

A propos d'Acupan® (néfopam)

Le Comité de Rédaction du Flyer et

Dr Jacques POUYMAYOU, Toulouse (31), Dr Patrick SICHERE, Saint-Denis (93)

Dr Virginie PIANO, Draguignan (83), Pr Daniel ANNEQUIN, Paris (75)

Dr Stéphane FOULON, Amiens (80), Pr Serge PERROT, Paris (75)

De par son mode d'action original, l'ACUPAN® (néfopam) est souvent au centre de débats portant sur son efficacité dans différents type de douleurs :

- *Il est parfois perçu comme une alternative aux opioïdes (faibles ou forts), la singularité de sa pharmacologie lui conférant un aspect rassurant, notamment pour ceux qui hésitent à prescrire les opioïdes ou dans des situations où il faut les éviter.*
- *Dans les douleurs post-opératoires, il peut être utilisé dans un objectif d'épargne morphinique, pour diminuer la quantité d'opioïdes forts utilisée.*

Cette dernière utilisation a d'ailleurs fait l'objet d'une publication récente, en février 2017. L'équipe du service d'anesthésie-réanimation du CHU de Nîmes s'est penchée sur ce sujet.


Acupan® et épargne morphinique : quel impact en post-opératoire ? [1]

Cette étude prospective, randomisée et en double aveugle a été menée sur près de 70 patients suivis dans le cadre d'une chirurgie colique élective (*préventive*), répartis en 2 groupes :

- ➔ Un groupe de 37 patients recevant une perfusion continue de néfopam (120 mg/j) ;
- ➔ Un groupe contrôle de 32 patients recevant un placebo.

Tous les patients bénéficiaient d'une perfusion de paracétamol (1g/6 heures) associée à une PCA de morphine.

Opioid-sparing effect of nefopam in combination with paracetamol after major abdominal surgery: a randomized double-blind study

Philippe CUVILLON^{1,2}, Lana ZORIC^{1,2}, Christophe DEMATTEI³, Sandrine ALONSO³, Françoise CASANO^{1,2}, Joel L'HERMITE^{1,2}, Jacques RIPART^{1,2}, Jean-Yves LEFRANT^{1,2}, Laurent MULLER^{1,2} 

L'objectif principal portait sur la réduction de la quantité de morphine utilisée. Il était atteint si les patients du groupe néfopam diminuaient d'au moins 20% leur besoins en opioïdes forts dans les 48 heures suivant l'intervention.

Résultats : Les auteurs n'ont constaté aucune différence significative entre les deux groupes, que ce soit en termes de quantité de morphine utilisée, de pourcentage de patient nécessitant un opioïde fort ou sur le plan de la satisfaction relative au soulagement de la douleur. Ils concluent à l'absence de bénéfice du néfopam associé au paracétamol et/ou à la morphine à l'issue d'une chirurgie abdominale ouverte.

Ces résultats négatifs doivent cependant être mis en regard du faible effectif de l'étude. Ils n'invalident pas pour autant la place du néfopam dans la stratégie thérapeutique. Ils nous donnent cependant l'occasion de nous pencher un peu plus sur cet antalgique qu'est l'Acupan®.

Un mode d'action à part

Indiqué dans la prise en charge des douleurs aiguës post-opératoires, l'Acupan® est autorisé en France depuis 1980. Il dispose d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour des formes comprimé et injectable. **Cependant, seule la forme injectable est mise sur le marché par les firmes détentrices de l'AMM.** L'explication pourrait être que les ampoules d'Acupan® sont plus chères que le prix que

pourrait obtenir une firme pour la forme comprimé. Ainsi la firme qui commercialise ce médicament pourrait perdre beaucoup en mettant sur le marché le comprimé pour lequel elle dispose d'une AMM.

De ce fait, l'Acupan® est très largement utilisé de manière détournée, la plupart du temps sur un sucre. Les autorités (HAS, Commission de la Transparence) ayant déploré dans un avis de 2012 l'absence de mise à disposition d'une forme orale [2].

En septembre 2014, le médicament passe sous les fourches caudines de la revue Prescrire qui conclut à une balance bénéfice-risque mal cernée, qui n'apparaît pas plus favorable que celle d'antalgiques mieux éprouvés [3] :

- ➔ Dans les douleurs post-opératoires, il existe quelques essais versus placebo ou AINS, avec une efficacité antalgique modeste ;
- ➔ Dans les douleurs chroniques, l'effet antalgique du néfopam ne semble pas supérieur à celui d'AINS tels que le flurbiprofène, le diclofénac ou l'aspirine.



Prescrire revient également sur la classification spécifique du néfopam, dont la structure chimique s'apparente plus à celle d'un antihistaminique qu'à celle des opioïdes. La molécule agirait sur différentes voies de signalisation : action anticholinergique, actions sur les voies descendantes sérotoninergiques et adrénergiques (*ndlr* : à l'instar du tramadol) et sur le GABA.

Le néfopam présenterait des effets psychostimulants l'amenant à être parfois recherché pour « ses propriétés hallucinogènes, mais aussi sur ses effets sur l'humeur [...] euphorie, effet antifatigue ou antidépresseurs ». « 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 et en particulier à un risque de dépendance » peut-on lire dans la revue Prescrire.

Un antalgique qui n'est pas dénué d'effets psychoactifs [4]

A plusieurs reprises, ce potentiel d'abus a fait l'objet de publications, que ce soit au travers de cas patients ou des suivis d'addictovigilance.

Dès 2002, une publication, française là encore, revenait sur l'histoire de 3 patients :

- ➔ La première situation est celle d'une femme de 42 ans traitée par néfopam pour des migraines depuis 10 ans. Avec le temps, le médicament a été auto-administré par voie intramusculaire à hauteur de 300 mg/j ;
- ➔ Dans un autre cas, une patiente de 40 ans atteinte d'ostéoporose s'injectait 120 mg de néfopam par jour. Avec l'accroissement de ses symptômes, les posologies ont été augmentées jusqu'à entraîner trémulations, mouvements involontaires et agressivité ;
- ➔ Le dernier cas a été celui d'un homme de 33 ans ayant des antécédents d'usage d'alcool et de benzodiazépines. Quelques jours après instauration du traitement par néfopam, il augmente dans un premier temps les posologies à 840 mg/jour puis 1840 mg/jour dans un second temps. Ces augmentations des doses s'accompagnent alors de comportements violents, d'agitation et de myoclonies.

Dans l'ensemble des cas, le diagnostic d'addiction (DSM IV) avait été posé. Un phénomène de tolérance a été observé en parallèle de l'accroissement des posologies. L'arrêt du néfopam s'est accompagné d'un syndrome de sevrage et de symptômes dépressifs, similaires à ceux observés en cas d'utilisation d'une substance psychostimulante.

2013 – Un suivi national globalement rassurant [5]

Les données nationales d'addictovigilance ont été discutées en avril 2013, à l'occasion d'une réunion du comité technique de pharmacovigilance de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

L'Acupan® (*et son générique*) avaient déjà été examinés à plusieurs reprises :

- En 2004, conduisant à la modification du RCP ;
- En 2009, avec des données ayant mis en évidence un mésusage très fréquent de la spécialité injectable (*notamment son usage hors AMM par voie orale*).

Ces constats ont entraîné la conduite d'une enquête nationale d'addictovigilance entre 2007 et 2011

- 106 cas d'abus ou de dépendance ont été rapportés ;
- Dans 40% des cas, les personnes présentaient d'autres troubles addictifs (opioïdes dans 1/3 des cas) ;
- Pour 13% des notifications, il y avait des antécédents de troubles psychiatriques ;
- Enfin, dans près d'un cas sur deux (43%) un nomadisme et/ou une falsification d'ordonnance ont été rapportés.

Les effets recherchés ont été ponctuellement mentionnés (*euphorie, détente, effet défatiguant, psychostimulant, antidépresseur*). La dépendance apparaissait dans un délai médian de 3 mois.

En conclusion, l'agence du médicament précise que le profil de tolérance du néfopam est conforme au RCP. **L'importance de son utilisation par voie orale suggère qu'il représente une ressource intéressante dans l'arsenal thérapeutique de la douleur.** Par ailleurs, « *le potentiel d'abus et de dépendance [s'est confirmé] surtout chez les douloureux chroniques, mais [il] semble être globalement modéré* ».

2016 – Un service médical rendu important, mais une attention à porter au risque d'abus [6]

Dernièrement (*novembre 2016*), le médicament a été réévalué par les autorités de santé en tenant compte de ces différentes données. Si elles ne modifient pas la place de l'Acupan® dans la stratégie thérapeutique (*dont le service médical rendu reste important*), la Haute Autorité de Santé (HAS) rappelle qu'une attention doit être portée sur le risque de pharmacodépendance et qu'elle ne devrait pas être utilisée pour la prise en charge de douleurs chroniques.

Pour conclure

Si la place du néfopam dans l'arsenal thérapeutique ne fait pas de doute dans l'esprit de nombreux cliniciens, l'étude récente menée à Nîmes instille un doute sur l'efficacité de ce médicament, souvent utilisé pour son rôle d'épargne morphinique.

Récemment encore (fin 2016), les recommandations de la SFAR pour la prise en charge des douleurs post-opératoires penchent en faveur de l'association d'AINS « *dont l'épargne morphinique est la plus intéressante si l'on compare aux autres antalgiques non morphiniques (néfopam, paracétamol)* » [7].

Le caractère 'non-opioïde' et donc faussement rassurant de l'Acupan®, au regard des données de la littérature, ne doit pas en faire un traitement de premier choix comme par exemple le paracétamol, les AINS ou la morphine (*selon l'étiologie et l'intensité de la douleur*). Mais, pour des patients non-répondeurs à des traitements de première ligne, il peut représenter une alternative.

Il est par contre regrettable que les cliniciens soient contraints au mésusage (*et donc à la prescription hors-AMM*) pour des raisons de profit généré par la vente d'une forme injectable détournée pour une utilisation per os. Alors qu'une forme 'comprimé' existe...

Pour finir, nous avons soumis cet article à quelques-uns de nos correspondants pour recueillir leur avis sur ce médicament.

Avis des cliniciens :

L'expérience clinique que nous avons sur ce produit est la suivante :

- 1/ Antalgie tout à fait satisfaisante, qu'il s'agisse de douleurs nociceptives ou neuropathiques*
 - 2/ Facilité d'utilisation avec la possibilité, largement utilisée, de la voie orale en dépit des restrictions réglementaires*
 - 3/ Utilisation peu fréquente en post-opératoire, ce qui va en opposition avec la publication de nos collègues nîmois.*
 - 4/ Prescription la plupart du temps en deuxième intention, mais en première ligne (à savoir par tous les praticiens), dans le cas où le traitement classique (antinociceptifs et antineuropathiques) n'a pas donné de résultat satisfaisant. C'est son profil d'action qui est ici intéressant.*
 - 5/ Enfin, très rares cas d'addiction et toujours dans un contexte psychiatrique ou pseudo psychiatrique associé à un nomadisme et à d'autres abus sur des profils particuliers. Pour ma part, en 20 ans d'utilisation, je n'identifierai qu'un seul cas et par voie d'auto administration IM...*
- Pour conclure, je dirais qu'il s'agit d'un produit discret qui n'a pas l'aura, auprès des praticiens, des autres antalgiques, mais dont l'absence se ferait rapidement sentir.*

Dr Jacques Pouymayou, Toulouse

J'ai lu votre article fort intéressant. J'avoue avoir du mal à vous répondre car je ne l'utilise pas. En tant que président du Clud des hôpitaux de Saint-Denis, je peux vous préciser que les rares fois que nous avons parlé de ce médicament étaient pour ne rien en conclure. Ainsi n'est-il pas conseillé par notre structure.

Dr Patrick Sichère, St-Denis

Voici mes quelques remarques, le nefopam est :

- un traitement que je n'utilise pas dans le cadre de la prise en charge de douleur chronique,*
- un traitement utile pour la douleur nociceptive et viscérale en phase aiguë et la douleur post opératoire immédiate,*
- un traitement qui doit être évité chez la personne âgée ou avec des troubles neurologiques,*
- un traitement qui ne doit pas être administré pour le traitement des céphalées et migraines (recommandations de la SFEMC),*

En conclusion, c'est un traitement utile quand il est prescrit dans les bonnes indications et en respectant les règles d'usage. Je n'ai pas eu à ce jour de patients qui présentent une addiction à ce traitement en 10 ans d'exercice.

Dr Virginie Piano, Draguignan

Au Centre de la douleur de Trousseau, nous ne l'utilisons pas, nous ne l'avons pas intégré dans les différents protocoles de service. Le Service d'anesthésie l'utilise plus largement, essentiellement en post opératoire. On voit passer, chez des patients de consultation, certaines prescriptions d'Acupan (sur un sucre) dans des tableaux de douleur chronique où la prescription médicamenteuse nous paraît de toute manière inadéquate. J'ai été personnellement marqué par le cas d'une collègue anesthésiste qui avait développé une addiction sévère à ce produit.

Pr Daniel Annequin, Paris

Mon avis sur le néfopam est le suivant :

- le néfopam est un produit original, qui a montré son efficacité par voie injectable, et qui est intégré dans de nombreux protocoles d'analgésie postopératoire, par voie IV, de façon pertinente.
- son utilisation par voie orale doit par contre être discutée: sa biodisponibilité est très faible (30%), et ses effets antalgiques par voie orale probablement surestimés. Il n'y a pas de rationnel évident pour l'utiliser en chronique par voie orale, d'autant que les effets indésirables, notamment cardiaques, chez le sujet âgé, ne sont pas négligeables.

Il manque donc des études pour valider l'utilisation orale assez large de ce produit, qui bénéficie d'un contexte de réduction du nombre d'antalgiques disponibles (notamment le dextropropoxyphène), sans nouveaux produits, et de préjugés favorables importants, sans grandes preuves. Restons donc raisonnables sur l'utilisation orale, en la limitant à l'aigu, et pas en chronique, en attendant les études cliniques indispensables, pour ne pas refaire les erreurs du Diantalvic.

Pr Serge Perrot, Paris

C'est avec beaucoup d'intérêt que j'ai pris connaissance de cette synthèse sur l'Acupan® et que je la commente.

En effet, je suis médecin installé depuis 1999, exerçant depuis 1997, à 90 % à titre libéral, et à 10 % à titre hospitalier. Mon expérience professionnelle et du produit, est liée à un exercice de neuf ans dans un groupe SOS médecins à Amiens, puis de médecin « traitant » depuis neuf ans, avec en parallèle 18 ans d'exercice hospitalier au CHU d'Amiens, 15 ans dans le service de SAMU SMUR, et depuis trois ans au centre d'évaluation et de traitement de la douleur.

Mon expérience « hospitalière » du médicament est assez limitée, il est habituellement peu utilisé en SAMU-SMUR. Je suis par contre régulièrement amené depuis 3 ans, à prescrire ce produit normalement injectable, pour un usage per os « sur un sucre », en particulier pour des crises céphalalgiques migraineuses rebelles au traitement habituel ibuprofène +/- triptan.

Mon expérience « libérale » du médicament est par contre particulièrement riche. Car pendant ces neuf ans d'exercice de « SOS médecins », si le produit n'était peut-être pas utilisé de façon quotidienne, j'ai été amené de toute évidence à l'utiliser de façon hebdomadaire, devant des situations douloureuses d'intensité moyenne et forte. Je retiens comme expérience des usages très réguliers en sous-cutané (*le choix du site injection étant lié à la volonté d'éviter les effets secondaires principalement émétiques en cas d'injection intramusculaire ou intraveineuse*), devant des crises céphalalgiques migraineuses rebelles, devant des crises de coliques néphrétiques, devant des lombagos aigus, « en urgence » dans des situations de brûlures ou de traumatisme sévère dans l'attente d'une prise en charge pré-hospitalière par une équipe de SMUR (*l'usage et le stockage de la morphine étant toujours particulièrement délicats en libéral et en activité de type SOS médecins*). Dans ces mêmes situations, je suis plus occasionnellement amené à utiliser le néfopam au cabinet médical ou en visite depuis que je suis médecin traitant.

Depuis ces 18 ans d'activité libérale, je prescris régulièrement ce médicament, pour un usage *per os sur un sucre*, pour des crises céphalalgiques migraineuses rebelles, pour des crises de coliques néphrétiques chez des patients « chroniques », pour certaines lombo sciatalgie rebelles quand les antalgiques de palier II ou III sont particulièrement mal tolérés.

En effet, ma vision de ce médicament « à part », et qu'il est d'une puissance antalgique au moins équivalente aux antalgiques de palier II. (Il est d'ailleurs souvent difficile à classer : palier I ? pour son absence d'action sur les récepteurs morphiniques, palier II pour son efficacité ? Ou hors classification ?). Le médicament ne présente pas les effets émétiques et vertigineux habituels que procurent les antalgiques de palier II à de nombreux patients au moment du pic sérique. Mais il présente la difficulté d'usage d'être sous une forme en principe injectable, et surtout d'une durée d'action très limitée. À ce propos, compte-tenu de mon expérience, je reconnais avoir été étonné des résultats des études comparatives cités dans votre document concernant son efficacité.

Un autre aspect non négligeable de ce médicament est qu'il peut être utilisé en synergie avec les autres traitements antalgiques, qu'ils soient de palier I, II, ou III, même les anti-inflammatoires et les antispasmodiques.

Enfin, concernant la présentation en ampoules injectables, et l'absence de commercialisation par le laboratoire d'une forme *per os*, cela peut paraître étonnant et dommageable, pour le service rendu que pourrait apporter une telle forme ; Je ne peux m'empêcher d'avoir la réflexion que parce que ce médicament est à part, avec une présentation à part, une utilisation à part, cela entraînerait un effet à part ! Que l'on réserve à des situations à part ! Que deviendrait un tel produit, s'il devait se généraliser avec une prescription « à tout-va » et une forme *per os*. Ce qui est sûr, c'est qu'il me serait difficile de me passer de ce médicament de façon régulière.

Concernant le mésusage, ou les addictions, à travers mon expérience hospitalière et libérale depuis tout ce temps, je n'ai connu qu'une seule personne possiblement concernée par une addiction ou un mésusage : c'était il y a au moins 15 ans, une patiente de 60 ans, présentant à la suite de plusieurs interventions chirurgicales des douleurs anales chroniques, et qui faisait appel à plusieurs fois par semaine à SOS médecins Amiens pour des injections d'Acupan, voire des prescriptions pour une utilisation *per os*, sans dépasser trois utilisations par jour

Dr Stéphane Foulon, Amiens

Bibliographie

- [1] Cuvillon P, Zoric L, Demattei C, Alonso S, Casano F, L'hermite J et al. Opioid-sparing effect of nefopam in combination with paracetamol after major abdominal surgery: a randomized double-blind study. *Minerva Anesthesiol.* 2017 Feb 13. doi: 10.23736/S0375-9393.17.11508-7.
<http://www.minervamedica.it/en/journals/minerva-anestesiologica/article.php?cod=R02Y9999N00A17021301>
- [2] HAS. Avis Commission de la Transparence ACUPAN®. 3 octobre 2012. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1323128/fr/acupan
- [3] Prescrire. Néfopam : avec du recul : risques et efficacité moins évalués que pour d'autres antalgiques. *La revue Prescrire.* Sept. 2014. Tome 34 n°371.
- [4] Villier C. Mallaret M. Nefopam Abuse. *Ann Pharmacother.* 2002 Oct;36(10):1564-6.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12243607>
- [5] ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance. 16 avril 2016.
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce293ec4ef97ea3ee0c5fd1dfcf4dfe7.pdf
- [6] HAS. Avis Commission de la Transparence ACUPAN®. 9 novembre 2016. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15490_ACUPAN_PIS_RI_Avis2_CT15490.pdf
- [7] Aubrun F, Nouette Gaulain K, Fletcher D, Belbachir A, Beloeil H, Carles M, Cuvillon P. et al. Recommandations formalisées d'experts. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire. SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation) (2016).