

néfopam (ACUPAN^o ou autre)

Avec du recul : risques et efficacité moins évalués que pour d'autres antalgiques

Résumé

- Le *néfopam* est un antalgique autorisé en France depuis 1980 par voie injectable et orale. Mi-2014, seule la solution injectable est commercialisée en France, mais elle est souvent prise par voie orale. L'ampleur de sa consommation incite à examiner les données de son évaluation clinique.
- Le *néfopam* ne ressemble pas aux autres antalgiques, ni par sa structure chimique, ni par son mode d'action. Il exerce notamment des effets atropiniques et dopaminergiques.
- L'évaluation du *néfopam* repose sur quelques essais versus placebo, seul ou en ajout à un opioïde, ainsi que des essais versus anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (dont l'*aspirine*). Selon les situations cliniques, l'effet antalgique, mesuré sur une échelle visuelle analogique, a été d'une dizaine de millimètres sur 100 mm, mais avec un niveau de preuves faible, car la qualité méthodologique des essais est incertaine.
- Dans les douleurs chroniques, le *néfopam* par voie orale n'a été évalué que par des essais comparatifs de

petite taille, anciens et de qualité méthodologique incertaine. Selon ces essais, l'effet antalgique du *néfopam* ne semble pas supérieur à celui d'AINS, tels que le *flurbiprofène*, le *diclofénac* ou l'*aspirine*.

- Les principaux effets indésirables du *néfopam* sont des effets atropiniques, des sensations vertigineuses. Des réactions d'hypersensibilité, dont des chocs anaphylactiques, et des troubles neuropsychiques graves ont été observés.

- Le *néfopam* expose à des dépendances, même chez des patients sans antécédent, en raison de ses effets psychostimulants.

- Le *néfopam* est métabolisé par le foie. Il est prévisible que les inducteurs enzymatiques diminuent ses effets. L'insuffisance rénale expose à son accumulation.

- En pratique, en 2014, une trentaine d'années après son autorisation en France, l'efficacité antalgique du *néfopam* est probable, peu intense, avec beaucoup d'incertitudes. Ses effets indésirables sont parfois graves, avec un potentiel addictif. Au total, sa

balance bénéfices-risques est mal cernée et n'apparaît pas plus favorable que celle d'antalgiques mieux éprouvés. Son utilisation devrait être exceptionnelle, chez des patients informés de la nature expérimentale de cette utilisation.

N'APPORTE RIEN DE NOUVEAU



Que ce soit par voie orale ou injectable, dans les douleurs aiguës ou chroniques, l'effet antalgique du *néfopam* est mal établi et probablement au mieux modeste. Par contre, ses risques sont bien connus : effets atropiniques, réactions d'hypersensibilité, troubles neuropsychiques et risques de dépendance. Mi-2014, la balance bénéfices-risques du *néfopam* est incertaine. Son utilisation devrait être exceptionnelle, chez des patients informés de la nature expérimentale de cette utilisation.

Rev Prescrire 2014 ; 34 (371) : 646-649.

Le *néfopam* est un antalgique autorisé en France depuis le début des années 1980. L'autorisation de mise sur le marché (AMM) concerne une forme comprimés destinée à la voie orale et une solution injectable en ampoules (1,2). Cependant, au 3 juillet 2014, seule la forme injectable est commercialisée pour les douleurs aiguës, notamment les douleurs postopératoires. La forme comprimés de *néfopam* oral

est commercialisée dans certains pays européens, dont la Belgique (3). Dans les faits, les ampoules de solution injectable sont si souvent utilisées par voie orale (sur un sucre), de manière détournée, que la Commission française de la transparence dans un avis de 2012 a souhaité la mise sur le marché français de la forme comprimés (a)(2).

Il est difficile de situer le *néfopam* dans la classification des antalgiques (lire l'en-

cadre "Comparer pour décider" page 648) (4). Sa structure chimique ne l'apparente pas aux antalgiques opioïdes. C'est un dérivé de la *diphenhydramine*, un antihistaminique H1 synthétisé par cyclisation de l'*orphénadrine*, un antimuscarinique (3). Comme ces deux substances, le *néfopam* possède des propriétés atropiniques (3). Il stimule aussi les voies sérotoninergiques descendantes, inhibe la recapture présynaptique

des catécholamines et stimule la libération de la dopamine et du GABA. De plus, les études de pharmacologie animale ont mis en évidence un effet myorelaxant et une activité sur les modèles animaux de dépression, en plus de propriétés antinociceptives (5). Son effet dopaminergique l'apparente à l'*amineptine* et à la *tianeptine*.

En 2014, la balance bénéfiques-risques du *néfopam* en clinique justifie-t-elle de l'utiliser par voie injectable dans les douleurs aiguës postopératoires et, hors AMM, par voie orale dans les douleurs aiguës ou chroniques ?

Une efficacité mal établie, au mieux modeste

Peu d'essais comparatifs du *néfopam* ont été publiés. Notre recherche documentaire a recensé des synthèses méthodiques avec méta-analyse.

Douleurs aiguës post-opératoires : effet modeste, mal cerné. Un groupe du Réseau Cochrane a recherché, en 2010 puis 2011, les essais comparatifs randomisés, en double aveugle, du *néfopam* oral versus placebo dans les douleurs aiguës postopératoires de l'adulte (6,7). Aucun essai n'a été recensé.

En 2008, une autre équipe a retenu neuf essais comparatifs *néfopam* par voie orale ou injectable versus placebo ou absence de traitement, et éventuellement versus autre antalgique. Selon une méta-analyse de trois de ces essais chez 326 patients, la différence d'intensité de la douleur versus placebo, selon une échelle visuelle analogique graduée de 0 mm à 100 mm, a été en moyenne de -11,5 mm, 24 heures après l'acte chirurgical. Une telle différence a une pertinence clinique incertaine. La consommation moyenne de *morphine* dans les groupes placebo a été de 47 mg au cours des 24 heures post-opératoires. Elle a été inférieure de 13 mg sous *néfopam* en moyenne (8).

Les essais versus autre antalgique ont été peu nombreux et ne permettent pas de démontrer une efficacité supérieure du *néfopam* par rapport à celle d'un anti-inflammatoire non stéroïdien tel que le *diclofénac* dans un essai chez 45 patients.

Quelques essais versus aspirine dans les années 1970. Une synthèse a recensé six essais *néfopam* par voie orale versus *aspirine* chez 625 patients

atteints le plus souvent de douleurs musculo-squelettiques variées menés dans les années 1970 (5). Ces essais ont été brefs, allant d'une dose unique à 3 jours de traitement. Ils suggèrent que 30 mg de *néfopam* auraient un effet antalgique similaire à celui de 300 mg d'*aspirine*.

Cependant la qualité méthodologique de ces essais est incertaine.

Douleurs chroniques : une évaluation de faible niveau de preuves. Une synthèse méthodique réalisée en 2011 par un groupe du Réseau Cochrane a recensé deux essais croisés, randomisés, en double aveugle *néfopam* oral (180 mg par jour) versus placebo, d'une durée de 2 et 4 semaines chez 27 et 25 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (9). Un de ces essais a mis en évidence un effet antalgique du *néfopam* supérieur à celui du placebo, mais pas l'autre essai.

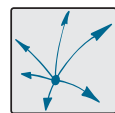
Ces essais comportent de nombreuses imprécisions qui réduisent le niveau de preuves des résultats.

Un essai croisé chez 30 patients atteints d'arthrose a comparé en double aveugle par voie orale le *néfopam* (60 mg 3 fois par jour) versus le *flurbiprofène* (50 mg 3 fois par jour) (10). Chaque période de traitement a duré 1 mois. En fin d'essai, il n'y a pas eu de différence d'effet antalgique entre les deux médicaments, mais seuls 18 patients ont terminé l'essai.

Un autre essai a comparé en double aveugle, chez 99 patients souffrant de douleurs cancéreuses, *néfopam* versus *diclofénac* versus association *aspirine + codéine* (11). Après 10 jours de traitement, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les groupes quant à l'effet antalgique, mais seulement 26 patients ont terminé l'essai.

Des risques connus, parfois graves, dont celui de dépendance

Les propriétés pharmacologiques du *néfopam* font prévoir des effets atropiniques et des troubles neuropsychiques.



Effets atropiniques. Certains effets indésirables atropiniques du *néfopam* figurent dans les résumés des caractéristiques français et belge : sensations vertigineuses, tachycardies, palpitations, bouche sèche, rétentions urinaires, trou-

néfopam

solution injectable IM ou IV (a)

ACUPAN® ou autre

- 20 mg de *néfopam* par ampoule de solution injectable (boîte de 5 ampoules)

Biocodex (b)

antalgique

Indication : « traitement symptomatique des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs postopératoires » [AMM française par procédure nationale] (b,c)

Posologie : « 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 (...) 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), [ou] voie IM (...) profonde ».

.....
a- Le *néfopam* est en outre autorisé en France sous forme de comprimés à 30 mg, mais au 2 juin 2014 les comprimés ne sont pas commercialisés.

b- Le *néfopam* est commercialisé en France aussi par la firme Mylan uniquement à l'hôpital.

c- Selon le RCP, l'utilisation chez les enfants de moins de 15 ans est contre-indiquée « en l'absence d'étude clinique ». « Acupan n'est pas indiqué dans le traitement des affections douloureuses chroniques ».

Ville - Hôpital

Liste I

Séc. soc. 65 % et collect.

5 ampoules à 20 mg.....

..... 4,19 € (Acupan®)

bles de la sudation, troubles de la vue, convulsions, confusions, excitabilités, irritabilités, hallucinations (1,3). Un décès par défenestration a été rapporté, dans un contexte d'agitation aiguë apparue quelques heures après la prise de *néfopam* chez un patient atteint de cirrhose (12).

Il s'y ajoute des insomnies, des céphalées (1,3).



Réactions d'hypersensibilité parfois graves. Des urticaires, des chocs anaphylactiques, des œdèmes de Quincke, des prurits ont été observés sous *néfopam* (1,2). ▶▶

.....
a- Une forme comprimé de *néfopam* oral est commercialisée dans certains pays européens, dont la Belgique.



COMPARER POUR DÉCIDER

Les antalgiques non spécifiques

Les médicaments antalgiques non spécifiques, c'est-à-dire agissant sur des douleurs de diverses origines sont relativement peu nombreux.

Les antalgiques non spécifiques de référence et leurs limites. Les antalgiques non spécifiques sont classiquement rangés en 3 groupes ou paliers (1). Le premier groupe, dit palier 1, comprend le *paracétamol*, l'*aspirine* et les autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ce sont des antalgiques non opioïdes. Au sein de ce groupe, c'est le *paracétamol* qui a la meilleure balance bénéfices-risques, à condition de respecter la posologie maximale.

Le deuxième groupe, dit palier 2, comprend la *codéine*, la *dihydrocodéine*, le *tramadol*, la *buprénorphine*, qui sont des antalgiques opioïdes faibles utilisés pour les douleurs modérées à sévères souvent en association avec un antalgique non opioïde. Au sein de ce groupe, la *codéine* est le premier choix, malgré ses limites : efficacité insuffisante chez certains patients, effets indésirables parfois gênants.

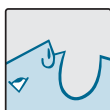
Le troisième groupe, dit palier 3, comprend les opioïdes forts, c'est-à-dire la *morphine*, et les substances apparentées (*fentanyl*, *oxycodone*, etc.), utilisés pour traiter les douleurs intenses, cancéreuses ou non. Au sein de ce groupe, la *morphine* est le premier choix. Les autres dérivés n'ont pas une balance bénéfices-risques plus favorable (2,3).

Le profil d'effets indésirables des opioïdes comprend notamment des troubles digestifs fréquents (nausées et vomissements, constipations) et des troubles neuropsychiques fréquents (sommolences, confusions, sensations vertigineuses, troubles de l'humeur, hallucinations). Tous les opioïdes antalgiques, faibles et forts, exposent à des dépendances (1).

Mi-2014, le *néfopam* n'apporte pas d'avantage démontré sur les autres antalgiques non spécifiques.

©Prescrire

- 1- Prescrire Rédaction "5-1. Patients traités par antalgique non spécifique" *Rev Prescrire* 2013 ; **33** (362 suppl. interactions médicamenteuses).
2- Prescrire Rédaction "oxycodone - Oxycontin LP^o par voie orale. Pas d'avantage sur la morphine orale" *Rev Prescrire* 2002 ; **22** (232) : 649-651.
3- Prescrire Rédaction "oxycodone - Oxynorm^o. Forme à libération immédiate : pas plus d'utilité démontrée que pour la forme LP" *Rev Prescrire* 2005 ; **25** (257) : 9 (version complète sur le site www.prescrire.org : 3 pages).



Abus et dépendance. Par son effet dopaminergique, le *néfopam* s'apparente à l'*amineptine* et à la *tianeptine*, des psychotropes commercialisés dans la dépression et qui exposent à un risque avéré de dépendance (13).

En 2012, une enquête française d'addictovigilance a recensé 106 cas d'abus ou de dépendance au *néfopam* entre 1987 et 2011 (13). 40 % des patients avaient des antécédents de troubles addictifs et 13 % des antécédents de troubles psychiatriques. Le *néfopam* ne semble pas recherché pour ses effets hallucinogènes, mais pour ses effets sur l'humeur et psychostimulants : euphorie, effet antifatigue, effet antidépresseur. Les signes d'imprégnation au long cours sont surtout une irritabilité et des décompensations psychotiques. En cas d'usage abusif, le *néfopam* induit

des céphalées chez les patients migraineux.

La dépendance est apparue dans un délai médian de 3 mois. On ne sait pas si la voie orale est moins ou plus à risque que la voie injectable.

Le syndrome de sevrage se traduit par un état anxiodépressif (13).



Interactions à prévoir. Le *néfopam* est fortement métabolisé par le foie mais l'enzyme impliquée dans son métabolisme n'est pas connue (1,3). Cela fait prévoir une diminution des effets en cas d'ajout d'un inducteur enzymatique, et une augmentation des effets à l'arrêt d'un inducteur.

Les effets indésirables du *néfopam* s'ajoutent à ceux des médicaments ayant un effet atropinique (1,3).

Un risque d'accumulation du *néfopam*

en cas d'insuffisance rénale est rapporté, ce qui expose à des interactions avec des médicaments néphrotoxiques (12).



Grossesse : pas de données humaines.

Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'étude chez l'Animal ou d'étude épidémiologique chez des femmes enceintes exposées au *néfopam* au premier trimestre de la grossesse (14). Près de la naissance, les effets atropiniques du *néfopam* font prévoir chez les nouveau-nés imprégnés des troubles neurologiques tels que des agitations ou des tremblements, des retards d'évacuation du méconium, des distensions abdominales, voire des iléus.



Surdose : parfois mortelle.

Des surdoses ont provoqué troubles de la conduction cardiaque, œdème cérébral, insuffisance rénale. Un arrêt cardiaque a été rapporté (12).

En pratique : un antalgique à éviter

Le *néfopam* est un antalgique commercialisé en France depuis plus de 30 ans. Que ce soit par voie orale ou injectable, dans les douleurs aiguës ou chroniques, les essais comparatifs sont pour la plupart anciens et de qualité méthodologique médiocre.

Mi-2014, l'effet antalgique du *néfopam* apparaît au mieux modeste ; il n'est probablement pas supérieur à celui d'un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS). Il est vraisemblable que certains patients se sentent globalement mieux sous *néfopam* en partie en raison de ses propriétés psychostimulantes. Celles-ci exposent à un usage abusif avec développement d'une dépendance.

Même aux doses recommandées, les effets indésirables du *néfopam* peuvent être graves : effets atropiniques, troubles neuropsychiques et réactions graves d'hypersensibilité, dont des chocs anaphylactiques et des œdèmes de Quincke. Globalement, les effets indésirables sont mieux connus et établis que l'efficacité.

Le *néfopam* fait l'objet de diverses recherches dans le monde sur de très courtes durées dans des contextes chirurgicaux (15). Mi-2014, faute d'évaluation suffisante, sa balance bénéfices-risques est incertaine, et pas plus favora-

ble que celle d'un AINS. Son utilisation devrait être exceptionnelle, de très courte durée, chez des patients informés de la nature expérimentale de cette utilisation, aux risques mieux connus que l'efficacité.

Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts
©Prescrire

Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Notre recherche documentaire a reposé : sur le suivi prospectif et continu des sommaires des principales revues internationales, des Current Contents-Clinical Medicine et des bulletins de l'International Society of Drug Bulletins (ISDB) mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire ; sur la consultation systématique d'un ouvrage de base en pharmacologie clinique (Martindale The complete drug reference) ; sur la consultation systématique des sites internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) et de la Food and Drug Administration (FDA) étatsunienne, pour la dernière fois le 3 juillet 2014.

Nous avons interrogé les bases de données Embase (1980-semaine 22 de 2014), Medline (1950-3^e semaine de mai 2014), The Cochrane Library (CDSR : 2014, issue 6 ; Central : 2014, issue 5 ; DARE, HTA, Nhsed : 2014, issue 2), et nous avons consulté les sites internet des organismes suivants : Cadth, CVZ, Inami, Iqwig, KCE, NICE, Scottish consortium, SIGN ; ainsi que ceux des registres d'essais cliniques : ClinicalTrials.gov, Répertoire ANSM,

lctpr, Ifpma Clinical trials, Registre INCa, pour la dernière fois le 2 juin 2014.



La firme Biocodex, que nous avons interrogée, n'a pas été en mesure de nous communiquer une documentation pertinente.



La firme Mylan, que nous avons interrogée, nous a communiqué des documents administratifs, un conditionnement et des documents non publiés.

Les procédures d'élaboration de cette synthèse ont suivi les méthodes habituelles de Prescrire : notamment, vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

- 1- Afssaps "RCP-Acupan, solution injectable" 8 septembre 2010 : 6 pages.
- 2- HAS - Commission de la transparence "Avis - Acupan" 3 octobre 2012 : 3 pages.
- 3- Afmps " RCP-Acupan, comprimés" septembre 2013 : 6 pages.
- 4- Prescrire Rédaction "Acupan" Rev Prescrire 1983 ; 3 (25) : 5.
- 5- Heel RC et coll. "Nefopam : a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy" Drugs 1980 ; 19 : 249-267.
- 6- Kakkar M et coll. "Single dose oral nefopam for acute postoperative pain in adults" (Cochrane Review) (dernière révision : 2010). In : "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2010 ; issue 12 : 16 pages.
- 7- Moore RA et coll. "Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults" (Cochrane Review) (dernière révision : 2011). In : "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2011 ; issue 9 : 56 pages.
- 8- Evans MS et coll. "Nefopam for the prevention of postoperative pain : quantitative systematic review" Br J Anaesth 2008 ; 101 : 610-617.
- 9- Richards BL et coll. "Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis" (Cochrane Review) (dernière révision : 2011). In : "The

Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2011 ; issue 1 : 51 pages.

10- Stamp J et coll. "A comparison of nefopam and flurbiprofen in the treatment of osteoarthritis" Br J Clin Pract 1989 ; 43 (1) : 24-26.

11- Minotti V et coll. "Double-blind evaluation of analgesic efficacy of orally administered diclofenac, nefopam, and acetylsalicylic acid (ASA) plus codein in chronic cancer pain" Pain 1989 ; 36 (2) : 177-183.

12- Mylan "Addendum to clinical overview for nefopam" 27 mai 2014 : 31 pages.

13- ANSM "Réunion du comité technique de pharmacovigilance - CT 012013023" 16 avril 2013 : 18 pages.

14- Prescrire Rédaction "Femmes enceintes et médicaments utilisés dans les douleurs" Rev Prescrire 2013 ; 33 (358) : 602-607.

15- "Nefopam". Site : www.clinicaltrials.gov consulté le 2 juin 2014 : 9 pages.

DCI	France	Belgique	Suisse
amineptine	ex-SURVECTOR ^o	—	—
aspirine + codéine	(a)	—	—
buprénorphine sublinguale antalgie	TEMGESIC ^o	TEMGESIC ^o	TEMGESIC ^o
codéine antalgie	(b)	(b)	(b)
diclofénac	VOLTARENE ^o ou autre	VOLTAREN ^o ou autre	VOLTAREN ^o ou autre
dihydrocodéine	DICODIN LP ^o	PARACODINE ^o	PARACODIN ^o ou autre
diphénhydramine	NAUTAMINE ^o	NUSTASIUM ^o ou autre	BENOCTEN ^o ou autre
fentanyl	ABSTRAL ^o , ACTIQ ^o , EFFENTORA ^o , BREAKYL ^o , DUROGESIC ^o ou autre	ABSTRAL ^o , EFFENTORA ^o , DUROGESIC ^o ou autre	ABSTRAL ^o , ACTIQ ^o , EFFENTORA ^o , DUROGESIC MATRIX ^o ou autre
flurbiprofène	CEBUTID ^o ou autre	STREPFEN ^o	FROBEN ^o ou autre
morphine orale	SEVREDOL ^o , ORAMORPH ^o ou autre MOSCONTIN ^o ou autre	ORAMORPH ^o ou autre MS CONTIN ^o ou autre	SEVREDOL ^o ou autre MST CONTINUS ^o ou autre
morphine injectable	MORPHINE CHLORHYDRATE LAVOISIER ^o ou autre	MORPHINE HCl STEROP ^o	MORPHIN HCl SINTETICA ^o ou autre
néfopam	ACUPAN ^o ou autre	ACUPAN ^o	ex-ACUPAN ^o
orphénadrine	—	—	—
oxycodone	OXYNORM ^o , OXYNORMORO ^o , OXYCONTIN LP ^o	OXYNORM ^o , OXYCONTIN ^o ou autre	OXYNORM ^o , OXYCONTIN ^o ou autre
tianeptine	STABLON ^o	—	—
tramadol	TOPALGIC ^o ou autre	CONTRAMAL ^o ou autre	TRAMAL ^o ou autre

a- En association à la caféine dans Sédaspir^o.

b- Seulement en association chez les adultes.



www.prescrire.org

Infos-Patients Prescrire

Les fiches Infos-Patients, révisées régulièrement, sont un support de communication avec les patients, téléchargeables sur www.prescrire.org. Par exemple, parmi les thèmes abordés dans ce numéro :

- Vous utilisez un médicament pour adulte appelé "ibuprofène" (mars 2011)
- Réussir l'arrêt d'une benzodiazépine (mars 2014)
- Arrêter la montée de lait (avril 2013)
- Quelles aides pour arrêter de fumer ? (avril 2013)

©Prescrire