphine

## Le néfopam (Acupan®)

### 1. Présentation de la molécule de néfopam

Le néfopam (chlorhydrate de 5-méthyl-1-phényl-1,3,4,6-tétrahydro-2,5-benzoxazocine) est un antalgique central non opiacé de la famille des benzoxazocines. Sa formule brute est le  $C_{17}H_{19}NO$ , HCL (54).



Il dérive structurellement de l'orphénadrine (molécule antimuscarinique utilisée dans certains pays comme décontractant musculaire et dans la maladie de Parkinson) et de la diphenhydramine (antihistaminique H1 utilisé dans certaines spécialités pour lutter contre le rhume, et est également précurseur de la fluoxétine, l'un des chefs de file des antidépresseurs) (15).

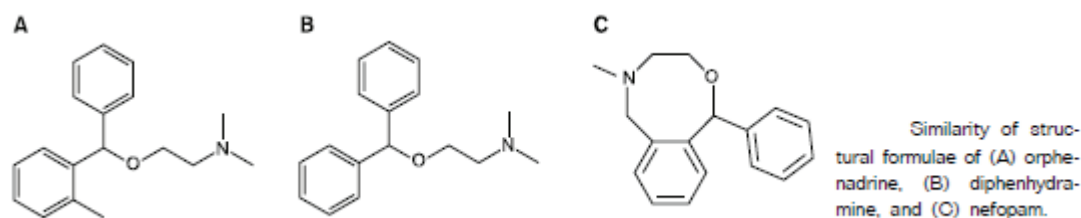


Figure 9 : Similarité de structure entre l'orphénadrine (A), la diphenhydramine (B) et le néfopam (C) selon Kim et Abdi – 2014 (55)

Initialement étudié pour ses effets antidépresseurs (56,57) et myorelaxants (15,56,58), il est ensuite très rapidement utilisé pour ses propriétés analgésiques (59–62).

Il est commercialisé en France sous la forme d'ampoules injectables de 2 mL dosées à 20mg, utilisables par voie intraveineuse ou intramusculaire. Il existe dans d'autres pays (Suisse, Belgique, Pays-Bas, ...) sous forme de comprimés dosés à 30 mg.

## **2. Mode d'action du néfopam**

Le néfopam a une action chimique et pharmacologique distincte des autres antalgiques habituellement utilisés (15). Le néfopam n'active pas les récepteurs aux opioïdes (63,64), n'a pas d'effet anti-inflammatoire (63), n'a pas d'effet sur les plaquettes (65) et ne cause pas de dépression respiratoire (66,67).

Le mécanisme d'action du néfopam n'est pas encore complètement élucidé. Ses mécanismes d'action principaux impliquent l'inhibition de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine (68,69). Il a également une action sur la voie glutaminergique en agissant sur les récepteurs sodium-dépendants et calcium-dépendants (70–72), ce qui conduit à diminuer l'activation des récepteurs glutaminergiques post-synaptiques comme le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA), qui est impliqué dans le développement de l'hyperalgie (73), le glutamate étant un élément important dans la transmission de la nociception. Il possède également une activité anti-cholinergique, expliquant ses effets secondaires (74). L'effet antalgique du néfopam semble être principalement modulé par les voies nociceptives descendantes (75). L'activité du néfopam est centrale, il diminue le réflexe nociceptif de flexion et augmente le seuil d'apparition du réflexe nociceptif, ce qui réduit significativement le niveau de douleur (76).

Chez l'animal et chez l'homme, le néfopam a une action analgésique, antinociceptive et antihyperalgique (77–80). Il est utile pour prévenir et pour traiter la douleur post-opératoire, et permet une épargne morphinique significative (16,61,81–83). Il permet également de prévenir ou de stopper les frissons post-opératoires (84,85).

### 3. Efficacité du néfopam

Administré par voie intramusculaire, le ratio d'équianalgésie du néfopam avec la morphine est compris entre 2 : 1 et 3,5 : 1 selon les études (86–88), soit une équivalence entre 20 mg de néfopam et 6-10 mg de morphine. Il permet une épargne morphinique estimée entre 30 et 50% en post-opératoire (60,61,81).

Par voie orale, l'efficacité du néfopam a été démontrée dans plusieurs études (89–91), peu d'études en revanche étudient l'équivalence entre néfopam *per os* et autres antalgiques. Une étude retrouve une équivalence entre 30 mg de néfopam oral et 600 mg d'aspirine (59), une seconde retrouve une équivalence entre 30 mg de néfopam oral et 50 mg de diclofénac, ainsi qu'entre 30 mg de néfopam oral et 640 mg d'aspirine associé à 40 mg de codéine (91) tandis qu'une troisième retrouve que 45 mg de néfopam oral a un effet antalgique supérieur à 65 mg de propoxyphène (92), soit en équivalence un effet supérieur à 5 mg de morphine.

### 4. Interactions du néfopam avec les autres antalgiques

Les interactions pharmacologiques entre plusieurs médicaments peuvent être regroupées en trois catégories :

- L'absence d'interaction, c'est-à-dire une analgésie égale à l'addition des effets des deux molécules prises individuellement (additivité).
- L'interaction positive, c'est-à-dire une analgésie supérieure à l'addition des effets des deux molécules prises individuellement (synergie).
- L'interaction négative, c'est-à-dire une analgésie inférieure à celle de l'addition de l'effet des deux molécules prises individuellement (infra-additivité ou antagoniste).

#### a) Interaction du néfopam avec la morphine :

Le néfopam potentialise l'effet antalgique de la morphine (64,67,93), y compris à doses infra-analgésiques (93,94), permettant ainsi une épargne morphinique. Il diminue l'effet hyperalgésique de la morphine et il a un effet synergique sur l'allodynie (93).



Une étude démontre un effet synergique de l'association néfopam-morphine sur les douleurs aiguës et un effet additif sur les douleurs inflammatoires (95). L'administration concomitante de néfopam et de morphine en post-opératoire permet une épargne morphinique significative estimée à 30-50% (60,61,96). Une étude décrit cependant une interaction infra-additive entre le néfopam et la morphine, sans majoration toutefois des effets secondaires dans le groupe néfopam-morphine (88).

#### **b) Interaction du néfopam avec les anti-inflammatoires :**

Le néfopam potentialise l'effet antalgique des anti-inflammatoires (64,97), y compris à des doses infra-analgésiques (94). L'ajout de néfopam aux anti-inflammatoires a un effet synergique sur les douleurs inflammatoires, (97,98), l'hyperalgésie (97) et l'allodynie (94) et un effet additif sur les douleurs abdominales (97). Une de ces études décrit une interaction synergique importante entre le néfopam et le kétoprofène (98).

#### **c) Interaction du néfopam avec le paracétamol :**

Le néfopam potentialise l'effet antalgique du paracétamol (99). L'ajout de néfopam au paracétamol a un effet synergique sur les douleurs abdominales, l'hyperalgésie et l'allodynie et un effet additif sur les douleurs par stimulation directe des nocicepteurs et les douleurs inflammatoires (99). Une étude décrit une interaction synergique importante entre le néfopam et le paracétamol (100). Une méta-analyse récente comparant plusieurs analgésies unimodales et bimodales non morphiniques en post-opératoire révèle que le groupe néfopam-paracétamol est celui qui obtient la meilleure épargne morphinique de manière significative (101).

## **5. Caractéristiques pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques du néfopam sont définies dans la fiche résumé des caractéristiques du produit (Annexe 1). Le pic plasmatique est atteint après 30 à 60 min par injection intramusculaire et après 14 à 24 min par injection intraveineuse. Sa demi-vie plasmatique moyenne est de 5h par voie intramusculaire et 4h par voie intraveineuse. La liaison aux protéines plasmatiques est forte, de l'ordre de 71-76%. Sa

biotransformation hépatique est importante, s'effectuant principalement par déméthylation (15) avec 7 métabolites différents dont les 3 principaux sont le desméthyl-néfopam, le N-oxyde-néfopam et le N-glucuronide-néfopam. Lorsque le néfopam est administré par voie intramusculaire ou intraveineuse, les métabolites sont inactifs (22). L'élimination du produit est essentiellement urinaire (87%), dont seulement 5% du produit sous forme inchangée (non métabolisée).

Par voie orale, les propriétés pharmacocinétiques sont différentes. Le pic plasmatique de néfopam est atteint après environ 1h50 (5). Sa demi-vie moyenne est de 5h. La biodisponibilité est faible, entre 36% et 43% (5,22). Suite à l'administration orale de néfopam, le pic plasmatique de desméthyl-néfopam est 2 fois plus précoce qu'après administration intramusculaire ou intraveineuse et la concentration en desméthyl-néfopam est 1.5 fois supérieure, atteignant des concentrations similaires à celles du néfopam lorsqu'il est administré par voie parentérale (5,22). Ce type de comportement est observé lorsqu'un médicament subit un effet de premier passage hépatique (102). Ces résultats suggèrent que le desméthyl-néfopam produit par l'administration orale du néfopam a un effet antalgique, qui est absent lors de son administration parentérale (22). La biodisponibilité de l'association néfopam et desméthyl-néfopam atteint 62% (5).

## **6. Effets secondaires du néfopam – Contre-indications**

Les effets secondaires du néfopam par voie intraveineuse sont décrits dans la littérature (15) et la fiche résumé des caractéristiques du produit (Annexe 3).

Les effets indésirables les plus fréquents (fréquence  $\geq 1\%$ ) sont la somnolence, les nausées\*, les vomissements\*, l'hyperhydrose\*, les vertiges\*, la tachycardie\*, les palpitations\*, la bouche sèche\*, la rétention urinaire\*. Les effets indésirables plus rares (fréquence  $< 1\%$ ) ou de fréquence indéterminée sont l'excitabilité\*, l'irritabilité\*, les hallucinations\*, les abus, la pharmacodépendance, les convulsions\*, les malaises, les réactions d'hypersensibilité, les états confusionnels\* et les comas.

*\* Parmi ces effets indésirables, la majorité d'entre eux appartiennent aux effets anticholinergiques atropiniques (103), et sont signalés ci-dessus par un astérisque.*

Les effets secondaires du néfopam par voie *per os* en comprimés sont peu décrits dans la littérature, mais sont décrits dans la fiche résumé des caractéristiques du produit, les comprimés ayant l'AMM en France sans être commercialisés (Annexe 4). Les effets indésirables rapportés contiennent l'ensemble des effets indésirables rapportés par la voie intraveineuse et d'autres effets indésirables spécifiques de la voie *per os*.

Les effets indésirables spécifiques de la voie orale les plus fréquents (fréquence  $\geq 1\%$ ) sont les étourdissements, les paresthésies, les tremblements, l'hypotension, les douleurs abdominales, les diarrhées, les réactions allergiques. Les effets indésirables plus rares (fréquence  $< 1\%$ ) spécifiques sont l'insomnie, les céphalées, les syncopes, l'altération de la fonction rénale, la coloration rosée des urines, les troubles de la vision\*, le prurit, l'érythème, l'urticaire.

*\* Parmi ces effets indésirables spécifiques, seuls les troubles de la vision appartiennent aux effets anticholinergiques atropiniques (103) et ont été signalé ci-dessus par un astérisque.*

Le rapport de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) du 16 avril 2013 rapporte que le profil de tolérance est relativement superposable entre la voie orale et la voie injectable. Les manifestations aiguës d'hypersensibilité, les troubles neuropsychiques et les effets cutanés sont plus fréquents lors de l'utilisation de néfopam par voie injectable que par voie orale (4).

Les contre-indications du néfopam intraveineux (Annexe 1) sont : l'hypersensibilité au néfopam, l'âge inférieur à 15 ans, les convulsions ou antécédents de troubles convulsifs, les troubles uretéroprostatiques avec risque de rétention urinaire, les risques de glaucome par fermeture de l'angle.

Les contre-indications du néfopam par voie orale incluent les contre-indications de la voie intraveineuse mais en décrivant une utilisation possible avec prudence chez les patients avec des troubles uretéroprostatiques avec risque de rétention urinaire, et

chez les patients à risque de glaucome par fermeture de l'angle, et citent également les patients sous inhibiteurs de la mono-amine oxydase, l'insuffisance hépatique ou rénale grave (Annexe 4).

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 08/09/2010

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ACUPAN, solution injectable**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Néfopam ..... 20 mg

Pour une ampoule de 2 ml.

Pour la liste complète des excipients, [voir rubrique 6.1](#).

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient.

- Voie IM: Acupan doit être administré en IM profonde. La dose usuelle recommandée est de 20 mg par injection. Si nécessaire, elle peut être répétée toutes les 6 heures sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures.
- Voie IV: Acupan doit être administré en perfusion IV lente sur plus de 15 minutes, le patient étant en décubitus, afin d'éviter la survenue d'effets indésirables (nausées, vertiges, sueurs). La dose unique usuelle recommandée est de 20 mg par injection, répétée toutes les 4 heures, si nécessaire, sans dépasser une dose totale de 120 mg/24 heures.

##### Mode d'administration

Acupan peut être administré dans les solutions usuelles pour perfusion (solution isotonique de chlorure de sodium ou glucosée). Il est recommandé d'éviter de mélanger dans la même seringue Acupan et d'autres spécialités injectables.

#### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au néfopam ou à l'un des constituants d'Acupan,
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'étude clinique,
- Convulsions ou antécédents de troubles convulsifs,
- Risques de rétention urinaire liés à des troubles urétr prostatiques,
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mises en garde

Il existe un risque de pharmacodépendance avec Acupan.

Acupan n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique chez un patient physiquement dépendant, et traité par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par Acupan doit être régulièrement réévalué.  
Acupan n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques.

#### **Précautions particulières d'emploi**

Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas:

- d'insuffisance hépatique,
- d'insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation et donc du risque augmenté d'effet indésirable,
- Chez tous les patients avec pathologie cardiovasculaire en raison de l'effet tachycardisant du produit ([voir rubriques 4.5 et 4.8](#)),
- En raison de ces effets anticholinergiques, le traitement par ACUPAN est déconseillé chez le sujet âgé.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

#### **Associations déconseillées**

##### **+ Consommation d'alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

#### **Associations à prendre en compte**

##### **+ Autres médicaments sédatifs**

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

#### **4.6. Grossesse et allaitement**

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

En raison d'un risque éventuel de somnolence, la vigilance peut être altérée et rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence comme définies ci-après: très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100, < 1/10), peu fréquents (> 1/1.000, < 1/100) et rares (> 1/10.000, < 1/1.000).

Système -Organe	Très fréquents	Fréquents	Rares
Psychiatrie			excitabilité*, irritabilité*, hallucination, abus, pharmacodépendance
Système Nerveux Central	somnolence	vertige*	Convulsion*
Cœur		tachycardie*, palpitation*	
Gastro-intestinal	nausée avec ou sans vomissement	bouche sèche*	

Rein		rétenion urinaire	
Général	hyperhydrose*		malaise
Système immunitaire			réaction d'hypersensibilité (urticairé, œdème de Quincke, choc anaphylactique)

\*Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques que ceux décrits sont susceptibles d'être constatés.

#### 4.9. Surdosage

##### Symptômes

Ce sont des manifestations de type anticholinergique: tachycardie, convulsions et hallucinations ([voir rubrique 4.4](#)).

##### Traitement

Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

##### AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES

N: Système Nerveux Central

ATC: N02BG06

- Analgésique central non morphinique, Acupan possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus.
- *In vitro*, sur des synaptosomes de rat, une inhibition de la recapture des catécholamines et de la sérotonine est évoquée.
- *In vivo*, chez l'animal, le néfopam a montré des propriétés antinociceptives. Il a également été démontré une activité antihyperalgésiques par un mécanisme qui n'est pas complètement élucidé.
- Acupan a montré un effet sur le frisson post-opératoire au cours d'études cliniques.
- Acupan n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique. Il n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal.
- Acupan possède une activité anticholinergique.
- Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration d'une dose de 20 mg par voie IM, le pic plasmatique ( $T_{max}$ ) est situé entre 0,5 et 1 heure et les concentrations maximales ( $C_{max}$ ) sont en moyenne de 25 ng/ml. La demi-vie plasmatique moyenne est de 5 heures. Lors d'une administration par voie IV d'une même dose, la demi-vie plasmatique moyenne est de 4 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 71-76 %.

La biotransformation est importante et 3 métabolites majeurs ont été identifiés: le déméthyl-néfopam, le N-oxyde-néfopam et le N-glucuronide-néfopam. Les deux premiers métabolites, non conjugués, n'ont pas montré d'activité analgésique chez l'animal.

L'élimination est essentiellement urinaire: 87 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines.

Moins de 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée; les métabolites identifiés dans les urines représentent respectivement 6 %, 3 %, et 36 % de la dose administrée par voie IV.

#### 5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1. Liste des excipients

Phosphate monosodique à 2 H<sub>2</sub>O, phosphate disodique à 12 H<sub>2</sub>O, eau pour préparations injectables.

## 6.2. Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux [mentionnés dans la rubrique 4.2.](#)

## 6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après ouverture/reconstitution/dilution: le produit doit être utilisé immédiatement.

## 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ampoule (verre) de 2 ml. Boîte de 5, 10, 20, 50 ou 100.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

**BIOCODEX**  
7, AVENUE GALLIENI  
94250 GENTILLY

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 324 217-5 ou 34009 324 217 5 6: 5 ampoules (verre) de 2 ml.
- 324 028-8 ou 34009 324 028 8 5: 10 ampoules (verre) de 2 ml.
- 494 208-7 ou 34009 494 208 7 2: 20 ampoules (verre) de 2 ml.
- 494 209-3 ou 34009 494 209 3 3: 50 ampoules (verre) de 2 ml.
- 494 210-1 ou 34009 494 210 1 5: 100 ampoules (verre) de 2 ml.

## 9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

[à compléter par le titulaire]

## 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter par le titulaire]

## 11. DOSIMETRIE

Sans objet.

## 12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

---

# CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Ne peut être obtenu que sur prescription médicale non renouvelable



## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 11/04/2017

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**ACUPAN, comprimé**

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Néfopam (chlorhydrate)..... 30 mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post-opératoires.

#### 4.2. Posologie et mode d'administration

##### Posologie

Comme pour tous les médicaments antalgiques, la posologie doit être adaptée à l'intensité de la douleur et à la réponse clinique de chaque patient. Le traitement sera de courte durée (traitement de la douleur aiguë).

Dose initiale de 1 à 2 comprimés, puis 1 comprimé à la demande, jusqu'à 6 comprimés par jour.

##### Mode d'administration

Voie orale.

#### 4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité au néfopam ou à l'un des constituants d'Acupan,
- Enfant de moins de 15 ans, en l'absence d'étude clinique,
- Convulsions ou antécédents de troubles convulsifs,
- Risques de rétention urinaire liés à des troubles urétroprostatiques,
- Risque de glaucome par fermeture de l'angle.

#### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

##### Mises en garde

Il existe un risque de pharmacodépendance avec Acupan.

Acupan n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique chez un patient physiquement dépendant, et traité par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage.

Le rapport bénéfice/risque du traitement par Acupan doit être régulièrement réévalué.

Acupan n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques.

##### Précautions particulières d'emploi

Il conviendra d'être particulièrement prudent en cas :

- d'insuffisance hépatique,
- d'insuffisance rénale, en raison du risque d'accumulation et donc du risque augmenté d'effet indésirable,
- Chez tous les patients avec pathologie cardiovasculaire en raison de l'effet tachycardisant du produit (voir rubriques 4.5 et 4.8),
- En raison de ces effets anticholinergiques, le traitement par ACUPAN est déconseillé chez le sujet âgé.

#### 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets déprimeurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

#### **Associations déconseillées**

##### **+ Consommation d'alcool**

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

#### **Associations à prendre en compte**

##### **+ Autres médicaments sédatifs**

Dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques, barbituriques, benzodiazépines, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

En l'absence d'étude chez l'animal et de données cliniques humaines, le risque n'est pas connu; par conséquent, par mesure de prudence, ne pas prescrire pendant la grossesse, ni pendant l'allaitement.

#### **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

ACUPAN a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

#### **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables qui ont été rapportés sont classés ci-dessous par système-organe et par fréquence comme définies ci-après: très fréquents (> 1/10), fréquents (> 1/100, < 1/10), peu fréquents (> 1/1.000, < 1/100) et rares (> 1/10.000, < 1/1.000).

<b>Système -Organe</b>	<b>Très fréquents</b>	<b>Fréquents</b>	<b>Rares</b>
Psychiatrie			excitabilité*, irritabilité*, hallucination, abus, pharmacodépendance
Système Nerveux Central	somnolence	vertige*	Convulsion*
Cœur		tachycardie*, palpitation*	
Gastro-intestinal	nausée avec ou sans vomissement	bouche sèche*	
Rein		rétention urinaire	
Général	hyperhydrose*		malaise
Système immunitaire			réaction d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique)

\*Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques que ceux décrits sont susceptibles d'être constatés.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr).

#### 4.9. Surdosage

##### *Symptômes*

Ce sont des manifestations de type anticholinergique : tachycardie, convulsions et hallucinations (voir rubrique 4.4).

##### *Traitement*

Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : AUTRES ANALGESIQUES ET ANTIPYRETIQUES - N: Système Nerveux Central - ATC: N02BG06**

- Analgésique central non morphinique, Acupan possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus.
- In vitro, sur des synaptosomes de rat, une inhibition de la recapture des catécholamines et de la sérotonine est évoquée.
- In vivo, chez l'animal, le néfopam a montré des propriétés antinociceptives. Il a également été démontré une activité antihyperalgésique par un mécanisme qui n'est pas complètement élucidé.
- Acupan a montré un effet sur le frisson post-opératoire au cours d'études cliniques.
- Acupan n'a aucune action anti-inflammatoire ou antipyrétique. Il n'entraîne pas de dépression respiratoire et ne ralentit pas le transit intestinal.
- Acupan possède une activité anticholinergique.
- Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après administration d'une dose de 20 mg par voie IM, le pic plasmatique (Tmax) est situé entre 0,5 et 1 heure et les concentrations maximales (Cmax) sont en moyenne de 25 ng/ml. La demi-vie plasmatique moyenne est de 5 heures.

Lors d'une administration par voie IV d'une même dose, la demi-vie plasmatique moyenne est de 4 heures.

La liaison aux protéines plasmatiques est de 71-76 %.

La biotransformation est importante et 3 métabolites majeurs ont été identifiés: le déméthyl-néfopam, le N-oxyde-néfopam et le N-glucuronide-néfopam. Les deux premiers métabolites, non conjugués, n'ont pas montré d'activité analgésique chez l'animal.

L'élimination est essentiellement urinaire: 87 % de la dose administrée sont retrouvés dans les urines.

Moins de 5 % de la dose sont excrétés sous forme inchangée; les métabolites identifiés dans les urines représentent respectivement 6 %, 3 %, et 36 % de la dose administrée par voie IV.

#### 5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

### 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

#### 6.1. Liste des excipients

Silice, hydrogénophosphate de calcium, cellulose microcristalline, amidon de maïs modifié, huile végétale hydrogénée, stéarate de magnésium, hydroxypropylcellulose, éthylcellulose, glycérol.

#### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

#### 6.3. Durée de conservation

3 ans

#### 6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation

#### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés sous plaquette(s) thermoformée(s) / PVC - Aluminium – Boîte de 20 ou 60 comprimés. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

#### **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**BIOCODEX**  
7 AVENUE GALLIENI  
94250 GENTILLY

#### **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- CIP 34009 324 026 5 6 - Boîte de 20 comprimés en plaquettes thermoformées PVC-Aluminium
- CIP 34009 324 027 1 7 - Boîte de 60 comprimés en plaquettes thermoformées PVC-Aluminium

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

#### **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

#### **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

## **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

## **Etude sur le néfopam (Acupan®) per os**

Date du jour :

Le patient :

Nom :

Prénom :

Date de naissance :

Sexe :

Ou

Etiquette du patient

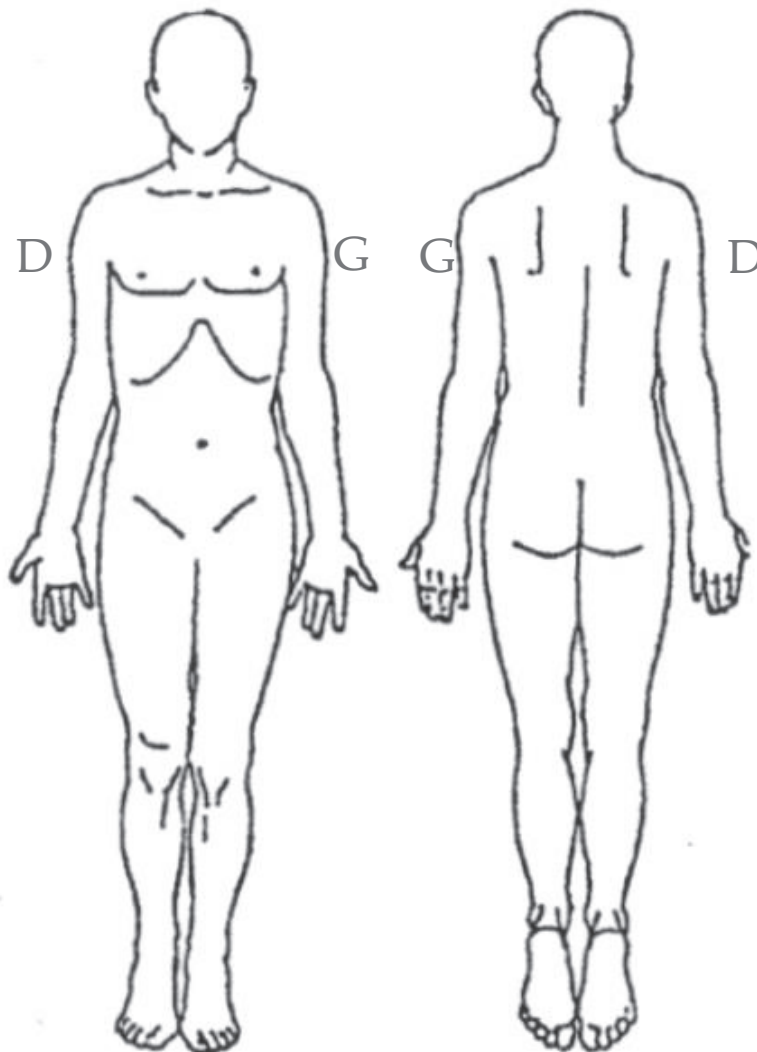
à coller

Motif d'hospitalisation :

Localisation de la douleur présentée par le patient : (décrire la zone douloureuse puis hachurer la zone concernée dans le schéma corporel)

.....

SCHÉMA CORPOREL



Etiologie de la douleur :

.....

Mécanisme : (préciser si besoin)

- Nociceptif  Oui : .....  Non  
Neuropathique  Oui : .....  Non  
Mixte  Oui : .....  Non

Type de douleur : (préciser si besoin)

- Douleur aiguë  Oui : .....  Non  
Douleur chronique  Oui : .....  Non  
Douleur cancéreuse  Oui : .....  Non

Contexte de la douleur : (préciser si besoin)

- Douleur liée aux soins  Oui : .....  Non  
Douleur post-opératoire  Oui : .....  Non  
Douleur liées à la mobilisation  Oui : .....  Non

Traitement antalgique habituel : (nom des produits, dosages et quantités reçues sur 24h)

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

Antalgique pris dans les 4 heures précédentes : (si oui, préciser le(s) produit(s) et l'heure d'administration du(des) produit(s))

- Oui : .....  Non

Délivrance du produit : (plusieurs réponses possibles)

- Pur  Dilué dans de l'eau  Avec du sucre  Autre : .....

Avant administration : (H0 : ..... )

Echelle de douleur utilisée :  EN  EVA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Acceptabilité :

- Produit recraché

Goût très  
déplaisant

Goût  
déplaisant

Goût  
acceptable

Goût très  
acceptable

A 1 heure après administration : (H+1 : .....)

Echelle de douleur utilisée :  EN  EVA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

A 2 heures après administration : (H+2 : .....)

Echelle de douleur utilisée :  EN  EVA

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Satisfaction du patient 2 heures après l'administration :

Très  
insatisfait

Plutôt  
insatisfait

Plutôt  
satisfait

Très  
satisfait

Effets secondaires observés :

- Aucun
- Nausées
- Vomissements
- Sueurs
- Somnolence
- Vertiges
- Palpitations
- Tachycardie
- Sécheresse buccale
- Rétention urinaire
- Hallucinations
- Irritabilité
- Convulsions
- Malaise
- Réaction d'hypersensibilité (urticaire, œdème de Quincke, choc anaphylactique)
- Anesthésie buccale
- Hypotension
- Bouffées congestives
- Prurit
- Erythème
- Autre effet:.....

## VIII. Bibliographie

1. Boureau F, Sahmoud T. The prevalence of acute and chronic pain in the French general medical practice. In: 7th World Congress on Pain. 1993. p. 90.
2. Tajfel P, Gerche S, Huas D. La douleur en médecine générale. *Douleur Analgésie*. 1 mars 2002;15(1):71-9.
3. Letrilliart L, Supper I, Schuers M, Darmon D, Boulet P, Favre M, et al. ECOGEN: étude des éléments de la consultation en médecine générale. *Exerc Rev Fr Médecine Générale*. 2014;25:148-57.
4. ANSM - Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance - CT012013023 - Séance du 16 avril 2013.
5. Aymard G, Warot D, Démolis P, Giudicelli JF, Lechat P, Le Guern ME, et al. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous and Oral Nefopam in Healthy Volunteers\*. *Pharmacol Toxicol*. 1 juin 2003;92(6):279-86.
6. Farrar JT, Pritchett YL, Robinson M, Prakash A, Chappell A. The Clinical Importance of Changes in the 0 to 10 Numeric Rating Scale for Worst, Least, and Average Pain Intensity: Analyses of Data from Clinical Trials of Duloxetine in Pain Disorders. *J Pain*. 1 févr 2010;11(2):109-18.
7. Nevin K. Influence of sex on pain assessment and management. *Ann Emerg Med*. avr 1996;27(4):424-6.
8. Frølund F, Frølund C. Pain in general practice. Pain as a cause of patient-doctor contact. *Scand J Prim Health Care*. mai 1986;4(2):97-100.
9. Mak S-L. L'importance de la douleur en consultation de médecine générale: Etude de ses caractéristiques démographiques, de sa typologie et des traitements antalgiques prescrits, associés à son évolution dans l'observatoire de médecine générale entre 1994 et 2010. 2014.
10. Jaunin-Stalder N, Mazzocato C. Hommes et femmes: sommes-nous tous égaux face à la douleur? *Rev Médicale Suisse*. 2012;8(348):1470-3.
11. Hurley RW, Adams MCB. Sex, Gender, and Pain: An Overview of a Complex Field. *Anesth Analg*. juill 2008;107(1):309-17.



12. Kay L, Jørgensen T, Schultz-Larsen K. Abdominal pain in a 70-year-old Danish population An epidemiological study of the prevalence and importance of abdominal pain. *J Clin Epidemiol*. 1 déc 1992;45(12):1377-82.
13. James FR. Epidemiology of pain in New Zealand. *Pain*. 3 janv 1991;44(3):279-83.
14. Moore RA, Gavaghan D, Tramèr MR, Collins SL, Mcquay HJ. Size is everything--large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain*. 78(3):209-16.
15. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Nefopam: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy. *Drugs*. avr 1980;19(4):249-67.
16. Hedges A, Wadsworth J, Turner P. A double-blind comparison of nefopam and placebo in post-operative pain. *Curr Med Res Opin*. 1978;5(8):614-7.
17. de Thibault de Boesinghe L. Double-blind study of the analgesic effect of nefopam hydrochloride (Acupan) and pentazocine (Fortral) in cancer patients with pain. *Curr Ther Res* 24646-655.
18. Tigerstedt I, Tammisto T, Leander P. Comparison of the Analgesic Dose-Effect Relationships of Nefopam and Oxycodone in Postoperative Pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1 déc 1979;23(6):555-60.
19. Wang RIH, Waite EM. The Clinical Analgesic Efficacy of Oral Nefopam Hydrochloride. *J Clin Pharmacol*. 1 juill 1979;19(7):395-402.
20. Mistry P, Batchelor H. Evidence of acceptability of oral paediatric medicines: a review. *J Pharm Pharmacol*. 2017;69(4):361-76.
21. Salman S, Tang EKY, Cheung LC, Nguyen MN, Sommerfield D, Slevin L, et al. A novel, palatable paediatric oral formulation of midazolam: pharmacokinetics, tolerability, efficacy and safety. *Anaesthesia*. 2018;73(12):1469-77.
22. Chawla J, Le Guern M-E, Alquier C, Kalthorn TF, Levy RH. Effect of Route of Administration on the Pharmacokinetic Behavior of Enantiomers of Nefopam and Desmethylnefopam. *Ther Drug Monit*. avr 2003;25(2):203-10.
23. Inserm (Salle de Presse). 1 Français sur 2 souffre de douleurs articulaires [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2016 [cité 30 oct 2018]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/1-francais-sur-2-souffre-de-douleurs-articulaires/25303/>

24. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *PAIN*. juin 2008;136(3):380-7.
25. Bases fondamentales en pharmacologie - Chapitre 2 : La phase d'absorption des médicaments. Elsevier Masson SAS. 2014;
26. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. *JAMA*. 1 févr 1995;273(5):408-12.
27. La Revue Prescrire - Octobre 2019 - Désastre du Médiator<sup>o</sup> : beaucoup de temps perdu et de vies gâchées.
28. Case MT, Smith JK, Nelson RA. Chronic oral toxicity studies of nefopam hydrochloride in rats and dogs. *Toxicol Appl Pharmacol*. mai 1976;36(2):301-6.
29. Klotz AL. Long-term safety of Nefopam hydrochloride (Acupan), a new analgesic formulation. *Curr Ther Res Clin Exp*. juin 1974;16(6):602-8.
30. Chavant F, Favrelière S, Lafay-Chebassier C, Plazanet C, Pérault-Pochat M-C. Memory disorders associated with consumption of drugs: updating through a case/noncase study in the French Pharmacovigilance Database. *Br J Clin Pharmacol*. déc 2011;72(6):898-904.
31. Aubrun F, Marmion F. The elderly patient and postoperative pain treatment. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 1 mars 2007;21(1):109-27.
32. Vincent H, Caillet P, Paillaud E. Douleurs de la personne âgée. Particularités et spécificités de la prise en charge. *Repères En Gériatrie*. juill 2007;(72):235-44.
33. Kerr DE, Fletcher AK. Fatal nefopam overdose. *Emerg Med J*. 1 avr 2010;emj.2009.082974.
34. Tracqui A, Berthelon L, Ludes B. Fatal overdosage with nefopam (Acupan). *J Anal Toxicol*. juin 2002;26(4):239-43.
35. Urwin SC, Smith HS. Fatal nefopam overdose. *Br J Anaesth*. sept 1999;83(3):501-2.
36. Piercy DM, Cumming JA, Dawling S, Henry JA. Death due to overdose of nefopam. *Br Med J Clin Res Ed*. 5 déc 1981;283(6305):1508-9.
37. La Revue Prescrire - Septembre 2014 - Néfopam - Acupan<sup>o</sup> ou autre. Avec du recul : risques et efficacité moins évalués que pour d'autres antalgiques.

38. International Association for the Study of Pain : The need of a taxonomy. PAIN. 1 juin 1979;6(3):247-52.
39. International Association for the Study of Pain : Definitions of pain terms. PAIN. 1986;(Suppl 3):S215-21.
40. Boureau F, Doubrère JF. Le concept de douleur. Du symptôme au syndrome. Douleur Analgésie. 1 mars 1988;1(1):11-7.
41. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. La douleur par excès de nociception (ou inflammatoire).
42. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. La douleur neuropathique.
43. Tyrer S. Psychosomatic pain. Br J Psychiatry. 1 janv 2006;188(1):91-3.
44. Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur. Douleur aiguë, douleur procédurale, douleur chronique - Définitions.
45. Haute Autorité de Santé - Douleur chronique: reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient.
46. Beroud F. Comment la prévention et la prise en charge des douleurs induites ont-elles évolué en cinq ans ? 10 sept 2011;Douleurs-Vol. 12-N° 4-p. 209-213.
47. Loeser JD, Treede R. The Kyoto protocol of Iasp Basic Pain Terminology. Pain. 31 juill 2008;137(3):473-7.
48. Joly V, Richebe P, Guignard B, Fletcher D, Maurette P, Sessler DI, et al. Remifentanyl-induced Postoperative Hyperalgesia and Its Prevention with Small-dose Ketamine. Anesthesiol J Am Soc Anesthesiol. 1 juill 2005;103(1):147-55.
49. Sandkühler J. Models and Mechanisms of Hyperalgesia and Allodynia. Physiol Rev. 1 avr 2009;89(2):707-58.
50. Attal N. Guide Evaluation De La Douleur - Gh AP-HP Janvier 2013. calameo.com.
51. ANAES - Service des Recommandations et Références Professionnelles - Février 1999 -. Évaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire.
52. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? PAIN. août 1997;72(1-2):95-7.

53. Wallenstein SL, Heidrich G, Kaiko R, Houde RW. Clinical evaluation of mild analgesics. *Br J Clin Pharmacol.* 1980;10(Suppl 2):319S-327S.
54. Tresnak-Rustad NJ, Wood ME. In vitro biochemical effects of nefopam hydrochloride, a new analgesic agent. *Biochem Pharmacol.* 15 oct 1981;30(20):2847-50.
55. Kim KH, Abdi S. Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. *Korean J Pain.* 1 avr 2014;27(2):103-11.
56. Bolt AG, Graham G, Wilson P. Stereoselective Demethylation of the Enantiomers of Nefopam, an Experimental Antidepressant and Skeletal Muscle Relaxant. *Xenobiotica.* 1 janv 1974;4(6):355-63.
57. Koe BK. Molecular geometry of inhibitors of the uptake of catecholamines and serotonin in synaptosomal preparations of rat brain. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 déc 1976;199(3):649.
58. Gold RH, Tobin WE. Nefopam Hydrochloride: A Novel Muscle Relaxant. *J Clin Pharmacol New Drugs.* 6 mai 1972;12(5-6):230-8.
59. Cohen A, Hernandez CM. Nefopam hydrochloride: new analgesic agent. *J Int Med Res.* 1976;4(2):138-43.
60. McLintock TTC, Kenny GNC, Howie JC, McArdle CS, Lawrie S, Aitken H. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: A study using patient controlled analgesia. *Br J Surg.* 1 août 1988;75(8):779-81.
61. Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon M-C, Kuhlman L, Mirand A, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection\*. *Anaesthesia.* 1 juin 2001;56(6):520-5.
62. Workmon FC, Winter L. A clinical evaluation of nefopam hydrochloride (Acupan): a new analgesic. *Curr Ther Res Clin Exp.* juin 1974;16(6):609-16.
63. Conway A, Mitchell C. Analgesic studies with nefopam hydrochloride. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* mars 1977;226(1):156-71.
64. Kvam D. Nefopam hydrochloride: A survey of preclinical pharmacology. *Clin Ther.* 1979;2((Suppl. B)):1-12.
65. Dordoni PL, Ventura MD, Stefanelli A, Iannace E, Paparella P, Rocca B, et al. Effect of ketorolac, ketoprofen and nefopam on platelet function. *Anaesthesia.* 1 déc 1994;49(12):1046-9.

66. Gasser JC, Bellville JW. Respiratory effects of nefopam. *Clin Pharmacol Ther.* 1 août 1975;18(2):175-9.
67. Stainthorp SF, Morton AK, Pleuvry BJ. The effects of nefopam on blood acid-base status in the rabbit: interactions with morphine in the mouse and rabbit. *J Pharm Pharmacol.* 1 sept 1980;32(1):689-92.
68. Hunskaar S, Fasmer OB, Broch OJ, Hole K. Involvement of central serotonergic pathways in nefopam-induced antinociception. *Eur J Pharmacol.* 12 juin 1987;138(1):77-82.
69. Fuller RW, Snoddy HD. Evaluation of nefopam as a monoamine uptake inhibitor in vivo in mice. *Neuropharmacology.* oct 1993;32(10):995-9.
70. Verleye M, André N, Heulard I, Gillardin J-M. Nefopam blocks voltage-sensitive sodium channels and modulates glutamatergic transmission in rodents. *Brain Res.* 9 juill 2004;1013(2):249-55.
71. Fernández-Sánchez MT, Díaz-Trelles R, Groppetti A, Manfredi B, Brini AT, Biella G, et al. Novel effect of nefopam preventing cGMP increase, oxygen radical formation and neuronal death induced by veratridine. *Neuropharmacology.* 1 déc 2001;41(8):935-42.
72. Novelli A, Díaz-Trelles R, Groppetti A, Fernández-Sánchez MT. Nefopam inhibits calcium influx, cGMP formation, and NMDA receptor-dependent neurotoxicity following activation of voltage sensitive calcium channels. *Amino Acids.* 1 mars 2005;28(2):183-91.
73. Girard P, Chauvin M, Verleye M. Nefopam analgesia and its role in multimodal analgesia: A review of preclinical and clinical studies. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1 janv 2016;43(1):3-12.
74. Jacques N, Karoutsos S, Ponsonnard S. Un syndrome anticholinergique prolongé. *Anesth Réanimation.* 1 déc 2016;2(6):412-3.
75. Fasmer OB, Berge O-G, Jørgensen HA, Hole K. Antinociceptive effects of (±)-, (+)- and (-)-nefopam in mice. *J Pharm Pharmacol.* 1 juill 1987;39(7):508-11.
76. Guirimand F, Dupont X, Bouhassira D, Brasseur L, Chauvin M. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (r(iii)) reflex in humans. *Pain.* 80(1-2):399-404.
77. Girard P, Pansart Y, Coppe M-C, Gillardin J-M. Nefopam reduces thermal hypersensitivity in acute and postoperative pain models in the rat. *Pharmacol Res.* déc 2001;44(6):541-5.

78. Buritova J, Besson J-M. Effects of nefopam on the spinal nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat. *Eur J Pharmacol.* 19 avr 2002;441(1):67-74.
79. Biella GEM, Groppetti A, Novelli A, Fernández-Sánchez MT, Manfredi B, Sotgiu ML. Neuronal Sensitization and Its Behavioral Correlates in a Rat Model of Neuropathy Are Prevented by a Cyclic Analog of Orphenadrine. *J Neurotrauma.* 1 juin 2003;20(6):593-601.
80. Laboureyras E, Chateauraynaud J, Richebé P, Simonnet G. Long-term Pain Vulnerability After Surgery in Rats: Prevention by Nefopam, an Analgesic with Antihyperalgesic Properties. *Anesth Analg.* 1 août 2009;109(2):623-31.
81. Manoir BD, Aubrun F, Langlois M, Guern MEL, Alquier C, Chauvin M, et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery†. *Br J Anaesth.* 12 janv 2003;91(6):836-41.
82. Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and Ketamine Comparably Enhance Postoperative Analgesia. *Anesth Analg.* janv 2005;100(1):169-74.
83. Moffat AC, Kenny GNC, Prentice JW. Postoperative nefopam and diclofenac Evaluation of their morphine-sparing effect after upper abdominal surgery. *Anaesthesia.* 1 avr 1990;45(4):302-5.
84. Piper SN, Suttner SW, Schmidt CC, Maleck WH, Kumle B, Boldt J. Nefopam and clonidine in the prevention of postanaesthetic shivering. *Anaesthesia.* 1 juill 1999;54(7):695-9.
85. Bilotta F, Pietropaoli P, Sanità R, Liberatori G, Rosa G. Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med.* 1 juill 2002;27(4):380-4.
86. Sunshine A, Laska E. Nefopam and morphine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1 nov 1975;18(5part1):530-4.
87. Campos VM, Solis EL. The Analgesic and Hypothermic Effects of Nefopam, Morphine, Aspirin, Diphenhydramine, and Placebo. *J Clin Pharmacol.* 1 janv 1980;20(1):42-9.
88. Beloeil H, Delage N, Nègre I, Mazoit J-X, Benhamou D. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective randomized double-blinded isobolographic study of their analgesic action. *Anesth Analg.* févr 2004;98(2):395-400, table of contents.

89. Gassel MM, Diamantopoulos E, Petropoulos V, Hughes ACR, Ballesteros MLF, Ré ON. Controlled Clinical Trial of Oral and Parenteral Nefopam Hydrochloride. A Novel and Potent Analgesic Drug. *J Clin Pharmacol*. 1 janv 1976;16(1):34-42.
90. Sunshine A, Laska E, Slafta J. Oral nefopam and aspirin. *Clin Pharmacol Ther*. 1 nov 1978;24(5):555-9.
91. Minotti V, Patoia L, Roila F, Basurto C, Tonato M, Pasqualucci V, et al. Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codeine in chronic cancer pain. *Pain*. févr 1989;36(2):177-83.
92. Bloomfield SS, Barden TP, Mitchell J. Nefopam and propoxyphene in episiotomy pain. *Clin Pharmacol Ther*. 1 avr 1980;27(4):502-7.
93. Girard P, Pansart Y, Gillardin J-M. Nefopam potentiates morphine antinociception in allodynia and hyperalgesia in the rat. *Pharmacol Biochem Behav*. avr 2004;77(4):695-703.
94. Saghaei E, Moini Zanjani T, Sabetkasaei M, Naseri K. Enhancement of Antinociception by Co-administrations of Nefopam, Morphine, and Nimesulide in a Rat Model of Neuropathic Pain. *Korean J Pain*. janv 2012;25(1):7-15.
95. Cho SY, Park AR, Yoon MH, Lee HG, Kim WM, Choi JI. Antinociceptive Effect of Intrathecal Nefopam and Interaction with Morphine in Formalin-Induced Pain of Rats. *Korean J Pain*. janv 2013;26(1):14-20.
96. Tramoni G, Viale JP, Cazals C, Bhageerutty K. Morphine-sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy. *Eur J Anaesthesiol EJA*. 2003;20(12).
97. Girard P, Verniers D, Coppé M-C, Pansart Y, Gillardin J-M. Nefopam and ketoprofen synergy in rodent models of antinociception. *Eur J Pharmacol*. 28 avr 2008;584(2-3):263-71.
98. Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit J-X. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology*. juin 2005;102(6):1211-6.
99. Girard P, Niedergang B, Pansart Y, Coppé M-C, Verleye M. Systematic evaluation of the nefopam-paracetamol combination in rodent models of antinociception. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1 mars 2011;38(3):170-8.

100. Van Elstraete AC, Sitbon P. Median Effective Dose (ED50) of paracetamol and nefopam for postoperative pain. 17 déc 2012;
101. Martinez V, Beloeil H, Marret E, Fletcher D, Ravaud P, Trinquart L. Non-opioid analgesics in adults after major surgery: systematic review with network meta-analysis of randomized trials. *BJA Br J Anaesth*. 1 janv 2017;118(1):22-31.
102. Houston JB, Taylor G. Drug metabolite concentration-time profiles: influence of route of drug administration. *Br J Clin Pharmacol*. avr 1984;17(4):385-94.
103. La Revue Prescrire - Mars 2017 - Suppl. Interactions médicamenteuses - page 745 - Le syndrome atropinique en bref.





Nom, prénom du candidat : BOUHADANA Benjamin

## CONCLUSIONS

La douleur est le motif le plus fréquent de consultation en médecine générale. Plusieurs outils thérapeutiques sont nécessaires pour prendre en charge cette douleur.

Le néfopam *per os* peut faire partie de cet arsenal thérapeutique. Notre travail a pour objectif de connaître la satisfaction des patients en terme d'antalgie du néfopam *per os* en fonction du type de douleurs, de sa tolérance et de sa sécurité.

Nous avons mené une étude observationnelle, prospective de type avant-après, multicentrique, dans divers services hospitaliers et divers cabinets de médecine générale de Lyon. 50 patients ont été inclus. Le critère de jugement principal était la satisfaction des patients concernant ce produit.

80% des patients étaient satisfaits par cet antalgique.

70% des patients n'ont pas présenté d'effets secondaires. Parmi les 30% en ayant présenté, aucun n'était grave. 88% ont trouvé le gout du produit acceptable. Ceci a été favorisé d'une part par l'ajout de sucre au produit dans 78% des cas et d'autre part par une dilution du produit (34% des cas). Le néfopam apparaît dans notre étude comme un antalgique pouvant être utilisé dans le traitement de la douleur aiguë ou chronique, seul ou en addition avec le paracétamol et/ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou en combinaison avec le paracétamol et un opioïde ou encore en cas d'intolérance aux opioïdes. Le néfopam pourrait être utilisé en médecine générale *per os* et élargir l'éventail thérapeutique des antalgiques à disposition en soins premiers. Dans ce but, nous avons proposé des fiches récapitulatives de prescriptions à l'usage des patients et des médecins.

### Le Président de la thèse,

Lyon, le premier octobre 2019

Pr ERPELDINGER Sylvie

Vu :

Pour le Président de l'Université,

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est

Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 04 OCT. 2019

---

## BOUHADANA Benjamin – Le néfopam par voie *per os* : satisfaction des patients, utilité, profil de tolérance, intérêt en médecine générale ?

---

### **RESUME**

La douleur est le motif le plus fréquent de consultation en médecine générale. Plusieurs outils thérapeutiques sont nécessaires pour prendre en charge cette douleur.

Le néfopam *per os* peut faire partie de cet arsenal thérapeutique. Notre travail a pour objectif de connaître la satisfaction des patients en terme d'antalgie du néfopam *per os* en fonction du type de douleurs, de sa tolérance et de sa sécurité.

Nous avons mené une étude observationnelle, prospective de type avant-après, multicentrique, dans divers services hospitaliers et divers cabinets de médecine générale de Lyon. 50 patients ont été inclus.

Le critère de jugement principal était la satisfaction des patients concernant ce produit.

80% des patients étaient satisfaits par cet antalgique.

70% des patients n'ont pas présenté d'effets secondaires. Parmi les 30% en ayant présenté, aucun n'était grave. 88% ont trouvé le goût du produit acceptable. Ceci a été favorisé d'une part par l'ajout de sucre au produit dans 78% des cas et d'autre part par une dilution du produit (34% des cas). Le néfopam apparaît dans notre étude comme un antalgique pouvant être utilisé dans le traitement de la douleur aiguë, seul ou en addition avec le paracétamol et/ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou en combinaison avec le paracétamol et un opioïde ou encore en cas d'intolérance aux opioïdes. Le néfopam pourrait être utilisé en médecine générale *per os* et élargir l'éventail thérapeutique des antalgiques à disposition en soins premiers. Dans ce but, nous avons proposé des fiches récapitulatives de prescriptions à l'usage des patients et des médecins.

---

**MOTS CLES** Néfopam, douleur, satisfaction, effets secondaires, goût, antalgique, médecine générale

---

### **JURY**

Président : Madame le Professeur ERPELDINGER Sylvie  
Membres : Monsieur le Professeur BONNEFOY Marc  
Madame le Professeur PERCEAU-CHAMBARD Elise  
Madame le Professeur FILBET Marilène

---

**DATE DE SOUTENANCE** 14 novembre 2019

---

**VOTRE EMAIL** benjamin.bouhadana@gmail.com