



Thèse

2008

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

**Le rôle du Nefopam dans la prévention de la douleur postopératoire : une revue systématique**

---

Evans, Marc Stephen

**How to cite**

EVANS, Marc Stephen. Le rôle du Nefopam dans la prévention de la douleur postopératoire : une revue systématique. Doctoral Thesis, 2008. doi: 10.13097/archive-ouverte/unige:630

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:630>

Publication DOI: [10.13097/archive-ouverte/unige:630](https://doi.org/10.13097/archive-ouverte/unige:630)

**UNIVERSITE DE GENEVE**

**FACULTE DE MEDECINE  
Section de Médecine Clinique  
Département d'Anesthésiologie, de  
Pharmacologie et Soins Intensifs  
Service d'Anesthésie**

**Thèse préparée sous la direction du Professeur Martin Tramèr**

---

**Le rôle du Nefopam dans la prévention de la douleur  
postopératoire: une revue systématique**

**Thèse**

présentée à la Faculté de Médecine  
de l'Université de Genève  
pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
par

**Marc Stephen EVANS**

De

**Grand-Saconnex (GE)**

Thèse n° **10550**

**Genève**

**2008**



Formulaire à joindre aux exemplaires de la thèse à remettre pour le dépôt légal.

**THESE**  
**Informations indispensables à dactylographier**

Nom et prénom : Evans Marc

Adresse : 10 rue Crespin 1206 Genève

Faculté : Médecine Département (selon structures officielles) : APSI

Directeur de thèse : Professeur Martin Tramèr

**Références Bibliographiques :**

Titre de la thèse, lieu de publication, éditeur, date de la publication, nombre de pages et/ou titre de la revue, vol., N°. date, citation des pages.

**Résumé**

Résumer de manière succincte le contenu du travail de doctorat. Pour des raisons d'impression, le texte doit être limité à **150 mots au maximum**. Tout résumé dépassant ce chiffre sera retourné à son auteur.

Le Nefopam est un analgésique central non morphinique distinct des autres antalgiques connus. Utilisé dans de nombreux pays depuis les années 1970 il est dépourvu d'effets sur la fonction plaquettaire, ne produit pas de dépression respiratoire, n'est pas néphrotoxique et il est globalement bien toléré. Il pourrait être une adjonction médicamenteuse utile dans le traitement des douleurs postopératoires. La littérature reste contradictoire sur ses qualités analgésiques dans un contexte postopératoire. Cette revue systématique a pour but de définir son efficacité analgésique ainsi que son profil de sécurité. Les résultats obtenus, confirment une efficacité analgésique comparable aux anti-inflammatoires non-stéroïdiens ainsi qu'une faible tendance aux effets secondaires. Il n'a pas été possible de déterminer une courbe dose-réponse

Signature :

Visa du directeur de thèse :

Les chapitres 7 à 9 ont servi comme base pour une publication dans un journal scientifique à politique éditoriale :

Evans MS, Lysakowski C, Tramèr MR. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review. *British Journal of Anaesthesia* 2008 (in press)

**Table de matière**

A. Déclaration de conflits d'intérêts et de financement .....	3
B. Abréviations.....	4
C. Résumé (en français).....	5
1. Introduction (en français).....	6
2. Les douleurs postopératoires aiguës (en français) .....	7
2.1. Voies anatomiques .....	7
2.1.1. Voies afférentes .....	7
2.1.2. Voies efférentes et inhibitrices.....	8
2.2. Récepteurs de la douleur.....	8
2.2.1. Système morphinique .....	8
2.2.2. Système NMDA .....	8
2.2.3. Système GABA.....	9
2.2.4. Système sérotoninergique et adrénergique .....	9
3. Classes de médicaments antalgiques (en français).....	11
4.1. Classification selon la pharmacologie .....	11
4.2. Classification selon l'OMS .....	11
4. Le principe de l'analgésie multimodale ou combinée (en français).....	13
4.1. Les opiacés .....	13
4.2. Les AINS et les « Coxibs » .....	14
4.3. Les anti-NMDA.....	15
4.4. La Gabapentine .....	16
5. Le nefopam (en français).....	16
5.1. Historique et synthèse .....	16
5.2. Pharmacocinétique.....	16
5.3. Pharmacodynamique .....	17
5.4. Effets secondaires reconnus .....	17
5.5. Utilisation clinique actuelle .....	18
6. Objectif de cette thèse (en français).....	19
7. Méthodes (en anglais) .....	20
7.1. Literature search .....	20
7.2. Inclusion and exclusion criteria .....	20
7.3. Data extraction.....	20
7.4. Meta-analyses .....	21
8. Résultats (en anglais).....	22
8.1. Retrieved trials .....	22
8.2. Pain outcomes.....	22

8.3. Adverse effects.....	23
9. Discussion (en anglais) .....	24
10. Références .....	27
11. Figures et tableaux .....	30

## **A. Déclaration de conflits d'intérêts et de financement**

Ce travail a été financé par des fonds institutionnels. L'auteur ne signale aucun conflit d'intérêt par rapport à cette thèse.

## B. Abréviations

AINS	Anti-inflammatoire non-stéroïdien
AMPA	$\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate
CI	<i>Confidence Interval</i> = Intervalle de confiance
GABA	Acide gamma-amino butyrique
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
IM	<i>Intramuscular</i> = Intramusculaire
IV	<i>Intravenous</i> = Intraveineux
NNT/H	<i>Number needed to treat/harm</i> = Nombre de sujets à traiter / nombre nécessaire pour nuire.
RR	Risque relatif
WMD	<i>Weighted mean difference</i> = différence moyenne pondérée

## C. Résumé (en français)

**Contexte.** Le nefopam est un analgésique à action centrale, utilisé dans la période postopératoire depuis le milieu des années 1970 dans de nombreux pays. Les études menées rapportent des conclusions contradictoires quant à son efficacité analgésique.

**Méthodes.** Nous avons recherché systématiquement ; dans de multiples bases de données, sans restriction linguistique ; les études randomisées, contrôlées par placebo, étudiant l'efficacité du nefopam dans la prévention de l'apparition des douleurs postopératoires publiées jusqu' en janvier 2008. Les données récoltées sont combinées en utilisant des méthodes classiques de la méta-analyse. Les résultats sont exprimés en différence moyenne pondérée (WMD), risque relatif (RR) et en nombre de sujet à traiter/nombre nécessaire pour nuire (NNT/NNH) avec un intervalle de confiance (CI) de 95%.

**Résultats.** Neuf études comprenant 711 patients dont 359 reçurent le nefopam sont incluses dans notre méta-analyse. Les doses cumulatives de nefopam s'étendent de 20 à 160 mg. L'administration est orale, intraveineuse en dose unique ou répétées, en perfusion continue ou intramusculaire. Comparée au groupe placebo, la consommation cumulée de morphine à 24 heures est significativement réduite avec le nefopam; WMD -13 mg (95%CI -17.9 à -8.15). L'intensité douloureuse au repos à 24 heures est également diminuée sur une échelle visuelle analogique de 100 mm ; WMD -11.5 mm (95%CI -15.1 à -7.85). L'incidence de tachycardie est augmentée avec le nefopam (RR 3.12, 95%CI 1.11 à 8.79; NNH 7) ainsi que l'incidence de sudations profuses (RR 4.92, 95%CI 2.00 à 12.1; NNH 13).

**Conclusions.** Les données publiées dans la littérature mondiale, rapportent une évidence modérée sur le bénéfice du nefopam comme antalgique non-opioïde dans un contexte postopératoire. Son efficacité analgésique semble comparable à celle des AINS. A ce jour nous n'avons pas pu établir de dose-réponse et son profil de sécurité quant aux effets indésirables et son rôle dans l'analgésie multimodale restent à préciser. Aucune donnée n'est disponible pour une utilisation pédiatrique.

## 1. Introduction (en français)

Notre arsenal pharmaceutique comporte de nombreux médicaments antalgiques, lesquels, lorsqu'on les regroupe par classe et mécanisme d'actions ne forment que quelques groupes hétérogènes. Parmi ces groupes, celui des opiacés possède une place majeure, mais on y trouve également les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS), les médicaments à actions centrales agissant sur différents récepteurs impliqués dans la transmission et la régulation de la douleur, et, un médicament non commercialisé en Suisse, mais largement utilisé dans de nombreux pays et notamment en France depuis plus de 20 ans, le nefopam. Il s'agit d'un médicament à action centrale complexe et distincte de tous les autres groupes disponibles. D'une efficacité apparemment comparable aux autres antalgiques non-morphiniques et doté de caractéristiques intéressantes, notamment une bonne tolérance et l'absence d'effets secondaires typiques et redoutés des antalgiques plus connus.

Cette thèse est structurée de la manière suivante. Dans une première partie, je procède à une description des voies anatomiques et de la physiopathologie des douleurs aiguës, suivie par un classement des différents médicaments analgésiques et d'une brève description de l'antalgie multimodale et de ses avantages présumés par rapport à une monothérapie. Puis j'effectue un bref survol pharmacologique des médicaments couramment utilisés, suivi par une description plus détaillée sur le nefopam. Dans la deuxième partie nous procédons à une méta-analyse des études menées à ce jour sur l'efficacité analgésique du nefopam dans la prévention de l'apparition de douleurs postopératoire. Cette deuxième partie de la thèse sera rédigée en anglais.

## 2. Les douleurs postopératoires aiguës (en français)

Les douleurs postopératoires aiguës ou nociceptives sont le principal problème rencontré dans la période postopératoire. Outre le sentiment désagréable qu'elles procurent, les douleurs sont source d'une morbidité importante, en empêchant une respiration adéquate, perturbant une mobilisation précoce, elles peuvent devenir dangereuses et représenter un risque vital, par exemple, chez les patients porteurs d'une cardiopathie ischémique chez lesquels toute augmentation de tonus sympathique est délétère et peut évoluer vers un infarctus myocardique. Elles peuvent être un véritable défi pour l'équipe soignante d'autant plus que les patients ayant le plus besoin d'une antalgie rigoureuse sont souvent les plus fragiles dont les co-morbidités associées interdisent l'emploi de nombreux médicaments.

### 2.1. Voies anatomiques

#### 2.1.1. Voies afférentes

La perception de la douleur aiguë, dite aussi nociceptive implique l'activation de récepteurs, le transport de l'information douloureuse vers des centres cérébraux ainsi que des systèmes de contrôle et de modulation, et pour finir des voies efférentes destinées à une réponse adaptatrice de l'organisme.

Les nocicepteurs périphériques réagissent, selon le type, à des stimulations mécaniques, thermiques ou chimiques pouvant endommager l'intégrité tissulaire. L'intensité du signal est proportionnelle à l'intensité du stimulus. En plus, en cas de lésions tissulaires, il y a une activation de réponse inflammatoire locale qui va à son tour recruter des nocicepteurs voisins ou ceux dont le seuil n'a pas encore été atteint. Ainsi amplifié, le signal nociceptif de sites somatiques ou viscéraux est transmis par les fibres C et A $\delta$  à la corne dorsale de la moelle. La corne dorsale est le premier site d'intégration des voies de la transmission ascendante de l'influx douloureux.<sup>1</sup> Le réseau neuronal forme, à cet endroit, un site de contrôle de la propagation de l'influx nociceptif. L'un des transmetteurs majeurs à ce niveau est le glutamate ainsi que d'autres peptides telle la substance P et d'autres.<sup>2</sup> La transmission synaptique de l'influx douloureux implique la mise en jeu de nombreux récepteurs différents dont le de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), le N-méthyl-D-aspartate (NMDA),  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate (AMPA), sérotoninergique et d'autres dont le rôle précis doit encore être précisé.

Divers faisceaux remontent entre autres par le faisceau spinothalamique et sont distribués dans les structures limbiques, thalamiques et corticales où les impulsions subissent une intégration extrêmement complexe et aboutissent à la sensation consciente et à la

mémorisation de la douleur.<sup>3</sup> Cet « arc réflexe » se complète, d'une part, par une réaction soit de retrait ou de tentative d'évitement du stimulus douloureux mettant en jeu la musculature volontaire et d'autre part aboutit à une perception de la douleur, modulée par l'intensité du stimulus, des voies descendantes inhibitrices et régulatrices.

### **2.1.2. Voies efférentes et inhibitrices**

Parmi les centres supraspinaux les plus importants dans l'intégration, la substance grise périaqueducule, diverses régions thalamiques, les zones ventrales de l'hypothalamus vont activer les neurones descendants dans le « nucleus raphe magnus » d'où les axones redescendent dans la moelle par le « funiculus dorsolatéral ».<sup>4 5</sup> Essentiellement inhibitrices, ces voies constituent un système de rétrocontrôle négatif dont les neurotransmetteurs et leurs récepteurs spécifiques sont nombreux et interagissent mutuellement.

Le système de ligand - récepteur le plus connu est celui des récepteurs morphiniques, sites d'actions des endorphines naturelles ; relâchées dès l'activation de ces fibres C et A $\delta$  et inhibant progressivement la perception douloureuse. On connaît environ une dizaine d'autres récepteurs dont les plus importants sont les récepteurs NMDA, GABA, sérotoninergiques et adrénergiques.

## *2.2. Récepteurs de la douleur*

### **2.2.1. Système morphinique**

Les opiacés endogènes et exogènes inhibent la transmission via les récepteurs morphiniques mais n'ont aucune action sur les autres récepteurs. Ils possèdent également une action activatrice supraspinale sur les voies descendantes inhibitrices. Il existe trois types de récepteurs morphiniques qui se distinguent par leur localisation spinale ou supraspinale, pré- ou postsynaptique et leur affinité plus ou moins grande pour les opiacés agonistes partiels. Le récepteur le plus important pour l'antalgie est le récepteur  $\mu$ . Les autres récepteurs  $\kappa$  et  $\delta$  jouent également un rôle dans la suppression des influx douloureux par des endorphines ou des opiacés, mais ils sont surtout responsables des effets indésirables comme la dépression respiratoire, la rétention urinaire ou les effets psychotropes des morphiniques.<sup>6</sup>

### **2.2.2. Système NMDA**

Dans la corne postérieure de la moelle, le récepteur AMPA fonctionne en étroite collaboration avec le récepteur NMDA qui est situé dans la jonction synaptique, uniquement sur le versant post-synaptique. Le récepteur NMDA est un canal ionique, inactif à l'état basal, il est obstrué par un ion magnésium. Les influx nociceptifs aigus sont transmis par l'AMPA et non le NMDA.<sup>2</sup> Lors de stimuli nociceptifs intenses et répétés, la dépolarisation produit une ouverture du canal et l'entrée massive de calcium dans la cellule. L'entrée de calcium induit la formation de

NO et de COX-2 intracellulaire diffusant vers les régions présynaptiques et augmentant à leur tour une libération de neurotransmetteurs (glutamate) et créant une sorte de rétrocontrôle positif amplificateur, aboutissant au développement d'une hyperexcitabilité centrale en augmentant la perception de la douleur et en la prolongeant.

La kétamine bloque ce récepteur en empêchant l'entrée intracellulaire de calcium. L'effet analgésique de la kétamine est extrêmement puissant et semble empêcher ou du moins retarder la tolérance aigue aux opiacés. Une autre substance bloquant le NMDA est le dextrometorphan.

### **2.2.3. Système GABA**

Les récepteurs GABA forment un vaste réseau inhibiteur et régulateur présent dans tout le système nerveux central et pas uniquement impliqué dans les phénomènes douloureux. Dans la corne postérieure ils forment un canal pour le chlore, fermé en l'absence de stimulation. Il s'agit d'un système inhibiteur dont l'activation induit l'entrée de chlore chargé négativement dans le cytoplasme neuronal ce qui a pour effet d'en diminuer l'excitabilité et diminuer la libération de neurotransmetteurs lors des influx. Site d'action de nombreux médicaments comme les benzodiazépines et l'alcool, ce récepteur est également une cible de choix lors de troubles anxieux ou épileptiformes lorsqu'une action stabilisatrice est recherchée.

La gabapentine, par contre, a été initialement développée comme analogue de l'acide gamma amino butyrique. Son mécanisme d'action précis reste encore à déterminer mais on sait qu'elle n'agit pas par l'intermédiaire du récepteur GABA mais plutôt en modulant l'activité de certains canaux calciques du système nerveux central. La gabapentine est utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques telles la neuropathie diabétique et la neuropathie post herpétique et son utilisation lors de douleurs aiguës postopératoires est récente et encore en cours d'évaluation.

### **2.2.4. Système sérotoninergique et adrénergique**

Ce système forme un réseau impliquant des structures du tronc cérébral et du mésencéphale dont les axones de certains neurones descendent le long de la moelle et relâchent des médiateurs analgésiques. Parallèlement les influx afférents spinaux, faisant synapse dans le tronc cérébral, activent une boucle spinale-supraspinale inhibitrice. Le fonctionnement précis des récepteurs sérotoninergiques n'est pas encore complètement élucidé. Trois types de récepteurs sont bien établis (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>) et plus récemment d'autres types ont été découverts (5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5-HT<sub>7</sub>) dont le rôle reste à préciser.<sup>4</sup> Les récepteurs 5-HT<sub>1</sub> et 5-HT<sub>3</sub> sont massivement exprimés dans la corne postérieure et possèdent de fortes actions inhibitrices sur les stimuli nocicepteurs, alors que les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> sont peu présents dans la corne postérieure de la moelle, très fréquents dans les régions latérales et ventrales; possèdent une action stimulatrice tant sur les voies sensorielles que motrices.

Les inhibiteurs de la recapture neuronale de sérotonine augmentent la quantité de sérotonine disponible dans l'espace synaptique aboutissant à leur action analgésique.

Parallèlement à la 5-HT, la noradrénaline semble être au moins aussi importante dans l'inhibition des impulsions nociceptives.<sup>5</sup> On connaît encore mal la fonction exacte de la noradrénaline dans la suppression de la douleur. Les récepteurs  $\alpha_2$  postsynaptiques sont présents aussi bien dans la corne postérieure que dans les centres supraspinaux et semblent former un système inhibiteur spinal et supraspinal.

### 3. Classes de médicaments antalgiques (en français)

#### 4.1. Classification selon la pharmacologie

La classification des médicaments antalgiques se fait d'abord en fonction de leurs sites d'actions où l'on sépare les médicaments à action centrale des médicaments à action périphérique. Certaines drogues possèdent les deux caractéristiques. Puis on les distingue selon leurs mécanismes d'action. Ainsi on distingue des grandes classes de substances, comme par exemple:

Les morphiniques dont l'action est principalement centrale, aussi bien à l'étage spinal que supra-spinal, mais ils possèdent également une action périphérique. Leur action se fait par liaison aux récepteurs morphiniques.

Les AINS, à action considérée comme principalement périphérique par inhibition des cyclooxygénases. Or l'implication des cyclooxygénases a également été démontrée au niveau central, notamment dans la prévention de l'hyperalgésie morphinique.<sup>7</sup>

Les anesthésiques locaux, dont l'action se fait par blocage des canaux sodiques des cellules nerveuses ont une action centrale, mais leurs effets toxiques sur le système cardiovasculaire, en cas d'injection intraveineuse, limitent ou interdisent leur utilisation systémique. En pratique clinique on les utilise principalement sur les nerfs périphériques lors de blocs divers ou alors sur le névraxe (système nerveux central) lors de péridurales ou rachianesthésie.

Ensuite il y a d'autres antalgiques avec une action principalement centrale, regroupant les substances agissant, entre autre<sup>0</sup>, sur les récepteurs NMDA, GABA et serotoninergiques. Le nefopam fait partie de ces médicaments. Le paracétamol, est également considéré comme médicament à action centrale. Il présente une action par inhibition de la production de prostaglandine au niveau central. Néanmoins, son mécanisme d'action n'est pas encore complètement élucidé.

Notons que certains médicaments ont un mécanisme complexe comme par exemple le tramadol dont le site d'action se situe à la fois sur les récepteurs morphiniques et sur les récepteurs sérotoninergiques.

#### 4.2. Classification selon l'OMS

L'OMS a classé l'intensité douloureuse en trois paliers, auxquels correspondent les diverses classes de médicaments analgésiques en fonction de l'intensité douloureuse. Principalement décrites pour les douleurs oncologiques, ces paliers sont toutefois applicables aux autres douleurs aiguës ou chroniques.

Le Palier 1 : Concerne les douleurs légères à modérées, accessibles aux traitements « non-morphiniques ». Ce palier comprend l'aspirine, le paracétamol et les AINS.

Le Palier 2 : Concerne les douleurs modérées à sévères pour lesquelles le recours aux opiacés faibles est nécessaire souvent en association avec un médicament de Palier 1. On trouve dans cette catégorie le dextropropoxyphène, le tramadol et la codéine.

Le Palier 3 : Palier des douleurs sévères à très sévères. Palier de tous les opiacés forts naturels ou de synthèses. Souvent en association avec des médicaments des paliers 1.

Le nefopam est un médicament appartenant au palier 1 selon la définition « structurelle » de l'OMS car non-morphinique et il est donc officiellement rangé dans cette catégorie. Mais son efficacité analgésique est comparable à celle des médicaments de palier 2.<sup>8</sup>

## 4. Le principe de l'analgésie multimodale ou combinée (en français)

La morphine, et ses dérivés, représente notre principale arme contre les douleurs, mais comme tous les médicaments, elle possède également ses effets secondaires, ses limitations et contre-indications. Les seules molécules actuelles dont l'efficacité et la fiabilité antalgique surpassent celle des opiacés sont les anesthésiques locaux dont l'application est généralement invasive, nécessitant une technicité importante et elle-même sujette à des limitations et des risques inhérents interdisant leur emploi chez certains patients ou procédures. Aucun autre médicament n'est suffisamment efficace et sûr pour se permettre de se passer des opiacés. Par contre l'association, de différentes classes de médicaments avec la morphine permet d'obtenir un effet analgésique additif et d'en réduire les doses en gardant la même efficacité. En réduisant les doses d'opiacés on espère en diminuer les effets indésirables.<sup>9</sup>

Le système des récepteurs morphiniques n'est pas le seul mis en cause lors de phénomènes douloureux, mais il y en a de nombreux autres. Ces récepteurs, bien que modulés par les morphiniques, ne sont pas directement visés et bloqués par eux. Ce sont notamment les systèmes NMDA, GABA et sérotoninergique. La morphine et ses dérivés n'a aucune action sur ses récepteurs et l'influx douloureux est transmis librement par ces voies en cas de traitement par des opiacés seuls. L'application simultanée de drogues d'actions différentes agissant sur ces différents récepteurs permet d'obtenir une sorte de bloc séquentiel sur le trajet nerveux de l'influx douloureux et d'obtenir une analgésie supérieure à l'utilisation d'une monothérapie. C'est le principe de l'analgésie multimodale.

### 4.1. Les opiacés

Puissants antalgiques, les opiacés sont la référence dans la lutte contre les douleurs de toutes origines. Ils forment une classe assez hétérogène de drogues variant soit dans leurs affinités aux différents récepteurs aux opiacés, soit dans leurs actions agoniste-antagonistes sur ces récepteurs, soit par leurs origine qui peut être soit naturelles comme les dérivés de la morphine, soit synthétiques comme le fentanyl. Ces différentes caractéristiques leur confèrent leurs différences dans la puissance analgésique, leur rapidité et durée d'action, leur tendance plus ou moins grande à certains des effets secondaires comme les effets psychotropes, les nausées ou vomissements ou leur action sédatrice.

Parmi eux, la morphine, le plus utilisé dans l'antalgie postopératoire présente plusieurs caractéristiques la rendant très utile dans la période postopératoire immédiate. Un délai d'action après administration intraveineuse en bolus d'environ 5 minutes, une durée d'action de l'ordre de 4 heures. Ses voies d'administration sont multiples : intraveineuse, sous-

cutanée, orale, intrathécale, péridurale, nécessitant une bonne connaissance des doses correspondantes pour chaque voie d'abord. Elle traverse la barrière hémato encéphalique d'où ses effets centraux ainsi que le placenta. Elle est métabolisée essentiellement par le foie en dérivés glycuconjugués. La demi-vie plasmatique est d'environ 2 à 4 heures et l'élimination est essentiellement rénale.<sup>6</sup>

Son action est centrale à l'étage spinal et supraspinal mais aussi périphérique, son effet analgésique est dose dépendant.

Elle possède une grande variabilité tant pharmacocinétique que pharmacodynamique et il est nécessaire d'adapter les doses à chaque cas. Il n'y a pas de dose idéale ou maximale en fonction de paramètres physiologiques comme le poids ou l'âge, c'est efficacité analgésique et l'apparition d'effets secondaires comme une dépression respiratoire ou une sédation excessive qui doivent être systématiquement recherchés comme des signes de surdosage éventuel.

Dans la pratique c'est l'apparition de ces effets indésirables qui représentent la limitation principale à leur dosage. Parmi les autres effets secondaires, il faut noter que les opiacés provoquent une parésie de la motilité gastro-intestinale parfois indésirable selon le type d'intervention ainsi que des nausées parfois incoercibles.

Elle peut agir sur le comportement psychomoteur et peut provoquer selon le patient soit une sédation ou excitation difficilement contrôlable.

Parmi les autres effets secondaires fréquemment rencontrés, on peut noter le prurit, la constipation, et la rétention urinaire.<sup>6</sup> Quant au phénomène de dépendance, il ne se manifeste qu'après une utilisation prolongée du moins lors de doses analgésiques et ne présente généralement pas un problème dans la période postopératoire. Il est par contre à considérer lors de la prise en charge de patients au bénéfice d'un traitement par morphinique antérieur à l'intervention. Le phénomène d'hyperalgésie induite par les opiacés, peut se développer en quelques heures seulement, le temps d'une intervention est suffisant. Son apparition est d'autant plus rapide que la dose cumulée reçue est importante.<sup>10</sup>

#### *4.2. Les AINS et les « Coxibs »*

Autre grande classe, très hétéroclite, de médicaments à action principalement périphérique, utilisés depuis de nombreuses années en association avec les opiacés, l'effet d'épargne morphinique est de l'ordre de 30 à 40%.<sup>11</sup> Ils font partie intégrante de notre arsenal thérapeutique de l'analgésie combinée.

Administrés par voie parentérale les AINS, selon la molécule utilisée, ils ont une action de 4 à 6 heures, ils peuvent traverser la barrière hémato encéphalique et le placenta. Ils sont métabolisés principalement par le foie et éliminés par voie urinaire, leur demi-vie d'élimination est augmentée chez les personnes âgées et chez les insuffisants rénaux.

Le mécanisme antalgique des AINS repose sur leur effet anti-inflammatoire, les rendant particulièrement utiles lorsque les phénomènes inflammatoires sont au premier plan. Ils agissent par inhibition de la production des prostaglandines qui jouent un rôle dans la sensibilisation des voies de la douleur. Ils empêchent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandine en inhibant les enzymes cyclooxygénase 1 et 2. Cette inhibition des deux enzymes est en partie responsable de leurs effets secondaires les plus redoutables. La cyclooxygénase 1 n'est pas impliquée dans l'inflammation mais joue un rôle important dans l'intégrité de la paroi gastrique. Par l'inhibition concomitante de la cyclooxygénase 1, la muqueuse gastrique se trouve fragilisée et le risque est l'apparition d'un ulcère gastrique dont l'hémorragie peut être cataclysmique. Par ailleurs les AINS peuvent être directement néphrotoxiques et ils ont une action délétère sur l'hémostase (via l'inhibition de l'agrégation plaquettaire) pouvant être un frein à leur utilisation en chirurgie ; effets également liés à l'inhibition de la cyclooxygénase 1. Par ailleurs les AINS font partie des médicaments les plus susceptibles à déclencher une réaction allergique. L'aspirine fait partie de cette classe, dont elle possède une particularité distincte qui est celle d'inhiber l'agrégation plaquettaire pendant toute la durée de vie des plaquettes alors que les autres AINS l'inhibent sur une durée d'environ 24 heures.

Sur la dernière décennie sont apparus des AINS agissant sélectivement sur la cyclooxygénase 2. On les appelle aussi les «COX 2» ou «coxib». Leur avantage postulé réside dans l'absence d'action sur la cyclooxygénase 1 et on pensait ainsi réduire les effets indésirables liés et surtout les ulcères gastroduodénaux. C'est un point important car la mortalité due au saignement ou la perforation d'un ulcère gastrointestinale a été estimée à 1:900 jusqu'à 1:2'500, ce qui se traduit par environ 2'000 décès par année au Royaume Uni.<sup>12</sup> Malheureusement, l'expérience clinique a montré une augmentation importante d'accidents cardiovasculaires chez des patients chirurgicales imputables aux « coxibs » et une partie de ces médicaments a été progressivement retirés du marché entre 2004 et 2005.

#### *4.3. Les anti-NMDA*

La kétamine est le représentant des antagonistes des récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (anti-NMDA) le plus utilisé dans notre pratique clinique quotidienne. Parmi les autres substances de cette classe on trouve le magnésium et le dextrométhorphan. La kétamine à petite dose subanesthésique, lorsqu'elle est associée aux opiacés pour un traitement antalgique postopératoire, permet d'obtenir une épargne morphinique de l'ordre de 30 à 50%<sup>13 14</sup> et d'améliorer le confort des patients.<sup>15</sup> L'incidence des effets indésirables imputés aux opiacés n'est toutefois pas réduite par l'adjonction de kétamine.<sup>11 16</sup> Dans les cas d'hyperalgésie induite par les opiacés, la kétamine se montre par contre très utile comme adjuvant.<sup>10 17</sup> L'utilisation de la kétamine et son dosage est surtout limité par l'apparition d'hallucinations et de psychoses doses dépendantes.

#### *4.4. La gabapentine*

C'est un analogue anticonvulsivant de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) utilisé surtout dans le traitement des syndromes douloureux neurogènes et chroniques.<sup>18 19 20</sup> Son mécanisme d'action précis reste encore à déterminer mais on sait qu'elle n'agit pas par l'intermédiaire du récepteur GABA mais plutôt en modulant l'activité de certains canaux calciques du système nerveux central. Il est en outre utilisé comme analgésie complémentaire en postopératoire dans diverses chirurgies.<sup>21 22 23 24</sup> En revanche aucune action bénéfique sur les douleurs nociceptives aiguës pures n'a pu être démontrée.<sup>25 26 27</sup> Cette efficacité sur les douleurs postopératoires provient d'un mécanisme physiopathologique similaire entre les syndromes neurogènes et l'hyperalgésie sur opiacés.<sup>28</sup> Son administration est soit orale ou intrathécale.<sup>29</sup>

## **5. Le nefopam (en français)**

### *5.1. Historique et synthèse*

Développé il y a plus de 30 ans et utilisé initialement comme antidépresseur, ou comme myorelaxant à action centrale dans les troubles spastiques, ses propriétés analgésiques furent découvertes à l'occasion d'études sur l'excitabilité des motoneurones spinaux<sup>30</sup> et par la suite plusieurs études démontrèrent la valeur du nefopam comme analgésique.<sup>31</sup> Synthétisé en 4 étapes à partir de l'acide O-benzoyle benzoïque,<sup>32</sup> le nefopam fait partie de la classe des benzoxazocines et il est structurellement proche de la dyphenhydramine, (un anti-H<sub>1</sub>), et de l'orphénadrine, (un antimuscarinique). Cette similitude structurelle lui confère une action anticholinergique responsable d'une partie de ses effets indésirables les plus sérieux.

Indisponible en Suisse, il est commercialisé depuis le milieu des années 1970 en Europe et largement utilisé dans l'antalgie postopératoire, notamment en France depuis 1981. Selon la littérature, la puissance analgésique de 20 mg de nefopam serait équivalente à 6 – 12 mg de morphine<sup>33</sup> et l'effet d'épargne morphinique postopératoire se situerait entre 30 et 50%.<sup>34 35</sup>

Par ailleurs le nefopam possède des propriétés intéressantes dans la prévention des frissons postopératoires.<sup>36</sup>

### *5.2. Pharmacocinétique*

Utilisé avec une posologie habituelle de 20 mg (IM ou IV) 4 à 6 fois par jour avec une dose maximale recommandée de 120 mg/j. A 120 mg on atteint un effet plateau à partir duquel une augmentation des doses est inutile sur le plan analgésique et ne fait qu'augmenter le risque d'apparition d'effets secondaires. La demi-vie plasmatique est de 3 à 5 heures. Le pic

plasmatique est atteint en 15 à 20 min après une injection IV et en 30 min. lors de perfusion continue. Par voie orale la biodisponibilité est de 40% par effet de premier passage hépatique. La liaison aux protéines plasmatiques est de 75%.<sup>37</sup>

### *5.3. Pharmacodynamique*

C'est un analgésique à action centrale non-morphinique dont l'action est distincte des AINS classiques. Son mécanisme d'action, bien que pas encore complètement déterminé à ce jour, se situe au niveau supra-spinal et spinal, et implique l'inhibition de la recapture de sérotonine, de noradrénaline et de dopamine, ce qui active les voies sérotoninergiques inhibitrices descendantes en créant de cette manière son effet antinociceptif. De plus, il semble posséder une action sur la neurotransmission centrale du système du glutamate ainsi qu'une action anti-NMDA. La modulation de la transmission glutamatergique pourrait expliquer un effet antihyperalgésique du nefopam.

Par ailleurs, le nefopam possède des propriétés intéressantes dans la prévention des frissons postopératoires, qui peuvent être délétères chez certains patients, notamment chez les cardiopathes.

Son avantage réside dans le fait qu'il ne provoque pas d'inhibition des centres respiratoires ni de dépression sur le système nerveux central, il n'a pas d'effet sur l'hémostase et ne provoque pas d'ulcères gastro-œsophagiens et respecte le transit digestif. De plus il ne provoque pas de phénomènes de dépendance, d'accoutumance ni de sevrage à l'arrêt de l'administration.

### *5.4. Effets secondaires reconnus*

Les effets indésirables qui sont attribués au nefopam, selon les données officielles du laboratoire « Biocodex », fabricant du nefopam (Acupan®), et qui sont fréquemment cités dans les publications sont :

Les sueurs (jusqu'à 35%)<sup>38</sup>

La somnolence (31 à 58%)<sup>35 39</sup>

Les douleurs au point d'injection (6%)<sup>40</sup>

Les nausées, vomissements (20%)<sup>40</sup>

Les vertiges (jusqu'à 18%)<sup>41</sup>

Une sécheresse de bouche (jusqu'à 30%)<sup>40</sup>

Une tachycardie (5 à 12%)<sup>35 42</sup>

Il est aisément concevable que son effet tachycardisant est une restriction majeure à son

utilisation chez les patients insuffisants cardiaques, les patients porteur d'une coronaropathie ou en cas de troubles du rythme mal contrôlés par traitement, et en cas d'infarctus myocardique aigu.

Sa ressemblance structurelle avec les sympathomimétiques<sup>31 32</sup> détermine en grande partie les contre-indications à son utilisations parmi lesquelles on retrouve les cardiopathies rythmiques et ischémiques. Ses effets anticholinergiques déterminent les autres contre-indications comme le glaucome à angle fermé et l'hyperplasie prostatique.

Chez les patients en insuffisance rénale sévère il convient d'être prudent, bien que contrairement aux AINS classiques, le nefopam n'est apparemment pas directement nephrotoxique. Des cas isolés d'accumulation inattendue de nefopam ont été décrits en cas d'insuffisance rénale aiguë, sans que l'on ait pu clairement déterminer la cause de la défaillance rénale.<sup>43</sup> Il est également contre-indiqué en cas de maladie convulsive et en cas de prise d'inhibiteurs de la mono-amine-oxidase (IMAO).

### *5.5. Utilisation clinique actuelle*

Actuellement le nefopam est utilisé dans de nombreuses situations douloureuses soit aiguës comme dans la période postopératoire soit chroniques dans de nombreux syndromes douloureux. Il peut être administré soit en monothérapie ou en association avec des morphiniques, des AINS ou en trithérapie.

## 6. Objectif de cette thèse (en français)

Le nefopam est utilisé dans de nombreux pays, notamment dans l'UE, et particulièrement en France. Son application clinique principale est comme adjuvant dans l'antalgie postopératoire aigue, mais également dans le traitement de syndromes douloureux chroniques. Les études plus anciennes lui attribuent une puissance analgésique d'environ 20% de celle de la morphine, une épargne morphinique de 30 à 50% ainsi qu'une bonne tolérance globale malgré une propension aux effets secondaires assez importante, mais considérés comme mineurs et tout à fait tolérables. Il présente des caractéristiques particulièrement intéressantes pour la période postopératoire dans le sens qu'il n'induit aucune dépression respiratoire, n'a pas d'effet connu sur l'hémostase, ne modifie pas le transit intestinal et n'a pas d'effet délétère sur la muqueuse gastrique.

Les études plus récentes sont plus nuancées, voire même contradictoires quant à son effet analgésique. La publication de trois cas d'overdoses mortelles, repose la question de sa sécurité d'emploi.

J'ai eu personnellement l'occasion d'utiliser le nefopam, au cours d'un remplacement de deux mois effectué en France, durant l'été 2007. Mon impression clinique était alors, d'un médicament efficace en combinaison, dans la prévention et le traitement de douleurs postopératoires, bien toléré et ne possédant pas les effets indésirables connus des opiacés, ni ceux des AINS classiques limitant leurs emplois. A mon retour en Suisse où ce médicament n'est pas disponible aux Hôpitaux Universitaires de Genève où l'emploi de dispositifs tel que les péridurales, cathéters nerveux périphériques, se heurtent à des obstacles logistique et organisationnels, je me suis demandé si l'introduction du nefopam serait une acquisition utile pour la période postopératoire. D'autant plus qu'il s'agit d'un médicament assez bon marché (3.88€ pour 5 ampoules de 20 mg en France – selon le VIDAL 2007).

Dans cette méta-analyse, nous voulons déterminer la place du nefopam dans la prévention de l'apparition de douleurs postopératoires. En déterminant :

- La puissance analgésique
- Son potentiel d'épargne morphinique
- Sa propension aux effets secondaires
- Sa sécurité d'emploi

## 7. Méthodes (en anglais)

### 7.1. Literature search

I searched in MEDLINE, the Cochrane Library, EMBASE, WHOLIS, the African Index Medicus and LILACS for relevant reports using the term “nefopam” either alone or in association with “pain”. Trials studying the anti-shivering effect of nefopam were excluded using the command “NOT shivering” in title, abstract, and keywords. Additional trials were identified from reference lists of retrieved reports. Searches were without language restriction. The last search was performed in January 2008. Authors were contacted for supplemental data or specific questions about their trials.

### 7.2. Inclusion and exclusion criteria

I included trials that tested nefopam compared with an inactive control group (placebo or no treatment) for the prevention of postoperative pain and that reported on pain outcomes or adverse effects. I limited the search to randomised trials in humans. Data from abstracts, letters, experimental studies in healthy volunteers, narrative reviews, animal studies, and trials with less than 10 patients per group were not considered.

### 7.3. Data extraction

I extracted from eligible trials information on patients, surgery, anaesthesia, nefopam and postoperative analgesic regimens, pain outcomes, and adverse effects. Appropriate pain outcomes were pain intensity at rest and on movement (or during coughing), and cumulative postoperative morphine consumption.

Continuous outcomes were extracted as means and standard deviations or standard errors. When these data were not reported, I contacted the authors. If they did not respond, and the data were presented graphically, I attempted to extract the data from the graphs. Data from continuous 0 to 10 cm visual analogue scales for pain intensity were converted to a 0 to 100 mm scale. Binary outcomes (for instance, adverse effects) were extracted as presence or absence of the effect. Definitions of adverse effects were taken as reported in the original trials.

A modified 4-items, 7-points Oxford scale was applied to assess the adequacy of data reporting (randomisation, concealment of treatment allocation, blinding, description of withdrawals) of all included trials.<sup>13</sup> Since only randomised trials were included, the minimal score was 1. I scored all included studies. The scores were independently checked by two co-authors. Discrepancies were resolved by discussion.

#### *7.4. Meta-analyses*

For continuous outcomes, I computed weighted mean differences (WMD) with 95% confidence interval (CI). For dichotomous outcomes, I calculated relative risks (RR) with 95%CI. If the 95%CI around the WMD or RR did not include 1, I assumed that the difference between nefopam and control was statistically significant at the 5% level. To estimate the clinical relevance of a beneficial or harmful effect, I calculated numbers needed to treat (NNT) or to harm (NNH); a 95%CI around the NNT/H point estimate was computed when the difference was statistically significant.<sup>44</sup> I was using a fixed effect model throughout. Heterogeneity was formally tested using both the conventional  $\chi^2$  statistic and the  $I^2$  statistic (i.e. the proportion of total variation in the estimates of a treatment effect that is due to heterogeneity between studies). Analyses were conducted using Review Manager (version 4.2, Cochrane Collaboration) and Microsoft® Excel® 2003 for Windows XP®.

## 8. Résultats (en anglais)

### 8.1. Retrieved trials

I identified 70 trials but subsequently excluded 61 (Figure 1). Two reports were unavailable,<sup>45, 46</sup> and one was excluded since data reporting was inappropriate.<sup>47</sup> One report was published twice;<sup>48, 49</sup> I included the more recently published study<sup>24</sup> since data reporting was more complete.

I contacted three authors for supplemental information.<sup>35, 50, 51</sup> One answered and the data could be included in the analyses.<sup>35</sup> One was unable to provide the necessary data but some information could be extracted from the published figures.<sup>50</sup> Finally, one did not answer, and since no relevant efficacy data could be extracted from the published report, only data on drug-related harm could be used for analysis.<sup>51</sup>

I eventually analysed data from nine valid randomised trials, published between 1974 and 2007, with data from 847 adult patients, of which 359 received nefopam, 136 received another analgesic drug that was not further studied in this meta-analysis, and 352 received an inactive control treatment (placebo or no treatment).<sup>14, 34, 35, 50-53</sup> Five trials were performed in France, two in the UK, and one each in Belgium and the US. Group sizes ranged from 20 to 102 patients. The median score for quality of data reporting was 4 (range, 1 to 7). Surgery was major abdominal in four trials, was episiotomy in two, and was hip arthroplasty, gynaecologic or orthopaedic, or dental extraction in one each. All patients underwent general anaesthesia (Table 1).

A large variety of nefopam regimens was tested. In two trials each, nefopam was given as a continuous IV infusion, as repeated IV injections, or as a single IM injection; in one trial each, it was administered as repeated IM injections, as a single IV injection, or as a single oral dose. Cumulative doses ranged from 20 to 160 mg for IV regimens, from 45 to 90 mg for oral regimens, and from 20 to 100 mg for IM regimens (Table 1). Follow up was 60 minutes in one trial, was six or seven hours in one each, was 24 hours in four, and was 48 hours in two trials.

### 8.2. Pain outcomes

The trials reported on a large variety of pain outcomes, and only a few were consistently reported in more than two trials.

Six trials reported on cumulative morphine consumption at various postoperative times; three of those reported on cumulative morphine consumption at 24 hours.<sup>34, 35, 52</sup> These trials tested

nefopam 20 mg IM every six hours during 24 hours (cumulative dose, 100 mg) in patients undergoing upper abdominal surgery,<sup>34</sup> or 20 mg IV every four hours during 24 hours (cumulative dose, 120 mg) in patients undergoing hepatic resection,<sup>35</sup> or hip arthroplasty.<sup>52</sup> Average cumulative 24 hours morphine consumption in controls was 47 mg. When the data were combined, cumulative 24 hours morphine consumption was significantly decreased with nefopam; WMD, -13 mg (95%CI, -17.9 to -8.15) (Figure 2). The data were too sparse to allow for testing for dose-responsiveness.

Seven studies reported on postoperative pain intensity but only three used a conventional 0 to 10 or 0 to 100 mm visual analogue pain scale; all three reported on pain intensity at rest at 24 hours.<sup>35, 50, 52</sup> Two of those tested nefopam 20 mg IV every four hours during 24 hours (cumulative dose, 120 mg) in patients undergoing hepatic resection,<sup>35</sup> or hip arthroplasty.<sup>52</sup> The third trial tested a continuous infusion of nefopam (80 mg during 24 hours) during two days (cumulative dose, 160 mg) in patients undergoing abdominal laparotomy.<sup>50</sup> In controls, average pain intensity at 24 hours ranged from 24 to 40 mm on the 100 mm visual analogue scale. When the data were combined, average pain intensity was significantly decreased in patients receiving nefopam; WMD, -11.5 mm (95%CI, -15.1 to -7.85) (Figure 3). The data were too sparse to allow for testing for dose-responsiveness.

One trial reported on pain intensity during coughing.<sup>35</sup> In controls, average pain intensity at 24 hours was 60 mm on the 100 mm visual analogue scale; in the nefopam group, average pain intensity at 24 hours was 45 mm, an improvement that was statistically significant.

### *8.3. Adverse effects*

Two trials reported on the incidence of postoperative tachycardia.<sup>14, 35</sup> Tachycardia was defined as a heart rate  $>100$  beats  $\text{minute}^{-1}$  for at least five minutes,<sup>14</sup> or as  $\geq 120$  beats  $\text{minute}^{-1}$  for more than 30 minutes.<sup>35</sup> When the data were combined, the risk of tachycardia was significantly increased in patients receiving nefopam; RR 3.12 (95%CI, 1.11 to 8.79), NNH 7 (Table 2).

Seven trials reported on the incidence of postoperative sweating.<sup>14, 34, 35, 41, 49, 50, 52</sup> When the data were combined, the risk of sweating was significantly increased with nefopam; RR 4.92 (95%CI, 2.0 to 12.1), NNH 13 (Table 2). Other reported adverse effects were sedation, nausea or vomiting, drowsiness, dry mouth, dizziness, and confusion; none of those was significantly associated with nefopam (Table 2).

## 9. Discussion (en anglais)

Three main results are emerging from this meta-analysis. Firstly, nefopam, when used prophylactically in adults undergoing surgery, has a morphine-sparing effect in the postoperative period. Secondly, nefopam decreases pain intensity at 24 hours. Thirdly, nefopam increases the risk of tachycardia and of sweating.

These results suggest that nefopam has a potential for the control of postoperative pain. For instance, cumulative 24 hours morphine consumption was decreased by almost 30%. This outcome has to be interpreted with caution though since it was reported in only three trials with data on 306 patients. Also, postoperative morphine-sparing *per se* is a surrogate of the efficacy of an adjuvant analgesic that is used in the perioperative period. However, the degree of this morphine-sparing may be used to compare indirectly the analgesic efficacy of adjuvants. For instance, nefopam's morphine-sparing effect appeared to be more pronounced compared with paracetamol,<sup>54, 55</sup> but to be similar to ketamine or non-steroidal anti-inflammatory drugs.<sup>13, 54</sup> This suggests that at the doses that were tested in these trials, nefopam was more analgesic than paracetamol and about equianalgesic with ketamine or non-steroidal anti-inflammatory drugs. We were unable to establish dose-responsiveness for nefopam's morphine-sparing effect since the data were too sparse and the nefopam regimens were too variable. Interestingly, and despite nefopam's statistically significant morphine-sparing effect, there was no evidence of a decrease in the incidence of morphine-related adverse effects. This phenomenon has been observed with other non-opioid analgesics, and it puts into question the clinical relevance of the morphine-sparing.<sup>11</sup>

As further evidence of nefopam's analgesic efficacy, there was a statistically significant decrease in pain intensity at rest at 24 hours; the improvement was about 12 mm on a 100 mm visual analogue scale. As with the morphine-sparing, this outcome has to be interpreted with caution since it was reported in three trials only with data on 319 patients. However, the result indicates that a surgical patient who receives nefopam as an adjuvant to a morphine-based analgesic regimen, is likely to have his pain intensity at rest decreased from 50 to 40, or from 40 to 30, on a 100 mm scale. This degree of efficacy may be regarded as clinically relevant, and again, it seemed to be more pronounced compared with paracetamol,<sup>54</sup> and to be similar to ketamine or non-steroidal anti-inflammatory drugs.<sup>13, 54</sup> As with the morphine-sparing, we were unable to establish dose-responsiveness for nefopam's beneficial effect on pain intensity since the data were too sparse and the nefopam regimens that were tested in these trials were too variable. Finally, pain intensity on movement, the even more relevant endpoint in this context, was reported in one single study only.

Nefopam was generally well tolerated. Sweating happened significantly more often with

nefopam, but sweating is more of a nuisance than a true medical problem. About one in 13 patients may complain about sweating who would not have had this adverse effect had they all received placebo. Tachycardia was also significantly more frequently associated with nefopam; one in seven patients is likely to develop tachycardia when exposed to this drug. Tachycardia may be unwarranted in patients with limited cardiac function. Again, we were unable to establish dose-responsiveness for these adverse effects since the regimens were too variable.

Life-threatening adverse effects have been reported in relation to nefopam overdoses. An accidental overdose was reported in a 77 years old man who was scheduled for splenectomy.<sup>43</sup> The postoperative analgesic regimen consisted in patient-controlled analgesia with morphine, wound infiltration with ropivacaine, paracetamol, and a continuous infusion of nefopam 100 mg day<sup>-1</sup>. One hour after the initial 20 mg loading dose, nefopam plasma level was 73 ng ml<sup>-1</sup>, which corresponded to plasma levels that were reported after similar doses before.<sup>37, 57</sup> After 14 hours of continuous infusion, nefopam plasma concentration rose unexpectedly to 135 ng ml<sup>-1</sup>. At this time, he developed acute neurological impairment with disorientation, confusion, mydriasis, tachyarrhythmia with a heart rate of 120 beats min<sup>-1</sup>, and respiratory depression necessitating tracheal intubation. Acute renal failure and hypoproteinaemia were diagnosed. It remained unclear whether the nefopam caused the renal failure, or whether nefopam accumulated due to renal failure and drug displacement related to hypoproteinemia. Treatment was symptomatic and evolution was favourable.<sup>43</sup>

This systematic review has limitations. First, many retrieved reports had to be excluded since they compared nefopam with another analgesic drug and without a placebo group. Since there is no gold standard analgesic against which nefopam could be tested, combination of data from active controlled trials does not make sense. Second, most trials were of limited size; only two had more than 40 patients per group.<sup>41, 52</sup> It has been shown before that small pain trials are likely to report on beneficial outcomes by random chance.<sup>57</sup> Also, small trials are unlikely to report on rare but clinically relevant adverse effects. Third, the large variety of reported outcomes made it difficult to combine data from more than two trials. Many of these outcomes were non-validated and were invented by the authors. For instance, pain intensity was not only reported on the widely accepted and standardised linear 10 cm or 100 mm visual analogue scale but also on a variety of custom numerical and verbal scales. Data can then not be combined across trials. Fourth, the clinical relevance of many reported outcomes remained unclear. For instance, in one trial, patients were followed up for 60 minutes only and pain intensity was recorded every few minutes.<sup>14</sup> Also, one study only reported on pain intensity at rest and during coughing.<sup>35</sup> Adequate relief of dynamic pain that allows for early mobilisation and respiratory physiotherapy is crucial in the postoperative period. Fifth, there was no agreement on the optimal regimen of nefopam; the drug was given intramuscularly, intravenously or orally, as a single or multi-dose regimen, or as a continuous infusion. Testing

for dose-responsiveness was impossible. Finally, as with most other drugs that are currently used in clinical practice, data in susceptible patient groups, for instance, the elderly, pregnant women or children were completely lacking.

In conclusion, there is some limited evidence from the published literature that nefopam may be a useful non-opioid adjuvant to opioid-based, multimodal analgesia in patients undergoing surgery. The combination of small-sized trials, a large variety of different outcomes, and a multitude of tested regimens suggests that this drug has never been subjected to a rational trial program, and that the results from this meta-analysis must be interpreted carefully. The reported data are likely to overestimate the true degree of efficacy. However, nefopam is an old and cheap drug; it does not appear to interfere with platelets as non-steroidal anti-inflammatory drugs do, and, contrary to opioids, it does not induce respiratory depression. Finally, nefopam has an anti-shivering effect<sup>36</sup> that may be regarded as an additional, potentially beneficial, property of the drug in patients undergoing surgery. Thus, further research into the usefulness of this analgesic seems to be justified. Nevertheless, before nefopam can be recommended for widespread use in clinical practice, further randomised trials are needed to establish the dose-response of the analgesic efficacy and to define the most useful regimen and the adverse effect profile. Trials should be of reasonable size, and should report on validated outcomes for the measurement of pain intensity and pain relief. Pain intensity should be recorded at rest and during coughing or on movement. Finally, relevant data in susceptible patient groups, especially children, are warranted.

## 10. References

- 1) Zeilhofer HU. The glycinergic control of spinal pain processing. *Cell Mol Life Sci* 2005; **62**: 2027-35
- 2) Dickenson AH, Chapman V, Green GM. The pharmacology of excitatory and inhibitory amino acid-mediated events in the transmission and modulation of pain in the spinal cord. *Gen Pharmacol* 1997; **28**: 633-8
- 3) Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999; **353**: 2051-8
- 4) Lopez-Garcia JA. Serotonergic modulation of spinal sensory circuits. *Curr Top Med Chem* 2006; **6**: 1987-96
- 5) Stamford JA. Descending control of pain. *Br J Anaesth* 1995; **75**: 217-27
- 6) Stoelting RK, Hillier SC. *Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice*. Philadelphia, 2005
- 7) Kresec O, Richard D, Busserolles J, Guastella V, Eschalièr A. Composante centrale de l'effet analgésique des AINS. *Douleur et Analgésie* 2007; **20**: 1-9
- 8) Dacero JP. [The management of acute pain in ambulatory patients. The place of nefopam]. *Presse Med* 2004; **33**: 277-80
- 9) Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in post-operative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; **77**: 1048-56
- 10) Angst MS, Clark JD. Opioid-induced hyperalgesia: a qualitative systematic review. *Anesthesiology* 2006; **104**: 570-87
- 11) Elia N, Tramèr MR. Is opioid-sparing clinically relevant? In: *Systematic Reviews in Pain Research: Methodology Refined* (Eds HJ McQuay, E Kalso, RA Moore). Seattle: IASP Press 2008
- 12) Tramèr MR, Moore RA, Reynolds DJ, McQuay HJ. Quantitative estimation of rare adverse events which follow a biological progression: a new model applied to chronic NSAID use. *Pain* 2000; **85**: 169-82
- 13) Elia N, Tramèr MR. Ketamine and postoperative pain--a quantitative systematic review of randomised trials. *Pain* 2005; **113**: 61-70
- 14) Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and ketamine comparably enhance postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2005; **100**: 169-74
- 15) Schmid RL, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain: a review of current techniques and outcomes. *Pain* 1999; **82**: 111-25
- 16) Pogatzki-Zahn EM, P.K. Z. Neue Substanzen und Applikationsformen für die Schmerztherapie. *Schmerz* 2008; **22**: 253-69
- 17) Koppert W. Opioidvermittelte Analgesie und Hyperalgesie. *Schmerz* 2005; **19**: 386-94
- 18) Nicholson B. Gabapentin use in neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand* 2000; **101**: 359-71
- 19) Backonja M, Glanzman RL. Gabapentin dosing for neuropathic pain: evidence from randomized, placebo-controlled clinical trials. *Clin Ther* 2003; **25**: 81-104
- 20) Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *Clin J Pain* 1996; **12**: 56-8

- 21) Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *Anesthesiology* 2002; **97**: 560-4
- 22) Dierking G, Duedahl TH, Rasmussen ML, et al. Effects of gabapentin on postoperative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy: a randomized, double-blind trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; **48**: 322-7
- 23) Pandey CK, Priye S, Singh S, Singh U, Singh RB, Singh PK. Preemptive use of gabapentin significantly decreases postoperative pain and rescue analgesic requirements in laparoscopic cholecystectomy. *Can J Anaesth* 2004; **51**: 358-63
- 24) Pandey CK, Sahay S, Gupta D, et al. Preemptive gabapentin decreases postoperative pain after lumbar discectomy. *Can J Anaesth* 2004; **51**: 986-9
- 25) Yoon MH, Yaksh TL. The effect of intrathecal gabapentin on pain behavior and hemodynamics on the formalin test in the rat. *Anesth Analg* 1999; **89**: 434-9
- 26) Urban MO, Ren K, Park KT, et al. Comparison of the antinociceptive profiles of gabapentin and 3-methylgabapentin in rat models of acute and persistent pain: implications for mechanism of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2005; **313**: 1209-16
- 27) Field MJ, Oles RJ, Lewis AS, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *Br J Pharmacol* 1997; **121**: 1513-22
- 28) Van Elstraete AC, Tirault M, Lebrun T, et al. The Median Effective Dose of Preemptive Gabapentin on Postoperative Morphine Consumption After Posterior Lumbar Spinal Fusion. *Anesth Analg* 2008; **106**: 305-8
- 29) Cheng JK, Chiou LC. Mechanisms of the antinociceptive action of gabapentin. *J Pharm Sci* 2006; **100**: 471-86
- 30) Gassel MM. An objective technique for the analysis of the clinical effectiveness and physiology of action of drugs in man. In: Desmedt JE, ed. *New developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. Basel: Karger, 1973: 342-59
- 31) Gassel MM, Diamantopoulos E, Petropoulos V, Hughes AC, Ballesteros ML, Re ON. Controlled clinical trial of oral and parenteral nefopam hydrochloride. A novel and potent analgesic drug. *J Clin Pharmacol* 1976; **16**: 34-41
- 32) Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Nefopam: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1980; **19**: 249-67
- 33) Sunshine A, Laska E. Nefopam and morphine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975; **18**: 530-4
- 34) McLintock TT, Kenny GN, 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
- 35) Mimoz O, Incagnoli P, Josse C, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001; **56**: 520-5
- 36) Kranke P, Eberhart L, Roewer N, Tramèr MR. Single-Dose Parenteral Pharmacological Interventions for the Prevention of Postoperative Shivering: A Quantitative Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Anesth Analg* 2004; **99**: 718-27
- 37) Aymard G, Warot D, Demolis P, et al. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral nefopam in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol* 2003; **92**: 279-86
- 38) Trop D, Kenny L, Grad BR. Comparison of nefopam hydrochloride and propoxyphene hydrochloride in the treatment of postoperative pain. *Can Anaesth Soc J* 1979; **26**: 296-304

- 39) Campos VM, Solis EL. The analgesic and hypothermic effects of nefopam, morphine, aspirin, diphenhydramine, and placebo. *J Clin Pharmacol* 1980; **20**: 42-9
- 40) Beaver WT, Feise GA. A comparison of the analgesic effect of intramuscular nefopam and morphine in patients with postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1977; **17**: 579-91
- 41) Bloomfield SS, Barden TP, Mitchell J. Nefopam and propoxyphene in episiotomy pain. *Clin Pharmacol Ther* 1980; **27**: 502-7
- 42) Delage N, Maaliki H, Beloeil H, Benhamou D, Mazoit JX. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients: a study of interaction using sequential analysis and isobolographic analysis. *Anesthesiology* 2005; **102**: 1211-6
- 43) Ould-Ahmed M, Drouillard I, El-Kartouti A, Wey PF, Lions C, Martinez JY. Néfopam en perfusion continue et effets indésirables: quelle imputabilité? *Ann Fr Anesth Reanim* 2007; **26**: 74-6
- 44) Tramèr MR, Walder B. Number needed to treat (or harm). *World J Surg* 2005; **29**: 576-81
- 45) Cohen A. Nefopam hydrochloride for pain relief. *Curr Ther Res Clin Exp* 1974; **16**: 184-93
- 46) Suri YV, Bhatt PN, Bhalla SK, Chakraborty BR. Clinical Trial of parenteral and oral nefopam for postoperative and chronic pain. *J Anaesth Clin Pharm* 1986; **2**: 82-8
- 47) Zigelboim I. SA, Laska E., e arrazin C. estudio Comparativo de Dosis Unicas Orales de los Analgésicos Nefopam-Aspirina, Nefopam, Aspirina y Placebo. *Rev de Obst y Gin De Venezuela* 1981; **41**: 87-90
- 48) Rolly G, Versichelen L. Double blind study of nefopam, tilidine or placebo, on postoperative pain relief. *Acta Anaesthesiol Belg* 1979; **30 Suppl**: 241-4
- 49) Abeloos J, Rolly G, Uten M. Double blind study with nefopam, tilidine and placebo, for postoperative pain suppression. *Acta Anaesthesiol Belg* 1983; **34**: 283-94
- 50) Trameni 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
- 51) Merle JC, Vandroux D, Odin I, et al. Effets analgésiques de l'administration intraveineuse continue de néfopam après chirurgie urologique. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005; **24**: 13-8
- 52) Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M, et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br J Anaesth* 2003; **91**: 836-41
- 53) Goucke CR, Keaveny JP, Kay B, Healy TE, Ryan M. The effect of diclofenac and nefopam on postoperative dental pain. *Anaesthesia* 1990; **45**: 329-31
- 54) Elia N, Lysakowski C, Tramèr MR. Does multimodal analgesia with acetaminophen, nonsteroidal antiinflammatory drugs, or selective cyclooxygenase-2 inhibitors and patient-controlled analgesia morphine offer advantages over morphine alone? Meta-analyses of randomized trials. *Anesthesiology* 2005; **103**: 1296-304
- 55) Remy C, Marret E, Bonnet F. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2005; **94**: 505-13
- 56) Mather GG, Labroo R, Le Guern ME, Lepage F, Gillardin JM, Levy RH. Nefopam enantiomers: preclinical pharmacology/toxicology and pharmacokinetic characteristics in healthy subjects after intravenous administration. *Chirality* 2000; **12**: 153-9
- 57) Moore RA, Gavaghan D, Tramèr MR, Collins SL, McQuay HJ. Size is everything--large amounts of information are needed to overcome random effects in estimating direction and magnitude of treatment effects. *Pain* 1998; **78**: 209-16

## **11. Figures et tableaux**

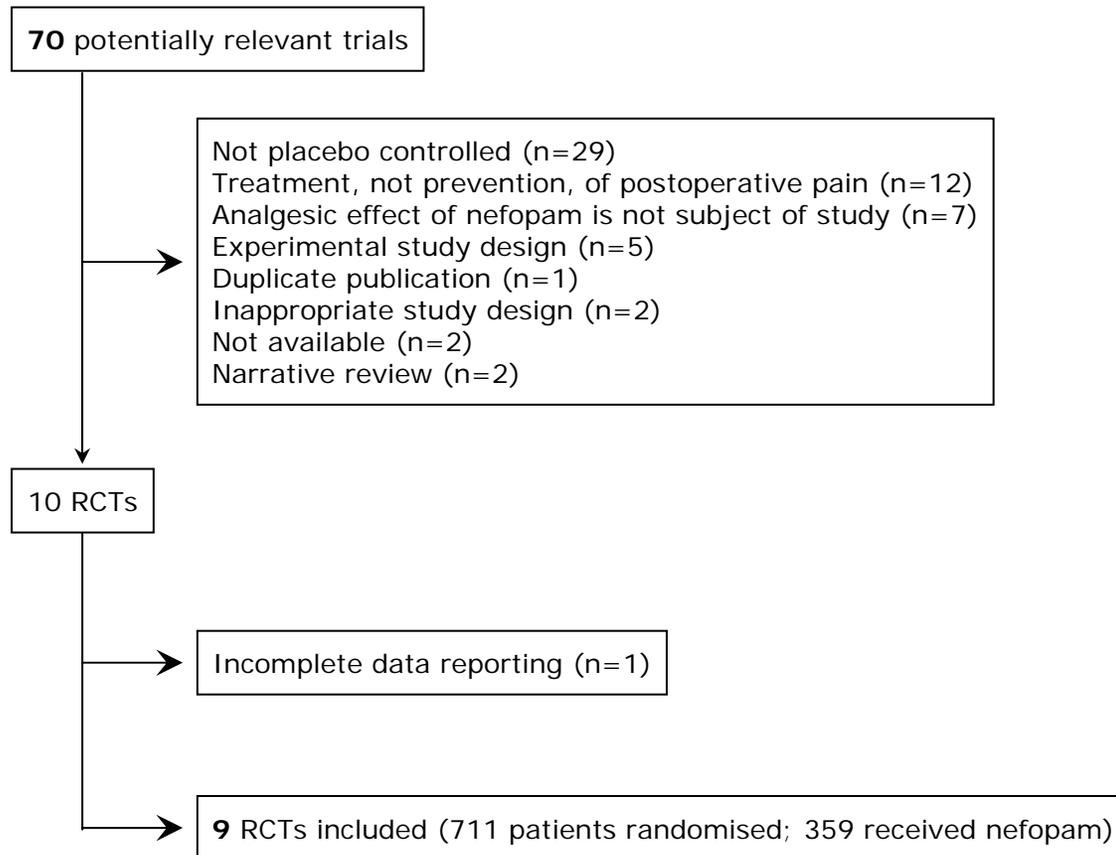
Figure 1: Flowchart of retrieved trials

Figure 2: 24 hours morphine sparing effect

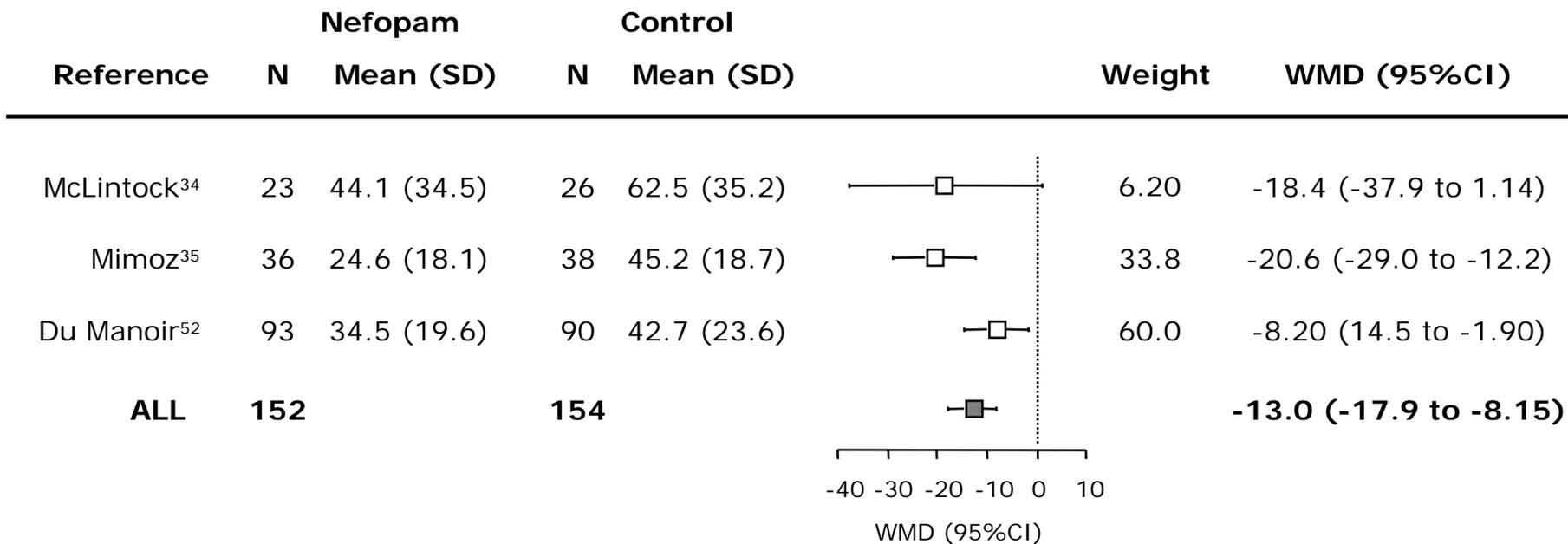
Figure 3: Pain intensity at 24 hours

Tableau 1: Included randomised trials

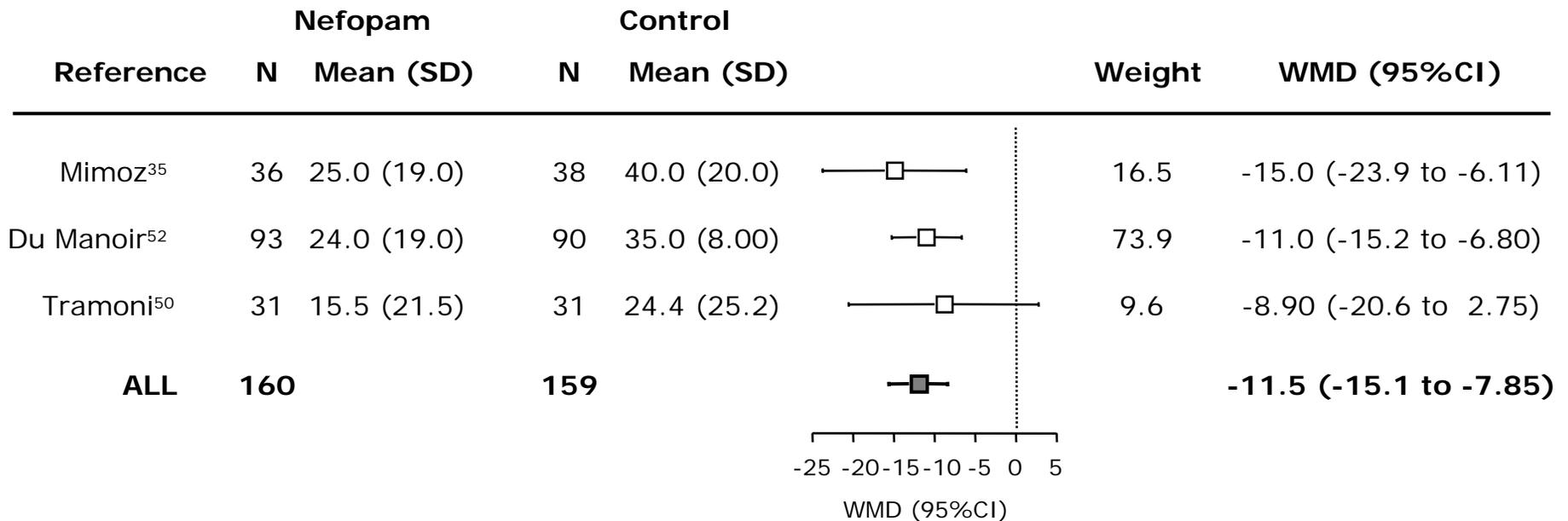
Tableau 2: Dichotomous outcomes (adverse effects)



**Figure 1.** Flow chart of retrieved, excluded and analyzed trials. RCT = randomised controlled trial.



**Figure 2.** Cumulative 24 hours' morphine consumption. WMD = weighted mean difference; CI = confidence interval. Test for heterogeneity  $P=0.06$ ,  $I^2=64.8\%$ .



**Figure 3.** Pain intensity at 24 hours. WMD = weighted mean difference; CI = confidence interval. Test for heterogeneity  $P=0.66$ ,  $I^2=0\%$ .

**Table 1:** Included trials testing nefopam for the management of postoperative pain

Reference (first author, year of publication)	Comparison  ( ) No. of analysed patients [ ] Data not considered	Nefopam regimen		Surgery	Anaesthesia	Postoperative pain management	Quality of data reporting			
		Time point of administration	Cumulative dose				Randomisation	Concealment	Blinding	Follow-up
Abeloos 1983 <sup>49</sup>	1. Nefopam 0.66 mg/kg IM (34) [2. Tilidine 1.67 mg/kg IM (34)] 3. Placebo (33)	End of surgery	0.66 mg/kg	Gynaecologic, Orthopaedic	Halothane or enflurane, nitrous oxyde	N/A	1	1	1	2
Bloomfield 1980 <sup>41</sup>	1. Nefopam 90 mg PO (25) 2. Nefopam 45 mg PO (25) [3. Propoxyphene 65 mg PO (25)] 4. Placebo (25)	After intervention	1. 90 mg 2. 45 mg	Episiotomy	No information	N/A	2	1	2	2
Du Manoir 2003 <sup>52</sup>	1. Nefopam 20 mg IV (98) 2. Placebo (102)	At skin closure	20 mg	Hip arthroplasty	Thiopental or propofol, sufentanil, isoflurane, nitrous oxyde	PCA morphine	1	0	1	2
Goucke 1990 <sup>53</sup>	[1. Diclofenac 75 mg IM (23)] 2. Nefopam 20 mg IM (22) 3. No treatment (21)	After induction of anaesthesia	20 mg	Dental extraction	Methohexitone, halothane, nitrous oxyde	Paracetamol on demand	1	0	0	0
Kapfer 2005 <sup>14</sup>	1. Placebo (21) [2. Ketamine 10 mg IV (22)] 3. Nefopam 20 mg IV (22)	After surgery in PACU	20 mg	Major	Thiopental, sufentanil, isoflurane, nitrous oxyde	Morphine on demand	2	1	1	2
McLintock 1988 <sup>34</sup>	1. Nefopam 20 mg IM (23) 2. Placebo (26)	At skin closure	100 mg	Abdominal	Thiopental or propofol, sufentanil, isoflurane, nitrous oxyde	PCA morphine	1	0	1	2
Merle 2005 <sup>51</sup>	1. Nefopam 20 mg IV + 80 mg/24h infusion (20) 2. Nefopam 20 mg IV + 120 mg/24h infusion (20) 3. Placebo (20)	End of surgery	1. 100 mg 2. 140 mg	Urologic laparotomy	Propofol, sufentanil, desflurane, nitrous oxyde	PCA morphine	2	1	2	2
Mimoz 2001 <sup>35</sup>	1. No treatment (38) 2. Nefopam 20 mg/4h IV (39) [3. Proparacetamol IV (38)]	End of surgery	120 mg	Hepatic resection	Pentobarbital, midazolam, sufentanil, nitrous oxyde	PCA morphine	1	1	0	2
Tramoni 2003 <sup>50</sup>	1. Nefopam 160 mg/48h infusion (31) 2. Placebo (31)	End of surgery	160 mg	Abdominal laparotomy	Thiopental, remifentanil, isoflurane	PCA morphine	1	0	1	2

Randomisation: 0 none, 1 mentioned, 2 described + adequate. Concealment: 0 no, 1 yes. Blinding: 0 none, 1 mentionend but unclear, 2 described + adequate. Follow-up: 0 not adequately described, 1 described but incomplete, 2 described + adequate. PACU: post-anaesthetic care unit. PCA: patient-controlled analgesia. All trials were performed in adults.

**Table 2.** Adverse effects

Outcome	# trials	# receiving nefopam/ # with outcome (%)	# receiving placebo/ # with outcome (%)	Relative risk (95%CI)	P <sub>hetero</sub>	NNT (95%CI)	References
Sedation	2	18/61 (29.5)	20/59 (33.9)	0.87 (0.52 to 1.47)	0.54	23	35 14
Nausea	4	60/202 (29.7)	68/184 (37.0)	0.89 (0.68 to 1.17)	0.50	14	34 52 50 41
Nausea or vomiting	4	39/123 (31.7)	33/98 (33.7)	0.95 (0.64 to 1.40)	0.02	50	35 51 14 53
Drowsiness	2	61/148 (41.2)	63/127 (49.6)	0.97 (0.77 to 1.22)	0.16	12	52 41
Vomiting	3	24/171 (14.0)	24/153 (15.7)	1.02 (0.61 to 1.70)	0.70	60	34 52 41
Dry mouth	3	14/111 (12.6)	9/84 (10.7)	1.41 (0.67 to 2.97)	0.50	-53	35 14 41
Dizziness	3	11/111 (9.9)	4/84 (4.8)	1.76 (0.54 to 5.77)	0.15	-19	35 14 41
Confusion	2	6/71 (8.5)	2/51 (3.9)	2.05 (0.55 to 7.63)	0.35	-22	51 50
Tachycardia	2	13/61 (21.3)	4/59 (6.8)	3.12 (1.11 to 8.79)	0.59	-7 (-41 to -3)	35 14
Sweating	7	26/297 (8.8)	3/276 (1.1)	4.92 (2.00 to 12.1)	0.97	-13 (-24 to -9)	34 35 52 14 50 49 41

hetero=heterogeneity. CI = confidence interval. NNT = number-needed-to-treat (a negative NNT is a number-needed-to-harm); 95%CIs around the NNT/NNH point estimate are shown only for statistically significant results. Order of adverse effects according to increasing relative risks