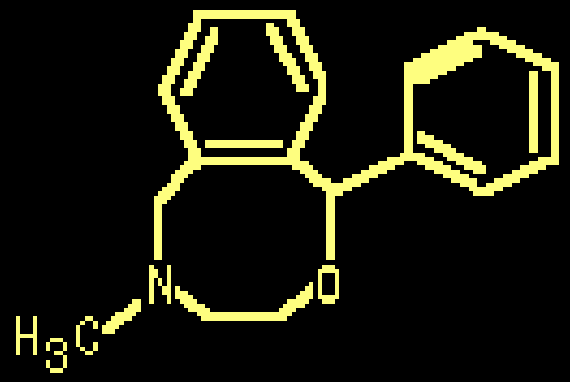
Néfopam



Marcel Chauvin
Hôpital Ambroise Paré
92100 Boulogne

Néfopam

- *Benzoxazocine (orphénadrine)*
- *Action centrale*
- *Propriété principale : Analgésie*
- *Autre propriété : inhibition du frisson*

AMBROISE PARÉ

Néfopam
Caractéristiques générales

- *Absence d ’effet dépresseur respiratoire*
- *Absence d’effet anti-agrégant plaquettaire*
- *Surdosage : manifestations type atropinique (index T T= 40)*

AMBROISE PARÉ

Classification OMS

AINS

Paracétamol

Aspirine

Néfopam

Tramadol

Codéine

Dextropropoxyphène

Fentanyl et dérivés

Morphine

Hydromorphone

Péthidine

Buprénorphine

Palier I

Palier II

Palier III

AMBROISE PARÉ

Pharmacocinétique du Néfopam

- *Mélange racémique*
- *1/2 vie plasmatique ≈ 4 heures*
- *Liaison protidique ≈ 75%*
- *3 métabolites principaux dont le DMN*
- *Elimination urinaire*

AMBROISE PARÉ

Formulation et Posologie du Néfopam

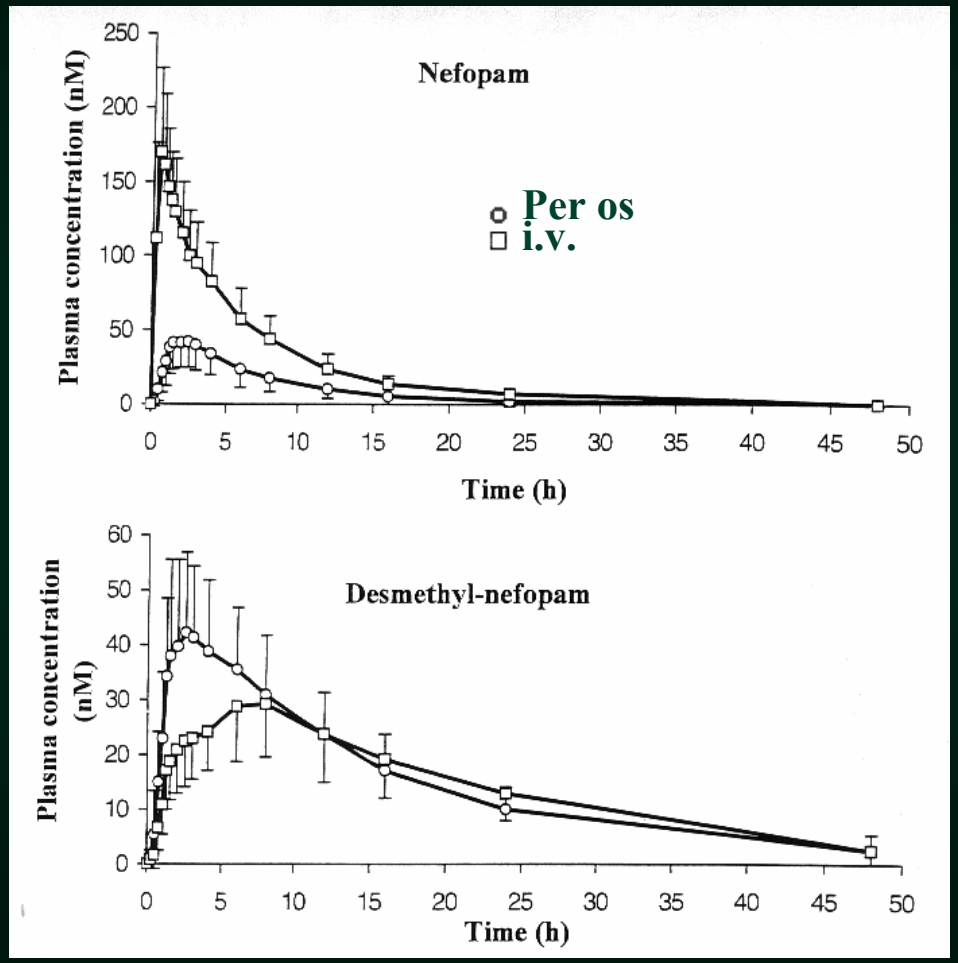
- *Néfopam injectable 20 mg/2ml sol*
- *Voie IV ou IM*
- *Posologie: 120 mg par jour*
- *Posologie PO = Posologie IV*

AMBROISE PARÉ

Pharmacocinétique du Néfopam par voie orale

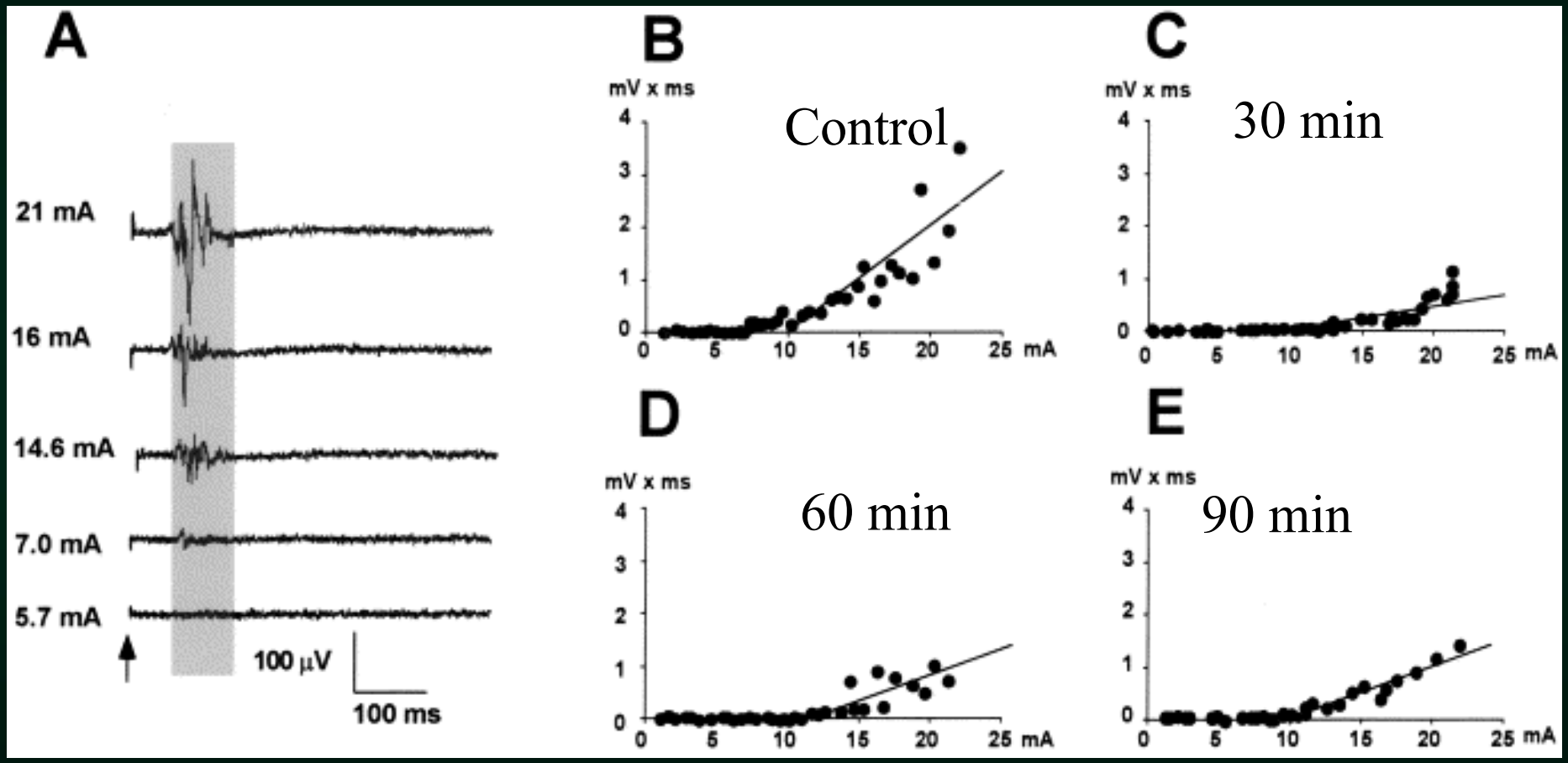
Biodisponibilité faible (36%)

DMN probablement actif



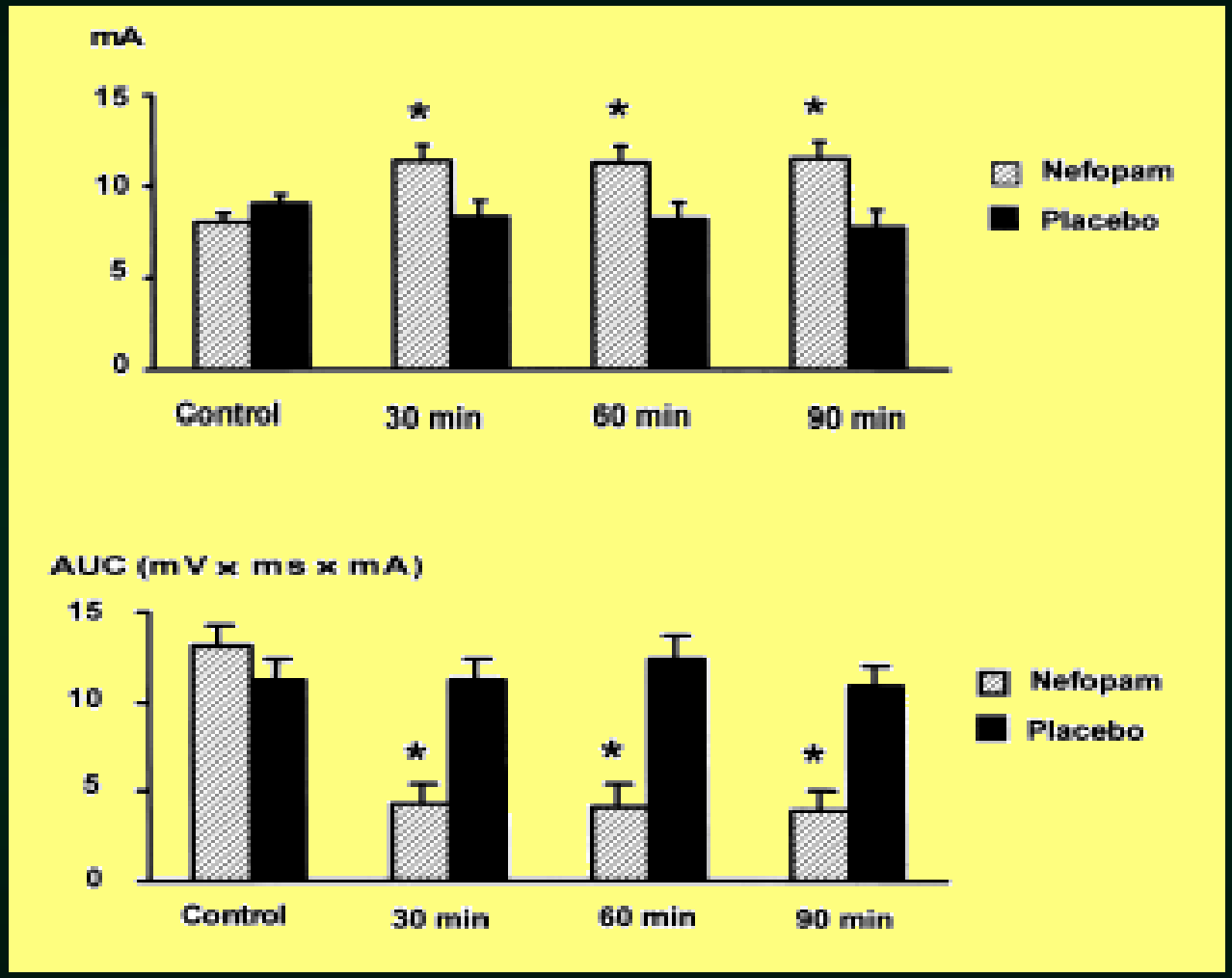
Aymard et al. Pharmacol Toxicol 2003;92:279-86

Néfopam et R_{III}



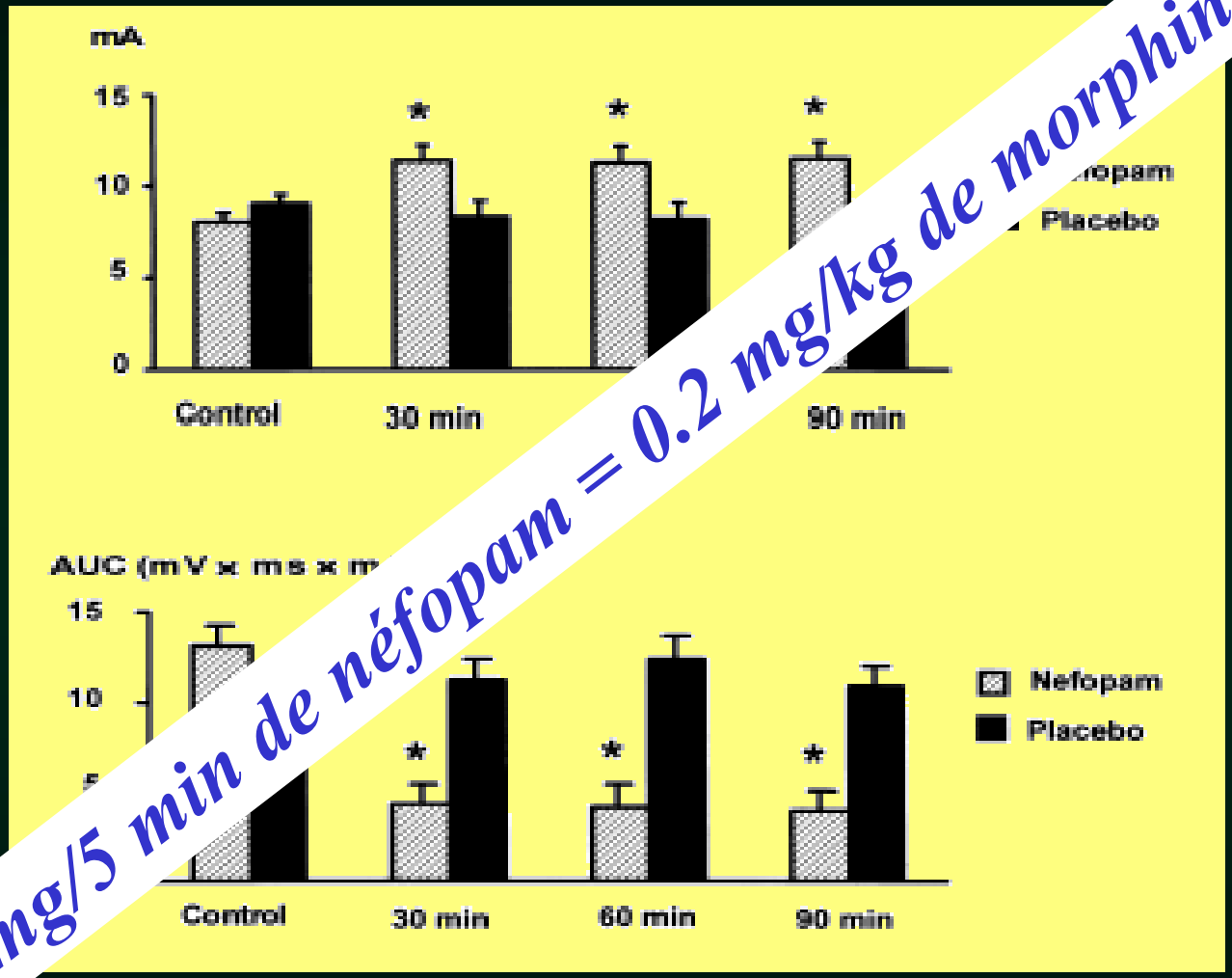
Guirimand et al. Pain 1999;80:399-404

Néfopam et R_{III}



Guirimand et al. Pain 1999;80:399-404

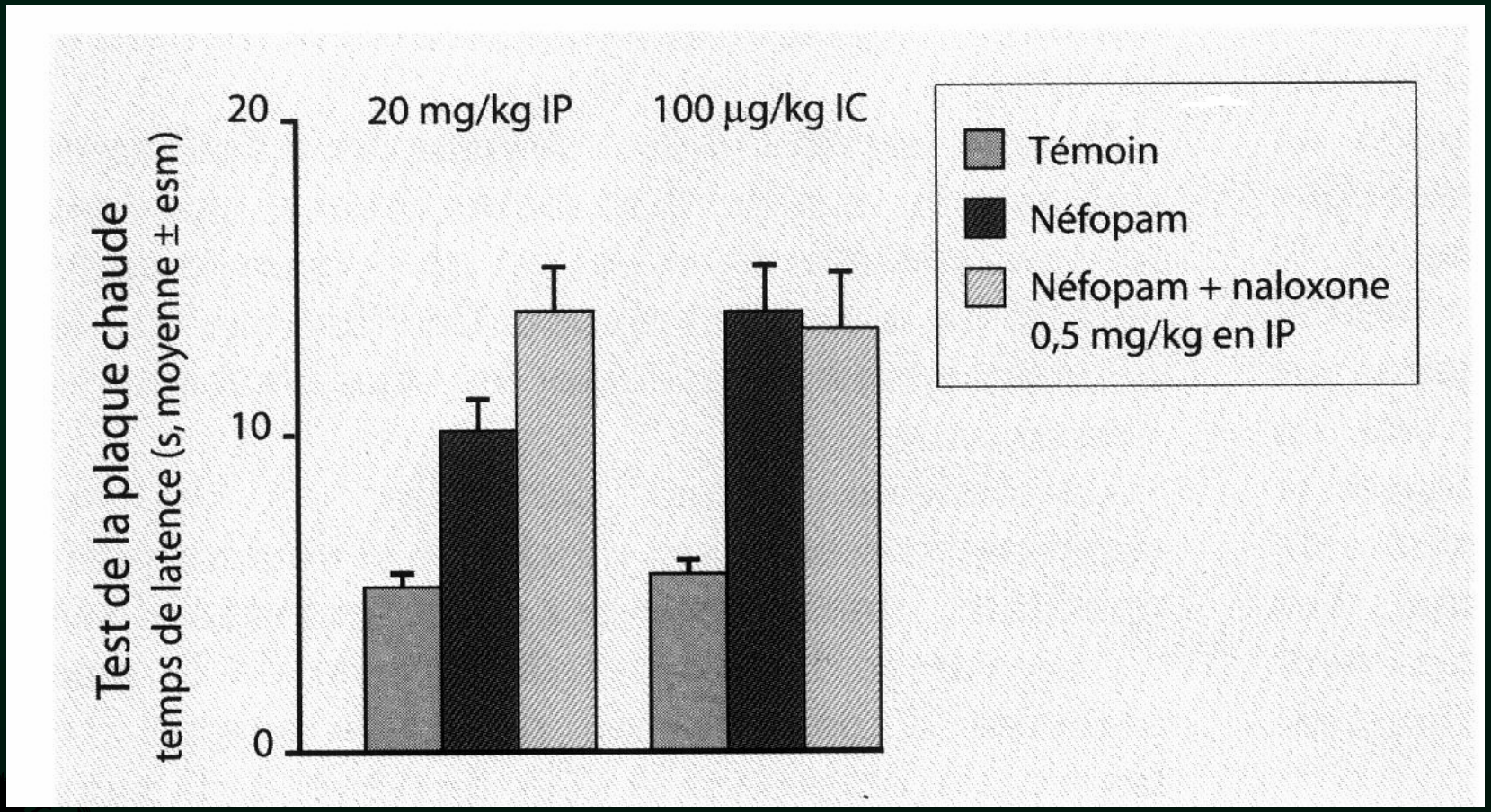
Néfopam et R_{III}



20 mg/5 min de néfopam = 0.2 mg/kg de morphine

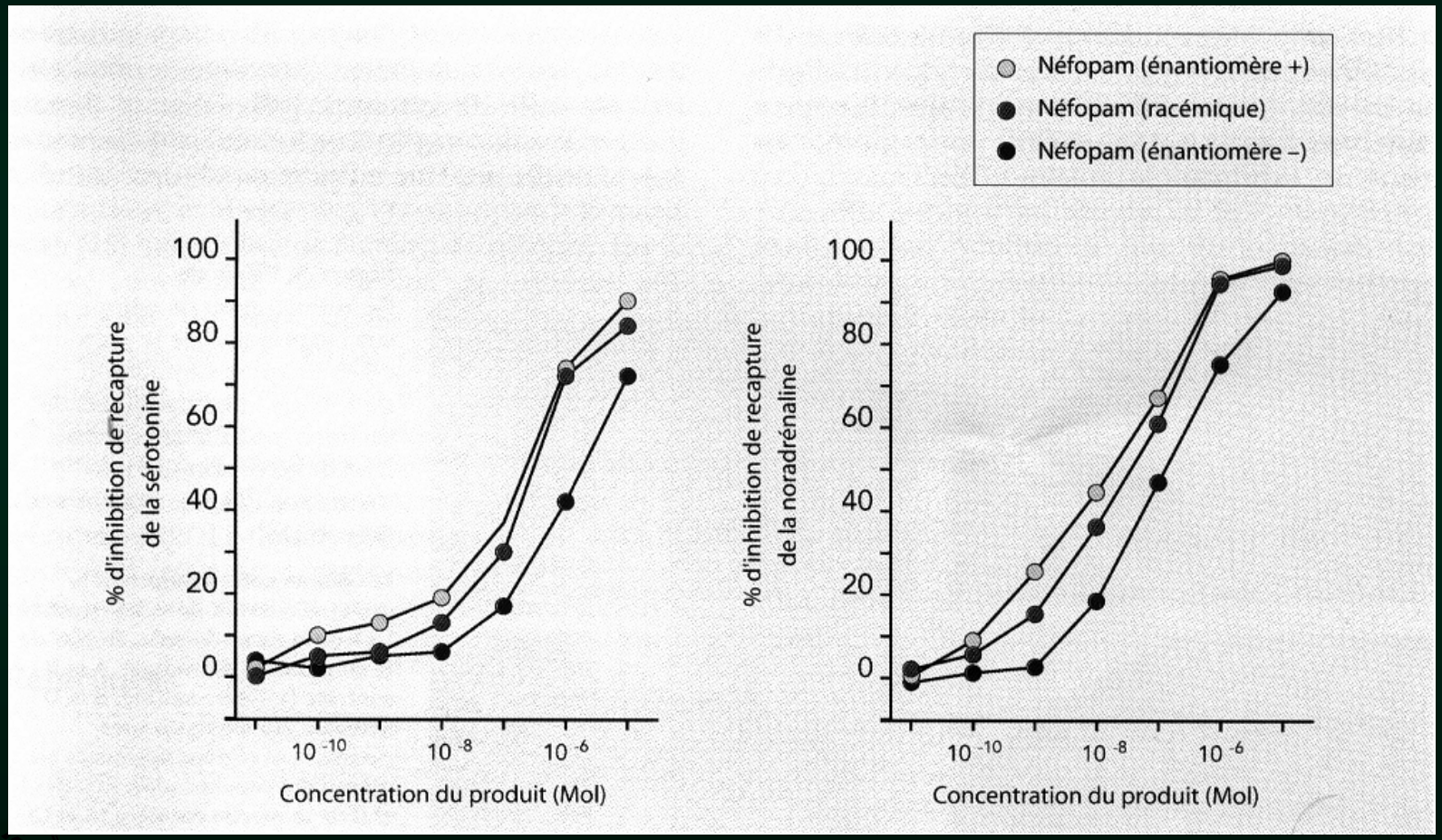
Guirimand et al. Pain 1999;80:399-404

Néfopam – Mécanisme d'action
Absence d'Effet Morphinique



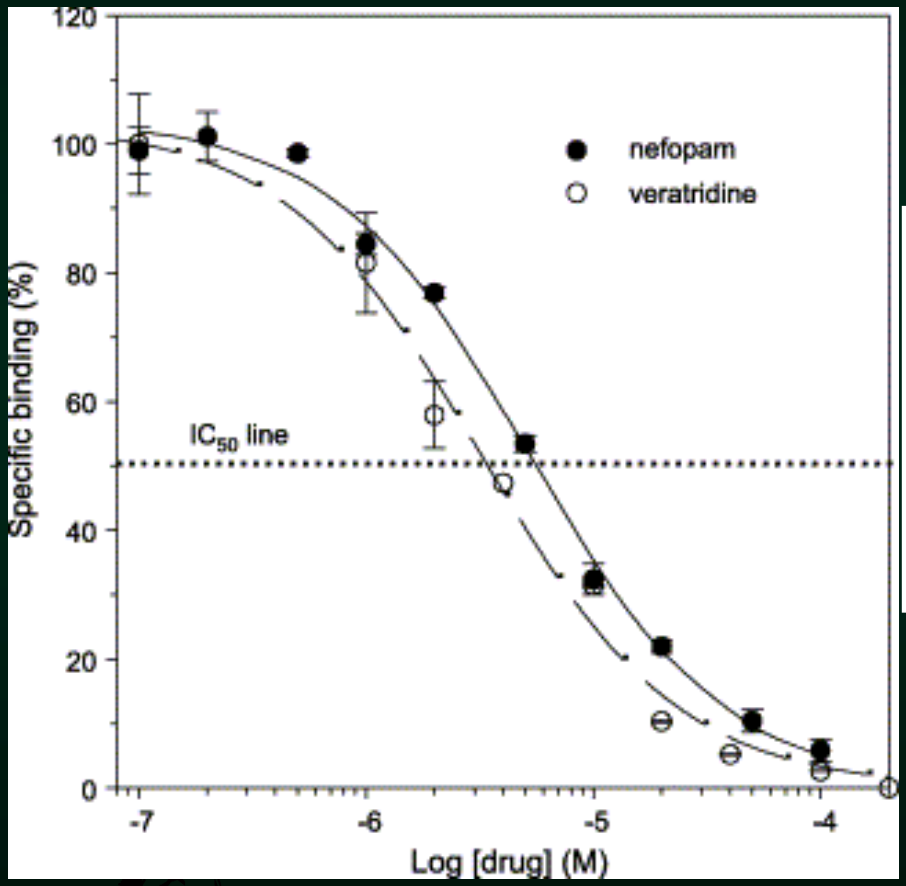
Piercey and Schroeder. Eur J Pharmacol 1981;74:135-40

Néfopam et Inhibition de la recapture des Monoamines



Rosland and Hole. J Pharm Pharmacol 1990;42:437-8

Bloqueur des canaux sodiques voltages dépendants présynaptiques



Au niveau présynaptique:

- diminution de la propagation du PA

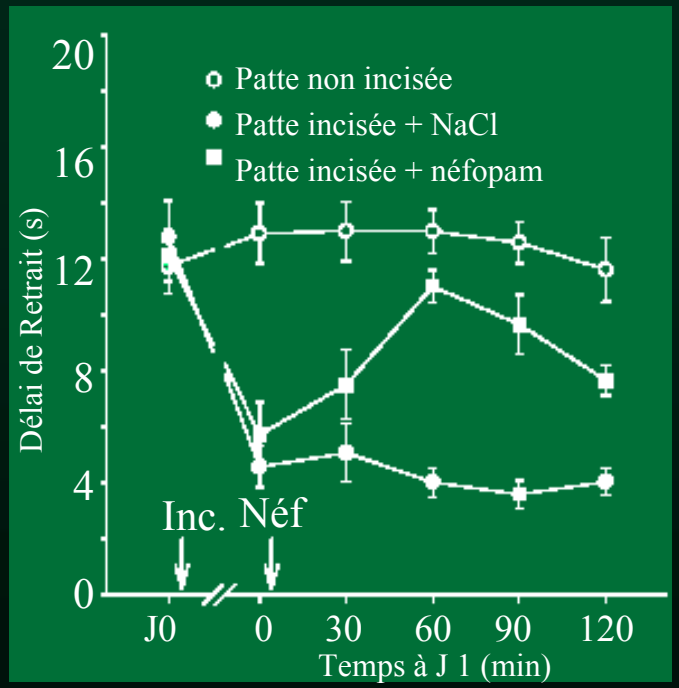
- réduction de la libération de neurotransmetteurs (glutamate)

Verleye et al. Brain Research 2004;1013:249-255.

Effets du néfopam sur des modèles expérimentaux d'hyperalgésie

- *Modèle du rat neuropathique: prévention de l'hyperalgésie (Biella et al. J Neurtrauma 2003;20:593-601).*
- *Modèle de l'incision plantaire:*

Effet antihyperalgésique du néfopam



Girard et al. Pharmacol Res 2001;44:541-5

AMBROISE PARÉ

Néfopam et Analgésie Postopératoire

- *Néfopam et Analgésie unimodale*
- *Néfopam et Analgésie multimodale*

AMBROISE PARÉ

Néfopam et Analgésie Unimodale en Postopératoire

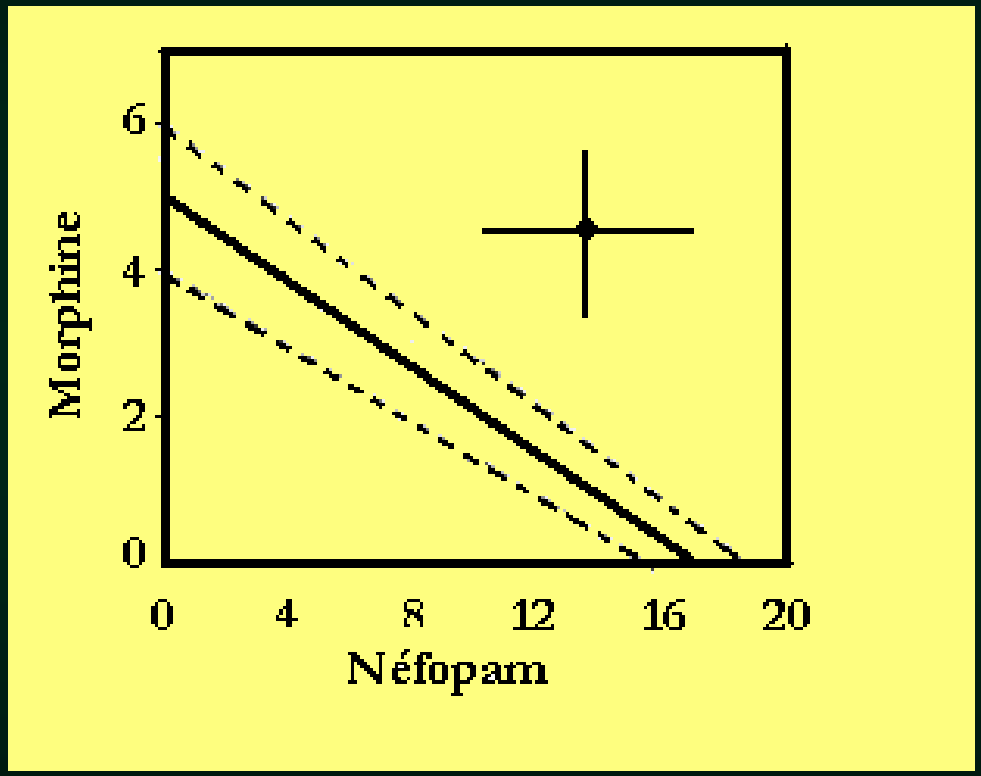
Morphine mg	Néfopam mg	
1	2	Sunshine et al. Clin Pharmacol Ther 1975;5:530-4
	3	Campos et al. J Clin Pharmacol 1980;20:42-9
	3,5	Beloeil et al. Anesth Analg 2004;98:395-400

AMBROISE PARÉ

Association Néfopam-Morphine

AMBROISE PARÉ

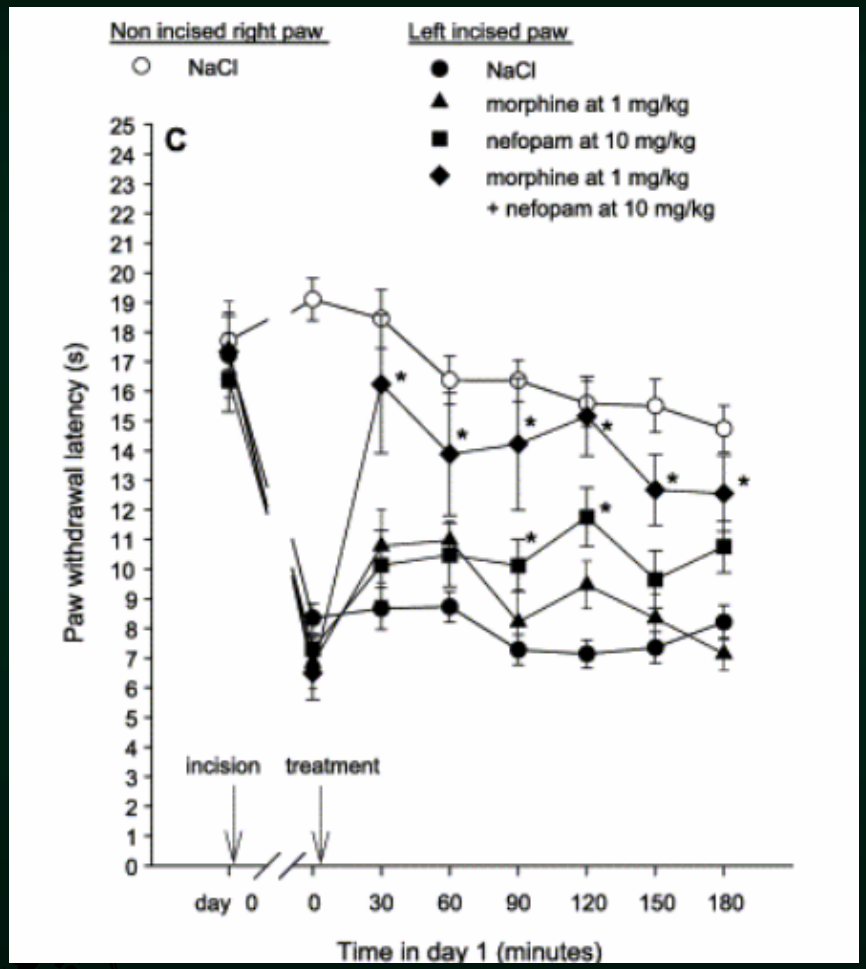
Interaction Néfopam - Morphine



- ***Chirurgies modérément douloureuses.***
- ***Détermination de la dose médiane effective par la technique séquentielle. « up-and-down » de Dixon.***
- ***Interaction infra-additive entre le néfopam et la morphine.***

Beloeil et al. Anesth Analg 2004;98:395-400

Interaction Néfopam-Morphine



- *Modèle d'incision plantaire chez le rat.*
- *Hyperalgésie thermique autour de l'incision.*
- *Interaction synergique entre le néfopam et la morphine*

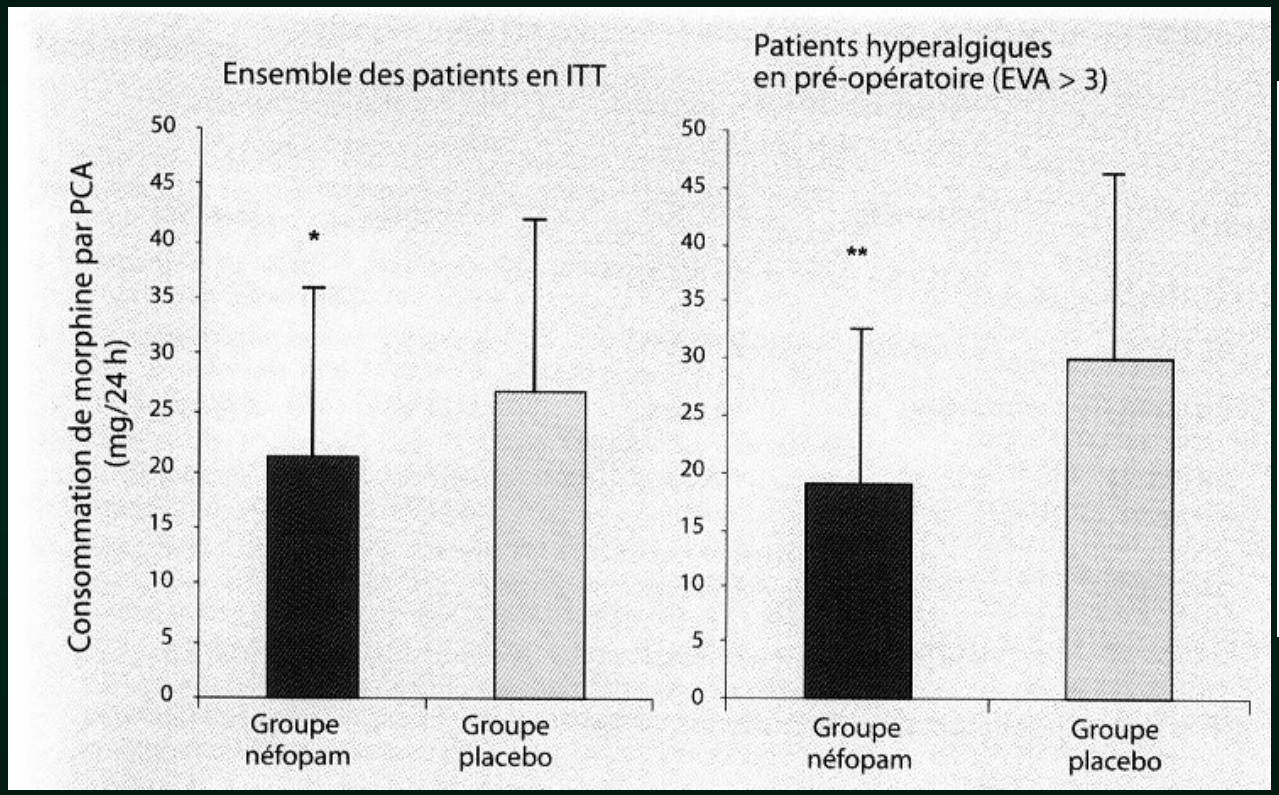
Girard et al. Pharmacol Biochem Behav 2004;77:695-703.

Néfopam et Epargne Morphinique

	Type de Chirurgie	Mode d'administration et Dose Totale	Durée de l'étude	**Epargne Morphinique**
Mc Lintock et al., 1988	Chirurgie Abdominale (n=53)	IM 100 mg	24 h	**30%** (44 *vs* 62 mg)
Du Manoir et al., 2003	Chirurgie M.I. (n=200)	IV Discontinue 120 mg	24 h	**22%** (21 *vs* 27 mg)
Tramoni et al., 2003	Chirurgie Abdominale (n=62)	IV Continue 80mg/j	48 h	**33%** (39 *vs* 58 mg)
Mimoz et al., 2001	Chirurgie Hépatique (n=110)	IV Discontinue 120 mg	24 h	**50%** (21 *vs* 43 mg)

Sans dose de charge

Néfopam et Douleur Préopératoire

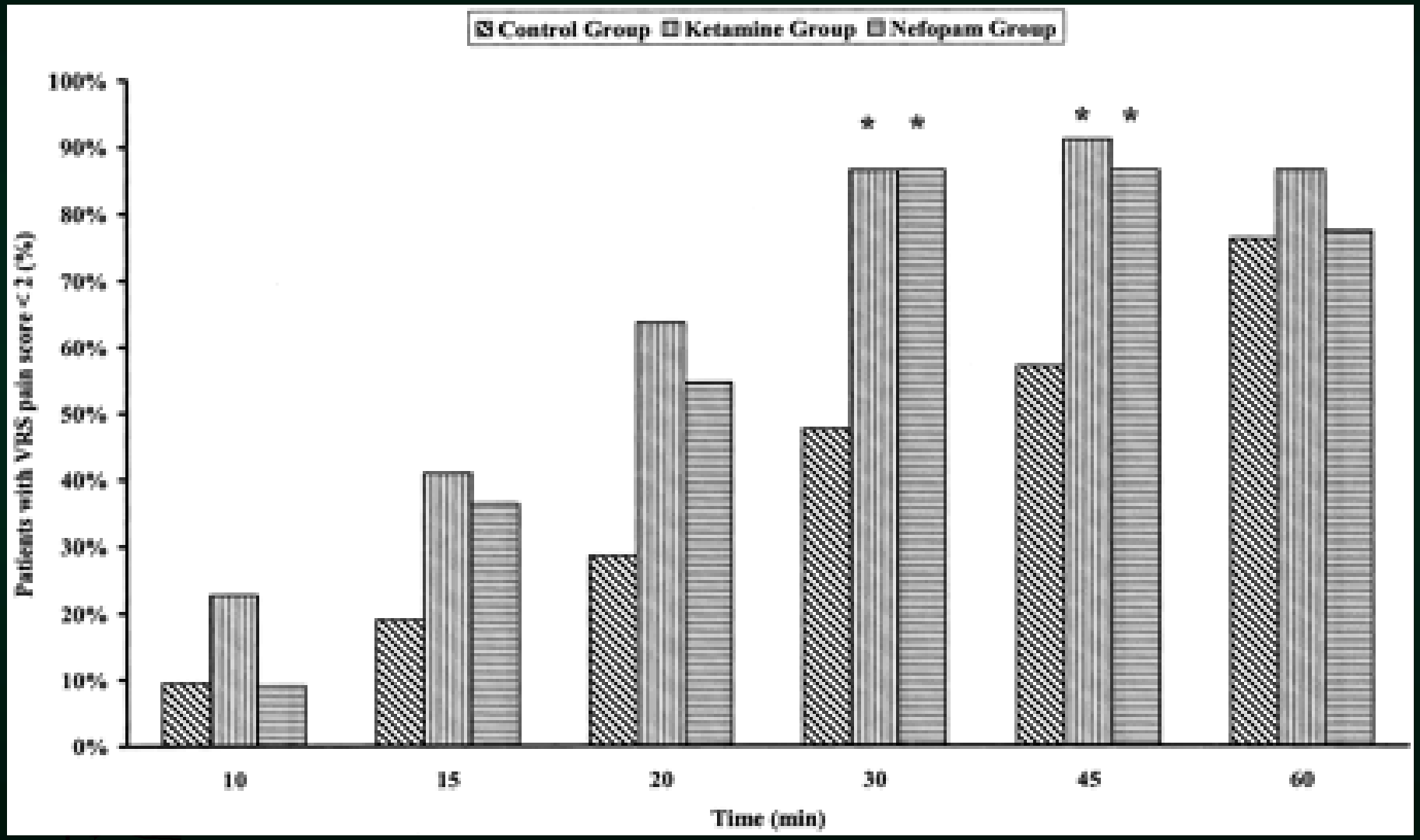


Réduction de la consommation de morphine plus marquée chez les patients douloureux (EVA > 3) en préopératoire.

* $P < 0.02$ ** $P < 0.01$

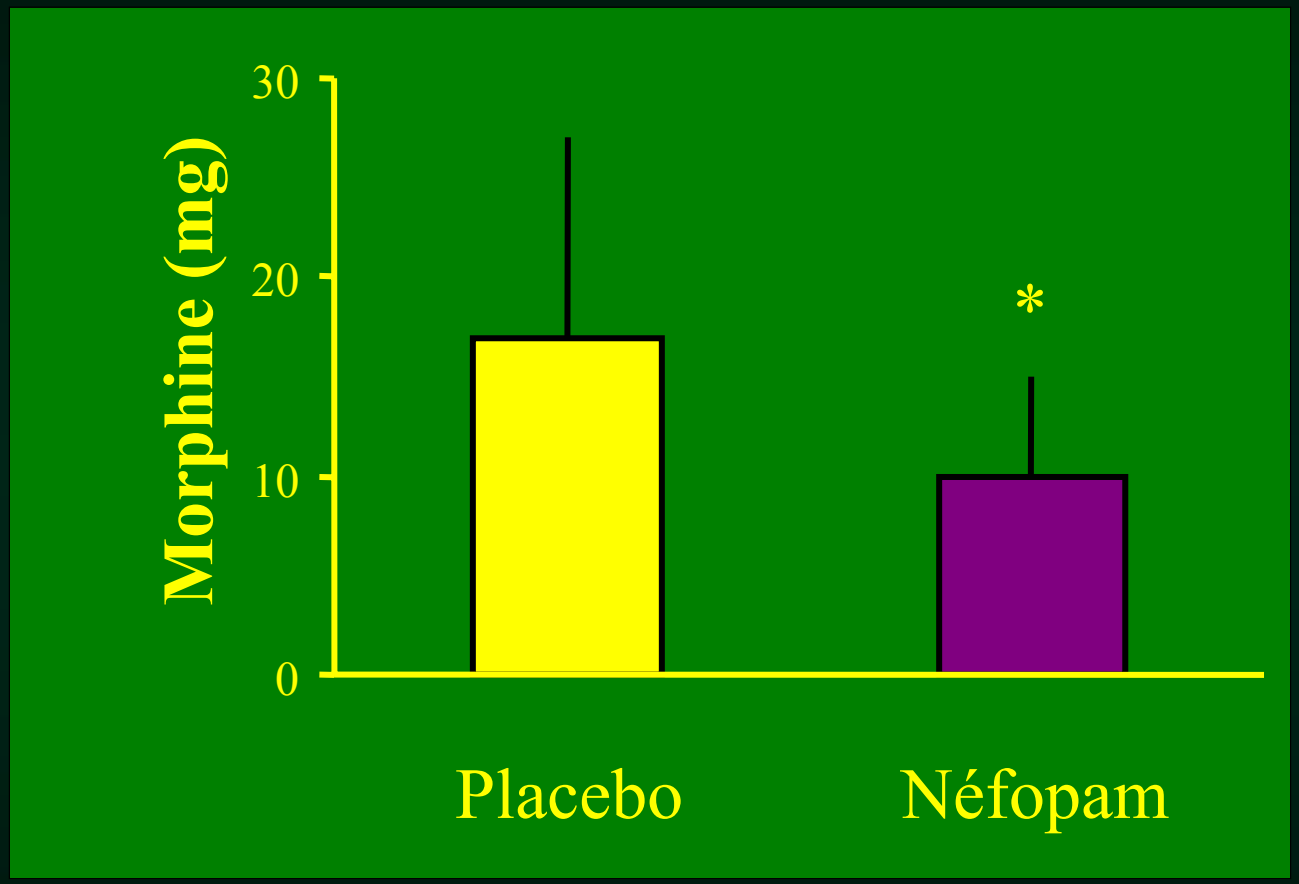
Du Manoir et al. Br J Anaesth 2003;91:836-41

Néfopam et Titration de Morphine



Kapfer et al. Anesth Analg 2005;100:169-74

Néfopam et Titration de Morphine



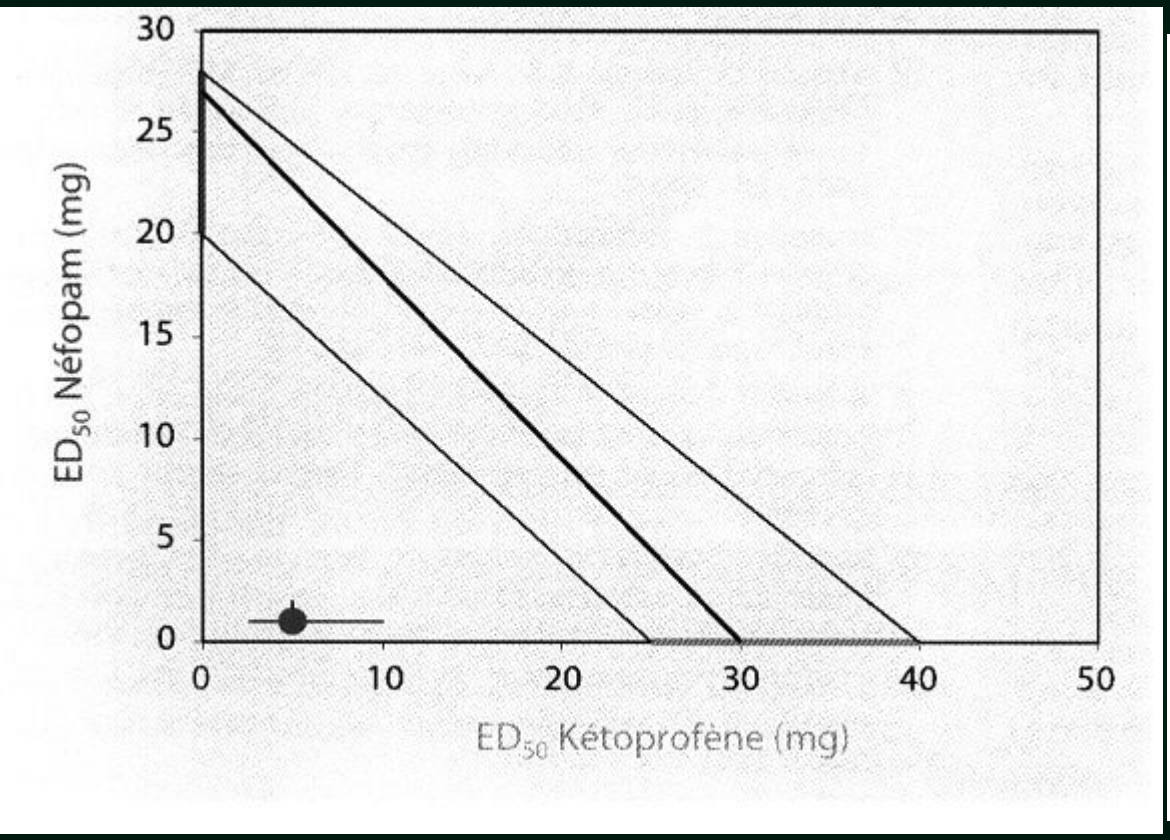
* $P < 0.05$

Kapfer et al. Anesth Analg 2005;100:169-74

Autres associations analgésiques avec le néfopam

AMBROISE PARÉ

Néfopam et A.I.N.S.

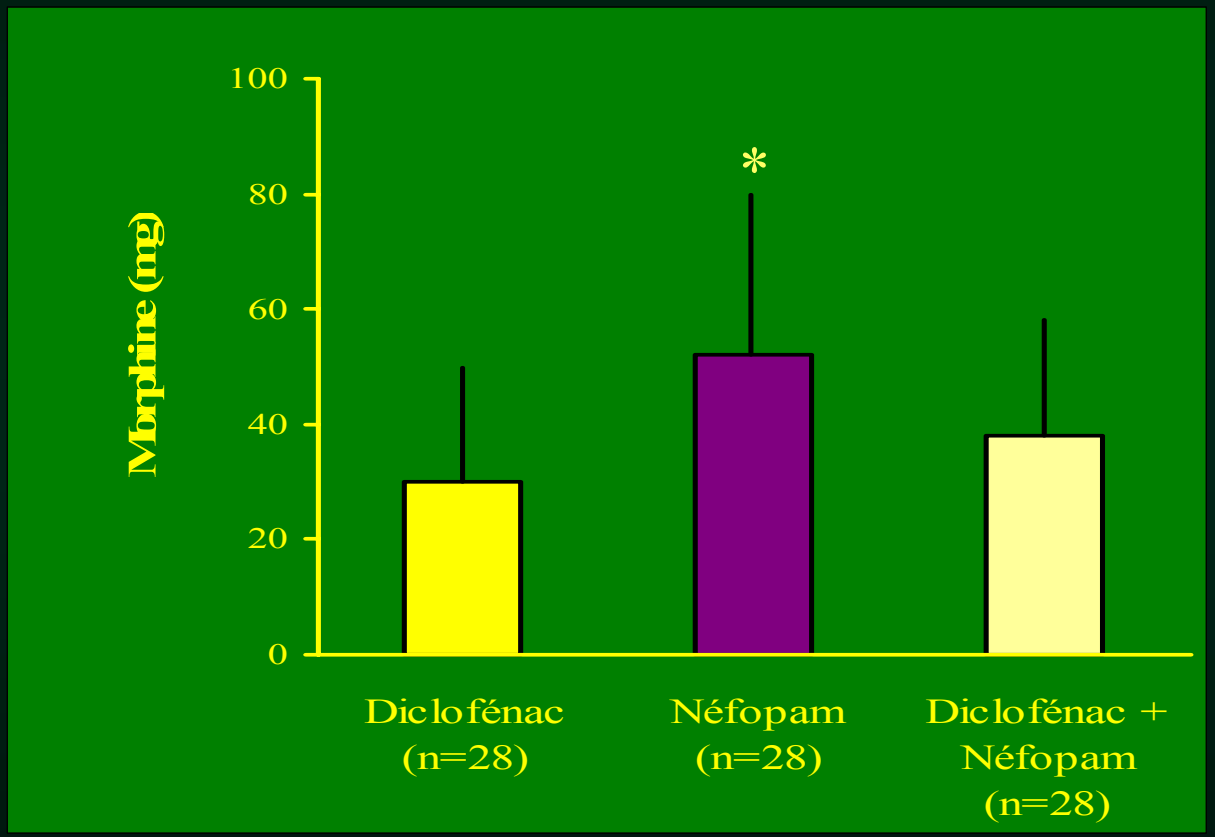


- ***Chirurgies modérément douloureuses.***
- ***Détermination de la dose médiane effective par la technique séquentielle. « up-and-down » de Dixon.***
- ***Interaction supra-additive entre le néfopam et le kétoprofène.***

Maaliki et al., Ann Fr Anesth Réanim [Suppl], 2002

Néfopam et A.I.N.S.

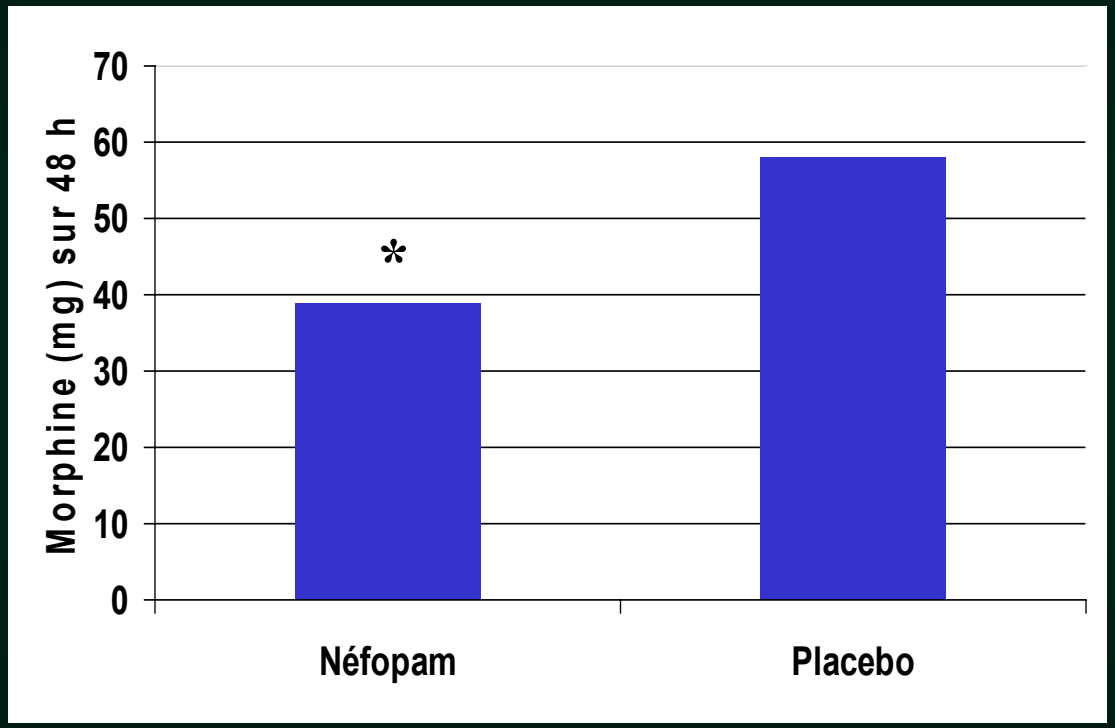
Chirurgie Abdominale



* *P* < 0.01 vs. Diclo *et Diclo + Néfo*

Moffat et al. Anaesthesia 1990;45:302-5

Association Néfopam-Paracétamol



- *Chirurgie abdo par laparotomie*
- *Propacétamol (8 g/j) pour tous les patients*
- *Néfopam (80 mg/j à J1 et J2) vs. placebo*
- *PCA morphine.*

Tramoni et al. Eur J Anaesthesiol 2003;20:984-92

Néfopam et Analgésie multimodale

- *L'association Néfopam - Morphine procure une épargne morphinique significative*

- *Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer l'intérêt d'associer le néfopam à d'autres antalgiques*

AMBROISE PARÉ

Effets Indésirables

- *Nausées / Vomissements (≈ 20% si Néfopam seul)*
- *Sueurs (5 à 25%)*
- *Douleur à l'injection*
- *Vertiges*

- *Tachycardie*
- *Rétention urinaire*
- *Sécheresse de la bouche*

AMBROISE PARÉ

Facteurs influençant la Survenue des Nausées Vomissements et de la tachycardie ?

- *Vitesse de perfusion*
- *Dose Administrée*
- *Continue vs Discontinue?*

Peu d'influence sur les sueurs

AMBROISE PARÉ

Association Néfopam - Morphine et Nausées - Vomissements

	Mode d'administration et Dose Totale	Début de TT	Nausées	Vomissements
Mc Lintock et al., 1988	IM 100 mg	Préop	30% vs 35%	9% vs 15%
Du Manoir et al., 2003	IV., Discontinue 120 mg	Perop	44% vs 44%	21% vs 20%
Tramoni et al., 2003	IV., Continue 80mg/j	Postop	19 % vs 38%	-
Mimoz et al., 2001	IV., Discontinue 120 mg	Perop	17% vs 39%	

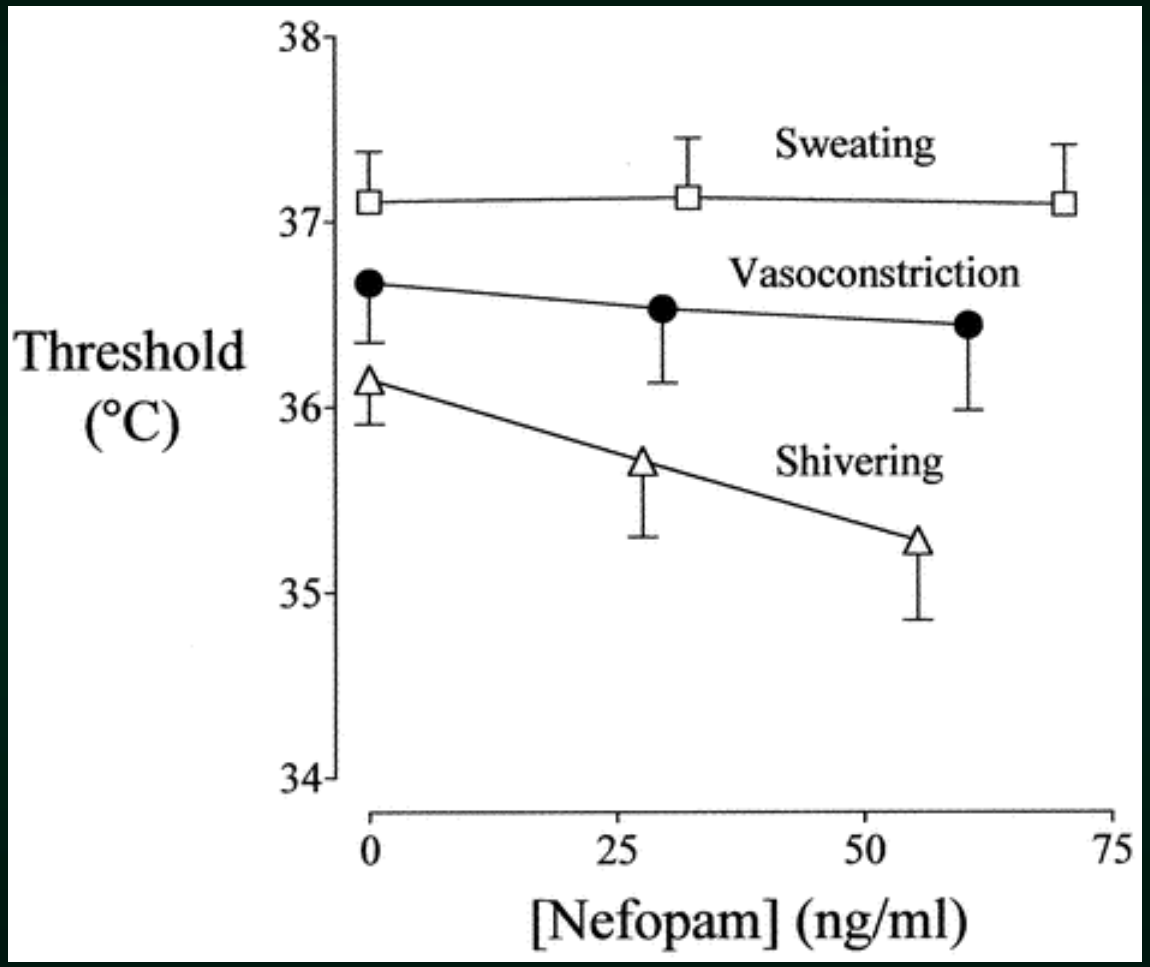
IV 30 min

IV 60 min

Néfopam

Placebo

Néfopam et Effet sur le Frisson



Diminution dose-dépendante du seuil d'apparition du frisson.

Alfonsi et al. Anesthesiology 2004;100:37-43

Néfopam

- *Analgésique puissant avec possible rôle-clé dans une analgésie multimodale*
- *Pas de CI majeure en postopératoire (mais prudence c/o le coronarien)*
- *Privilégier la voie IV continue pour réduire les effets indésirables*
- *Autre propriété : traite le frisson postopératoire.*

AMBROISE PARÉ