

Effets secondaires du néfopam selon le mode d'administration en intraveineux.

Rakotondrainibe A^{*1}, Randriamizao HMR¹,
Rasoaherinomenjanahary F², Randrianarimanana HM¹,
Rajaonera AT¹, Samison LH², Raveloson NE³



¹Service de Réanimation Chirurgicale, CHU-JRA Ampefiloha, Antananarivo Madagascar

²Service de Chirurgie Viscérale, CHU-JRA Ampefiloha, Antananarivo Madagascar

³Service de Réanimation Médicale, CHU-JRB Befelatanana, Antananarivo Madagascar

Résumé

Introduction: Le néfopam est souvent utilisé dans le cadre de l'analgésie postopératoire multimodale. Les effets indésirables qui lui sont associés sont fréquents, mais l'imputabilité à son mode d'administration n'est pas précise. L'objectif de cette étude a été de comparer la survenue des effets secondaires du néfopam selon son mode d'administration en intraveineux.

Patients et méthode: Une étude prospective, comparative a été réalisée sur une période de 12 mois (de septembre 2011 à septembre 2012) chez des post-opérés de chirurgies viscérales et digestives, au service de Réanimation Chirurgicale du CHU-JRA. Les patients ont été divisés en deux groupes selon l'administration continue ou discontinue du néfopam. La comparaison de la survenue des effets secondaires a été faite par le test de Mann Whitney (SigmaStat[®] 3.5).

Résultats: La sensation de bouche sèche (90,2%) et la tachycardie (70,7%) ont été les plus fréquentes dans la population générale. Aucune différence significative n'a été constatée quant à l'apparition des effets secondaires selon le mode d'administration du néfopam bien que les mini-perfusions discontinues entraînassent plus.

Conclusion: Par voie intraveineuse, le néfopam entraîne des effets indésirables tant par administration continue que discontinue. Le choix de la perfusion appartiendra donc au praticien, tout en tenant compte du terrain du patient afin de limiter les conséquences délétères des effets indésirables de cette molécule.

Mots clés: Analgésie ; Bouche sèche ; Effets indésirables ; Néfopam ; Tachycardie ; Voie intraveineuse

Abstract

Titre en anglais: Adverse effects of nefopam according to its intravenous administration.

Introduction: Nefopam is used in postoperative multimodal analgesia. Its associated adverse effects are frequent, but the incrimination of its mode of administration in the emergence of those effects is unclear. The aim of this study was to compare the occurrence of adverse effects of nefopam according to its intravenous administration.

Patients and method: A prospective, comparative study was carried out over a period of 12 months (from September 2011 to September 2012), in postoperative visceral and digestive surgeries, in the Surgical Intensive Care Unit of CHU-JRA. Patients were divided into two groups according to continuous or discontinuous administration of nefopam. The comparison of the occurrence of side effects was made by the Mann Whitney test (SigmaStat[®] 3.5).

Results: Mouth dryness (90.2%) and tachycardia (70.7%) were the most frequent in the general population. There was no significant difference in the occurrence of side effects according to the mode of administration of nefopam although discontinuous mini-infusions led to more side effects.

Conclusion: Intravenous administration of nefopam results in adverse effects both discontinuously and continuously. The choice of the perfusion will therefore belong to the practitioner, while considering the medical status of the patient, in order to limit the deleterious consequences of the undesirable effects of this molecule.

Key words: Adverse effects; Analgesia; Intravenous administration; Mouth dryness; Nefopam; Tachycardia

Introduction

Fréquemment utilisé dans le cadre de l'analgésie multimodale, le néfopam est généralement bien toléré. Ses effets secondaires « mineurs » tels que la sécheresse buccale, les sueurs, les nausées et vomissements et ceux plus sérieux comme la tachycardie et la confusion, sont souvent reportés [1-3]. Dans la pratique et dans la littérature, cette molécule peut être administrée en intraveineux de deux façons : en perfusion continue ou en administration discontinue [4,5]. Cependant, les données sont peu nombreuses concernant le mode d'administration qui entraînerait le moins d'effets secondaires. D'où l'objectif principal de notre étude d'étudier la survenue des effets indésirables liés à l'utilisation de cette molécule selon deux modes d'administration, par une perfusion continue de 24 heures ou par des mini-perfusions de 20mg en 20 minutes réalisées toutes les six heures, en postopératoire, après une chirurgie viscérale ou digestive.

Patients et méthode

Nous avons réalisé une étude prospective, comparative,

randomisée en simple aveugle sur une période de douze mois, de septembre 2011 à septembre 2012, chez des patients admis au service de Réanimation Chirurgicale du Centre Hospitalo-Universitaire d'Antananarivo, ayant bénéficié d'une chirurgie viscérale ou digestive sous anesthésie générale standardisée. La prévention des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) était assurée par l'administration de dexaméthasone à l'induction. Une analgésie multimodale systémique était réalisée au maximum une heure avant la fermeture chirurgicale, associée ou non à une analgésie loco-régionale. Le recours à la morphine en titration était nécessaire lors de douleurs intenses (avec une valeur de l'Echelle Numérique (EN) supérieure à 5) en postopératoire, dès la salle de surveillance post-interventionnelle. Les critères d'inclusion étaient les patients classe ASA (American Society of Anaesthesiologists) I ou II, âgés de plus de 18 ans, post-opérés de chirurgie viscérale ou digestive programmée et admis en réanimation. L'anticipation analgésique était débutée dès la phase per opératoire avec administration d'une mini-perfusion de 20mg de néfopam et relais continu ou discontinu de cette molécule, en association avec d'autres antalgiques dans le cadre d'une analgésie multimodale. Le néfopam était utilisé pendant au moins 48 heures en postopératoire. Étaient exclus les patients chez lesquels l'arrêt

* Auteur correspondant

Adresse e-mail: aarelia.rakotondrainibe@gmail.com

¹ Adresse actuelle: Service de Réanimation Chirurgicale, CHU-JRA Ampefiloha, Antananarivo, Madagascar

	Groupe Cn n=20	Groupe Dn n=21	p
CRITERES DEMOGRAPHIQUES			
Age (années)	46,7±16	47,9±14,3	0,793
Genre (masculin/féminin)	7 / 13	8 / 13	0,851
Poids (kg)	52,4±10,1	55,2±10,3	0,375
IMC (kg/m ²)	20,4±3,3	21,2±4,2	0,321
TYPE DE CHIRURGIE n (%)			0,702
Chirurgie digestive			
amputation abdomino-périnéale	1 (5,0)	2 (9,5)	
anastomose gastro-jéjunale	2 (10,0)	1 (4,8)	
cholécystectomie et /ou DBD	6 (30,0)	2 (9,5)	
colectomie	3 (15,0)	5 (23,8)	
rétablissement continuité digestive	1 (5,0)	4 (19,0)	
stomie d'alimentation	1 (5,0)	2 (9,5)	
splénectomie	5 (25,0)	2 (9,5)	
Autres types de chirurgie			
cure de hernie ombilicale	0 (0,0)	1 (4,8)	
cure de fistule digestive	0 (0,0)	1 (4,8)	
abcès appendiculaire	0 (0,0)	1 (4,8)	
tumorectomie	1 (5,0)	0 (0,0)	
ANALGESIE ASSOCIEE n (%)			
Analgesie loco-régionale			1,000
péridurale	3 (15,0)	4 (19,0)	
infiltration pariétale	6 (30,0)	6 (28,6)	
Analgesie systémique :			0,899
paracétamol	19 (95,0)	21 (100,0)	
kétoprofène	9 (45,0)	2 (9,5)	
kétamine	6 (30,0)	15 (71,4)	

Tabl 1: Population de l'étude

du néfopam ou le changement de l'administration de cette molécule s'étaient faits au cours des premières 48 heures. Les patients étaient divisés en deux groupes selon qu'ils reçoivent du néfopam en perfusion continue de 80mg à 100mg (selon le poids du patient) pendant 24 heures (Groupe Cn) ou en mini-perfusion discontinue de 20mg pendant 20 minutes au moins, toutes les 6 à 8 heures (Groupe Dn). Le critère de jugement principal était l'ensemble des effets indésirables selon le mode d'administration du néfopam. Les paramètres étudiés étaient: les caractères démographiques (âge, genre), les critères anthropométriques (poids, taille, indice de masse corporelle (IMC), la classe ASA pour déterminer l'éventuelle présence de tares (classe ASA I : patient en bonne santé, classe ASA II : patient présentant une atteinte modérée d'une grande fonction), le type de chirurgie et les techniques d'analgésie systémiques et loco-régionales associées. Les différents effets indésirables du néfopam étaient étudiés, notamment l'apparition en postopératoire de sueurs, somnolence, syndrome confusionnel, sécheresse buccale, tachycardie, nausées et vomissements. L'analyse statistique était effectuée avec le logiciel SigmaStat® 3.5. Une valeur de $p < 0,05$ était considérée comme significative. La comparaison des deux groupes était effectuée par le test de Mann Withney notamment en termes d'effets secondaires du néfopam et d'analgésie postopératoire. Le test de corrélation était utilisé pour évaluer la relation entre le néfopam et les différents effets secondaires ainsi que les autres paramètres tels que l'âge et le genre du patient, le type de chirurgie, l'association avec d'autres molécules ou l'analgésie loco-régionale, ces derniers pouvant influencer sur l'apparition d'effets indésirables de la molécule étudiée.

Résultats

Durant la période d'étude, 50 patients étaient inclus. Neuf patients étaient exclus du fait du changement d'administration du néfopam. Ainsi, 41 patients étaient retenus et divisés selon le mode d'administration du néfopam : 20 dans le groupe Cn et 21 dans le groupe Dn. Le tableau 1 résume les caractéristiques descriptives de la population d'étude. L'âge moyen de la population générale était de $47,3 \pm 15$ ans, avec une prédominance féminine (sex-ratio

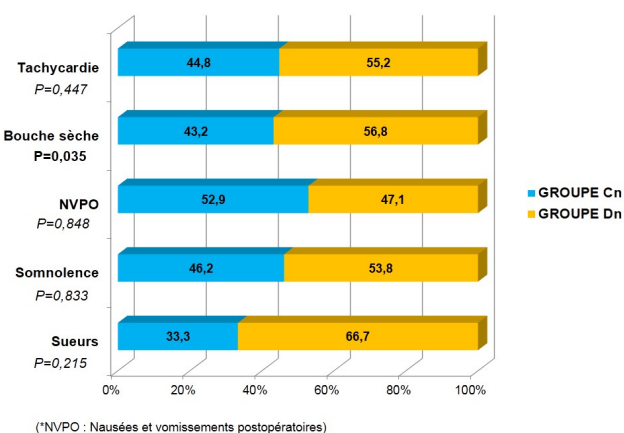


Fig.1: Effets indésirables selon les groupes

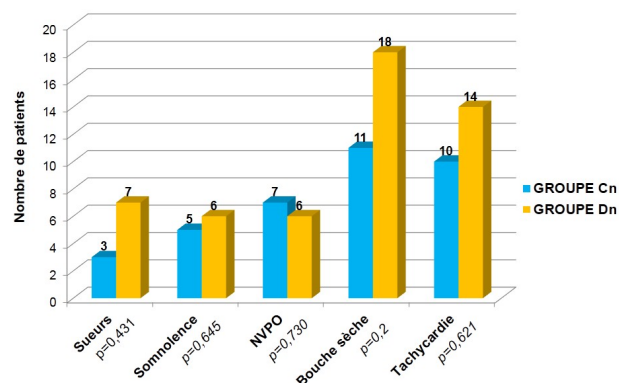


Fig.2: Effets indésirables durant les 24 premières heures

= 0,57). Dans 78% des cas, les patients ne présentaient pas de comorbidités majeures et 21,9% des patients étaient de classe ASA II. Le poids moyen était de $53,8 \pm 10,1$ kg, avec un IMC moyen de $21 \pm 3,6$ kg/m². L'analgésie multimodale était de règle pour tous les patients. Les groupes Cn et Dn étaient comparables entre eux, en termes d'âge, de classe ASA, de données anthropométriques ($p > 0,05$). Aucune relation significative n'était retrouvée entre les deux groupes par rapport au type de chirurgie et d'analgésie. La durée moyenne d'administration du néfopam était de $2,6 \pm 0,6$ jours dans le groupe Cn et de $2,6 \pm 0,5$ jours dans le groupe Dn ($p = 0,976$). Les patients de la population générale avaient présenté une sensation de bouche sèche (90,2%), une tachycardie (70,7%), des nausées et/ou vomissements postopératoires (41,5%), une somnolence (31,7%), des sueurs (29,3%). Aucun cas de syndrome confusionnel n'était constaté. Dans les deux groupes, les effets indésirables étaient apparus avec des proportions différentes (Figure 1). Les effets secondaires variaient dans le temps (Figures 2 et 3). Durant les 24 premières heures, les effets secondaires étaient plus nombreux dans le groupe Dn, à part les nausées et/ou vomissements postopératoires qui étaient plus présents dans le groupe Cn. De la 24ème à la 48ème heure, les effets secondaires étaient similaires en nombre dans les deux groupes, sans différence significative. L'apparition des effets indésirables n'était pas significativement corrélée avec les différents paramètres qu'étaient l'âge, le sexe et le type de chirurgie, autant lors de l'administration continue que discontinue du néfopam. Il en était de même pour les autres paramètres qu'étaient la douleur postopératoire au repos et dynamique, le recours à une analgésie loco-régionale, l'utilisation ou non de morphine et sa dose administrée. Toutefois, il existait une relation significative entre l'anal-

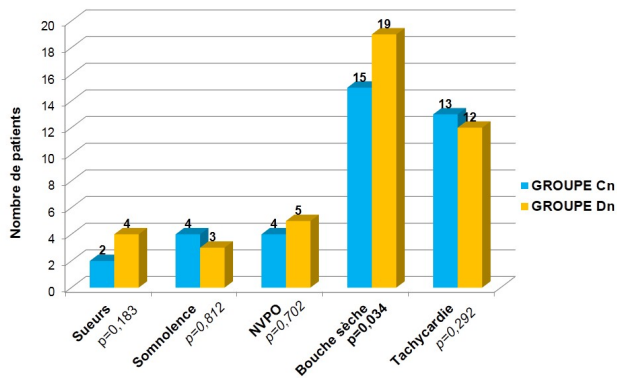


Fig.3: Effets indésirables dans les 24 à 48 heures

gésie systémique et la sécheresse buccale ($p=0,0101$, groupe Cn), ainsi que les NVPO ($p=0,0426$, groupe Dn).

Discussion

Malgré la population d'étude restreinte, nous avons pu constater que l'apparition d'effets secondaires était similaire quel qu'était le mode d'administration. De plus, la diversité de certains paramètres, comme les différents types de chirurgie digestive ou encore les techniques d'analgésie auraient pu entraîner des biais dans nos résultats. Cependant, de cette étude, nous pouvons déjà en tirer que pour l'administration intraveineuse du néfopam, le mode continu ou discontinu n'influe pas sur les effets indésirables qui lui sont imputés dans un contexte d'analgésie multimodale. La fréquence de survenue de sensation de bouche sèche et de tachycardie était plus importante par rapport aux autres effets indésirables. Elles étaient plus fréquentes dans le Groupe Cn. Le néfopam entraîne l'apparition d'au moins un effet indésirable chez 79,6% des patients [6]. Ces effets secondaires sont souvent attendus dans 46,5% des cas et l'imputabilité à cette molécule est « plausible » à 64,9% [3]. La tachycardie et les sueurs postopératoires sont les plus fréquentes et sont significativement associées au néfopam [1]. Le risque de survenue de ces effets indésirables est plus élevé lors de l'administration discontinuée par rapport à l'administration continue [5]. De plus, les effets secondaires peuvent être relatifs à la période postopératoire, notamment, les nausées et vomissements, la rétention urinaire et la sécheresse buccale [6]. Il se pourrait également que ces effets indésirables soient liés au patient, au type de chirurgie ou aux techniques analgésiques adjuvantes voire à la douleur postopératoire, notamment la tachycardie ; ce qui aurait pu entraîner une confusion dans les résultats, mais nous n'avons pas retrouvé de corrélation significative entre les différents effets secondaires et ces différents paramètres. Dans notre étude, la tachycardie était présente dans une proportion de 70,7%. Dans la littérature, elle représente 5 à 21,3% des effets indésirables [1,5]. La fréquence cardiaque peut être augmentée de plus de 15%, après une administration sur 30 minutes de néfopam, mais elle est associée à une baisse de la pression artérielle moyenne [4]. La survenue de tachycardie est significativement reliée au néfopam [7]. Le risque d'apparition d'une tachycardie est triplé lors de l'utilisation de néfopam [1]. Selon le mode d'administration, nous avons remarqué que la tachycardie était plus importante pour l'administration discontinuée, mais avec une différence non significative. L'administration discontinuée semble influencer sur la survenue de tachycardie d'une manière significative, aussi, la perfusion intraveineuse continue est la plus préconisée [8].

La survenue de cet effet secondaire n'était pas influencée par l'adjonction de morphino-mimétique tel que le fentanyl [9]. La fréquence des nausées avec ou sans vomissements sous néfopam est très variable en fonction de son contexte d'utilisation (seul ou en association à d'autres antalgiques, chez le volontaire ou en postopératoire) et du mode d'administration [5,10]. La survenue des NVPO était identique autant pour le Groupe Cn que pour le Groupe Dn, avec une légère prédominance lors de l'administration continue, sans différence significative. La durée d'administration pourrait probablement influencer leur survenue ; plus elle est rapide, plus surviennent les NVPO [5,10]. Mais ces effets secondaires n'étaient pas obligatoirement associés au néfopam, ce dernier entraînant 14% de vomissements, 29,7% de nausées et 31,7% de nausées associées aux vomissements [1]. Par rapport aux morphiniques tel que le fentanyl, l'incidence des NVPO est moins importante, notamment à la 24ème heure postopératoire [11]. Bien que tous les patients aient reçu une prévention des NVPO dès la période per opératoire, et que la première dose de néfopam (20mg) ait été administrée chez le patient encore anesthésié, nous avons retrouvé une prévalence de 41,5% des NVPO. La première dose chez un patient encore anesthésié peut réduire la fréquence des NVPO, cette dernière étant aux alentours de 20% [5]. La raison de ce fort pourcentage dans notre étude (41,5%) serait probablement la légère prédominance féminine de la population d'étude. Le genre féminin est en effet un facteur de risque de NVPO, bien qu'aucune relation significative n'ait été retrouvée entre NVPO et le genre. Comparé au placebo ou dans le cadre d'une analgésie multimodale, comparé à la morphine et au pro-paracétamol, ou encore à la kétamine, le néfopam induit significativement une sudation [7,8,12]. Les sueurs sont un véritable effet secondaire du néfopam, avec un risque d'apparition multiplié par 5 [1]. La sudation représentait 29,3%, concordant avec les données de la littérature où la fréquence de survenue varie de 8,8% à 35% [1,13]. La sensation de bouche sèche représentait la majorité des effets secondaires dans notre étude, 90,2% contre 12,6% dans la littérature [1]. Dans le Groupe Dn, le néfopam augmentait légèrement, de manière significative, l'incidence de la survenue de sensation de bouche sèche par rapport à l'administration continue. L'étude étant réalisée après chirurgie digestive avec une reprise de l'alimentation assez tardive, à la reprise du transit ou au bout de cinq à sept jours en cas de sutures digestives, il se pourrait que la sécheresse buccale soit également liée à ce fait, bien que nous n'ayons pas retrouvé de corrélation significative. Cette sécheresse buccale était cependant significativement corrélée avec l'analgésie postopératoire systémique dans le Groupe Cn ; ce qui sous-entend qu'il faudrait évaluer a posteriori les effets des autres antalgiques sur cet effet secondaire. La somnolence était apparue dans 31,7% des cas, surtout après administration discontinuée dans notre étude et sa survenue est estimée à 29,5 à 58% dans la littérature [1,5,14]. D'après certains auteurs, l'implication du néfopam n'est pas évidente et non significative [1]. Aucun cas de syndrome confusionnel n'était constaté dans notre étude. Cet effet secondaire a pourtant une incidence de 6,4% à 8,8% [1,15]. Le néfopam peut induire un syndrome confusionnel, associé à d'autres symptômes liés à son effet anticholinergique tels que tremblements, hypertonie, mydriase et tachycardie [16]. Dans notre étude, aucun effet indésirable inattendu n'était survenu. La littérature décrit la possibilité d'apparition d'effets inattendus plus ou moins graves tels que des hallucinations, des at-

teintes cutanées (érythème, prurit, urticaire) ou des anaphylaxies dans 53,5% des cas [3]. Ces derniers peuvent être rattachés aux propriétés latérales méconnues atropiniques du néfopam, mais ils peuvent aussi être liés à d'autres paramètres comme les antécédents des sujets et les méthodes analgésiques associées [11]. La plupart de ces effets secondaires n'entraînent pas de séquelles dans 94,7% des cas [3]. Cependant, des surdosages notamment dans le cadre d'une d'hypoprotidémie (qui peut être fréquente dans les pathologies digestives) sont rapportés, ces derniers pouvant être létaux [2,17].

Conclusion

Le néfopam induit des effets indésirables (tachycardie et sensation de bouche sèche surtout) dans le cadre de l'analgésie multimodale après chirurgie viscérale et digestive. Leur survenue selon le mode d'administration est sans différence significative hormis la sensation de bouche sèche lorsque cette molécule est administrée de façon discontinue. Ainsi, le choix d'administration du néfopam devrait prendre en compte les antécédents du patient et les critères d'utilisation et de confort du patient, sous réserve d'une surveillance adéquate et en évitant tout surdosage qui peut mettre en jeu le pronostic vital.

Références

- 1- Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *Br J Anaesth* 2008; 101: 610-7.
- 2- Tracqui A, Berthelon L, Ludes B. Fatal overdose with nefopam (Acupan®). *J Anal Toxicol* 2002; 26: 239-43.
- 3- Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, Montastruc JL; the French Network of Pharmacovigilance Centers. Overview of adverse reactions to nefopam: an analysis of the French Pharmacovigilance database. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21: 555-8.
- 4- Chanques G, Sebbane M, Constantin JM, Ramillon N, Jung B, Cissé M, et al. Analgesic efficacy and haemodynamic effects of nefopam in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2011; 106: 336-43.
- 5- Merle JC, Vandroux D, Odin I, Dupuis JL, Bougault A, Mehaddi Y, et al. Effets analgésiques de l'administration intraveineuse continue de néfopam après chirurgie urologique. *Ann Fr Anesth Réanim* 2005; 24: 13-8.
- 6- Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M, Le Guern ME, Alquier C, Chauvin M, et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2003; 91: 836-41.
- 7- Kapfer B, Alfonsi B, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005; 100: 169-74.
- 8- Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, Gillon MC, Kuhlman L, Mirand L, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. paracetamol following hepatic resection. *Anesthesia* 2001; 56: 520-5.
- 9- Kim K, Kim WJ, Choi DK, Lee YK, Choi IC, Sim JY. The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: A randomized, double-blind, prospective study. *J Int Med Res* 2014; 42: 684-92.
- 10- Alfonsi P, Chauvin M. Nefopam : quelles limites d'utilisation? *MA-PAR* 2004; 29-32.
- 11- Oh CS, Jung E, Lee SJ, Kim SH. Effect of nefopam- versus fentanyl-based patient-controlled analgesia on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery: a prospective double blind randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2015; 31: 1599-607.
- 12- McIntock TTC, Kenny GNC, Howie JC, McArdle CS, Lawrie S, Aitken H. Assessment of the analgesic efficacy of nefopam hydrochloride after upper abdominal surgery: a study using patient controlled analgesia. *Br J Surg* 1988; 75: 779-81.
- 13- Incagnoli P, Duroyon C, Pinto Da Silva C, Tarabay T, Usseglio L, Samii K, et al. Effets analgésiques du propacétamol ou du nefopam en association avec une PCA morphine après chirurgie hépatique. *Ann Fr Anesth Réanim* 1999; 18: R556.
- 14- Chanques G, Jung B, Jaber S. Co-analgésiques en réanimation. *MA-PAR* 2011; 603-12.
- 15- Tramoni G, Viale JP, Cazals C, Bhageerutty K. Morphine-sparing effect of nefopam by continuous intravenous injection after abdominal surgery by laparotomy. *Eur J Anaesthesiol* 2003; 20: 990-2.
- 16- Godier A, Babinet A, El Metaoua S, Fulgencio JP. Une nouvelle cause de syndrome confusionnel postopératoire: la prise de nefopam. *Ann Fr Anesth Réanim* 2002; 21: 538-9.
- 17- Ould-Ahmed M, Drouillard I, El-Kartouti A, Wey PF, Lions C, Martinez JY. Néfopam en perfusion continue et effets secondaires indésirables: quelle imputabilité? *Ann Fr Anesth Réanim* 2007; 26: 74-6.