



**HAL**  
open science

# ACUPAN® (néfopam) et risque de pharmacodépendance

Aurélie Novella

► **To cite this version:**

Aurélie Novella. ACUPAN® (néfopam) et risque de pharmacodépendance. Sciences pharmaceutiques. 2004. dumas-00592136

**HAL Id: dumas-00592136**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00592136v1>**

Submitted on 11 May 2011

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

N°

**ACUPAN® (néfopam) et risque de pharmacodépendance**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

NOVELLA Aurélie

Née le 07/07/1981

A GRENOBLE

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 01/12/2004

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Pr. CALOP Jean

Directeur de thèse : Mme VILLIER Céline

Membre : Mme PUTHOD Chantal

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004

N°

**ACUPAN® (néfopam) et risque de pharmacodépendance**

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ETAT

NOVELLA Aurélie

Née le 07/07/1981

A GRENOBLE

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT

A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 01/12/2004

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Pr. CALOP Jean

Directeur de thèse : Mme VILLIER Céline

Membre : Mme PUTHOD Chantal

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté : M. le Professeur **P. DEMENGE**  
Vice-Doyen : Mme **A. VILLET**

**PROFESSEURS DE PHARMACIE**

BAKRI	Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	(Emérite)
CALOP	Jean	Pharmacie Clinique et Bio-Technique
DANEL	Vincent	Toxicologie
DECOUT	Jean-Luc	Chimie Bio-Organique
DEMENGE	Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET	Emmanuel	Immunologie, Micro / Biotechnologie
FAVIER	Alain	Biochimie
GOULON	Chantal	Physique Pharmacie et Génétique
GRILLOT	Renée	Parasitologie
MARIOTTE	Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN	Eric	Chimie Analytique-Bromatologie
RIBUOT	Christophe	Pharmacologie Cardio-Vasculaire
ROUSSEL	Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI	Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN	Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIDJEW	Denis	Pharmacie Galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)**

CHAMPON	Bernard	Pharmacie Clinique
---------	---------	--------------------

## REMERCIEMENTS AUX MEMBRES DU JURY

Mes études touchent à leur fin.

Ces dernières années se sont particulièrement avérées enrichissantes tant dans le domaine professionnel, qu'humain.

Reconnaissante d'avoir accepté d'être les membres de mon jury de thèse, je tiens à vous exprimer ma gratitude et vous adresse mes plus sincères remerciements.

A mon maître de thèse, Mme Céline VILLIER, pharmacien qui m'a énormément aidé dans ce travail et qui a su m'accorder du temps au moment où elle en avait le moins.

Au président de mon jury, le professeur Jean CALOP qui m'a permis d'acquérir les bases de la pharmacie clinique. En tant que futur pharmacien, je compte mettre à profit cet enseignement.

A Mme Chantal PUTHOD, pharmacien d'officine, qui a eu le gentillesse d'accepter d'être mon maître de stage et d'être membre de mon jury de thèse.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe de la pharmacovigilance dirigée par le Dr Michel MALLARET.

## REMERCIEMENT AUX PROCHES

Je remercie tout particulièrement mes parents pour leur soutien durant toutes ces années d'études,

A Coco, Patou, David, Christelle, Pierrot et Loulou

A Chloé, Natacha, Florian, Alexis, Marine et Evan (merci pour ton coquillage porte bonheur qui me suit depuis mon concours de 1<sup>ère</sup> année)

A mes amis, et plus particulièrement à Sandra, Jean-Mi, Nath, Karines, Anne So, Flo, Charlotte, Aurélie et Valérie

A Mick,

Aurélie,

Pour le n°17 #1

# TABLE DES MATIERES

<b>1. Introduction</b>	p 8
<b>2. Cas clinique</b>	p 9
2.1. La patiente	p 9
2.2. Détails de ce que lui a délivré une officine depuis le 13 Août 2003	p 10
2.3. Mode de consommation	p 10
2.4. Analyse du cas clinique	p 11
2.4.1. Antécédents	p 11
2.4.2. Objectifs thérapeutiques	p 11
2.4.3. Contre-indication physiopathologique	p 12
2.4.4. Médicaments à marge thérapeutique étroite	p 12
2.4.5. Interactions médicamenteuses	p 12
2.4.6. Posologies	p 13
2.4.7. Opinion pharmaceutique	p 13
<b>3. Revue de la littérature</b>	p 18
3.1. Généralités	p 18
3.1.1. Structure chimique	p 18
3.1.2. Pharmacologie	p 20
3.1.3. Effets indésirables	p 20
3.1.4. Interactions médicamenteuses	p 21
3.1.5. Pharmacocinétique	p 21
3.1.6. Utilisation	p 22

3.2. Cas d'abus ou de pharmacodépendance publiés dans la littérature	p 23
3.2.1. BISMUTH C. <i>et al</i> , journal de toxicologie clinique et expérimentale, 1987	p 23
3.2.2. SPADARI M. <i>et al</i> , Thérapie, 2001	p 25
3.2.3. TRACQUI A. <i>et al</i> , J of Analytical toxicology, 2002	p 28
3.2.4. VILLIER C., MALLARET MP., Ann Pharmacother., 2002	p 29
3.2.4.1. 1 <sup>er</sup> cas	p 29
3.2.4.2. 2 <sup>ème</sup> cas	p 30
3.2.4.3. 3 <sup>ème</sup> cas	p 31
3.3. Données expérimentales	p 33
3.3.1. Données neurobiologiques chez l'animal	p 33
3.3.2. Etudes expérimentales de potentiel de dépendance psychique chez l'homme	p 35
<b>4. Signalement</b>	p 36
4.1. Les cas	p 36
4.2. Tableau récapitulatif des cas	p 45
4.3. Analyse des cas	p 48
4.3.1. Les patients	p 48
4.3.2. L'indication initiale	p 48
4.3.3. Posologies journalières	p 49
4.3.4. Type de dépendance	p 49
4.3.4.1. La dépendance psychique est de type psychostimulant	p 49
4.3.4.2. Tolérance	p 50
4.3.4.3. Syndrome de sevrage	p 50
4.3.5. Dépendances et abus associés	p 51



4.3.6.	Autres effets indésirables rapportés	p 52
<b>5.</b>	<b>Propositions</b>	p 53
5.1.	Propositions concernant le produit	p 53
5.1.1.	Demande d'enquête officielle de pharmacodépendance	p 53
5.1.2.	Remanier le libellé de l'indication	p 54
5.1.3.	Limitation de la durée de traitement	p 54
5.1.4.	Elargir les précautions d'emploi	p 54
5.1.5.	Ajouter les nouveaux effets indésirables découverts	p 55
5.1.6.	Limiter la distribution du médicament	p 55
5.1.7.	Suppression de phrases fausses ou équivoques sur le RCP	p 56
5.1.8.	Tableau comparatif RCP actuel / proposition de RCP	p 57
5.2.	Propositions à la patiente	p 60
5.2.1.	Le dialogue	p 60
5.2.2.	Le projet thérapeutique	p 61
<b>6.</b>	<b>Conclusion</b>	p 62
	<b>Conclusions signées</b>	p 63
<b>7.</b>	<b>Lexique</b>	p 65
<b>8.</b>	<b>Bibliographie</b>	p 66
	<b>Serment des Apothicaires</b>	
	<b>Résumé de la thèse</b>	

# 1. INTRODUCTION

Le néfopam (Acupan®) est un antalgique de palier 1 de l’OMS. Il est indiqué dans le « traitement symptomatique des affections douloureuses ».

Ce médicament, mis sur le marché en 1983, se présente sous forme d’ampoules injectables par voie intra-musculaire (IM) ou intra-veineuse (IV) de 2 mL dosées à 20 mg de néfopam. La posologie maximale journalière est de 6 ampoules.

La rencontre à l’officine d’une patiente dépendante à ce médicament, m’a amené à me poser différentes questions. Comment expliquer cette dépendance ? Quels en sont les signes ? Comment y remédier ?

Les objectifs de ce travail ont été multiples :

- Tout d’abord faire une description précise du cas clinique, pour le signaler au Centre d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Grenoble.
- Mon nouveau cas associé à l’observation d’un nombre croissant de cas d’abus et de pharmacodépendance manifeste a motivé la réalisation d’une revue de la littérature,
- puis d’un point au comité technique des CEIP de mai 2004 auxquels les membres du CEIP de Grenoble m’ont proposé de participer. J’exposerai et analyserai donc dans la troisième partie les différents cas auxquels j’ai pu avoir accès.
- Enfin, je détaillerai dans une quatrième partie les propositions faites à la fois pour le produit (enquête de pharmacodépendance et modification du RCP) et pour la patiente, l’objectif principal visé étant une aide au sevrage.

## 2. CAS CLINIQUE

### 2.1. La patiente :

Mme R., est une femme de 32 ans (née en février 1972) qui consomme Acupan® de façon abusive.

Profession : Elle est infirmière libérale.

Antécédents : Migraines récurrentes et douleurs dorsales.

J'ai rencontré cette patiente à l'officine en septembre 2003.

Elle s'est présentée très agitée et épuisée à la fois. Son teint était grisâtre.

Elle mettait en avant un épuisement face à ses migraines qu'elle qualifiait d'insoutenables. Elle me présenta son ordonnance valable 1 mois sur laquelle étaient prescrits Acupan® (1 ampoule 3 fois par jour), Zomig® (1 comprimé en cas de crise) et Lamaline® suppositoire (1 suppositoire 2 à 3 fois par jour). Elle avait alors une de ces fréquentes migraines et avait absolument besoin de ces médicaments pour être soulagée et pour tenir le rythme soutenu de son travail.

Le comportement, cette ordonnance et cette insistance suspects m'ont conduit à retracer son historique médicamenteux à l'officine.

Par ailleurs, elle s'approvisionne en médicament par un nomadisme médical (trois médecins traitants) et officinal avec demande régulière de boîtes en dépannage (les ordonnances étant souvent déjà honorées).

## 2.2. Détails de ce que lui a délivré l'officine depuis le 13 Août 2003:

	Acupan® ampoule	Zomig® comprimé	Lamaline® suppositoire	Primpéran® comprimé	Fucidine® pommade
13/08/03	15		30		1 tube
14/08/03	5				
19/08/03	5		10		
21/08/03	5				
26/08/03	20	24	30		
09/09/03	5			40	
Total sur 1 mois	55	24	70	40	1 tube

Le 07/01/04, la pharmacie lui avance une boîte d'Acupan®.

A cette dernière date, elle devait ramener une ordonnance à jour et depuis n'est jamais revenue.

Cependant il faut préciser que ceci n'est qu'un aperçu de la consommation réelle de la patiente puisqu'elle parcourt plusieurs officines.

## 2.3. Mode de consommation :

Elle se traite par auto-injection d'Acupan® pour les motivations suivantes :

- stopper ses douleurs
- avoir une aide à la performance (ces injections lui sont indispensables pour aller travailler)

On suspecte des injections intramusculaires (IM) avec des formations d'abcès (Fucidine® pommade prescrit à la même occasion qu'Acupan®).

## 2.4. Analyse du cas clinique :

### 2.4.1. Antécédents :

Ils sont peu connus.

Elle se dit migraineuse depuis de nombreuses années et souffre depuis peu de douleurs dorsales.

Dernièrement la patiente a eu une pyélonéphrite nécessitant une antibiothérapie par voie IM (Rocéphine® : ceftriaxone, céphalosporine de troisième génération) puis par VO durant 15 jours (Oflocet® : ofloxacine, fluoroquinolone).

La patiente n'a pas pu me renseigner sur l'identification du germe.

### 2.4.2. Objectifs thérapeutiques :

- L'objectif thérapeutique principal est le traitement des migraines par :
  - Acupan® : néfopam, analgésique de palier I
  - Zomig® : zolmitriptan de la classe des Triptans (vasoconstricteur artériel)
  - Lamaline® suppositoire, analgésique de palier II, (association de paracétamol, caféine et poudre d'opium)
- Les objectifs thérapeutiques secondaires sont :
  - Le traitement des nausées et vomissements par Primpéran® = métoclopramide : antiémétique puissant de la famille des benzamides (antagoniste de la dopamine). Cependant on peut se demander si cette prescription a pour but de traiter les effets indésirables d'Acupan® (nausées et vomissements) ou les vomissements associés aux migraines.

- Le traitement des abcès post injection par Fucidine® pommade dosée à 2 % en acide fucidique (antibiotique stéroïdique traitant majoritairement les infections staphylococciques).

#### 2.4.3. Contre-indication physiopathologique :

Aucune

#### 2.4.4. Médicaments à marge thérapeutique étroite :

Aucun

#### 2.4.5. Interactions médicamenteuses :

On note un risque accru de syndrome sérotoninergique dû à l'association de Zomig® (agoniste sérotoninergique des récepteurs 5HT1 like) et d'Acupan® (inhibiteur de la recapture de la sérotonine).

L'apparition du syndrome sérotoninergique (21, 23) coïncide avec l'introduction ou l'augmentation des doses d'un agent « pro-sérotoninergique » et de la survenue rapide d'au moins trois des signes cliniques qui suivent : troubles psychiatriques (confusion, hypomanie), neurologiques (agitation, myoclonies, hyperréflexie, incoordination et mydriase) et neurovégétatifs (hypersudation, frissons, hyperthermie, tremblements et diarrhées).

Cependant les diagnostics différentiels doivent être écartés :

- élimination d'une autre étiologie en particulier infectieuse ou métabolique

- aucun traitement neuroleptique instauré ou majoré avant l'apparition des symptômes

En effet, des signes tels que : rhabdomyolyse (augmentation des CPK), tachycardie, hypertension modérée, tachypnée, sialorrhée, ou hallucinations ne sont pas spécifiques et peuvent être retrouvés dans le syndrome malin des neuroleptiques.

Cette patiente ne présente aucun symptôme permettant d'évoquer un syndrome sérotoninergique.

#### 2.4.6. Posologies :

Les posologies recommandées ne sont ici pas respectées. La patiente consomme trop rapidement la quantité de médicaments qui lui est délivrée. On note une surconsommation en Zomig®, Lamaline® et Acupan® (jusqu'à 10 ampoules par jour) ce qui accroît d'avantage le risque de syndrome sérotoninergique.

Il est donc important de refaire le point avec la patiente sur la prise de son traitement.

#### 2.4.7. Opinion pharmaceutique :

Dès lors, j'ai fortement suspecté un abus voire une pharmacodépendance à l'ACUPAN®, des céphalées induites par les antimigraineux ainsi qu'une codépendance aux opioïdes.

On définit un Abus (22) par une utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente de médicaments non conforme au RCP ou à l'usage médical habituel.

Il existe plusieurs définitions de la pharmacodépendance :

- OMS (22) :

Etat psychique et quelquefois physique résultant de l'interaction entre un organisme vivant et une drogue. Cette interaction se caractérise par des modifications du comportement et par d'autres réactions qui engagent toujours fortement l'utilisateur à prendre la drogue de façon continue ou périodique afin de retrouver des effets physiques ou quelquefois d'éviter le malaise de privation. Cet état peut s'accompagner ou non de tolérance. Un même individu peut être dépendant de plusieurs drogues.

- DSM IV (20) :

Pharmacodépendance à une substance, si 3 ou plus des critères suivants sont présents sur une période de 12 mois :

- tolérance manifestée par le besoin d'accroître les doses consommées pour obtenir une intoxication ou un effet désiré ou par une diminution des effets à dose consommée constante
- symptômes de sevrage à la suite d'une période d'abstinence, évités ou améliorés par une nouvelle prise de la substance
- prise en plus grande quantité ou pendant plus longtemps que prévu
- un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler la consommation



- beaucoup de temps passé à utiliser ou à se procurer la substance
- abandonner ou réduire ses activités sociales, professionnelles ou de loisirs à cause de l'usage de la substance
- continuer à utiliser malgré la connaissance des risques pour la santé

- CIM 10 (20) :

Diagnostic de Pharmacodépendance à une substance si 3 critères au moins sont présents sur une période de 12 mois :

- désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- difficultés à contrôler l'utilisation de la substance
- utilisation de la substance pour soulager les symptômes de sevrage, avec prise de conscience de l'efficacité de cette conduite
- syndrome de sevrage physique
- manifestation de tolérance
- appauvrissement de la variété des modes d'utilisation de l'alcool ou des drogues par le sujet
- abandon progressif des autres sources d'intérêt et de plaisir au profit de la consommation de la substance
- persistance de la consommation de la substance, malgré les preuves manifestes de leurs conséquences nocives

Il existe des céphalées induites par les antimigraineux. Elles peuvent apparaître lors d'abus d'antimigraineux et/ou de traitement symptomatique antalgique.

L'IHS, International Headache Society (25) les définit comme :

- Des céphalées qui durent plus de 15 jours par mois et dont les caractéristiques cliniques dépendent des produits consommés. En effet, les triptans entraînent des crises de type migraïnoïdes (diffuses et pulsatiles) contrairement aux opiacés, aux salicylés et au paracétamol (associé ou non à la caféine) qui entraînent des crises plus tensives.
- Leur développement ou leur aggravation apparaissent lors de la surconsommation.
- La disparition de la crise ou le retour à l'état initial survient dans les 2 mois après l'arrêt de la surconsommation.

Les facteurs de transformation sont divers, on peut retenir les facteurs hormonaux, les facteurs psychologiques et souvent une insuffisance de la prise en charge de la céphalée initiale.

Ces migraines transformées par abus médicamenteux sont différentes des migraines simples :

On observe une perte de la périodicité mais pas forcément des crises. Elles deviennent alors plus longues, plus diffuses, moins unilatérales et parfois moins intenses. Les nuqualgies peuvent être plus fréquentes mais on note moins de signes associés digestifs et moins d'aura.

Enfin, nous pourrions aussi qualifier ces céphalées induites par les antimigraineux de pharmacomanie (22).

La pharmacomanie se définit comme un abus de médicament dans un but thérapeutique pour faire cesser une douleur ou améliorer une fonction organique. Elle est à l'origine de désordres secondaires (ici, céphalées induites). Dans cette situation, à l'arrêt du médicament il n'y aura pas de syndrome de sevrage mais un rebond algique ou migraineux souvent associé à une grande anxiété.

Le terme de codépendance aux opiacés sera détaillé plus tard dans la partie analyse des cas (4.3.5 Dépendance et abus associés, p 51)

J'ai décidé de signaler ce cas suspect au CEIP conformément à l'article R.5219-13 du Code français de la Santé Publique (CSP) qui rend obligatoire la déclaration des cas de pharmacodépendance graves ou inconnus (non mentionnés dans le RCP) (24). Il a été enregistré sous le n° GR04000253.

Parallèlement, je me suis renseigné sur le produit pour pouvoir commencer à aborder le problème avec la patiente.

### 3. REVUE DE LA LITTERATURE

#### 3.1. Généralités

##### 3.1.1. Structure chimique :

La structure chimique du néfopam n'est pas apparentée à celle des antalgiques actuellement connus.

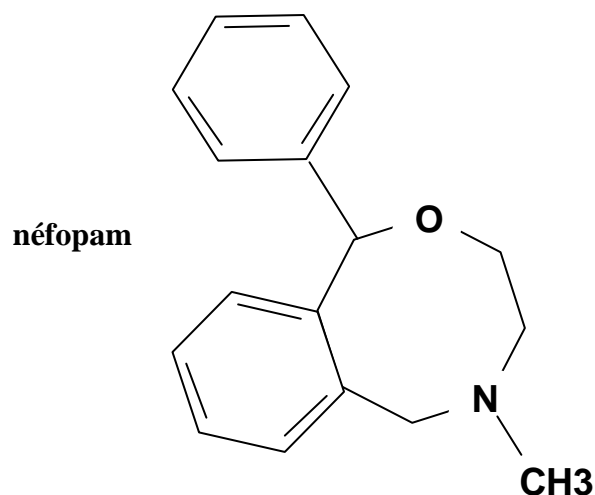
Le néfopam est la 3, 4, 5, 6-tetrahydro-5-méthyl-1-phenyl-1H-2, 5, benzoxazine.

C'est un dérivé proche de l'orphénadrine et de la diphenhydramine.

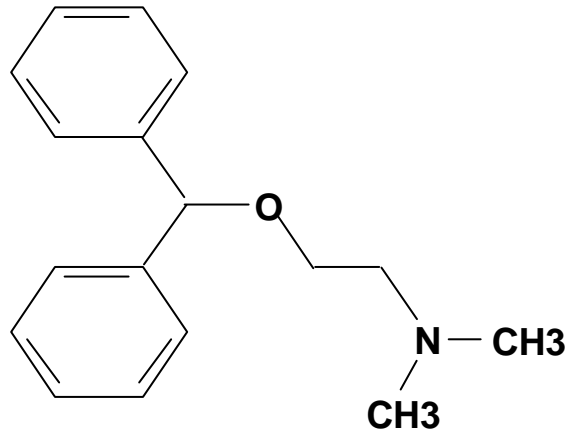
L'orphénadrine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA.

La diphenhydramine (Nautamine®) a des propriétés atropiniques et antagoniste des récepteurs H1, la différence structurale avec le néfopam entraîne pour cette dernière molécule la perte de l'activité anti-histaminique.

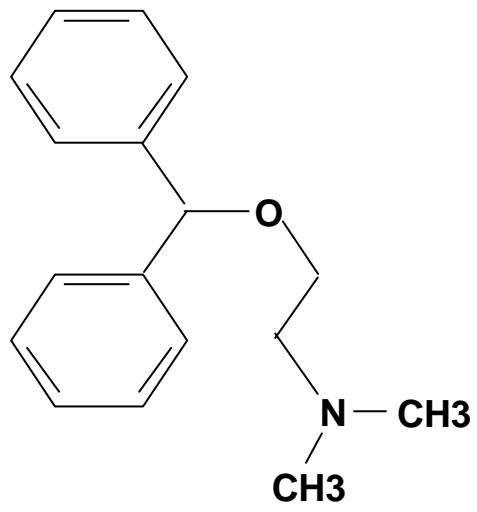
Le brevet a été obtenu en 1966.



**orphénadrine**



**diphénidramine**



### 3.1.2. Pharmacologie :

Le néfopam est un analgésique non morphinique qui inhibe la recapture de dopamine, noradrénaline et sérotonine au niveau spinal et supraspinal.

Le néfopam est dépourvu d'activité anti-inflammatoire et antipyrétique, il a cependant une faible activité anticholinergique.

Certains auteurs ont cherché à préciser le mécanisme d'action du néfopam :

- inhibition de la recapture de la dopamine dans le lobe frontal, l'hippocampe et le striatum
- la naloxone en intrathécal diminue l'effet antalgique du néfopam (2)
- l'acétorphan, inhibiteur d'endopeptidase, potentialise l'effet antalgique du néfopam (11)
- certains effets pourraient être liés à un relatif antagonisme des récepteurs NMDA (3, 9)

### 3.1.3. Effets indésirables :

Ont été signalés par ordre décroissant de fréquences :

sueurs, somnolence, nausées, vomissements, malaises et effets de type atropinique (sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urine, excitation et irritabilité).

On peut ajouter à cette liste les connaissances actuelles telles que céphalées induites, dépendance psychique et tolérance pharmacodynamique.

#### 3.1.4. Interactions médicamenteuses :

Majoration des effets indésirables par les sympathomimétiques ou anticholinergiques :

- antispasmodiques atropiniques
- antiparkinsoniens anticholinergiques
- antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques
- antihistaminiques H1
- disopyramide (rythmodan®)

#### 3.1.5. Pharmacocinétique :

Après injection de 20 mg par voie IM : le pic plasmatique (Tmax) est obtenu 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 à 76%.

La biotransformation est importante et trois métabolites majeurs ont été identifiés :

- le diméthyl-néfopam,
- le N-oxyde-néfopam
- 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%), la voie fécale ne représente que 8 % de l'élimination. Moins de 5% de la dose est excrétée sous forme inchangée ; les métabolites identifiés dans les urines représentent respectivement 6%, 3% et 36% de la dose administrée par voie IV.

### 3.1.6. Utilisation :

- L'Acupan® est très majoritairement prescrit pour la douleur post-opératoire où il semble largement préféré au tramadol injectable et à la noramidopyrine.
- Il est très peu utilisé en soins palliatifs.
- Les données expérimentales récentes plaident plus pour un effet analgésique au cours de la douleur aiguë que lors d'une douleur chronique (5).
- Attention, même si l'Acupan est utilisé pour soulager les migraines, il ne fait pas partie des antimigraineux majeurs (dérivés de l'ergot de seigle et triptans).



### 3.2. Cas d'abus ou de pharmacodépendance publiés dans la littérature :

#### 3.2.1. BISMUTH C. *et al*, journal de toxicologie clinique et expérimentale, 1987 (4) :

Il s'agit du cas de Mr. CA., âgé de 40 ans.

➤ Antécédents :

Longue histoire médico-chirurgicale, en 10 ans :

- Il a subi 3 interventions abdominales dont une hémicolectomie droite pour maladie de Crohn en 1979.
- Il a eu 5 traumatismes des os longs, une fracture de 5 côtes (accident de moto), deux septicémies, une prostatite, plusieurs crises de coliques néphrétiques, une hématurie ayant mené au diagnostic de deux ulcères gastriques.
- Il a présenté des abcès de la fesse droite après, dit-il, injection de Solumédrol® (méthylprednisolone : corticoïde de synthèse). Il a en effet consommé pendant plusieurs années jusqu'à 180 mg de Solumédrol® par jour.
- Au cours de nombreux voyages à l'étranger (Afrique Noire, Viet-Nam, U.S.A, RFA) il a souvent été hospitalisé et opéré.

Son médecin traitant le perçoit comme hypocondriaque et dépressif.

➤ Posologies :

Au moins 1 injection quotidienne par voie IM depuis deux ans. La prescription initiale d'Acupan® a été mise en place pour traiter une prostatite (qu'il dit être maintenant chronique).

On note chez ce patient un nomadisme médical et diverses stratégies pour se procurer le produit.

Il craint d'être devenu « toxicomane », ce qui motive sa consultation.

➤ Effets indésirables décrits :

Etant donné son irritabilité et surtout son mauvais état cutané, on lui propose dans un premier temps un relais par la voie orale mais :

- elle ne sera pas supportée (gastralgie)
- et aboutira à une augmentation rapide de posologies (en 6 mois, le patient atteindra 4 injections quotidiennes)

➤ Autres dépendances :

Sedol® prescrit par un infectiologue.

Ce médicament est aujourd'hui retiré du marché, sa formule était :

- morphine chlorhydrate 6.60 mg
- scopolamine bromhydrate 0.22 mg
- spartéine sulfate 22 mg
- chlorure de sodium, EPPI

➤ Type de dépendance :

Le problème algique est résolu depuis longtemps, la dépendance est de type psychostimulante avec exaltation de l'humeur.

➤ Sevrage :

Le patient refuse toute tentative de sevrage et entretien psychiatrique.

3.2.2. SPADARI M. *et al*, *Thérapie*, 2001 (16) :

Mme S., 35 ans, consomme au long cours de l'Acupan® à doses suprathérapeutiques (plus de 6 ampoules par jour). Elle ne se présentera pas au 1<sup>er</sup> rendez-vous de consultation en 1995 (pour évoquer la probable pharmacodépendance) et ne sera vue que 2 ans plus tard à l'occasion d'un nouveau signalement au Centre Anti Poison de Marseille. En 1997, elle est désireuse de se sevrer, mais on perd à nouveau sa trace jusqu'en 2001.

➤ Antécédents :

- migraines à prédominance frontale souvent associées à des vomissements depuis l'enfance (bilan étiologique éliminant une pathologie organique)
- tuberculose à 15 ans
- 3 césariennes
- tabagisme (1/2 paquet par jour)
- syndrome anxiodépressif

➤ Contexte socio-familial et professionnel :

Il est difficile, avec un divorce, le placement de ses enfants et l'absence de revenus (RMI et mutuelle solidarité).

➤ Médicaments:

- automédication pour traiter ses fréquentes migraines : paracétamol, dextropropoxyphène et/ou codéine (Diantalvic®, Efferalgan Codéiné®...) à dose souvent suprathérapeutiques

- anxiolytiques et hypnotiques (Rohypnol®)

- Acupan® :

Il est introduit début des années 90 pour traiter ses migraines, devant le soulagement de ses crises la patiente va progressivement augmenter les doses quotidiennes en consultant plusieurs médecins.

En janvier 1997, sa consommation est évaluée à 50 ampoules par jour qu'elle s'autoadministre par voie IM et parfois par voie IV.

➤ Conséquences cliniques :

- tachycardie de stress (conduisant à la prescription d'Avlocardyl®), probablement due à l'inhibition de la recapture de noradrénaline.

- malnutrition entraînant une altération de l'état général

- eczéma lichénifié des jambes

- nombreux abcès prédominants aux cuisses (reliés à la fréquence des injections) certains profonds nécessitant des hospitalisations, on lui découvre alors un « pyomyosite quadricipitale bilatéral à *staphylococcus aureus* ».

Le néfopam est arrêté lors des hospitalisations, la patiente manifeste alors une recrudescence des vomissements qui sont calmés par les antiémétiques habituels.

Malgré les prises en charges psychiatriques itératives, elle poursuit sa quête d'antalgiques élargie maintenant à la buprénorphine.

➤ Discussion :

Dans le cas de cette patiente, il s'agit d'une pharmacodépendance caractérisée par un abus évoluant depuis près d'une décennie associé à une tolérance importante et des complications locorégionales.

A la composante antalgique initiale du néfopam s'ajoute l'éventualité de propriétés antidépressives déjà soulignées en 1987, date de la première publication à propos d'un cas d'abus (4).

La fréquence élevée des injections peut être expliquée par la demi-vie d'élimination courte du néfopam (4 à 5 h) ainsi que l'absence de métabolites actifs.

➤ Enfin, la situation sociofamiliale et l'état psychologique de cette patiente ont certainement un rôle déterminant.

### 3.2.3. TRACQUI A., BERTHELON L. et LUDES B., J of

Analytical toxicology, 2002 (17) :

Cet article émane de l'institut de médecine légale, faculté de médecine de Strasbourg.

Il rapporte le cas d'une femme de 37 ans, consommatrice abusive d'Acupan®.

➤ Profession :

Infirmière dans un service de rééducation médicale.

➤ La situation :

Cette femme a été retrouvée morte à son domicile. Ont été retrouvées auprès du corps quinze ampoules d'Acupan® vides (= 300 mg de néfopam) ainsi qu'une seringue pour voie IV.

➤ Antécédents :

Addictions multiples à diverses drogues et médicaments.

➤ Cause du décès :

A l'autopsie on mentionne la présence de marques caractéristiques d'injection au niveau de l'avant bras droit. Aucun signe de violence ni maladie pouvant avoir facilité la mort n'ont été retrouvés. La concentration sanguine en néfopam de la femme post mortem équivaut à 30 fois la dose maximale thérapeutique.

La conclusion médicale sur ce décès est : suicide ou overdose chez une patiente consommatrice abusive d'Acupan®.

### 3.2.4. VILLIER C., MALLARET MP., Ann Pharmacother, 2002

(19) :

Cet article rapporte 3 cas d'abus du néfopam.

#### 3.2.4.1. 1<sup>er</sup> cas

Il concerne une patiente de 40 ans.

➤ Antécédents :

Cette femme souffre de douleurs chroniques dues à de l'ostéoporose congénitale.

Cela lui oblige le port d'attelles aux deux genoux.

➤ Posologies :

Elle est très fortement dépendante à l'Acupan® puisqu'elle s'injecte 60 ampoules par jour par voie IM.

Cette patiente présente également un nomadisme médical.

➤ Autres dépendances :

- *pour soulager la douleur* : Topalgic® (tramadol : analgésique morphinique mineur)
- *pour le traitement de son syndrome anxiodépressif, elle consomme régulièrement* : Anafranil® (clomipramine : antidépresseur imipraminique), Témesta® (lorazépam : benzodiazépine d'action intermédiaire), Tranxène® (clorazépate dipotassique benzodiazépine d'action longue).
- *pour traiter son insomnie* elle prend un hypnotique Noctran® (acéprométazine, acépromazine et clorazépate dipotassique ).

➤ Type de dépendance :

Psychostimulant

➤ Sevrage :

Plusieurs tentatives sans succès, car elle développe un syndrome dépressif accru à l'arrêt.

➤ Effets indésirables décrits :

On peut noter des abcès liés aux nombreuses injections, des tremblements, des mouvements involontaires, de l'agressivité ainsi qu'une sécheresse buccale (qui relèvent de l'effet anticholinergique de l'Acupan®).

3.2.4.2. 2<sup>ème</sup> cas

Il s'agit d'une femme de 42 ans.

➤ Antécédents :

Cette patiente est dépressive et souffre de céphalées induites par les antimigraineux.

➤ Posologies :

Depuis 10 ans elle est dépendante à l'Acupan® à raison de 15 ampoules par jour.

Elle se caractérise par un nomadisme médical et par la falsification d'ordonnance.



➤ Autres dépendances :

Elle utilise très fréquemment de l'Effergal codéiné® et régulièrement Dépamide® (valpromide : normothymique), Séresta® et Xanax® (oxazépan et alprazolam : benzodiazépines d'action intermédiaire).

➤ Sevrage :

La patiente a réalisé des phases d'abstinences courtes mais toujours suivies de rechute du fait de l'exacerbation des symptômes dépressifs.

➤ Effets indésirables décrits :

Elle se plaint de sécheresse buccale.

Elle a de plus présenté de nombreux abcès ayant nécessité des reprises chirurgicales.

3.2.4.3. 3<sup>ème</sup> cas

C'est le cas d'un homme de 34 ans.

➤ Antécédents :

Ce patient a subi une appendicectomie compliquée d'une iléostomie, puis d'une dilatation de l'estomac. C'est en post opératoire qu'il a eu sa première injection d'Acupan®.

➤ Posologies :

Il a eu des injections IV via une chambre implantable. Une dépendance s'est installée très rapidement chez ce patient (en 1 mois). Dès 3 mois après le début du traitement il s'administre 50 ampoules par jour, puis atteindra des posologies plus élevées à raison de 92 injections par jour.

➤ Autres dépendances :

Le patient est aussi dépendant à l'alcool, et à certains hypnotiques : Stilnox® (zolpidem), Rohypnol® (flunitrazépam). Pour ses douleurs, il prend régulièrement de la morphine. Il suit aussi un traitement antidépresseur : Laroxyl® (amitriptyline : antidépresseur imipraminique sédatif et anxiolytique).

➤ Type de dépendance :

Le patient a très vite utilisé Acupan® non plus comme un simple antalgique mais comme une molécule psychostimulante. Il présentait alors tremblements, agitation et violence (signes d'une hyperactivité noradrénergique).

➤ Sevrage :

Pas de tentative d'arrêt.

➤ Effets indésirables décrits :

Il a présenté des paresthésies ainsi que des contractures musculaires (évocateur d'une dépendance de type psychostimulante).

Dans ces cas, l'effet recherché était analgésique dans un premier temps, puis très vite le patient a basculé dans une quête psychostimulante et dynamisante.

### 3.3. Données expérimentales

#### 3.3.1. Données neurobiologiques chez l'animal

Les données pharmacologiques suggèrent un potentiel d'abus :

- inhibition de la recapture de la dopamine dans le lobe frontal, l'hippocampe et le striatum
- la naloxone (antagoniste spécifique et compétitif des opiacés) en intrathécal diminue l'effet antalgique du néfopam (2)
- l'acétorphan, inhibiteur d'endopeptidase, potentialise l'effet antalgique du néfopam (11)
- le néfopam a des effets proches des antagonistes NMDA (3, 9), mais les données du néfopam sur ses interactions avec le récepteur NMDA sont insuffisantes.

Cependant les études explorant spécifiquement ce potentiel d'abus sont peu nombreuses et très parcellaires :

- Les études de discrimination montrent qu'il n'y a pas de discrimination entre le néfopam et le sérum physiologique, mais qu'il y a une réponse intermédiaire avec la morphine qui est antagonisée par la naloxone (10).
- Pas d'étude de préférence de place conditionnée ou d'auto-administration disponible.

- Pas d'étude sur les effets dopaminergiques dans le système méso-cortico- limbique et en particulier dans le *nucleus accumbens*. Cependant, on sait que l'augmentation de la dopamine au niveau du *nucleus accumbens* joue un rôle essentiel dans le mécanisme de la récompense et par la même de la dépendance.

En effet, une augmentation de dopamine dans ces structures entraîne une sensation de plaisir. Mais comment aboutir à une dépendance ?

On sait qu'il existe un niveau de base de l'activité dopaminergique.

Lors de l'apparition du signal de récompense, il s'en suit une libération de dopamine, le niveau ne revient à l'état basal qu'à l'obtention de cette récompense. Si la récompense n'a pas lieu malgré le signal annonciateur, l'activité neuronale descend au dessous du seuil et entraîne une sensation de malaise.

Ce seuil est relatif et peut se trouver élevé lors d'ingestion chronique de produit provoquant des hausses répétées de dopamine. L'élévation chronique du seuil augmente la probabilité de se trouver en dessous, donc augmente la probabilité de se trouver en état de malaise.

De plus, la libération de dopamine dans le *nucleus accumbens* n'a de conséquences comportementales que si certains neurones du cortex frontal sont préalablement stimulés par la noradrénaline qui aurait un rôle de synchronisateur (rappelons que le néfopam inhibe aussi la recapture de noradrénaline).

Le patient entre alors dans une spirale infernale où il doit augmenter sa consommation pour ne pas être en état de malaise.

### 3.3.2. Etudes expérimentales de potentiel de dépendance psychique

chez l'homme :

Ont été rapportés chez l'homme :

- des effets dysphoriques (6)
- des effets amphetamine-like, sédatifs, mais avec un faible liking chez l'homme (12)
- des hallucinations (14)

## 4. LES AUTRES SIGNALEMENTS AUX RESEAUX DES CEIP ET DES CRPV

### 4.1. Les cas :

✓ **Cas n° PA8813400 :**

Patient de 33 ans souffrant d'une entorse et de coliques néphrétiques.

Depuis 6 ans, il est dépendant à l'Acupan® à raison de 5 injections par jour.

On ne lui connaît pas de dépendance à d'autres substances.

Actuellement, le patient n'est toujours pas sevré.

✓ **Cas n° PP8990182 :**

Patiente de 39 ans qui a des antécédents de migraine.

Ses migraines se sont peu à peu transformées en céphalées induites par les antimigraineux.

Depuis un an, elle était dépendante à l'Acupan® à la posologie de 4 injections par jour.

De l'Avafortan® (noramidopyrine et camylofine : antispasmodique musculotrope) ainsi que de l'Aspégic® (acétylsalicylate de lysine) étaient coprescrits.

Cette patiente a été sevrée sans effets indésirables.

L'Acupan® a été remplacé par l'Anafranil® (clomipramine : antidépresseur imipraminique).

✓ **Cas n° BX9100676 :**

C'est le cas d'un homme de 50 ans qui chaque jour s'injecte une ampoule d'Acupan® et prend un comprimé sublingual de Temgésic® (buprénorphine). De plus, il s'automédique régulièrement par Efferalgan codéiné® (paracétamol et codéine), Valium® (diazépam) et Lamaline®(paracétamol, poudre d'opium et caféine).

Du fait des injections régulières, on retrouve régulièrement chez ce patient des effets indésirables tels que pneumonie et abcès.

✓ **Cas n° PA9232014 :**

C'est le cas d'une femme de 34 ans qui pour soulager ses dorsalgies s'injecte quotidiennement 3 ampoules d'Acupan® par voie IM.

Ce cas est très peu documenté et on ne connaît ni l'ancienneté de cette dépendance ni les signes d'effets indésirables associés.

✓ **Cas n° ST9500088 :**

C'est le cas d'une patiente de 60 ans qui est fortement dépendante à l'Acupan® à raison de 15 injections par jour, malheureusement ce cas lui aussi est très peu documenté.

✓ **Cas n° LL9500304 :**

C'est le cas d'une patiente de 47 ans qui a des antécédents de migraine. Elle soulage ses crises migraineuses en s'injectant par voie IV au moins une ampoule d'Acupan® par jour.

Elle est dépendante à d'autres substances : Prozac® (fluoxétine ; antidépresseur ISRS) et Vidora® (indoramine : antimigraineux).

Les effets indésirables associés à cette dépendance ne sont pas décrits.

Actuellement cette patiente n'est toujours pas sevrée.

✓ **Cas n° 9600310 :**

C'est le cas d'une patiente migraineuse âgée de 35 ans.

Depuis 9 mois elle soulage ses crises en s'injectant quotidiennement 4 à 5 ampoules d'Acupan® par voie IM. Un antiémétique lui est régulièrement coprescrit : Vogalène® (métopimazine).

✓ **Cas notifié à Grenoble portant le n° GR0100555 :**

C'est le cas d'un homme de 45 ans.

➤ **Antécédents :**

Ce patient se plaint de douleurs du membre fantôme.

➤ **Posologies :**

4 boîtes lui ont été délivrées le même jour.

➤ **Autres dépendances :**

Pour augmenter l'effet antalgique il a associé l'Acupan® au Skénan® LP (sulfate de morphine).

Régulièrement il utilise aussi Tranxène® (clorazépate dipotassique benzodiazépine d'action longue), Rohypnol® (flunitrazépan), ainsi que Gardénal® (phénobarbital).

Le pharmacien pense que le patient a essayé le néfopam et que l'effet ne l'a pas satisfait, il n'a donc pas consommé plus de 4 boîtes.



✓ **Cas n° LY0200557 :**

C'est le cas d'un homme de 42 ans.

➤ **Antécédents :**

Il souffre d'une part de céphalées induites par les antimigraineux et d'autre part de pathologie psychiatrique.

➤ **Posologies :**

Depuis plusieurs années une infirmière à domicile vient lui administrer une injection d'Acupan® trois fois par jour en IV lente.

➤ **Autres dépendances :**

- Il prend régulièrement différents antalgiques : Efferalgan codéiné® (paracétamol et codéine), Lamaline® et Propofan® (dextropropoxyphène, paracétamol et caféine).
- Il est aussi traité par antidépresseur : l'Anafranil® (clomipramine : antidépresseur imipraminique), par neuroleptique : le Dipipéron® (pipampéron : groupe des butyrophénones sédatives) et par anxiolytiques : benzodiazépines telles que Tranxène® (clorazépatate dipotassique) et Lexomil® (bromazépan).

➤ **Sevrage :**

Plusieurs tentatives sans succès.

✓ **Cas n° MA020069 :**

Femme dont l'âge n'a pas été communiqué, elle se plaint de migraines depuis un accident. Pour les soulager elle s'injecte quotidiennement 7 à 8 ampoules d'Acupan® par jour.

On suspecte fortement pour cette patiente un nomadisme médical.

✓ **Cas n° PA0270059 :**

C'est le cas d'une femme de 56 ans qui depuis 3 à 4 ans s'injecte 10 ampoules d'Acupan® par jour. Ce cas n'est pas plus documenté.

✓ **Cas n° PA03C0064 :**

Femme de 67 ans qui depuis plusieurs années s'injecte 3 ampoules d'Acupan® par jour. Elle est de plus codépendante au Lamaline® suppositoire.

On note chez cette patiente un nomadisme médical et l'utilisation d'ordonnances falsifiées.

✓ **Cas n° MP0300649 :**

C'est un homme de 40 ans qui souffrait de céphalées induites par les antimigraineux.

On ne connaît pas le nombre d'ampoules d'Acupan® qu'il s'administrerait par jour.

Par contre, on sait que lui étaient régulièrement coprescript : Efferalgan codéiné®, Zomig®, Topalgic® (analgésique de palier II : tramadol), Laroxyl® (amitriptyline : antidépresseur imipraminique) et Neurontin® (gabapentine : antiépileptique utilisé aussi comme thymorégulateur).

Ce patient a été sevré avec succès.

✓ **Cas n° NC0300292 :**

C'est le cas d'une femme âgée de 25 ans qui souffrait de spondylarthrite ankylosante, elle s'administrerait jusqu'à 25 ampoules d'Acupan® par jour.

La voie d'administration est incertaine : IM ou IV.

Cette patiente utilisait le nomadisme médical pour pouvoir obtenir l'Acupan®.

Apparemment cette patiente n'était pas codépendante à d'autre substance.

Les effets indésirables que ressentait cette patiente ne sont pas décrits, mais elle a été retrouvée morte.

✓ **Cas n° NC0300293 :**

C'est le cas d'une femme de 53 ans qui se procure de l'Acupan® à l'aide d'ordonnances falsifiées. Ainsi, depuis 2 ans elle s'administre 6 ampoules par jour par voie IM.

✓ **Cas n° CA945 du CRPV de Tours :**

C'est une femme de 42 ans aux antécédents de douleurs lombaires et d'incontinence.

Elle s'auto-injecte l'Acupan® par voie sous-cutané. Pour obtenir une quantité suffisante d'ampoule elle procède à des visites régulières chez le médecin et à un probable nomadisme médical.

On ne connaît ni la posologie administrée ni la durée de la dépendance.

✓ **2 Cas OSIAP recueillis par les CEIP :**

Tout d'abord définissons le terme OSIAP :

Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible.

C'est un réseau de 10 pharmacies d'officine sentinelles coordonnées par les CEIP de Bordeaux, Caen, Grenoble, Lyon, Marseille, Montpellier, Nancy, Nantes, Paris et Toulouse.

Ce réseau analyse sur deux périodes d'un mois par an (mai et novembre) les ordonnances fausses ou falsifiées ainsi que les prescriptions non conformes aux règles établies.

Les informations recueillies font référence au sujet, aux critères de suspicions et au(x) médicament(s) concerné(s).

- Le premier cas est une femme de 63 ans qui a librement augmenté la posologie indiquée par le médecin : 3 ampoules par jour au lieu de 2 ampoules par jour.
- Le deuxième cas est une femme âgée de 50 ans qui a modifié le nombre de boîtes à délivrer sur l'ordonnance.

Nous avons peu de données sur ces deux cas mais on peut soupçonner un début de dépendance si elle n'est pas déjà toutefois confirmée.

✓ **Cas n° NY2003-123 via AFSSAPS et laboratoire :**

C'est le cas d'un homme de 61 ans.

➤ Antécédents :

Lourds antécédents psychiatrique et médicaux :

- psychose et paranoïa
- dépendance aux morphiniques
- coliques néphrétiques et insuffisance surrénalienne

Ce patient est régulièrement hospitalisé au centre hospitalier de Boulogne sur Mer.

➤ Posologies :

Le patient s'administrait 40 ampoules par jour depuis 1999.

On sait qu'il a poursuivi ses injections à cette posologie au moins jusqu'en avril 2003.

➤ Autres dépendances :

Depuis plusieurs années ce patient est dépendant aux morphiniques :

- Durogésic® patch (fentanyl, action sur 72 h)
- Moscontin® (morphine orale à libération prolongée)

➤ Coprescriptions :

- Néostigmine (antimyasthénique et péristaltogène intestinaux)
- Corticoïdes de synthèse : Solumédrol® (méthylprednisolone) et Soludecadron® (dexaméthasone)
- Anxiolytique : Xanax® (alprazolam)

➤ Sevrage :

Aucune donnée sur d'éventuelles tentatives de sevrage.

✓ **Cas n° TRA.13836**

Il émane du laboratoire Grunenthal en Allemagne.

Il a été communiqué au CRPV de Limoges le 13/03/03.

C'est le cas d'une infirmière anesthésiste âgée de 53 ans.

➤ Antécédents :

- migraineuse
- abuse de médicaments depuis l'âge de 18 ans

➤ Posologies :

Elle s'administre quotidiennement 1 ampoule par voie IV depuis novembre 2001.

➤ Autres dépendances :

- autres antalgiques de palier I (paracétamol et ibuprofène) et de palier II (tramadol à raison de 600 mg par jour)
- anti-inflammatoire non stéroïdien : le kétoprofène
- anxiolytique : Tranxène® (clorazépate dipotassique)
- antidépresseur ISRS

➤ Effets indésirables décrits :

Vraisemblables céphalées induites par les antimigraineux.

➤ Sevrage :

Il n'y a pas eu de tentatives d'arrêt décrites.

Ainsi, au total, après vérification de l'absence de doublons, 27 cas français d'abus ou de dépendance (critères DSM IV) ont été identifiés :

- 14 cas de la banque nationale de pharmacovigilance
- 3 notifications recueillies par les CEIP
- 2 OSIAP recueillies par les CEIP
- 2 cas transmis par l'unité stupéfiants et psychotropes
- 6 cas rapportés dans la littérature

#### 4.2. tableau récapitulatif des cas :

<b>Origine</b>	<b>Patient Terrain ATCD d'abus</b>	<b>Posologies de nefopam en nombre d'ampoules</b>	<b>Dépendance à d'autres substances Coprescriptions</b>	<b>Type de dépendance et sevrage</b>	<b>Autres effets indésirables</b>
<b>J. of Analytical toxicology 2002 Institut de médecine légale de Strasbourg</b>	F, 37 ans Infirmière Addictions multiples à diverses drogues et médicaments	Posologie ? Voie IV 15 ampoules vides retrouvées près du corps lors du décès	Addictions multiples mais non précisées		Patiente retrouvée morte
<b>Journal de Toxicologie Clinique et Expérimen- tale 1987</b>	H, 40 ans Maladie de Crohn Fracture Septicémies Coliques néphrétiques A Consommé 180 mg de Solumédrol pendant plusieurs années Hypocondriaque Dépressif	4/j Depuis 1985 Nomadisme	Sedol®	Psychostimulant → exaltation de l'humeur  Refus catégorique de sevrage	Irritabilité  Mauvais état cutané
<b>PA8813400</b>	H, 33 ans Entorse Coliques néphrétiques	5/j Depuis 6 ans			
<b>PP8990182</b>	F, 39 ans Céphalées induites par les antimigraineux	4/j Depuis 1 an	Avafortan® Aspegic®	Sevrée sans effet indésirable Acupan® a été remplacé par Anafranil	
<b>BX9100676</b>	H, 50 ans	1/j	Temgesic® 1/j Efferalgan Codeiné® Valium® Lamaline®		Pneumonie Abscess
<b>PA9232014</b>	F, 34 ans Dorsalgies	3/j IM			
<b>CEIP de Marseille 1995 Thérapie 2001</b>	F, 35 ans Migraineuse Dépressive	6/j puis 50/j IM ou IV Depuis 1990	Diantalvic® Efferalgan Codeiné® Rohypnol® Subutex®	Exacerbation des vomissements lors des sevrages hospitaliers	Abscess
<b>ST9500088</b>	F, 60 ans	15/j			
<b>LL9500304</b>	F, 47 ans Migraineuse	IV	Prozac® Vidora®		

<b>LL9600310</b>	F, 35 ans Migraineuse	4 à 5/j IM Depuis 9 mois	Vogalene®		
<b>GR0001260</b> <b>Ann Pharmacoter 2002</b>	F, 40 ans Douleurs chroniques : ostéoporose congénitale, attelles aux 2 genoux	6/j IM Depuis plusieurs années Nomadisme médical	Anafranil® Noctran® Temesta® Tranxene® Topalgic®	Psychostimulant Tentatives de sevrage sans succès car développe un syndrome dépressif	Abcès Tremblements Mouvements involontaires Agressivité Sécheresse buccale
<b>GR010009</b> <b>Ann Pharmacoter 2002</b>	F, 42 ans Céphalées induites par les antimigraineux Dépression	15/j Depuis 10 ans Ordonnances falsifiées Nomadisme médical	Efferalgan Codeiné® Valpromide oxazepam alprazolam	Courtes phases d'abstinence, rechutes du fait d'une exacerbation des symptômes dépressifs	Abcès ayant nécessité des reprises chirurgicales Sécheresse buccale
<b>GR0100507</b> <b>Ann Pharmacoter 2002</b>	H, 34 ans Apendicectomie compliquée d'une iléostomie puis d'une dilation de l'estomac	Injection IV via une chambre implantable 50/j puis 92/j	Alcool Stilnox® Rohypnol® Morphine PSE Laroxyl®	Psychostimulant Pas de tentative d'arrêt	Paresthésies Contractures musculaires Tremblements Agitation Violence
<b>GR0100555</b>	H, 45 ans Dit souffrir de douleurs du membre fantôme	4 boites	Skenan® Dinacode® Rohypnol® Tranxene® Gardenal®	Le pharmacien pense que l'Acupan® a été un simple essai pour le patient	
<b>LY0200557</b>	H, 42 ans Céphalées induites par les antimigraineux Pathologie psychiatrique	3/j IVL par un infirmier à domicile Depuis plusieurs années	Efferalgan codeiné® Lamaline® Propofan® Anafranil® (Tranxene®, Dipiperon®, Lexomil®)	Plusieurs tentatives de sevrage sans succès	
<b>MA020069</b>	F, âge ? Migraineuse depuis un accident	7 à 8/j Nomadisme médical			
<b>PA0270059</b>	F, 56 ans Migraineuse	10/j Depuis 4 ans			
<b>PA03C0064</b>	F, 67 ans Falsification d'ordonnance Nomadisme médical	3/j Depuis plusieurs années	Lamaline®		
<b>MP0300649</b>	H, 40 ans Céphalées induites par les antimigraineux	Posologie ?	Efferalgan codeiné® Zomig® Topalgic® Laroxyl® Neurontin®	Sevrage avec succès	



<b>NC0300292</b>	F, 25 ans Spondylarthrite ankylosante	Jusqu'à 25/j Voie IM ou IV Nomadisme médical			Patiente retrouvée morte
<b>NC0300293</b>	F, 53 ans	6/j IM Ordonnances falsifiées Depuis 2 ans			
<b>CA 945 CRPV de Tours</b>	F, 42 ans Douleurs lombaires Incontinence	Posologie ? Auto- injection en SC Visites répétées chez le médecin et probable nomadisme médical			
<b>CA Osiap</b>	F, 63 ans	3/j au lieu de 2/j			
<b>CA Osiap</b>	F, 50 ans	Modification du nombre de boites			
<b>NY2003123 Via Afssaps et labo</b>	H, 61 ans Psychose Paranoïa Dépendance aux morphiniques Coliques néphrétiques Insuffisance surrénalienne Nombreuses hospitalisations au CH de Boulogne/Mer	40/j Durant 4 ans minimum	Durogesic® Moscontin® (Neostigmine®, Solumedrol®, Soludecadron®, Xanax®)		
<b>Laboratoire Grunenthal Allemagne TRA-.13836 13/03/2003 CRPV de Limoges</b>	F, 53 ans Migraineuse Infirmière anesthésiste Abuse des médicaments depuis ses 18 ans	1/j en IV Depuis novembre 2001	Tramadol® Sertraline Clorazepate Paracétamol Ibuprofene Ketoprofene	Pas de tentative d'arrêt	Céphalées induites par les anti- migraineux
<b>GR0400253</b>	F, 32 ans Migraineuse Infirmière libérale Probable nomadisme médical	2 à 10/j	Lamaline® Zomig®		Nervosité Absès Céphalées induites par les anti- migraineux

### 4.3. Analyse des cas :

On constate une très forte augmentation du nombre de cas pour l'année 2003 : 10 cas alors qu'il semblait exister un bruit de fond de 3 à 4 cas par an depuis le début des années 2000.

#### 4.3.1. Les patients :

On note une majorité de **femmes** : 19 (soit **70.4 %**) dont 3 infirmières.

Et une plus faible proportion d'hommes : 8 (soit 29.6 %).

#### 4.3.2. L'indication initiale :

**Migraine** : 11 (soit **40.7 %**)

Inconnue : 7 (soit 25.9 %)

Colique néphrétique : 2 (soit 7.4 %)

Douleurs dorsales : 2 (soit 7.4 %)

Douleurs rhumatologiques : 2 (soit 7.4 %)

Prostatite : 1 (soit 3.7 %)

Douleurs digestives : 1 (soit 3.7 %)

Douleur du membre fantôme : 1 (soit 3.7 %)

Au total, les tableaux de douleurs chroniques représentent 16 cas, soit 59.3 % des cas (11 cas de migraines, 1 cas de prostatite devenue chronique, 2 cas de douleurs rhumatologiques, 1 cas de douleurs digestives et enfin 1 cas de douleur du membre fantôme).

Ceci pose deux problèmes :

- une moindre efficacité du produit, en effet le pouvoir analgésique de l'Acupan® prédomine sur les douleurs aiguës (5)
- ces douleurs au long cours exposent le patient à un prolongement de l'utilisation d'Acupan® et par conséquent accroît le risque de dépendance

Il serait donc intéressant d'éviter l'utilisation d'Acupan® dans les douleurs chroniques et surtout dans les migraines.

En effet, les migraineux semblent être une population particulièrement à risques (40.7 % des cas déclarés d'abus et de pharmacodépendance).

#### 4.3.3. Posologies journalières :

On comptabilise une moyenne de 16.8 ampoules par jour.

Les posologies extrêmes sont de 1 à 92 ampoules par jour.

#### 4.3.4. Type de dépendance :

##### 4.3.4.1. La dépendance psychique est de type psychostimulant :

Elle peut être évoquée dans 6 cas (exaltation de l'humeur, irritabilité, agressivité, tremblements, mouvements involontaires, tachycardie de stress, ou syndrome dépressif à l'arrêt).

- Seule une patiente a pu être interrogée sur les effets psychoactifs recherchés et a déclaré qu'il s'agissait de soulager des symptômes dépressifs.

- Une recherche du produit par nomadisme médical a été confirmée ou évoquée dans 8 cas. On note aussi 4 cas de falsifications d'ordonnances (dont 2 associent le nomadisme médical). Ces démarches peuvent être qualifiées de quête compulsive.
- Il y a 6 cas d'injection IV avec dans un cas une installation plus rapide de la dépendance (effets subjectifs plus marqués que par voie IM ?).

#### 4.3.4.2. Tolérance :

9 patients (soit 33.3 %) consomment de fortes, voire de très fortes doses (supérieures à 5 fois la dose maximale en moyenne).

Dans un de ces cas elle a été d'installation particulièrement rapide (1 mois en IV) et a conduit à l'ingestion de 15 fois la dose maximale.

14 patients (soit 51.9 %) restent néanmoins à des doses thérapeutiques ou légèrement suprathérapeutiques pendant plusieurs années.

#### 4.3.4.3. Syndrome de sevrage :

Dans 9 cas la question du sevrage a été soulevée :

- Dans 3 cas toute tentative de sevrage a été refusée catégoriquement par le ou la patiente.
- Dans 3 cas les tentatives d'arrêt ont conduit à un inconfort psychique ou une exacerbation des symptômes dépressifs, et donc à une reprise du néfopam (très évocateur d'une dépendance de type psychostimulant).
- Dans 1 cas, lors de sevrages hospitaliers les vomissements de la patiente se sont exacerbés et une fois sortie de l'hôpital la patiente a repris du néfopam.

- Dans 2 cas, le sevrage a été conduit avec succès dont un cas où l'Acupan® a été remplacé par de l'Anafranil® (antidépresseur imipraminique).

Au total, on peut distinguer 2 types de populations :

- consommateurs chroniques de doses proches de la posologie maximale
- consommateurs de très fortes doses

#### 4.3.5. Dépendances et abus associés :

- Morphiniques : 13 cas dont 4 cas d'opiacés de palier III

On note que 6 cas sur les 13 sont des migraineux.

- Benzodiazépines : 9 cas

Dont 1 cas dans le but d'atténuer les effets indésirables neuropsychiques liés à la surconsommation d'Acupan®.

- Antidépresseurs : 4 cas
- Barbituriques : 1 cas
- Alcool : 1 cas

Toutes ces dépendances et abus associés mènent à une voie commune qui est la libération de dopamine.

On observe toutefois une majorité de codépendance néfopam/opiacés.

On manque d'études pour l'expliquer, mais on peut émettre deux hypothèses.

- La première, est que la population concernée (40.7 % de migraineux) est plus sujette au phénomène de dépendance. En effet, les migraineux ont tendance à tester différentes molécules pour soulager leurs crises. Ils utilisent, pour la plupart, des morphiniques pour calmer ce type de douleur. Les patients ont ici associé le néfopam, mais, le nombre de cas ainsi que les informations données sont insuffisantes pour déterminer quelle était la dépendance initiale (néfopam ou opiacés).
- La seconde, concerne les personnes adeptes de psychostimulants. Ils rapportent que l'association psychostimulant-morphinique entraîne un effet « speed ball like » très plaisant. Mais en ce qui concerne l'association néfopam-morphinique, il n'y a pas eu d'essais qui pourraient confirmer cet effet.

#### 4.3.6. Autres effets indésirables rapportés :

Les signes d'imprégnations sont de type atropinique : sécheresse buccale, constipation, tachycardie et possibles convulsions.

On note 5 cas d'abcès liés aux injections chroniques en IM.

Dans la littérature, il faut signaler que le surdosage en néfopam a pu être estimé responsable de 3 décès (13, 17, 18).

## 5. PROPOSITIONS

Ce sujet soulève des problèmes qui doivent être réglés à deux niveaux.

- D'une part au niveau de la santé publique : des mesures doivent être prises pour freiner cette pharmacodépendance émergente.
- D'autre part au niveau de la patiente : il faut l'amener vers un projet thérapeutique visant un sevrage et un contrôle de ses crises migraineuses.

### 5.1. Propositions concernant le produit :

Ce travail a été l'occasion de faire un point au dernier comité technique des CEIP (qui a eu lieu le 25/05/2004) où différentes propositions concernant l'Acupan® ont été faites :

#### 5.1.1. Demande d'enquête officielle de pharmacodépendance :

Cette enquête doit être mise en œuvre pour :

- évaluer le nombre de cas Français notifiés directement au laboratoire
- déterminer une éventuelle corrélation entre l'augmentation du nombre de cas et le volume des ventes
- définir le « profil » des patients (douleurs post opératoires ou chroniques, migraines, infirmières...)
- se questionner sur l'intérêt de cette spécialité au cours de la douleur chronique au vu de l'étude de Buritova J. et Besson JM. (5).

### 5.1.2. Remanier le libellé de l'indication :

Le libellé actuel de l'indication est trop imprécis : « traitement symptomatique des affections douloureuses ».

Cette indication peut sous entendre que l'Acupan® soulage à la fois les douleurs aiguës et chroniques. Cependant nous avons vu précédemment que les syndromes douloureux chroniques et les accès migraineux sont des pathologies à l'origine de prolongation exagérée du traitement et de la dépendance dans 59.3 % des cas.

Il faudrait donc rendre le libellé de l'indication plus précis en évitant les syndromes douloureux chroniques et les accès migraineux.

### 5.1.3. Limitation de la durée de traitement :

Nous savons que la dépendance s'installe d'autant plus facilement que la prise de la substance est prolongée. Il est donc important de limiter l'Acupan® aux traitements de courte durée.

Une limitation de la durée de traitement à 28 jours permettrait de réduire les risques de dépendance sans entraver la possibilité de traiter les cas les plus sévères de douleur post-opératoire ou traumatique.

### 5.1.4. Elargir les précautions d'emploi :

Les précautions d'emploi actuelles se limitent à l'insuffisant rénal et à l'insuffisant hépatique.

Il faudrait rajouter les antécédents de pharmacodépendance et de syndrome dépressif, pour clairement faire comprendre aux prescripteurs qu'il existe des populations à risques.



### 5.1.5. Ajouter les nouveaux effets indésirables découverts :

Les effets indésirables décrits actuellement sont :

- sueurs
- somnolence
- nausées, vomissements
- malaises
- effets de type atropinique (sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urine, excitation et irritabilité).

Mais il faudrait absolument allonger cette liste des effets indésirables décrits lors d'usage prolongé tels que:

- dépendance psychique
- tolérance pharmacodynamique

pouvant conduire à une augmentation des doses et des symptômes dépressifs lors du sevrage.

### 5.1.6. Limiter la distribution du médicament :

On peut se demander si une stricte réserve hospitalière de l'Acupan® contribuerait à limiter les cas d'abus tout en conservant un bon accès au médicament pour les cas les plus sévères de douleurs post-opératoire et traumatique.

### 5.1.7. Suppression de phrases fausses ou équivoques sur le

RCP :

On propose de supprimer ces phrases composant les **Mises en garde** du

RCP :

«Acupan® n'est ni un morphinique, ni un antagoniste des récepteurs morphiniques. De ce fait, arrêter un morphinique chez un patient physiquement dépendant et traité par ailleurs par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage. Par ailleurs, Acupan n'accélère pas le sevrage de ce patient.»

Ainsi qu'une partie du contenu de la **Pharmacodynamie** :

«Acupan n'a pas d'action inhibitrice sur l'action de la naloxone sur les récepteurs opiacés centraux. Il ne provoque ni accoutumance, ni dépendance, ni phénomène de sevrage. Son utilisation prolongée n'est pas suivie d'un épuisement de son activité antalgique.»

### 5.1.8. Tableau comparatif RCP actuel / proposition de RCP :

RCP actuel	Proposition de RCP
<p><b>Formes/Présentations :</b> Solution injectable : ampoules de 2 ml, boîte de 5.</p> <p><b>Composition :</b> Nefopam (DCI) chlorhydrate : 20 mg par ampoule Excipients (tamponnés) : phosphates mono et disodique, eau pour préparations injectables</p> <p><b>Indications :</b> Traitement symptomatique des affections douloureuses</p> <p><b>Posologie/Mode d'administration :</b> 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 IV lente en au moins 5 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. 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.</p> <p><b>Contre-indications :</b> Enfants 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 urétrorprostatiques Risque de glaucome par fermeture de l'angle</p>	<p><b>Formes/Présentations :</b> Solution injectable : ampoules de 2 ml, boîte de 5.</p> <p><b>Composition :</b> Nefopam (DCI) chlorhydrate : 20 mg par ampoule Excipients (tamponnés) : phosphates mono et disodique, eau pour préparations injectables</p> <p><b>Indications :</b> Traitement symptomatique des affections douloureuses</p> <p><b>Posologie/Mode d'administration :</b> 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 IV lente en au moins 5 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. 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.</p> <p><b>Contre-indications :</b> Enfants 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 urétrorprostatiques Risque de glaucome par fermeture de l'angle</p> <p><b>Relatives :</b> Accès migraineux et affections douloureuses chroniques en raison du risque de pharmacodépendance pouvant se développer lors d'un usage prolongé.</p>

<p><b>Mises en garde/Précautions d'emploi :</b> Mises en garde : 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 ailleurs par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage. Par ailleurs, Acupan n'accélère pas le sevrage de ce patient.</p> <p>Précautions d'emploi : Chez l'insuffisant hépatique ou rénal.</p> <p><b>Interactions :</b> Interactions médicamenteuses Certains effets indésirables d'Acupan peuvent être majorés par les sympathomimétiques ou anticholinergiques, notamment en cas d'administration concomitante de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antispasmodiques atropiniques</li> <li>- antiparkinsoniens anticholinergiques</li> <li>- antidépresseurs imipraminiques</li> <li>- neuroleptiques phénothiaziniques</li> <li>- antihistaminiques H1</li> <li>- disopyramide</li> </ul> <p><b>Grossesse/Allaitement :</b> 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.</p> <p><b>Effets indésirables :</b> Ont été signalés par ordre décroissant de fréquence : sueurs, somnolence, manifestations nauséuses avec ou sans vomissement, malaise, ainsi que de type atropinique sous forme de sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urine, excitabilité et irritabilité. Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques sont susceptibles d'être constatés.</p>	<p><b>Mises en garde/Précautions d'emploi :</b> Mises en garde : <del>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 ailleurs par Acupan, risque d'aboutir à un syndrome de sevrage. Par ailleurs, Acupan n'accélère pas le sevrage de ce patient.</del></p> <p>Précautions d'emploi : Chez l'insuffisant hépatique ou rénal. Chez les patients ayant des antécédents de pharmacodépendance ou de syndrome dépressif.</p> <p><b>Interactions :</b> <del>Interactions médicamenteuses</del> Certains effets indésirables d'Acupan peuvent être majorés par les sympathomimétiques ou anticholinergiques, notamment en cas d'administration concomitante de :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- antispasmodiques atropiniques</li> <li>- antiparkinsoniens anticholinergiques</li> <li>- antidépresseurs imipraminiques</li> <li>- neuroleptiques phénothiaziniques</li> <li>- antihistaminiques H1</li> <li>- disopyramide</li> </ul> <p><b>Grossesse/Allaitement :</b> 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.</p> <p><b>Effets indésirables :</b> Ont été signalés par ordre décroissant de fréquence : sueurs, somnolence, manifestations nauséuses avec ou sans vomissement, malaise, ainsi que de type atropinique sous forme de sécheresse buccale, tachycardie, palpitations, vertiges, rétention d'urine, excitabilité et irritabilité. Bien que n'ayant jamais été rapportés, d'autres effets atropiniques sont susceptibles d'être constatés. Des cas de dépendance psychique, de tolérance vis à vis des effets antalgiques pouvant conduire à une augmentation des doses, et des symptômes dépressifs lors du sevrage, ont été décrits en cas d'usage prolongé. Abcès au point d'injection en cas d'usage prolongé par voie IM.</p>
---	---

<p><b>Surdosage :</b> Symptômes : ce sont des manifestations de type anticholinergiques : tachycardie, convulsions et hallucinations. Traitement : Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.</p> <p><b>Pharmacodynamie :</b> Analgésique non morphinique, Acupan possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas entièrement élucidé, les travaux expérimentaux sont en faveur d'une action centrale prédominante, par inhibition du recaptage de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau des synaptosomes. Acupan n'a pas d'action inhibitrice sur l'action de la naloxone sur les récepteurs opiacés centraux. Il ne provoque ni accoutumance, ni dépendance, ni phénomène de sevrage. Son utilisation prolongée n'est pas suivie d'un épuisement de son activité antalgique. 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 faible activité anticholinergique. Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.</p> <p><b>Pharmacocinétique :</b> 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 le urines. Moins de 5% de la dose sont excrétés sous formes inchangée ; les métabolites identifiés dans les urines représentent respectivement 6%, 3% et 36% de la dose administrée par voie IV.</p>	<p><b>Surdosage :</b> Symptômes : ce sont des manifestations de type anticholinergiques : tachycardie, convulsions et hallucinations. Traitement : Traitement symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.</p> <p><b>Pharmacodynamie :</b> Analgésique non morphinique, Acupan possède une structure chimique non apparentée à celle des antalgiques actuellement connus. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas entièrement élucidé, les travaux expérimentaux sont en faveur d'une action centrale prédominante, par inhibition du recaptage de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine au niveau des synaptosomes. <del>Acupan n'a pas d'action inhibitrice sur l'action de la naloxone sur les récepteurs opiacés centraux. Il ne provoque ni accoutumance, ni dépendance, ni phénomène de sevrage. Son utilisation prolongée n'est pas suivie d'un épuisement de son activité antalgique.</del> 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 faible activité anticholinergique. Sur le plan hémodynamique, il a été observé une augmentation modérée et transitoire de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle.</p> <p><b>Pharmacocinétique :</b> 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 le urines. Moins de 5% de la dose sont excrétés sous formes inchangée ; les métabolites identifiés dans les urines représentent respectivement 6%, 3% et 36% de la dose administrée par voie IV.</p>
---	--

## 5.2. Propositions à la patiente :

La patiente m'est apparue peu coopérante, elle est plutôt dans une phase de déni de son problème de dépendance. Cependant, j'ai tout de même élaboré un projet thérapeutique pour elle au cas où je la reverrais.

### 5.2.1. Le dialogue :

Il me semblerait nécessaire de préciser avec elle différents points sur son histoire, comme :

- l'ancienneté et la fréquence de ses migraines
- la date d'introduction du néfopam et les circonstances de cette première prise
- la fréquence actuelle d'administration
- les effets recherchés (euphorisant, antalgique, aide à la performance...)
- les signes d'imprégnations perçus (agressivité, paresthésies, dyskinésies, tremblements...)
- le sentiment d'être dépendante à cette substance et/ou à d'autres produits
- les tentatives éventuelles de réduction de doses

Le but de cette discussion est de comprendre le contexte physiopathologique de la patiente.

J'aurais ainsi plus d'éléments pour mettre en confiance la patiente et pour ajuster au mieux son projet thérapeutique.

### 5.2.2. Le projet thérapeutique :

Il a pour objectif le sevrage de cette patiente avec succès.

Pour cela, il faudrait convaincre la patiente de consulter en neurologie ou en centre spécialisé de la migraine, avec comme motif de consultation : le traitement des céphalées induites par les antimigraineux (qui implique le sevrage des antalgiques). Ceci est plus diplomatique que de proposer un sevrage à l'Acupan®.

Si la patiente accepte une tentative de sevrage, il s'agira de gérer les symptômes assez désagréables qui vont en découler tel que le rebond algique particulièrement douloureux.

De plus, étant donné le mode d'action de l'Acupan® on peut prévoir les symptômes suivants :

- dysphorie et exacerbation des symptômes dépressifs (par la diminution de la dopamine et de la sérotonine : on peut alors assurer un relais par antidépresseur)
- recrudescence des nausées et vomissements (par l'augmentation d'acétylcholine)

D'autant plus que pour cette patiente on peut prévoir un sevrage difficile car elle s'administre elle même la substance. Ainsi elle se retrouve par elle même dans des situations de plaisir qu'elle a déjà mémorisé. Le syndrome de sevrage est donc bien plus sévère que chez un sujet pharmacodépendant qui reçoit passivement la substance (dépendance au geste).

Tous ces paramètres sont à prendre en compte pour réussir le sevrage, une hospitalisation est la solution de choix pour assurer au mieux la gestion de ces symptômes.

## 6. CONCLUSION

Du fait de ses propriétés d'inhibition de la recapture de la dopamine, le risque de développement d'une pharmacodépendance de type psychostimulant avec le néfopam était plus ou moins prévisible : certains effets indésirables et certains cas cliniques semblent confirmer l'existence de ce type de dépendance.

Il est souhaitable que les modifications proposées sur le produit soient acceptées et que les mesures nécessaires pour freiner cette progression d'abus soient mises en place. En effet, il semble indispensable d'informer les médecins et les pharmaciens sur le risque rare mais réel de pharmacodépendance au néfopam (Acupan®), et de stimuler la déclaration d'abus et de pharmacodépendance aux CRPV et aux CEIP (article R5219-13 du CSP) (24).

Car la notification de chaque nouveau cas permet de mieux connaître le potentiel de dépendance d'une substance psychoactive, et ainsi de prendre les bonnes décisions en terme de Santé Publique.



MEMOIRE SOUTENU PAR : Mlle NOVELLA Aurélie

TITRE : ACUPAN® (néfopam) et risque de pharmacodépendance

## CONCLUSIONS

Le néfopam (Acupan®) est un antalgique de palier 1 de l’OMS, indiqué dans le « traitement symptomatique des affections douloureuses ».

Ce médicament se présente sous forme d’ampoules injectables par voie intra-musculaire ou intra-veineuse.

Le cas de la patiente rencontrée à l’officine, associé aux cas publiés dans la littérature et à ceux notifiés aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), soulignent le développement possible d’une pharmacodépendance.

En effet, du fait de ses propriétés d’inhibition de la recapture de la dopamine et de son usage prolongé dans les douleurs chroniques et accès migraineux, le risque de développement d’une pharmacodépendance avec le néfopam était plus ou moins prévisible.

La pharmacodépendance au néfopam est de type psychostimulant, d’autres signes de dépendance ont été observés : agressivité, tremblements, mouvements involontaires et exacerbation des vomissements. Au niveau cutané, on note la formation d’abcès lors d’abus d’administration du néfopam par voie intra-musculaire.

Des mesures doivent être prises pour freiner cette pharmacodépendance.

C’est pourquoi, des propositions ont été faites à deux niveaux.

D’une part au niveau de la patiente, en lui proposant un sevrage.

D'autre part au niveau du produit, en demandant une enquête officielle de pharmacodépendance et en proposant des modifications du RCP comme l'ajout des nouveaux effets indésirables découverts, la limitation de la durée de traitement, le remaniement du libellé de l'indication et l'ajout de la mention du risque de pharmacodépendance.

Il serait souhaitable que les modifications proposées sur le produit soient acceptées et que les mesures nécessaires pour freiner cette progression d'abus soient mises en place. En effet, il semble indispensable d'informer les médecins et les pharmaciens sur le risque rare mais réel de pharmacodépendance au néfopam (Acupan®), et de stimuler la déclaration d'abus et de pharmacodépendance aux CRPV et aux CEIP : Centres d'Evaluation et d'Information sur la pharmacodépendance (article R5219-13 du CSP).

La notification de chaque nouveau cas permet de mieux connaître le potentiel de dépendance d'une substance psychoactive, et ainsi de prendre les décisions adéquates en terme de Santé Publique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le

LE DOYEN

P. DEMENGE

LE PRESIDENT DU MEMOIRE

PROFESSEUR J. CALOP

## 7. LEXIQUE

**CEIP** : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance

**CIM 10** : Classification Internationale des Maladies de l'OMS (10<sup>ème</sup> révision)

**C<sub>max</sub>** : Concentration maximale

**CPK** : Créatine-phosphokinase

**CSP** : Code français de la Santé Publique

**CRPV** : Centre Régional de PharmacoVigilance

**DSM IV** : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux

**EPPI** : Eau Pour Préparation Injectable

**IHS** : International Headache Society

**IM** : Intra-Musculaire

**ISRS** : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

**IV** : Intra-Veineux

**LP** : libération prolongée

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**RCP** : récapitulatif des caractéristiques du produit

**R H1** : un des deux types de Récepteurs histaminergique

**R 5HT1** : un des trois sous-types des récepteurs sérotoninergique

**RMI** : Revenu Minimum Interprofessionnel

**R NMDA** : Récepteurs du N-Méthyl-D-Aspartate

**OSIAP** : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

**T<sub>max</sub>** : pic plasmatique

## 8. BIBLIOGRAPHIE

Article de périodique :

1. AYMARD G. *et al.* Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol.* 2003, **92 (6)** : 279-286.
2. BERNATZKY G., JURNIA I. Intrathecal injection of codeine, buprenorphine, tilidine, tramadol, and nefopam depresses the tail-flick response in rats. *Eur J Pharmacol.* 1986, **120** : 75-80.
3. BIELLA GE., GROPETTI A., NOVELLI A. *et al.* Neuronal sensitization and its behavioral correlates in a rat model of neuropathy are prevented by a cyclic analog of orphenadrine. *J Neurotrauma* 2003, **20 (6)** : 593-601.
4. BISMUTH C., FOURNIER P.E., BAVOUX E., HUSSON O., LAFON D. Chronic abuse of the analgesic nefopam (Acupan®). *J Toxicol Clin Exp.* 1987, **7** : 343-346.
5. 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 (1-2)** : 67-74.

6. COLE JO., POPE HG., LABRIE R., IONESCU-PIOGGIA M.  
Assessing the subjective effects of stimulants in casual users. A methodology and preliminary results. *Clin Pharmacol Ther* 1978, **24** : 243-252.
7. DACERO JP. La prise en charge de la douleur aiguë chez les patients ambulatoires. La place du néfopam. *Presse Med* 2004, **33 (4)** : 277-280.
8. ESPOSITO E., ROMANDINI S., MERLO-PICH E., MENNINI T, SAMANIN R. Evidence of the involvement of dopamine in the analgesic effects of nefopam. *Eur J Pharmacol* 1986, **128 (3)** : 157-164.
9. FERNANDEZ-SANCHEZ MT., DIAZ-TRELLES R., GROPETTI A. *et al.* Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids*. 2002, **23 (1-3)** : 31-36.
10. FREY LG., WINTER JC., Comparison of the discriminative stimulus properties of nefopam and morphine. *Psychopharmacology* 1979, **61 (2)** : 231-2.
11. GRAY AM., NEVINSON MJ., SEWELL RD., The involvement of opioidergic and noradrenergic mechanisms in nefopam antinociception. *Eur J Pharmacol* 1999, **365 (2-3)** : 149-157.

12. JASINSKY DR., PRESTON KL. A comparative assay of nefopam, morphine and d-amphetamine. *Psychopharmacology*. 1987, **91 (3)** : 273-278.
13. PIERCY DM., CUMMING JA., DACULING S. and HENRY JA. Death due to overdose of nefopam. *Br. Med J.*1981, **283** : 1508-1509.
14. PILLANS PI., WOODS DJ. Adverse reactions associated with nefopam. *N Z Med J* 1995, **1008** : 382-384.
15. ROSLAND JH., Hole K. The effect of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparations. *J Pharm Pharmacol* 1990, **42 (6)** : 437-8.
16. SPADARI M., TISSOT-DUPONT H., TICHADOU L., *et al.* Pharmacologic on nefopam (Acupan®) a case report. *Thérapie* 2001 ; **56** : 191-193.
17. TRACQUI A., BERTHELON L. et LUDES B. : Fatal overdose with nefopam (Acupan). *J of Analytical toxicology*, 2002 ; **26** : 239-243.
18. URWIN SC., SMITH HS. Fatal nefopam overdose. *Brit J Anaesthesia*. 1999, **83 (3)** : 501-502.

19. VILLIER C., MALLARET M. Nefopam abuse. Ann Pharmacother  
2002, **36** (10) : 1564-6.

Les sites Internet :

20. <http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/index.htm>

21. <http://www.centres->

[pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/clinique/Sseroton.htm](http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/clinique/Sseroton.htm)

22. <http://www.centres->

[pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Glossair/Glossair.htm](http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Glossair/Glossair.htm)

23. <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-ISRS.htm>

24. <http://www.centres->

[pharmacodependance.net/declarations/declaration/index.html](http://www.centres-pharmacodependance.net/declarations/declaration/index.html)

25. <http://www.univ-st->

[etienne.fr/stephado/capacite/capacitediu/diurhone/module%206/cephalees.pdf](http://www.univ-st-etienne.fr/stephado/capacite/capacitediu/diurhone/module%206/cephalees.pdf)

NOVELLA Aurélie

**ACUPAN® (néfopam) et risque de pharmacodépendance**

RESUME DE LA THESE :

Le néfopam (Acupan®) est un antalgique de palier 1 de l'OMS indiqué dans le « traitement symptomatique des affections douloureuses ». Du fait de ses propriétés d'inhibition de la recapture de la dopamine, il y a un risque de développement d'une pharmacodépendance de type psychostimulant avec le néfopam. Cette thèse se base sur la rencontre d'une patiente dépendante à ce médicament.

Les objectifs de ce travail ont été multiples : d'une part la description précise du cas clinique et son signalement au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) de Grenoble qui m'a donné accès aux autres cas déjà répertoriés. D'autre part une revue de la littérature ainsi qu'une mise au point au comité technique des CEIP de mai 2004 auxquels les membres du CEIP de Grenoble m'ont proposé de participer. Enfin cette thèse aboutit à des propositions de modification du RCP et d'enquête de pharmacodépendance sur le néfopam ainsi qu'une aide au sevrage pour la patiente concernée. Cette thèse a aussi pour but de stimuler la déclaration d'abus et de pharmacodépendance aux CRPV et aux CEIP (en vertu de l'article R5219-13). En effet, la notification de chaque nouveau cas permet de mieux connaître le potentiel de dépendance d'une substance psychoactive, et ainsi de prendre les bonnes décisions en terme de Santé Publique.

Les mots-clés : ACUPAN®, Néfopam, Pharmacodépendance, Abus, Migraines

Thèse soutenue le 01/12/2004 devant le jury composé de :

Président du jury : Pr CALOP Jean

Directeur de thèse : Mme VILLIER Céline

Membre : Mme PUTHOD Chantal

Adresse personnelle : 159 avenue André Malraux 38340 VOREPPE