

NÉFOPAM : QUELLES LIMITES D'UTILISATION ?

P. Alfonsi, M. Chauvin

Service d'anesthésie Réanimation, Hôpital Ambroise Paré, 9 avenue Charles de Gaulle
92104 Boulogne.

INTRODUCTION

Le néfopam (Acupan®, Laboratoires Biocodex) est une benzoxazocine. Son mode d'action est central et il agit à la fois au niveau supra-spinal et au niveau spinal. Après avoir été testé comme antidépresseur et comme myorelaxant, le néfopam a été utilisé pour ses propriétés analgésiques à partir du milieu des années 70. Récemment, dans le cadre de l'analgésie balancée, le puissant effet analgésique du néfopam associé à l'absence de dépression respiratoire ou d'effet sur l'hémostase ont créé un regain d'intérêt pour ce médicament. De plus, la mise en évidence d'un effet inhibiteur de la thermorégulation permet d'utiliser ce médicament dans le cadre de la prévention ou du traitement des frissons postopératoires.

1. CARACTÉRISTIQUES PHARMACOCINÉTIQUES

Après administration intraveineuse de 20 mg de néfopam (posologie habituelle en postopératoire), les concentrations sériques maximales sont d'environ 70 ng.mL⁻¹, et la demi-vie plasmatique est d'environ 4 h. La liaison aux protéines plasmatiques est de 75 %. Le métabolisme s'effectue principalement par déméthylation [1] et donne trois métabolites principaux, le déméthyl-néfopam, le N-oxyde-néfopam et le N-glucuronide-néfopam. Leur élimination est principalement urinaire. Lorsque le néfopam est administré par voie veineuse, les métabolites sont inactifs. Lorsque le néfopam est administré par voie orale (sous sa forme injectable), sa biodisponibilité est faible (≈ 36 %) du fait d'un probable effet premier passage [2]. Par contre, dans ce contexte, le déméthyl néfopam contribue à l'effet pharmacologique du néfopam.

2. MÉCANISMES D'ACTION

La plupart des tests utilisés pour évaluer la nociception chez l'animal montre l'existence d'un effet analgésique du néfopam. Lors du Tail-flick test, la section de la moelle épinière inhibe l'effet du néfopam indiquant que celui-ci semble être principalement modulé par les voies nociceptives descendantes [3]. Une étude récente [4] a montré que le néfopam diminue le niveau d'hyperalgésie induite par une incision cutanée chez le rat.

L'activité analgésique du néfopam ne s'effectue pas par l'intermédiaire des récepteurs opioïdes. Lors du test de la plaque chaude, l'activité du néfopam, administré par voie intrapéritonéale ou intracérébroventriculaire, n'est pas modifiée par l'injection de naloxone [5]. Son activité n'est pas non plus liée à la synthèse des prostaglandines, contrairement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Le principal effet analgésique du néfopam s'exerce au niveau de la recapture des monoamines. Les tests *in vitro* sur des préparations de synaptosomes ont montré que le néfopam inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [6]. Ce mécanisme d'action a été confirmé lors de test à la formaline [7]. La déplétion de la synthèse de sérotonine dans tous les systèmes sérotoninergiques au moyen d'un prétraitement par la PCPA (parachlorophénylalanine) diminuait l'action anti-nociceptive du néfopam. En revanche, la lésion sélective des voies sérotoninergiques ascendantes avec la parachloroamphétamine (PCA) ne modifie pas l'activité du néfopam. Les effets analgésiques dépendent, donc, au moins en partie, de l'activation des voies sérotoninergiques descendantes.

Récemment, un effet du néfopam sur les canaux sodiques a été mis en évidence modulant ainsi indirectement la libération de glutamate qui est également un élément important dans la transmission de la nociception [8].

L'étude de l'impact du néfopam au niveau cellulaire par l'expression de la protéine c-Fos lors de tests nociceptifs [9], montre qu'il existe un effet dose dépendant et que l'effet est particulièrement marqué au niveau des couches superficielles de la zone dorsale de la moelle.

L'activité centrale et antalgique du néfopam a été confirmée chez l'homme par l'étude du réflexe nociceptif de flexion R_{III} [10]. Les principaux résultats sont une diminution de 65 % des aires sous la courbe de recrutement et une augmentation de 41 % du seuil d'apparition du réflexe nociceptif associées à un niveau de douleur significativement réduit.

3. NÉFOPAM : PROPRIÉTÉS ANALGÉSQUES

L'absence d'effet sur la fonction respiratoire ainsi que sur l'hémostase procure un indéniable avantage au néfopam pour l'analgésie postopératoire. Le néfopam ne provoque pas d'accoutumance, de dépendance ou de phénomène de sevrage et son utilisation prolongée n'est pas suivie d'un épuisement de son activité antalgique. Les manifestations de surdosage sont de type atropinique avec troubles neurologiques (convulsion, hallucination) et troubles du rythme cardiaque.

Plusieurs études cliniques ont évalué la puissance analgésique du néfopam soit en le comparant à d'autres antalgiques (morphiniques ou non morphiniques), soit en évaluant son effet d'épargne lors de l'administration de morphine avec une PCA.

Administré par voie intramusculaire, le ratio d'équi-analgésie du néfopam avec la morphine est compris entre 1/2 et 1/3. Quinze à 20 mg de néfopam produisent une analgésie comparable en puissance à celle produite par 50 mg de péthidine. Après chirurgie dentaire, l'analgésie produite par 20 mg de néfopam (en intramusculaire) est comparable à celle obtenue avec 75 mg de diclofénac. L'administration intraveineuse de 20 mg de néfopam répétée toutes les 10 min jusqu'à obtention d'un score de douleur faible ou nul après une chirurgie abdominale montre une amélioration de l'analgésie jusqu'à une dose de 60 mg [11]. Au-delà, l'augmentation des doses ne s'accompagne d'aucun bénéfice mettant en évidence un probable effet plafond du néfopam.

En postopératoire d'une chirurgie abdominale haute, l'administration intramusculaire de néfopam permet de réduire de 30 % la consommation de morphine [12]. Après une chirurgie hépatique, l'administration intraveineuse de néfopam (120 mg/j) permet de

réduire la consommation de morphine de 50 % et celle-ci est supérieure à celle obtenue avec du propacétamol [13]. Comparativement au diclofénac en postopératoire d'une chirurgie abdominale haute, l'effet d'épargne morphinique est significativement moins important avec le néfopam (voie intramusculaire) et l'association diclofénac - néfopam n'apporte aucun bénéfice [14]. Dans cette étude l'absence de groupe contrôle ne permet pas de préjuger de l'absence d'efficacité du néfopam.

Les antalgiques possèdent tous des effets indésirables. A commencer par la morphine, qui est responsable de dépression respiratoire, de nausées - vomissements, de rétention d'urine et d'iléus. Un des objectifs de l'analgésie balancée est de réduire la dose totale de morphine en espérant réduire l'incidence des effets indésirables.

Des effets indésirables sont signalés avec le néfopam et sont par ordre décroissant de fréquence les sueurs, la somnolence, les manifestations nauséuses avec ou sans vomissements, les malaises, ainsi que des réactions de type atropinique: sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urines. La survenue de sueurs est fréquemment notée lors de l'administration de néfopam. Il ne s'agit pas d'un effet thermorégulateur (la température centrale a tendance à baisser lors de la prise de néfopam) mais plutôt d'une stimulation directe des glandes eccrines. Pour les nausées avec ou sans vomissements, les fréquences notées sont très variables en fonction du contexte (seul ou en association à d'autres antalgiques, chez le volontaire ou en postopératoire) et du mode d'administration. Quoiqu'il en soit, dans les études évaluant l'impact du néfopam sur l'épargne en morphine, la fréquence des nausées-vomissements était identique [12, 14] ou inférieure [13] par rapport aux autres groupes. Le timing de l'administration du néfopam influe probablement sur la survenue des nausées et le fait de perfuser la première dose à un patient encore anesthésié peut en réduire la fréquence [13].

Sur le plan hémodynamique, le néfopam entraîne une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle [1]. Cet effet sur la fréquence cardiaque incite à être prudent pour la prescription de néfopam chez le patient coronarien.

5. NÉFOPAM ET FRISSONS POSTOPÉRATOIRES

Des études récentes ont mis en évidence la capacité du néfopam de prévenir ou de stopper les frissons postopératoires. Ainsi, l'administration à la fin d'une intervention de chirurgie générale de néfopam (0,15 mg/kg) ou de clonidine (3 µg/kg) permet de réduire de manière significative l'incidence du frisson par rapport au groupe contrôle [15]. Dans le même temps, le néfopam ne présente pas les désavantages de la clonidine (réveil retardé, baisse de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque). Au réveil d'une neurochirurgie en hypothermie [16], le néfopam (20 mg) inhibe les frissons postopératoires dans 95 % des cas contre seulement 32 % avec la clonidine (150 µg) et 40 % avec la péthidine (50 mg). Le corollaire étant une consommation d'oxygène, une production de CO₂ et un métabolisme basal plus bas dans le groupe néfopam. L'administration préventive de néfopam (0,15 mg/kg) lors de la réalisation de blocs centraux en chirurgie orthopédique permet de réduire significativement la fréquence de survenue des frissons [17]. L'étude chez le volontaire sain montre qu'il agit sur les frissons par le biais de la thermorégulation en abaissant la température seuil. Le mécanisme d'action est probablement en relation avec l'effet inhibiteur de la recapture synaptosomale de la noradrénaline.

CONCLUSION

Le néfopam est un analgésique puissant avec des modalités d'action originales. Son utilisation en postopératoire permet de diminuer de 30 à 50 % les doses de morphine nécessaires pour obtenir une analgésie postopératoire correcte. Son absence d'effets opioïdes ou anti-aggrégants permet de l'associer à d'autres antalgiques appartenant à d'autres classes afin de rechercher des synergies. La fréquence des nausées et/ou vomissements n'est pas plus importante lorsque le néfopam est administré parallèlement à la morphine. Une autre propriété du néfopam est son effet inhibiteur sur les frissons postopératoires. Cet effet est thermorégulateur par l'abaissement de la température seuil d'apparition des frissons. Ainsi, l'administration en fin d'intervention de 20 mg de néfopam permet à la fois de prévenir la survenue de frissons postopératoires et d'anticiper sur l'analgésie postopératoire.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Heel RC, Brogden RN, Pakes GE et al. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980;19:249-67
- [2] Aymard G, Warot D, Demolis P et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol* 2003;92:279-86
- [3] Fasmer OB, Berge OG, Jorgensen HA, Hole K. Antinociceptive effects of (+/-)-, (+)- and (-)-nefopam in mice. *J Pharm Pharmacol* 1987;39:508-11
- [4] Girard P, Pansart Y, Coppe MC, Gillardin JM. Nefopam reduces thermal hypersensitivity in acute and postoperative pain models in the rat. *Pharmacol Res* 2001;44:541-5
- [5] Piercey MF, Schroeder LA. Spinal and Supraspinal sites for morphine and nefopam analgesia in the mouse. *Eur J Pharmacol* 1981;74:135-40
- [6] Tresnak-Rustad NJ, Wood ME. In vitro biochemical effects of nefopam hydrochloride, a new analgesic agent. *Biochem Pharmacol* 1981;30:2847-50
- [7] Hunskaar S, Fasmer OB, Broch OJ, Hole K. Involvement of central serotonergic pathways in nefopam-induced antinociception. *Eur J Pharmacol* 1987;138:77-82
- [8] Fernandez-Sanchez MT, Diaz-Trelles R, Groppetti A et al. Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids* 2002;23:31-6
- [9] Buritova J, Besson JM. Effects of nefopam on the spinal nociceptive processes: a c-Fos protein study in the rat. *Eur J Pharmacol* 2002;441:67-74
- [10] Guirimand F, Dupont X, Bouhassira D et al. Nefopam strongly depresses the nociceptive flexion (R(III)) reflex in humans. *Pain* 1999;80:399-404
- [11] Tigerstedt I, Tammisto T, Leander P. Comparison of the analgesic dose-effect relationships of nefopam and oxycodone in postoperative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1979;23:555-60
- [12] McLintock TT, Kenny GN, Howie JC et al. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia. *Br J Surg* 1988;75:779-81
- [13] Mimoz O, Incagnoli P, Josse C et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001;56:520-5
- [14] Moffat AC, Kenny GN, Prentice JW. Postoperative nefopam and diclofenac. Evaluation of their morphine-sparing effect after upper abdominal surgery. *Anaesthesia* 1990;45:302-5
- [15] Piper SN, Suttner SW, Schmidt CC et al. Nefopam and clonidine in the prevention of postanaesthetic shivering. *Anaesthesia* 1999;54:695-9
- [16] Rosa G, Pinto G, Orsi P et al. Control of post anaesthetic shivering with nefopam hydrochloride in mildly hypothermic patients after neurosurgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:90-5
- [17] Bilotta F, Pietropaoli P, Sanita R et al. Nefopam and tramadol for the prevention of shivering during neuraxial anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 2002;27:380-4