



Faculté de médecine

Année 2018/2019

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Romain PINON

Né le 1^{er} janvier 1987 à Orléans (45)

TITRE

**Etat des lieux des modalités d'utilisation du néfopam en ambulatoire
en Indre-et-Loire. Etude à partir des données de remboursement
du Régime Général de l'Assurance Maladie.**

Présentée et soutenue publiquement le **29 novembre 2018** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Maillot François, Médecine interne, Faculté de médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Ballon Nicolas, Addictologie, Faculté de médecine - Tours.

**Docteur Victorri-Vigneau Caroline, Pharmacologie, MCU-PH, Faculté de médecine -
Nantes.**

Docteur Jonville-Béra Annie Pierre, Pharmacologie, PH, CHU - Tours

RESUME

Introduction : Le néfopam, antalgique très utilisé en médecine ambulatoire, n'est disponible que par voie injectable en France, alors qu'il est très souvent utilisé per os. Des cas d'abus sont également rapportés. L'objectif est d'estimer en Indre-et-Loire les modalités d'utilisation du néfopam en médecine ambulatoire, la part utilisée per os et la proportion d'assurés ayant une surconsommation.

Patients et méthode : A partir de la base de données des assurés du Régime Général de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie d'Indre-et-Loire, tous les patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement de néfopam entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2016 ont été inclus. Pour l'estimation de l'utilisation par voie orale, le remboursement d'acte infirmier a été pris en compte. Les valeurs extrêmes (nombre de remboursement et quantité remboursée) ont été utilisées pour pointer les cas d'abus.

Résultats : Au total, 45540 boîtes de néfopam ont été remboursées en Indre-et-Loire en 2016 et 5457 assurés ont bénéficié d'au moins un remboursement (1,4% des assurés), le plus souvent (90%) pour un traitement ponctuel (un ou deux remboursements d'une quantité médiane de 3 boîtes). Il s'agissait plutôt de femmes (64,5 %), d'âge médian de 53 ans. Les patients ayant eu plus de deux remboursements dans l'année étaient plus souvent des femmes, plus âgées et plus souvent en ALD. Le mésusage par voie orale a été estimé à 60%. Seuls 176 assurés ont eu plus de 5 délivrances dans l'année, dont 4 une quantité supérieure à celle correspondant à la dose journalière recommandée (>292 boîtes dans l'année).

Conclusion : L'utilisation du néfopam par voie orale est très répandue en Indre-et-Loire, alors que la seule forme pharmaceutique disponible en France n'est pas destinée à cette voie. Le nombre de patients pour lesquels un abus est suspecté semble faible. La commercialisation de la forme comprimé permettrait un traitement optimal des patients (posologie adaptée).

Mots clés : néfopam, voie orale, mésusage, abus, dépendance, ambulatoire, médecine générale

SUMMARY:

Introduction : Nefopam is a commonly used analgesic in ambulatory practice only available in France by injectable route, but often used by oral route. Cases of abuse have been reported. The purpose of this work is to estimate, in department of “Indre-et-Loire”, the using modality of nefopam in ambulatory practice, the share used by oral route, and the number of overconsumers.

Patients and method : From the French insured database of the “Régime Général (RG)” of the “Caisse Primaire d’Assurance Maladie”, all patients refunded at least one time of nefopam from January 1, 2016 to December 31, 2016 were included. To analyze the oral route, we take count of nurse’s refund. The potential abuse were analyzed by searching for extreme data (as number of refund and quantity refund).

Results : 45540 boxes of nefopam have been refunded in “Indre-et-Loire” in 2016 and 5457 insured from the “RG” have been refunded at least once (1.4% of the insured), in a large part (90 %) for punctual use (one or two refunds with 3 as median boxes refund). These patients are mostly women (64.5%) of median age 53 years old. Insured who had more than two refunds are essentially elderly women in long time disease status “ALD”. Misuse by oral route was estimated at 60%. Only 176 insured had more than 5 deliverances in the year, and 4 got over the maximum dosage recommended (more than 292 boxes a year).

Conclusion : Oral route nefopam is commonly used in “Indre-et-Loire”, although the unique pharmaceutical form on the French market isn’t made for this route. There is a small number of patients for who an abuse is suspected. Putting pills on the market could mean a better treatment for patients (with adequate dosage).

Key words : nefopam, oral route, misuse, abuse, addiction, ambulatory, general medicine

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURE'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (+) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (+) – 1966-1972

Pr André GOUAZE – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Philippe ARBEILLE

Pr Catherine BARTHELEMY

Pr Christian BONNARD

Pr Philippe BOUGNOUX

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Pierre COSNAY

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Loïc DE LA LANDE DE CALAN

Pr Alain GOUDEAU

Pr Noël HUTEN

Pr Olivier LE FLOCH

Pr Yvon LEBRANCHU

Pr Elisabeth LECA

Pr Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ

Pr Gérard LORETTE

Pr Roland QUENTIN

Pr Alain ROBIER

Pr Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique.....	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora.....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe.....	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand.....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Réanimation
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe.....	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Néphrologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse.....	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile.....	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle.....	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

A Monsieur le Professeur Maillot,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance la plus sincère.

A Monsieur le Professeur Ballon,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Soyez assuré de ma grande reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Victorri-Vigneau,

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail. Merci pour vos précieux conseils et votre enthousiasme m'ayant permis d'avancer.

A Madame le Docteur Jonville-Béra,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci pour votre patience, parfois mise à rude épreuve, qui a été nécessaire pour aboutir à ce travail. Vous m'avez guidé dans la rédaction rigoureuse que demande la recherche scientifique. J'espère que ce travail pourra être utile à d'autres.

Au directeur de la CPAM d'Indre-et-Loire, Monsieur Lefevre,

Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à ce travail.

A Madame Auvinet,

Un très grand merci pour votre gentillesse, votre écoute et votre investissement qui ont permis à cette base de voir le jour. Rien n'aurait pu exister sans vous.

A Madame Le Gouge,

Je te remercie pour ta disponibilité et tes compétences dans l'élaboration de ces statistiques.

Merci

Et re merci

TABLE DES MATIERES

GLOSSAIRE.....	14
INTRODUCTION	15
1. Les antalgiques :.....	15
2. Le néfopam, aspects pharmacologiques :.....	17
2.1. Pharmacologie du néfopam :.....	17
2.2. Position dans la stratégie thérapeutique :	17
3. Etude des bases de remboursements :	18
PATIENTS ET METHODES.....	19
Etude de la base des remboursements de l'Assurance Maladie :.....	19
1. Schéma d'étude :.....	19
2. Critères descriptifs :.....	19
3. Création de variables :.....	20
Enquêtes complémentaires :.....	20
1. Analyse des prescriptions du CHU de Tours :	20
2. Enquête auprès des pharmaciens :.....	21
Analyses statistiques :	21
RESULTATS	22
Etude de la base de remboursement de l'Assurance Maladie.	22
1. Analyse descriptive de la base de données :.....	22
1.1. Population générale de la base de remboursement :.....	22
1.2. Profil des assurés traités par néfopam :	22
1.3. Profil des prescripteurs et des pharmacies :.....	26
1.3.1. Les prescripteurs :.....	26
1.3.2. Les pharmacies :.....	30
2. Evaluation du mésusage par voie orale :	30
3. Analyse des valeurs extrêmes :.....	31
3.1. Selon le nombre total de délivrances dans l'année :.....	31
3.2. Selon le nombre de boîtes délivrées :.....	32
3.3. Selon le nombre de départements :.....	33
3.4. Selon le nombre de pharmacies fréquentées :	33
3.5. Selon le nombre de prescripteurs :	33
Enquêtes complémentaires :.....	34
1. Analyse des prescriptions au CHU de Tours :.....	34
2. Enquête auprès des pharmaciens :.....	34

DISCUSSION	35
1. Un positionnement mal défini dans la stratégie antalgique :.....	35
2. Des ventes en augmentation :.....	36
3. Un profil de patient identifié :	37
4. Un mésusage par voie orale majoritaire :	38
5. Des données étayant celles sur le potentiel d’abus:.....	40
6. Forces et faiblesses de l’étude :	42
CONCLUSION	43
ANNEXES	44
BIBLIOGRAPHIE	46

GLOSSAIRE

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

ALD : Affection Longue Durée

AMI : Acte Médico Infirmier

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AUC : Area Under the Curve

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

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIP : Code Identifiant de Présentation

C_{max} : Concentration maximale

CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CNIL : Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance Maladie

CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance

HAS : Haute Autorité de Santé

IM : Intra Musculaire

IV : Intra Veineux

NIR : Numéro d'Inscription au Répertoire

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-Laryngologie

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RG : Régime Général

SMR : Service Médical Rendu

SNIIRAM : Système National d'Information Inter-Régimes de l'Assurance Maladie

T_{max} : Temps nécessaire pour atteindre la C_{max}

INTRODUCTION

1. Les antalgiques :

L'association Internationale d'Etude de la Douleur (International Association for the Study of Pain) définit la douleur comme « une sensation et une expérience émotionnelle désagréable en réponse à une atteinte tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes »¹. Deux types de douleurs existent : les douleurs nociceptives et les douleurs neuropathiques.

La douleur nociceptive est une douleur due à une stimulation persistante et excessive des récepteurs périphériques de la douleur². Elle donne lieu en 1986 à la classification de l'OMS des analgésiques en trois paliers (Annexe 1)³. Initialement utilisée dans le traitement des douleurs cancéreuses, cette classification permet de rationaliser l'utilisation des opioïdes. Sa révision en 1997 intègre la notion de classe thérapeutique⁴. On connaît différents mécanismes d'action aux molécules antalgiques. Le paracétamol est considéré comme ayant une action d'inhibiteur de la production de prostaglandine au niveau central. Les AINS ont principalement une action périphérique par inhibition des cyclooxygénases. Enfin, les morphiniques ont une action centrale qui se fait par liaison en particulier aux récepteurs μ ⁵.

La douleur neuropathique est une douleur liée à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel⁶. Son traitement fait appel aux co-antalgiques. Les principaux co-antalgiques sont les antidépresseurs, les anticonvulsivants⁷, les corticostéroïdes⁷, les anti-spasmodiques et les antagonistes du récepteur NMDA avec la kétamine⁸.

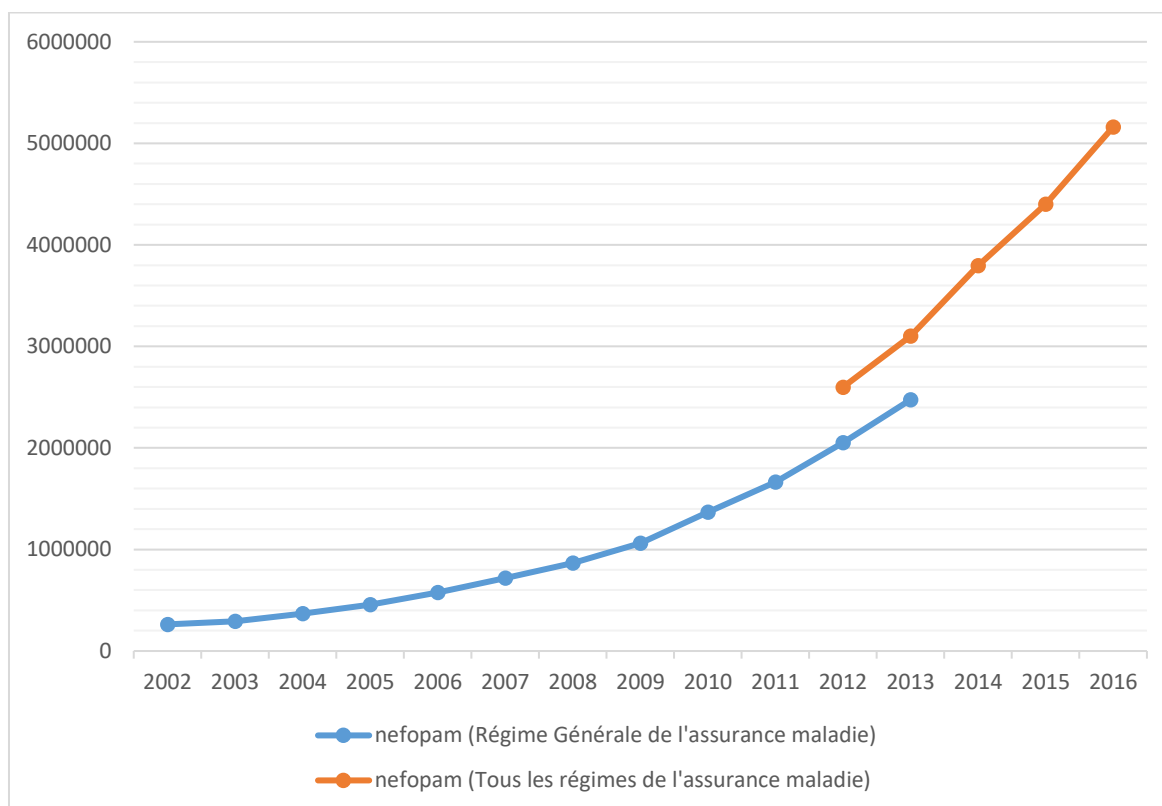
Le néfopam (ou fenoxazine) est un analgésique un peu à part dans les classifications. Il possède des propriétés antinociceptives et antihyperalgésiques avec un mécanisme d'action qui n'est pas encore complètement élucidé⁹. C'est un analgésique central, non morphinique. Il a montré un potentiel antidépresseur dans des études non cliniques¹¹, et un autre dans le traitement des douleurs neuropathiques¹². Le néfopam apparaît à la fin des années 60¹⁰. Il est depuis la fin des années 70 indiqué dans la prise en charge de la douleur⁵. Il obtient l'AMM en France en 1980 avec l'indication de « la prise en charge des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post opératoires »¹³. En France, les trois spécialités de néfopam commercialisées sont l'Acupan®, le Néfopam Mylan® et le Néfopam Medisol®, toutes en ampoules injectables de 20 mg/2mL¹⁴. Pour 20 mg de néfopam, le potentiel antalgique serait équivalent à 12 mg de sulfate de morphine¹⁵ et anti-hyperalgésique équivalent à 10 mg de kétamine¹⁶.

Actuellement la consommation des antalgiques en France est en augmentation. Le néfopam

est en proportion bien moins utilisé que les autres traitements disponibles mais suit la même tendance¹⁷. En effet, le volume de vente du néfopam ne cesse de croître depuis sa commercialisation en 1983^{18,19}. Plus de 5 millions de boîtes de 5 ampoules de néfopam ont été remboursées en 2016 soit un total de plus de 16 millions d’euros de base de remboursement de la part de l’ensemble des régimes de l’Assurance Maladie¹⁸ (Figure 1).

Les abus et les phénomènes addictifs sont des problématiques qui peuvent être liées aux antalgiques. Le mésusage est un usage non conforme aux termes de l’AMM²⁰. Le risque de mésusage et de dépendance²¹ aux opiacés est identifié dès le XVIIIème siècle²². Bien qu’il n’existe pas de données chiffrées, l’utilisation orale du néfopam en ampoules destinées à la voie injectable, donc hors AMM, semble fréquente en France^{18,20} et aurait débuté en 2002²⁴. Il existe peu de données sur l’efficacité de cette voie d’administration même si une forme orale (sous forme de comprimé) a l’AMM en France. Pour mémoire, les spécialités de néfopam actuellement commercialisées en France ne peuvent être utilisées que par voie IV ou IM¹³. Le néfopam expose également à un risque de dépendance²⁵ et à un usage abusif probablement par ses propriétés psychostimulantes^{24,26}.

Figure 1 : Nombre annuel de boîtes de néfopam (de 5 ampoules) remboursées en France²⁷.



2. Le néfopam, aspects pharmacologiques :

2.1. Pharmacologie du néfopam :

Le néfopam ou chlorhydrate de 5-méthyl-1-phényl-3,4,5,6-tétrahydro-1H-2,5-benzoxazocine de formule chimique C₁₇H₁₉NO, appartient à la classe des benzoxazocines^{28,29}, structuellement proche de l'orphénadrine (un antiparkinsonien) et de la diphenhydramine (un antihistaminique-H₁)³⁰. C'est un antalgique de palier 1 qui n'est ni un opiacé, ni un anti inflammatoire non stéroïdien³¹. Il est indiqué dans le traitement des affections douloureuses aiguës²⁴.

Le néfopam inhiberait la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine. Une hypothèse récente avance des propriétés antagonistes NMDA^{32,33}. Il possède également des propriétés atropiniques marquées³⁴. Cependant les affinités de liaison moléculaire du néfopam et ses sélectivités demeurent inconnues³⁵. Il est hautement métabolisé car moins de 5% d'une dose unique IV ou orale est excrété sous forme inchangée³⁶. Ses trois métabolites principaux sont le N-oxyde-nefopam, le N-glucoronide-nefopam et le desmethyl-nefopam²⁶. Ce dernier aurait une activité antalgique³⁶.

Après une injection d'une ampoule de 20mg de néfopam, l'aire sous la courbe (AUC) est évaluée à 1029 nmol/h/L, avec un pic de concentration (T_{max}) au minimum de 38 minutes et une concentration maximale (C_{max}) de 183 nmol/L. En comparaison, après la prise d'une même dose de néfopam mais par voie orale, l'AUC est plus faible (377 nmol/h/L), avec un T_{max} de 110 minutes et une C_{max} de 48.5 nmol/L³⁷. L'efficacité antalgique théorique semble donc plus faible lorsque les ampoules sont utilisées per os. La demi-vie d'élimination du néfopam est de 5,1 heures et son élimination est urinaire à 87%¹³.

Les principaux effets indésirables du néfopam sont des effets atropiniques (dont tachycardie, palpitations, bouche sèche et rétention urinaire). Des réactions d'hypersensibilité (dont des chocs anaphylactiques), des troubles neuropsychiques graves (dont des hallucinations³⁸ et des convulsions³⁹) sont rapportés^{40,41}. Une somnolence, des nausées avec ou sans vomissement et une hyperhydrose sont mentionnés. Une hyperexcitabilité, une irritabilité, et des malaises sont plus rarement cités^{13,42}.

2.2. Position dans la stratégie thérapeutique :

La Haute Autorité de Santé (HAS) positionne cette molécule en première ou seconde intention selon l'intensité de la douleur, et précise qu'elle ne doit pas être utilisée pour les douleurs chroniques⁴³.

Des sociétés savantes recommandent le néfopam en traumatologie en association à d'autres antalgiques pour une analgésie multimodale. Dans le cadre des douleurs neuropathiques, elles proposent l'utilisation du néfopam en association aux antalgiques usuels^{44,45}. Mais leur avis se modifie. Alors qu'en 2010 la Société Française d'Anesthésie Réanimation recommandait le néfopam, en 2016 elle place les AINS en première intention pour une analgésie multimodale⁴⁶. Il semble également qu'il soit prescrit « sur un sucre » en ville pour une administration par voie orale^{47,48}.

Un état des lieux s'impose et les bases de données de santé nous offre une possibilité de le faire.

3. Etude des bases de remboursements :

Les bases de données de l'Assurance Maladie sont les bases issues des données informatiques liées au remboursement de l'Assurance Maladie. Conçues à l'origine pour contrôler les dépenses de santé, ces bases trouvent une utilisation dans les études de santé. Elles sont rassemblées dans un système national : le SNIIRAM. Celui-ci est créé en 1999 par la loi de financement de la Sécurité sociale. Ce système est en perpétuelle évolution et les objectifs à ce jour sont de contribuer à une meilleure gestion de l'Assurance Maladie et des politiques de santé, d'améliorer la qualité des soins et de transmettre aux professionnels de santé des informations pertinentes sur leur activité⁴⁹. L'accès à ces données est défini dans un arrêté du ministère des affaires sociales et de la santé qui permet néanmoins une utilisation dans les études de santé. En parallèle de cette base, l'Assurance Maladie enrichit son offre de données en open data en mettant à disposition des données de cadrage et des bases brutes extraites du SNIIRAM⁵⁰. Ainsi, Open Damir est une base concernant les dépenses, Open Médic présente les prescriptions de médicaments délivrés en ville, Open PHEV les prescriptions hospitalières délivrées elles aussi en ville.

L'objectif de ce travail est :

- de décrire les modalités de prescription du néfopam dans le département d'Indre-et-Loire à partir des données de remboursement du Régime Général (RG) de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM) pour estimer la proportion d'utilisation par voie orale,
- de connaître le profil des assurés traités par néfopam en ambulatoire,
- et d'estimer la proportion d'assurés pour lesquels un abus est suspecté.

PATIENTS ET METHODES

Etude de la base des remboursements de l'Assurance Maladie :

1. Schéma d'étude :

Il s'agit d'une étude descriptive, observationnelle et rétrospective.

La population étudiée était celle des assurés du RG de la CPAM du département d'Indre-et-Loire, soit 82% de la population d'Indre-et-Loire au moment de notre étude.

Notre période d'analyse s'est étendue du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016.

Les données ont été transmises par le département statistique de la CPAM d'Indre-et-Loire après anonymisation, sous forme de fichier Excel. L'utilisation de ces données a été déclarée à la CNIL selon la méthodologie de référence MR 003 au numéro 2045725 le 20 mars 2017.

Un fichier portait sur les données de remboursements de néfopam. Chaque ligne correspondait à une demande de remboursement de néfopam transmise à la CPAM par une officine du département d'Indre-et-Loire à une date donnée, donc à une délivrance remboursée.

Afin d'estimer la part de néfopam utilisé par la voie injectable, nous avons choisi comme proxy le remboursement des actes infirmiers.

Les données ont été recueillies durant l'année 2017. Elles ont été transmises par la CPAM via la messagerie sécurisée Petra sur un fichier au format Excel. Les données qualitatives ont été codées "1" (si positives), "0" (si négatives), "." (si l'information n'était pas disponible). Les données quantitatives ont été retranscrites (si présentes), ou codées "." (si non disponibles). Les données reçues étaient anonymisées pour les assurés, les pharmacies et les prescripteurs.

Nous avons analysé uniquement les assurés dans la base de remboursement des assurés du RG de l'Assurance Maladie dont l'âge n'était pas une contre-indication à la prise de néfopam selon le RCP, c'est-à-dire les assurés de 15 ans ou plus.

2. Critères descriptifs :

Pour l'analyse des remboursements de néfopam, les items concernant l'assuré (identifiant de l'assuré anonymisé à partir du NIR, âge, sexe, ALD et autres), le prescripteur (identifiant anonymisé, spécialité, lieu d'exercice) et la pharmacie de délivrance (identifiant anonymisé, département de la pharmacie, nombre de boîte délivrée, nom de la spécialité délivrée, date de

délivrance) ont été utilisés.

Pour les actes infirmiers, l'identifiant de l'assuré anonymisé (à partir du NIR), la cotation AMI (Acte Médico-Infirmier) avec son coefficient et la date de prescription des soins ont été utilisés.

3. Création de variables :

- Prescription de néfopam per os :

A été considéré comme proxy pour le critère de jugement de la « prescription per os », toute ligne de remboursement de néfopam pour laquelle aucun remboursement d'acte infirmier, quel que soit son type, n'était intervenu dans les 3 mois après un remboursement pendant la période d'analyse (afin de prendre en compte le temps de remboursement de l'acte infirmier). En effet, le néfopam étant injectable, toute prescription ambulatoire s'accompagne normalement de la prescription d'actes infirmiers pour l'injection.

- Profil des prescripteurs de néfopam :

Afin d'analyser le profil des prescripteurs de néfopam et des pharmacies qui ont réalisé les délivrances, nous avons individualisé les lignes de remboursements et non plus les assurés.

- Valeurs extrêmes « Surconsommation » :

Selon le RCP du médicament, la posologie journalière préconisée est de 4 ampoules. Les valeurs extrêmes ont été définies par le remboursement de plus de 4 ampoules de néfopam par jour pendant 365 jours, soit 292 boîtes (de 5 ampoules) ou 1460 ampoules.

- La suspicion d'abus médicamenteux :

Nous avons décidé d'analyser les assurés situés dans le 5ème percentile supérieur en nombre de délivrance. Nous avons également analysé d'autres paramètres tels le nombre de pharmacies fréquentées, le nombre de départements fréquentés, et le nombre de prescripteurs par assuré.

Enquêtes complémentaires :

Afin de mieux cerner les modalités de prescription du néfopam, cette étude a été complétée par deux autres études plus petites : une au sein du CHU de Tours et une auprès de pharmaciens libéraux d'Indre-et-Loire.

1. Analyse des prescriptions du CHU de Tours :

Nous avons interrogé la pharmacie du CHU sur les modalités de prescription du néfopam pour les patients hospitalisés quant à la voie d'administration. La population étudiée était celle des

patients hospitalisés au CHU de Tours entre le 1^{er} avril 2017 et le 1^{er} juillet 2017. Les informations ont été extraites du logiciel de prescription informatisée déployé au sein des services du CHU de Tours. L'objectif était de décrire le profil de la voie d'administration prescrite, c'est-à-dire la proportion par voie injectable ou Per os en quantité, selon le service de soin.

2. Enquête auprès des pharmaciens :

Nous avons réalisé une enquête prospective auprès de pharmaciens libéraux d'Indre-et-Loire. Pour ce faire, nous avons sélectionné 15 pharmacies en zone urbaine et rurale, par tirage au sort, parmi les 445 pharmaciens exerçant en officine en Indre-et-Loire. L'étude portait sur les délivrances de néfopam à partir du premier septembre 2017. Il était demandé aux pharmaciens de compléter un questionnaire standardisé pour les 10 premières délivrances de néfopam (Annexe 2).

Les différents items recueillis à partir de l'ordonnance étaient l'âge et le sexe du patient, la spécialité médicale du prescripteur (généraliste ou spécialiste), ses modalités d'exercice (ville ou établissement) et la voie d'administration prescrite. Il était également demandé au pharmacien d'interroger le patient pour savoir si le néfopam devait être administré par un(e) infirmier(e).

Analyses statistiques :

Selon les analyses, l'unité d'analyse statistique était le remboursement ou l'assuré.

Les analyses statistiques ont été descriptives : effectif et pourcentage pour les variables qualitatives, moyenne, médiane et écart-type (ou quartiles) pour les variables quantitatives.

Les données ont été analysées avec le logiciel Excel par un opérateur, et en contrôlées par un second opérateur indépendant.

Les variables qualitatives ont été comparées au moyen de tests de Chi-deux et les variables quantitatives ont été comparées par des tests paramétriques Test t de student.

RESULTATS

Etude de la base de remboursement de l'Assurance Maladie.

1. Analyse descriptive de la base de données :

1.1. Population générale de la base de remboursement :

La population affiliée au RG d'Indre-et-Loire au 2 janvier 2017 était de 388 615 personnes, dont 206712 (53,2%) femmes et 181903 (47%) hommes. L'âge médian était de 48 ans [15-107] et 3882 (0,8%) personnes sont décédées durant l'année 2016.

Parmi ces 388 615 assurés, 5457 ont eu au moins un remboursement de néfopam durant l'année 2016, soit 1,4 % de la population du RG.

Seules deux des trois spécialités de néfopam commercialisées en France ont été remboursées : il s'agissait de l'Acupan® (boite de 5 ampoules injectables) et du Néfopam Mylan® (boite de 5 ampoules injectables). Au total en 2016, 45540 boîtes de néfopam ont été remboursées, dont 45523 (99,96%) boîtes d'Acupan® et 17 (0,04%) de Néfopam Mylan®.

1.2. Profil des assurés traités par néfopam :

Parmi les 5457 assurés ayant eu au moins un remboursement de néfopam, 3521 (64,52%) étaient des femmes et 1932 (35,48 %) des hommes. Ils étaient âgés de 15 à 104 ans avec une médiane de 53 ans (52,5 ans pour les femmes et 53 ans pour les hommes). Parmi eux, 335 (6,1%) sont décédés durant l'année 2016 (Tableau I).

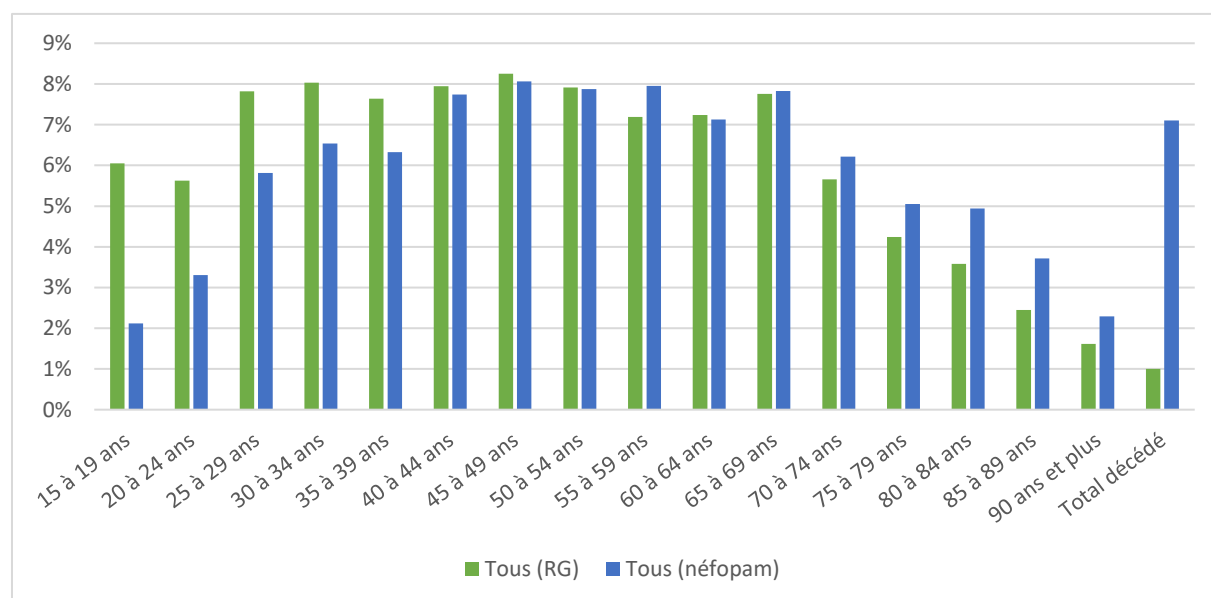
Les assurés du RG et ceux traités par néfopam avaient respectivement pour âge médian 48 et 53 ans. Après l'âge de 70 ans, il y avait une surreprésentation des assurés ayant bénéficié d'au moins un remboursement de néfopam (16%, n = 883) (Figure 2).

Tableau I : Comparaison des caractéristiques des assurés ayant eu au moins un remboursement de néfopam et de la population affiliée au Régime Général d’Indre-et-Loire.

Assurés au Régime Général en Indre-et-Loire				
	Population totale	Aucun remboursement de néfopam en 2016	Assurés ayant eu au moins un remboursement de néfopam en 2016	p
N=	388615	383158	5457	
Sexe (femme) en % (n)	53,2 (206712)	53,2 (203191)*	64,5 (3521)	<0.001
Age médian (années)	48	48*	53	/
Agés extrêmes	[15 - 107]	[15 - 107] *	[15 - 104]	/
Décédé dans la période en % (n)	0,8 (3882)	0,8 (3882) *	6,1 (335)	<0.001

* Estimation

Figure 2 : Proportion des catégories d’âges entre la population du Régime Général (RG) d’Indre-et-Loire et la population de notre étude (néfopam).



Ces 5457 assurés ont bénéficié de 8622 remboursements de néfopam durant l’année soit 1,57 remboursement par personne en moyenne ; le nombre médian de remboursement étant de 1 avec des extrêmes de 1 à 25.

Il a été délivré lors de chaque remboursement (suite à un passage en pharmacie) un nombre médian de 4 boîtes [1-36] soit entre 1 jour et 1 mois de traitement (Figure 3). La quantité médiane totale de néfopam remboursée sur l’année 2016 était de 4 boîtes [1-430], soit un total de 1 jour à 1 an de traitement (Figure 4).

Figure 3 : Nombre de boîtes de néfopam délivrées lors de chaque remboursement.

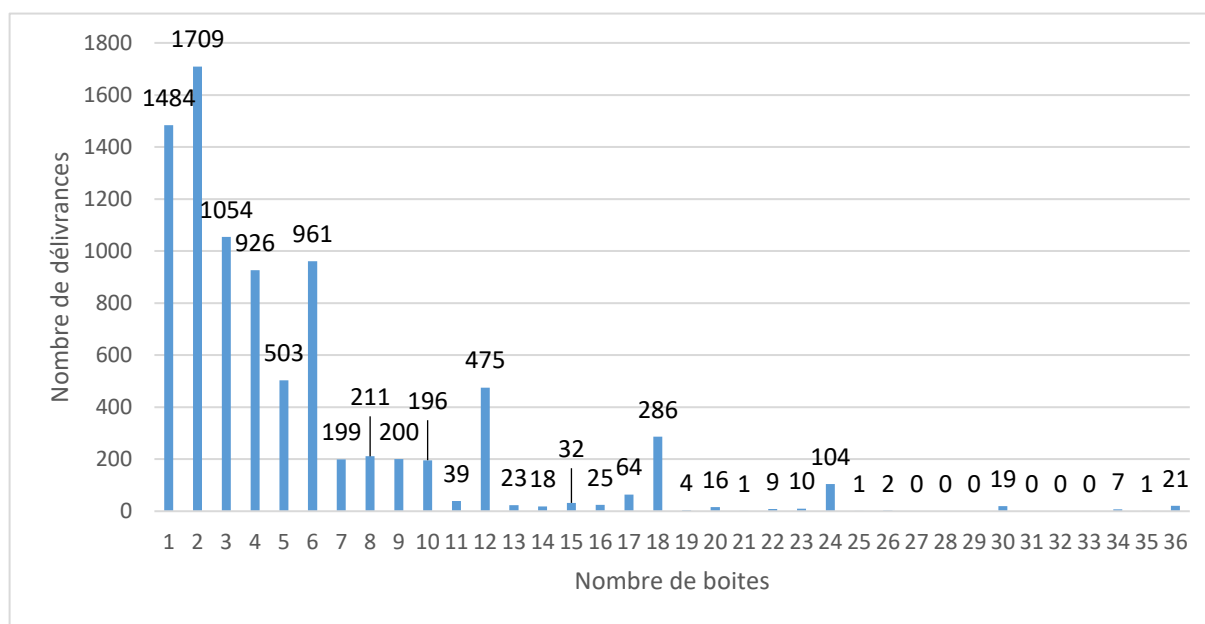
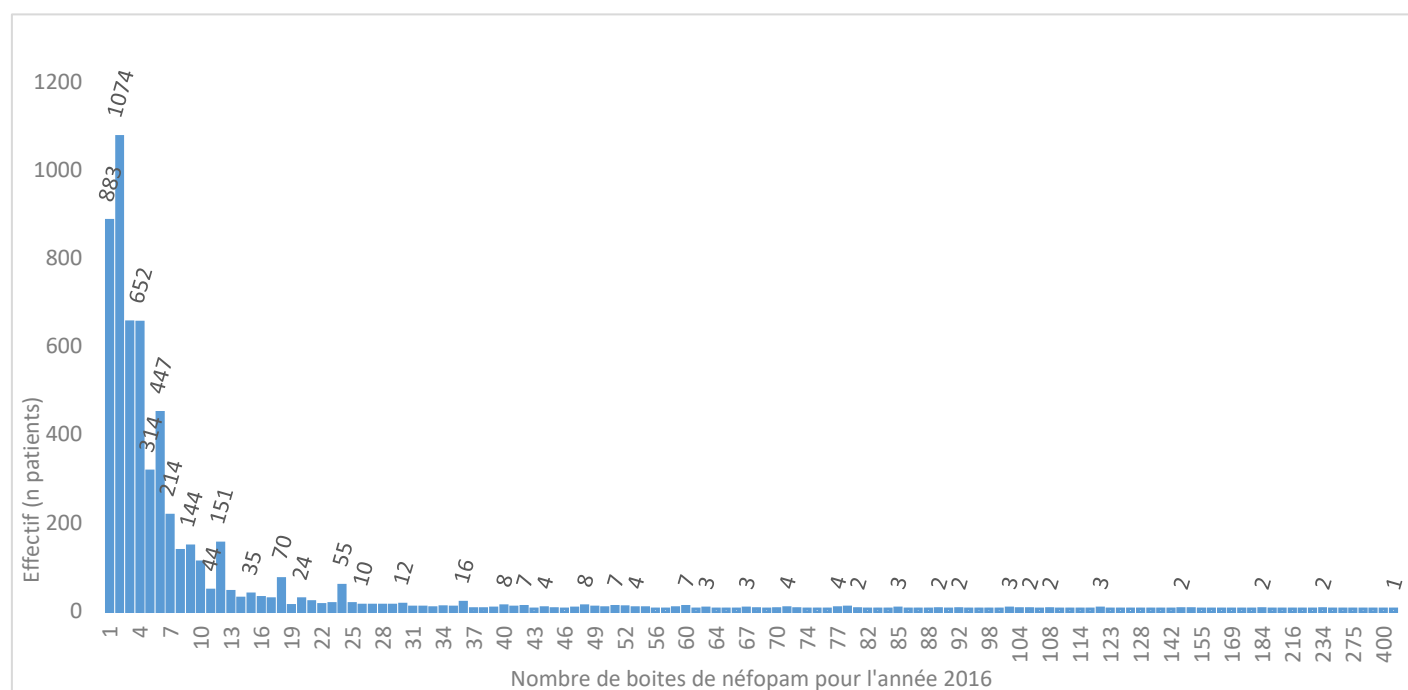


Figure 4 : Nombre total de boîtes de néfopam remboursées par assuré pour l'année 2016.



Parmi les 5457 assurés, 4234 (78%) ont eu un seul remboursement de néfopam dans l'année. Leur âge médian était de 52 ans [15-104].

En revanche, 1223 assurés ont eu plusieurs remboursements de néfopam dans l'année (22%). La médiane était de 2 remboursements [2-25] et l'âge médian de 57 ans [15-103] (Figure 5). Parmi eux, 542 ont eu plus de deux délivrances de néfopam (Tableau II).

Figure 5 : Nombre total de délivrances de néfopam par assuré durant l'année 2016.

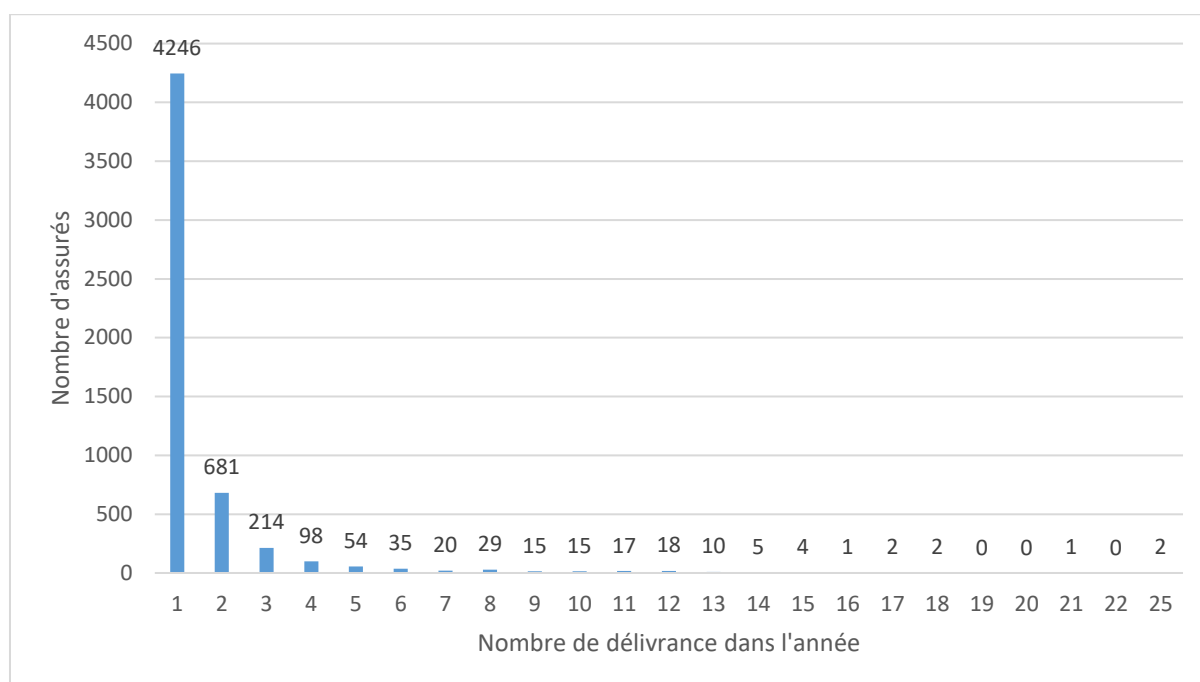


Tableau II : Profil de la population des assurés remboursés selon le nombre de délivrance durant l'année 2016.

Nombre de délivrance de néfopam en 2016	Une ou deux	Plus de deux	p
Nombre d'assurés (N=)	4915	542	
Sexe ratio (H/F)	0.57	0.40	<0.001
Age médian (années) [extrêmes]	52 [15-104]	60 [15-100]	<0.001
Quantité (médiane) [extrêmes]	3 [1-48]	22 [2-430]	<0.001
Assurés en ALD en % (n)	36,9 (1820)	60,8 (330)	<0.001
Délivrance en rapport avec une ALD en % (n)	13,1 (647)	42,8 (232)	<0.001

Au total, les assurés qui avaient plus de deux remboursements étaient majoritairement des femmes (60%), étaient plus âgés (âge médian de 60 ans) et les délivrances étaient significativement plus en rapport avec une ALD (42,8 %).

Parmi les 5457 assurés ayant bénéficié d'au moins un remboursement de néfopam, 2150 (39,40 %) avaient une ALD. L'âge médian des assurés en ALD était de 66 ans [15 à 104 ans]. Parmi eux, 879 (16,07%) avaient un remboursement de néfopam en rapport avec une ALD. Leur âge médian était de 64 ans [16-100]. La médiane du nombre de délivrances était de 1 [1–25] et la quantité médiane de boîtes de néfopam par délivrance de 8 [1–298] (Tableau III).

Tableau III : Profil des assurés ayant au moins un remboursement de néfopam sur l'année 2016 en fonction de la présence d'une ALD.

	Oui	Non	p
<i>Néfopam prescrit en rapport avec une ALD (N=)</i>	879	4578	
Sexe ratio (H/F)	0.63	0.53	<0.001
Age médian	64	51	<0.001
Délivrance* (médiane) [extrêmes]	1 [1–25]	1 [1–25]	ns
Quantité** (médiane) [extrêmes]	8 [1–298]	3 [1–430]	<0.001

*Délivrance : nombre de passage dans une pharmacie pour retirer du néfopam

** Quantité : nombre de boîte de 5 ampoules de néfopam

Les assurés en ALD étaient donc plus âgés, avec un nombre plus important de boîtes délivrées par remboursement.

1.3. Profil des prescripteurs et des pharmacies :

En prenant en compte le prescripteur et non plus l'assuré, le fichier de la CPAM a permis d'individualiser 8622 délivrances de néfopam émanant de 1232 prescripteurs différents (quel que soit le département d'origine) ayant prescrit un total de 45540 boîtes de néfopam.

1.3.1. Les prescripteurs :

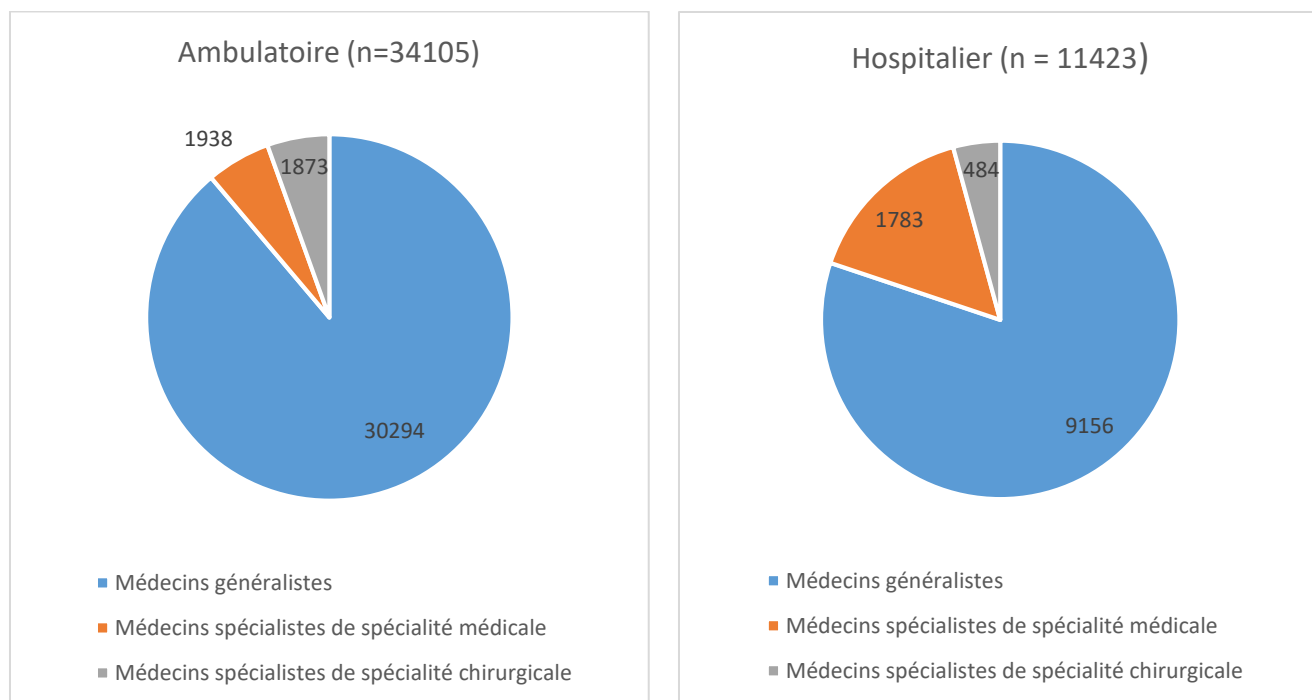
Le prescripteur était un professionnel de santé exerçant :

- en ambulatoire pour 6662 (77%) des délivrances (n=34105 boîtes) ;
- à l'hôpital pour 1938 (23%) des délivrances (n=11423 boîtes).

Les prescriptions des spécialistes en médecine ont donné lieu à 94,8% des délivrances (n=43171 boîtes) de néfopam dans l'année 2016, dont 39450 boîtes pour la médecine générale soit 91,3%. La part des médecins généralistes ambulatoires était de 66,5% pour 30294 boîtes prescrites. La part des médecins généralistes hospitaliers était de 20,1% pour 9156 boîtes prescrites.

Les prescriptions des spécialistes en chirurgie ont donné lieu à 5,2% des délivrances de néfopam (n=2357 boîtes) (Figure 6 et 7).

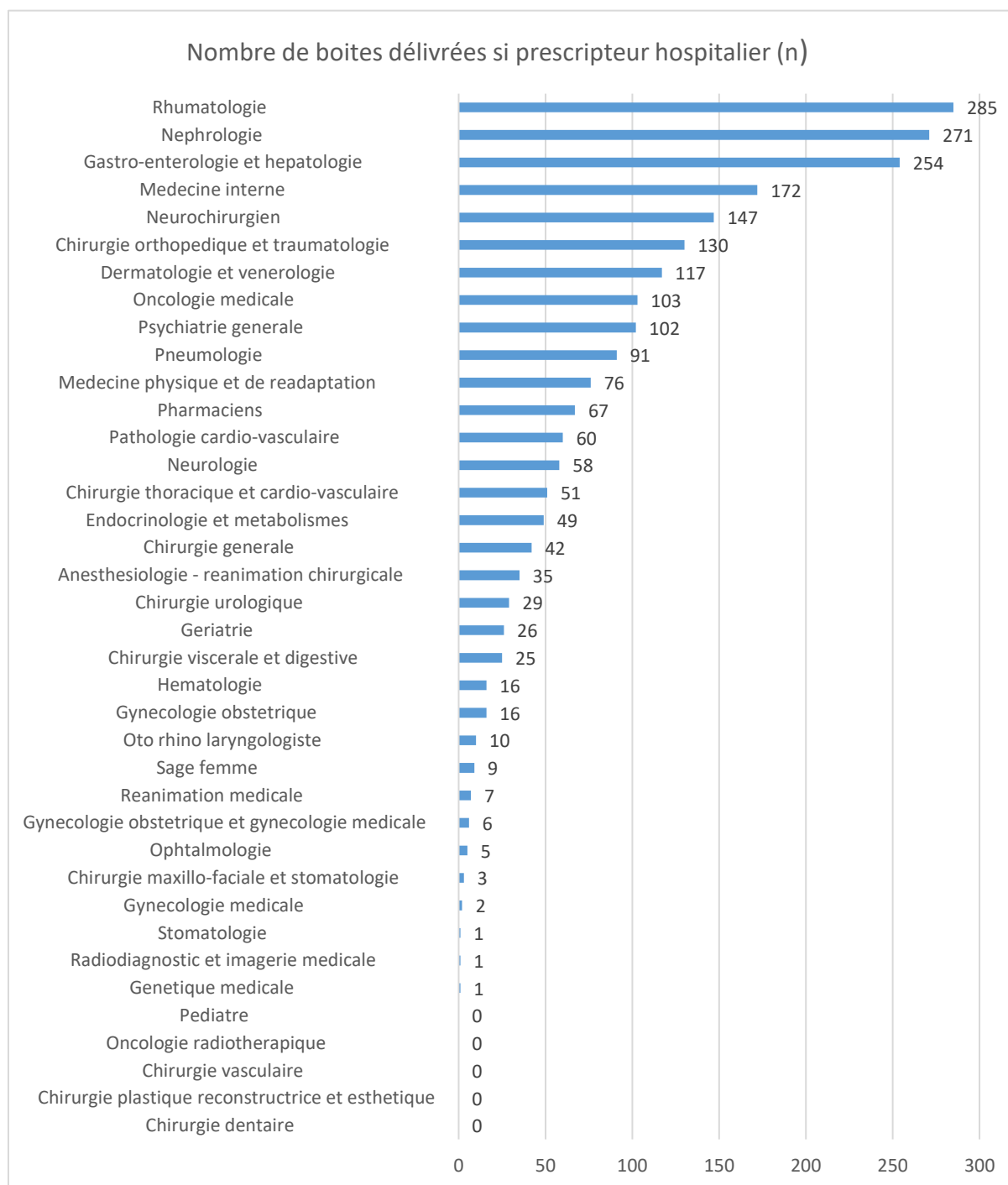
Figure 6 et 7 : Part des prescripteurs selon leur mode d'exercice et leurs spécialités, en fonction du nombre total de boîtes délivrées au cours de l'année 2016.



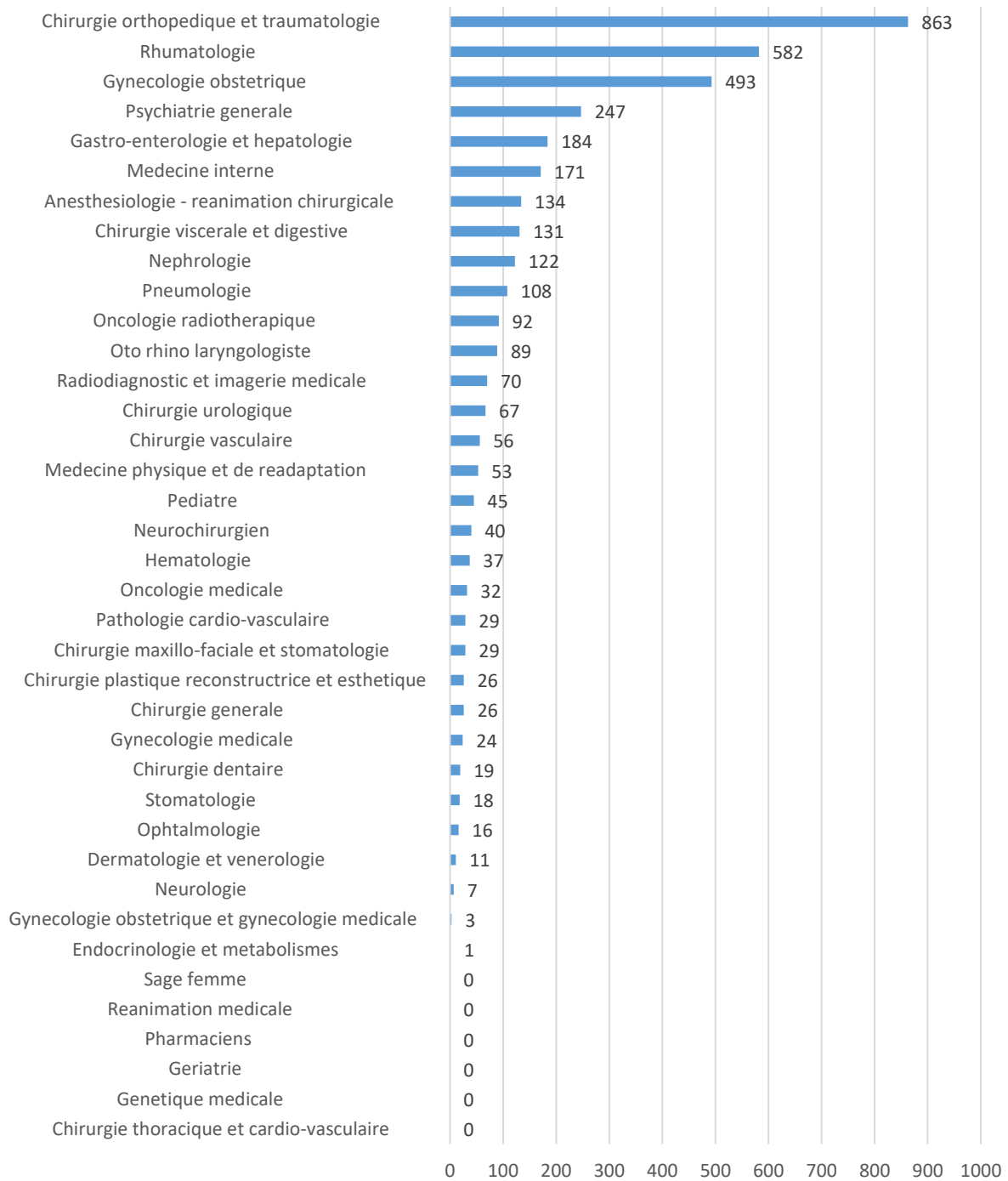
Ainsi, la majorité des prescriptions de néfopam émanait des médecins généralistes, principalement ambulatoires.

Les prescriptions des spécialistes ambulatoires et hospitaliers en dehors des médecins généralistes représentaient seulement 13,3% des délivrances (n= 6078 boîtes) ; elles étaient issues de 38 spécialités différentes (figure 8 et 9).

Figure 8 et 9: Nombre de boites délivrées pour chaque catégorie professionnelle des prescripteurs excepté les médecins généralistes, pour l'année 2016, en hospitalier et en ambulatoire.



Nombre de boîtes délivrées si prescripteur ambulatoire (n)



L'origine géographique du prescripteur était en très grande majorité issue du département de l'Indre-et-Loire pour 8218 remboursements (95,2%).

Les autres remboursements (4,8%) émanaient de prescripteurs répartis comme suit :

- pour 95 (1,1%) : le reste de la région Centre-Val de Loire (Cher (1), Eure et Loire (3), Indre (27), Loir et Cher (62) et Loiret (2)) ;
- pour 130 (1,5%) : la région Parisienne (Paris (62), Seine-et-Marne (0), Yvelines (10), Essonne (5) Hauts-de-Seine (32), Seine-Saint-Denis (6), Val-de-Marne (8), et Val-d'Oise (7)) ;
- et les autres départements pour 191 (2,2%).

1.3.2. *Les pharmacies :*

L'origine géographique des pharmacies de délivrance du néfopam à l'assuré était également en très grande majorité issue du département de l'Indre-et-Loire pour 8267 remboursements (95,7%).

Les autres remboursements (4,3%) provenaient de pharmacies réparties comme suit :

- pour 84 (1%) : le reste de la région Centre-Val de Loire (Cher (1), Eure et Loire (1), Indre (23), Loir et Cher (55) et Loiret (4));
- pour 107 (1,1%) : la région Parisienne (Paris (40), Seine-et-Marne (2), Yvelines (8), Essonne (9) Hauts-de-Seine (21), Seine-Saint-Denis (7), Val-de-Marne (7), et Val-d'Oise (13));
- et les autres départements pour 176 (2%).

2. Evaluation du mésusage par voie orale :

Pour chaque assuré nous avons relevé la présence ou non du remboursement d'un ou plusieurs actes infirmiers survenus dans les 3 mois suivant un remboursement de néfopam, pouvant témoigner d'une injection du néfopam. Si aucun acte n'était relevé, alors nous pouvions supposer une prise orale.

Parmi les 5457 assurés remboursés au moins une fois d'une ordonnance de néfopam, nous avons estimé que la consommation du néfopam était par voie orale pour 3312 assurés soit 60,7%. En effet chez ses assurés nous n'avons pas recensé d'acte infirmier dans les 3 mois suivant la délivrance de néfopam en pharmacie. L'âge médian était de 47 ans [15-104], la quantité médiane de boîte délivrée était de 3 [1-275] et 972 (29,3%) avaient une ALD. Les délivrances émanant à 75,3 % d'un prescripteur ambulatoire (n=2558) et à 24,6 % d'un

prescripteur hospitalier (n=845). Les médecins généralistes étaient à l'origine de 85,2 % des délivrances (n=2886) contre 14,8 % pour les médecins spécialistes (n=501).

A l'inverse, nous avons estimé que la consommation du néfopam était par voie injectable pour 2145 assurés soit 39,3%. La quantité médiane de boîtes délivrées était de 4 (extrêmes 1 et 430), l'âge médian de 63 ans [15-101], et 1178 (54,9%) avaient une ALD. Les délivrances émanant à 69,4% d'un prescripteur ambulatoire (n=1596) et de 30,6 % d'un prescripteur hospitalier (n=704). Les médecins généralistes étaient à l'origine de 74% des délivrances (n=1675) contre 26 % pour les médecins spécialistes (n=590) (Tableau IV).

Tableau IV : Profil des assurés selon le mode de prise estimé de néfopam dans l'année 2016.

	Tous	Prise orale*	Prise injectable**	p
<i>Nombre d'assurés (N=)</i>	5457	3312 (60,74%)	2145 (39,26%)	
<i>Sexe ratio (H/F)</i>	0.55	0.55	0.55	
<i>Age (médiane) (extrêmes)</i>	53 [15-104]	47 [15-104]	63 [15-101]	<0.001
<i>Quantité, en boîte (médiane)[ext]</i>	4 [1-430]	3 [1-275]	4 [1-430]	<0.001
<i>Pharmacie (médiane) [extrêmes]</i>	1 [1-10]	1 [1-10]	1 [1-9]	ns
<i>Assuré en ALD en % (n)</i>	(2150)	29,26 (972)	54,87 (1178)	<0.001
<i>Prescripteurs ambulatoire en % (n)</i>	(4184)	75,3 (2588)	69,4 (1596)	0.001
<i>Prescripteur hospitalier en % (n)</i>	(1549)	24,6 (845)	30,6 (704)	<0.001
<i>Médecins spécialistes en % (n)</i>	(1091)	14,8 (501)	26 (590)	<0.001
<i>Médecins généralistes en % (n)</i>	(4561)	85,2 (2886)	74 (1675)	<0.001

*Il n'y a pas eu d'actes infirmiers les 3 mois suivant une délivrance de néfopam en pharmacie à l'assuré.

**Il y a eu au moins un acte infirmier.

3. Analyse des valeurs extrêmes :

Nous avons souhaité étudier les assurés ayant des parcours de délivrance de néfopam inhabituels pouvant faire suspecter un abus. Pour ce faire, nous avons retenu plusieurs paramètres permettant de nous donner un aperçu des potentiels usages problématiques du néfopam.

3.1. Selon le nombre total de délivrances dans l'année :

Nous avons sélectionné le 5^{ème} percentile supérieur pour le nombre de délivrances de néfopam au cours de l'année 2016 qui est égal à 5 délivrances. Il y avait 176 assurés parmi les 5457 qui ont eu plus de 5 délivrances de néfopam dans l'année 2016.

Il y avait 125 (71%) femmes et 51 (29%) hommes, leur âge médian était de 59 ans [22-100], la médiane du nombre de délivrances était de 9 [6 à 25] et la quantité médiane délivrée sur l'année était de 64,5 boîtes [6 à 430]. La chronicité, à savoir l'intervalle médian entre deux délivrances de néfopam, était de 28 jours contre 42 jours pour la totalité de l'échantillon.

Parmi eux, 123 assurés avaient une ALD (70 %). L'âge médian des assurés en ALD était de 65 ans [22 à 100 ans] ; 99 assurés avaient des remboursements de néfopam en rapport avec une ALD (56%). D'autre part, 94% des boîtes de néfopam (n=13708) étaient prescrites par des médecins généralistes et 6% par une autre spécialité (n=875).

3.2. Selon le nombre de boîtes délivrées :

Une surconsommation a été définie par les remboursements cumulés de plus de 4 ampoules de néfopam par jour durant toute l'année, équivalent à 292 boîtes (de 5 ampoules) ou à 1460 ampoules, soit plus que la posologie usuelle définie par le RCP.

Nous avons retrouvé 4 assurés remboursés de plus de 292 boîtes de néfopam durant l'année 2016, une femme et trois hommes. L'âge médian était de 51 ans [41-52], la médiane du nombre de délivrance de 13 [11 à 17] et la quantité médiane délivrée sur l'année de 359 boîtes [298 à 430]. Trois d'entre eux ont été délivrés dans une seule pharmacie et un dans deux pharmacies différentes. La chronicité était de 28 jours pour ces « surconsommateurs ».

Les caractéristiques de ces « surconsommateurs » sont résumées dans le Tableau V.

Tableau V : Caractéristiques des assurés ayant reçu plus de 292 boîtes de néfopam en 2016.

	Assuré N°1	Assuré N°2	Assuré N°3	Assuré N°4
<u>Assurés</u>				
Age (années)	52	51	41	51
Sexe	Masculin	Masculin	Masculin	Feminin
Nombre de délivrances	12	11	17	14
Quantité délivrée (en boîtes)	430	298	400	318
Renouvellement (en jours) (moyenne)	29.5	32.6	21.3	27.4
Avec ALD	Non	Oui	Oui	Non
DCD dans la période en % (n)	Non	Non	Non	Non
<u>Nombre de délivrance du néfopam</u>				
Rapport avec ALD en % (n)	0	100 (11)	0	0
Prescripteur dans l'Indre-et-Loire en % (n)	100 (1)	100 (1)	100 (3)	100 (2)
Chronicité* (en jours) [extrêmes]	31 [23-35]	28 [20-91]	18 [1-58]	28 [24-30]
Nombre de pharmacie de délivrance	1	1	2	1
<u>Quantité délivrée (en boîtes)</u>				
Par des médecins généralistes en ambulatoire, en % (n)	100 (430)	100 (298)	91,75 (367)	100 (318)
Par des médecins généralistes en établissement**, en % (n)	0	0	8,25 (33)	0
Date de la première délivrance	11/01/2016	29/01/2016	4/01/2016	6/01/2016
Date de la dernière délivrance	1/12/2016	20/12/2016	9/12/2016	27/12/2016

* Chronicité : délai médian entre deux prescriptions. ** Inclus les services d'urgences

3.3. Selon le nombre de départements :

Parmi les 5457 assurés, 54 assurés ont fréquenté différentes pharmacies installées dans plus d'un département (1%) contre 5403 dans un seul département (99,0%). Chez les premiers, la quantité médiane de boîtes délivrées sur l'année est de 44 [3 à 144]. Le nombre de délivrance médiane était de 3 [3 à 18] (Tableau VI).

3.4. Selon le nombre de pharmacies fréquentées :

Parmi les 5457 assurés, 44 assurés se sont fait délivrer dans plus de deux pharmacies (0,8%) contre 5413 dans une ou deux pharmacies (99,2%). Chez les assurés ayant fréquenté plus de 2 pharmacies, la quantité médiane de boîtes délivrées sur l'année était de 24 [2 à 189]. Le nombre médian de délivrance était de 5,5 [2 à 25] (Tableau VI).

3.5. Selon le nombre de prescripteurs :

Parmi les 5457 assurés, 11 assurés ont bénéficié d'une délivrance de néfopam à partir de prescriptions émanant de plus de trois prescripteurs différents (0,2%) contre 5446 à partir de prescriptions émanant de trois ou moins prescripteurs différents (99,8%). Chez les assurés ayant consulté plus de 3 prescripteurs, la quantité médiane de boîtes délivrées sur l'année était de 59 [2 à 168]. Le nombre de délivrance médiane était de 7 [2 à 25] (Tableau VI).

Tableau VI : Profil de la population des assurés remboursés d'au moins une prescription de néfopam, selon le nombre de pharmacies, départements et prescripteurs fréquentés pour 2016.

	1 ou 2 pharmacies	> 2 pharmacies		1 département	> 1 département		1 à 3 prescripteurs	> 3 prescripteurs
Nombre d'assurés (N=)	5413	44		5403	54		5446	11
Sexe ratio (H/F)	0.55	0.42		0.55	0.26		0.55	0.22
Age médian	53	42		53	53		53	43
Délivrance (médiane) [extrêmes]	1 [1-25]	5,5 [3-25]		1 [1-25]	3 [3-18]		1 [1-25]	7 [4-25]
Quantité (médiane) [extrêmes]	4 [1-430]	24 [3-189]		4 [1-430]	13,5 [3-144]		4 [1-430]	59 [12-168]

Enquêtes complémentaires :

1. Analyse des prescriptions au CHU de Tours :

Entre le 1^{er} avril 2017 et le 1^{er} juillet 2017, la pharmacie du CHU de Tours a enregistré 148 prescriptions informatisées de néfopam. Sur ces 148 prescriptions, 126 (85%) ont donné lieu à une administration par voie orale. Ces prescriptions ont été enregistrées en particulier aux urgences (31%, n=39) et en neurochirurgie (57%, n=72). A l'inverse, 22 prescriptions (15%) ont été enregistrées par voie intraveineuse, dont 7 aux urgences (32%) et 4 en chirurgie orthopédique (18%).

2. Enquête auprès des pharmaciens :

Parmi les 15 pharmacies ayant été tirées au sort, 14 ont accepté de participer. Parmi elles, 12 pharmacies ont collecté les informations provenant des 10 premières délivrances de néfopam, une a collecté les 9 premières et une autre les 4 premières délivrances. Au total, sur un intervalle de 6 mois, elles ont collecté les informations provenant de 134 délivrances de néfopam.

Parmi ces 134 délivrances, 58,2% l'étaient pour des femmes (n=78). L'âge médian des patients était de 46 ans [15-89]. Le prescripteur exerçait en ambulatoire pour 72,4% des prescriptions (n=97) dont 70,1% en médecine générale (n=94). Il exerçait en établissement pour 27,6% des prescriptions (n=37) dont 15,7% dans un service d'urgences (n=21).

La voie d'administration de néfopam était indiquée sur l'ordonnance dans 100 cas (74,6%), dont 88 per os (88%) et 12 en injection intra musculaire (12%). Pour 34 assurés, la voie d'administration n'était pas spécifiée sur l'ordonnance (25,4%). Les 134 patients connaissaient la voie d'administration du néfopam qui leur avait été prescrite ; 123 ont indiqué le prendre per os (91,8%) et 11 par voie injectable intra musculaire (8,2%), dont 8 par une infirmière.

DISCUSSION

1. Un positionnement mal défini dans la stratégie antalgique :

Les recommandations des sociétés savantes placent le néfopam en traitement de la douleur dans le cadre d'une analgésie multimodale, notamment en anesthésie-réanimation⁴⁴ et chirurgie ORL⁴⁵. Il y est préconisé en association avec d'autres antalgiques, principalement les opioïdes. Au niveau local, certaines équipes ont intégré l'utilisation du néfopam dans leur stratégie de prise en charge de la douleur, principalement en réanimation, dans les services d'urgence ou en chirurgie⁵¹. Une étude cas-témoin d'une équipe tourangelles d'orthopédie ne lui a pas trouvé de supériorité en renfort à la kétamine dans le cadre d'une analgésie multimodale⁵².

Suite à la demande de la commission de transparence de la HAS en 2016⁵³, le laboratoire Biocodex a fourni trois études pour justifier de la place du néfopam dans la stratégie thérapeutique. Deux d'entre elles sont non contributives car n'ont pas montré d'efficacité par rapport au placebo. La troisième étude est également non contributive car de faible puissance avec un échantillon de 30 personnes⁵⁴. Les autres études sur lesquelles s'appuie la commission de la transparence sont des études en milieu chirurgical et postopératoire^{16,55,56,57}.

En ambulatoire, il n'existe pas de recommandations de sociétés savantes précisant la place du néfopam dans la stratégie antalgique. Une enquête d'observation des pratiques de SOS médecin en 2009 lui trouve un intérêt en ambulatoire notamment pour les douleurs abdominales aiguës⁵⁸. Dans une enquête de 2017 à partir d'un questionnaire auprès de 353 médecins généralistes d'Ile de France, Bami et al décrit une prescription de deuxième intention en cas d'échec des autres thérapeutiques antalgiques (77,8%) et/ou d'intolérance aux autres molécules (50,4%)²³.

Il n'y a donc pas d'étude de grande envergure sur laquelle s'appuyer pour justifier d'une place claire du néfopam dans la stratégie thérapeutique antalgique.

Dans notre étude, le néfopam semble prescrit majoritairement de façon aiguë puisque 78% des assurés n'ont bénéficié que d'un seul remboursement. Chaque remboursement a donné lieu à un nombre médian de 4 boîtes délivrées, soit 3 à 5 jours de traitement si la posologie respecte la dose recommandée du RCP. Ces données sont comparables à l'enquête d'addictovigilance du néfopam réalisée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie entre 2007 et 2011²⁶. Elle retrouvait une majorité de prescriptions aiguës avec 82% des patients ayant bénéficié d'un seul remboursement. Néanmoins dans notre étude, une partie des

assurés a bénéficié de plusieurs remboursements ce qui témoigne d'une prescription dans le cadre d'un traitement chronique. Pourtant, le néfopam est indiqué dans « la prise en charge des affections douloureuses aiguës, notamment des douleurs post opératoires »¹³. Malheureusement, nous n'avons pas de renseignement clinique nous permettant d'enrichir nos données de remboursement, et notamment les motifs de prescription.

Selon les données du CEIP de Grenoble présentées en 2012 par le Dr Villier au comité technique de pharmacovigilance³⁴, les principaux motifs de prescriptions associés aux cas d'abus de néfopam sont les douleurs chroniques pour 39% des cas, les migraines pour 19%, les douleurs rhumatologiques pour 12%, les douleurs digestives pour 4 %, les douleurs neuropathiques ou diverses pour 3 %, les coliques néphrétiques et douleurs du membre fantôme pour 2 %⁵⁹. Dans son enquête de 2017, Bami et al recueille pour motifs de prescription les douleurs de l'appareil locomoteur à 45,1%, sans localisation préférentielle à 35,7%, abdominale à 24,1%, les céphalées à 15,7%²³. Ainsi au vu de ces études, les douleurs rhumatologiques, les douleurs abdominales et les céphalées sont les principaux motifs de prescription de néfopam. Nos résultats vont dans ce sens puisque parmi les spécialistes, les rhumatologues sont les premiers prescripteurs en hospitalier suivis par les gastroentérologues. Les rhumatologues sont les deuxièmes en ambulatoire, après les chirurgiens orthopédistes et avant les gynécologues.

En Indre-et-Loire dans notre étude, seules 5% des délivrances étaient secondaires à une prescription d'un spécialiste chirurgical, contre 95 % d'un spécialiste médical, majoritairement des généralistes libéraux et hospitaliers. La base de données de l'Assurance Maladie ne permet pas d'identifier précisément dans quel service exercent les médecins généralistes hospitaliers. Une grande proportion de ceux-ci est sans doute composée de médecins urgentistes. Cette hypothèse est étayée par notre enquête complémentaire auprès des pharmacies, qui recensait 15,7% des prescriptions initiées par des médecins urgentistes.

Cela illustre donc bien la diversité des prescripteurs et des motifs de prescriptions.

2. Des ventes en augmentation :

Au total en 2016, 45540 boîtes de néfopam ont été remboursées en Indre-et-Loire. Il s'agissait de l'Acupan® dans 99,96% des cas. Seules 17 boîtes de néfopam générique ont été remboursées, soit 0,04% du volume total de vente, ce qui indique une très faible pénétration des génériques de néfopam en Indre-et-Loire. La part de vente du générique de l'Acupan® est donc infime en regard du princeps alors même que le Néfopam Mylan® était vendu à 2,61 euros la boîte et l'Acupan® à 3,14 euros en 2016 selon la base de données de l'Assurance Maladie.

Le néfopam suit la même tendance que les autres antalgiques à savoir une augmentation de son volume de vente. Pour l'année 2016, son chiffre de base de remboursement tous régimes confondus est de 16 millions d'euros. Il est de 48 millions pour l'ibuprofène, de 158 millions pour le tramadol seul ou associé, de 322 millions pour les narcotiques (morphine, fentanyl, buprénorphine, oxycodone, méthadone) et de 354 millions pour le paracétamol, sur un total de 22,8 milliard d'euros de médicaments⁶⁰.

En 2016, la prévalence d'exposition au néfopam représente 1,4 % des assurés au RG en Indre-et-Loire. Cette proportion est importante pour un médicament dont le positionnement dans la stratégie thérapeutique du traitement de la douleur est encore incertain⁴⁰.

3. Un profil de patient identifié :

Dans notre étude, les femmes sont plus souvent traitées par néfopam que les hommes (64,5 % des femmes et 35,5% des hommes). Cette différence s'accroît encore avec la durée de traitement. Ces données concordent avec la littérature sur les antalgiques. En effet, en Espagne, la surreprésentation des femmes qui prennent des antalgiques est décrite en 2013 par Chilet-Rosell et al⁶¹. Il est intéressant de noter que les assurés de notre étude ayant un traitement court (1 ou 2 remboursements) sont au contraire surtout des hommes.

Les assurés traités par néfopam sont plus âgés que la population des assurés du Régime Général (âge médian 53 ans contre 48 ans pour les assurés du RG). Cette différence s'accroît pour les assurés ayant bénéficié de plus de deux remboursements de néfopam. Elle s'explique probablement par des douleurs plus fréquentes, qu'elles soient aiguës ou chroniques, chez ces assurés plus âgés.

Ces données concordent également avec l'enquête d'addictovigilance du néfopam puisque l'âge médian des assurés de l'échantillon était de 55 ans, majoritairement des femmes (64,4%)²⁶.

Les assurés en ALD sont plus souvent traités par néfopam : ils ont plus souvent bénéficié de plus de deux remboursements de néfopam et la quantité délivrée par remboursement était plus importante. Parmi les pathologies chroniques présentes sur la liste des ALD de l'Assurance Maladie, plusieurs concernent des pathologies responsables de douleurs. Elles peuvent relever de traitements antalgiques ponctuels, dont le néfopam fait partie.

4. Un mésusage par voie orale majoritaire :

Dans notre étude, nous avons estimé que l'utilisation du néfopam par voie orale pouvait représenter environ 60% des assurés. Cette estimation a été faite à partir du recensement des actes infirmiers dans les 3 mois suivant la délivrance de néfopam. Cependant, la cotation des actes infirmiers ne permet pas de connaître le nom de la spécialité injectée mais seulement le type d'acte réalisé. La prise orale est donc probablement sous-estimée dans notre travail du fait de délivrances de néfopam associées à des remboursements d'actes infirmiers qui ne sont pas en rapport avec une injection de néfopam mais à un autre soin. Cette méthode méconnaît à l'inverse la part probablement négligeable des assurés qui pourraient pratiquer des auto-injections de néfopam.

En 2012, Salles et al rapporte que la voie d'administration est pour moitié per os (n=60) dans les hôpitaux universitaires de Paris-centre⁶². En 2017 l'étude de Bami et al rapporte que 75% (n=267) des médecins généralistes prescrivent le néfopam par voie orale²³. Ces chiffres sont de l'ordre de grandeur de ceux que nous retrouvons. Selon notre enquête auprès des pharmaciens de ville, la prise orale de néfopam par les patients était évaluée à 92 % (n=123) ; elle l'était à 85 % (n=126) au sein du CHU de Tours. Cela conforte la part très majoritaire de consommation par voie orale de cette spécialité destinée à la voie injectable.

Toujours d'après Bami et al, 75% des médecins généraliste n'informent pas du caractère hors AMM de la prescription de néfopam en prise orale²³.

En France, l'AMM de l'Acupan® a été accordée à la forme injectable mais également orale¹⁹ en 1980. Cependant il est commercialisé à partir de 1983 sous la forme injectable et est délivré selon les conditions de la liste I des médicaments³⁴. La forme orale n'a jamais été commercialisée en France. En Europe, le néfopam est commercialisé dans 5 pays sous forme d'ampoule pour la voie injectable (Chypre, Croatie, Irlande, Roumanie et Angleterre) mais également sous une forme comprimé de 30 mg dans 4 des 28 pays membres (Belgique, Angleterre, Irlande ainsi qu'à Chypre)^{63,64}.

Les propriétés atropiniques du néfopam expliquent la plupart des effets indésirables comme la rétention d'urine, l'agitation, la tachycardie ou encore la sécheresse buccale. Les personnes âgées sont par définition sensibles aux effets atropiniques et les traitements ayant cette propriété font partie des médicaments potentiellement inappropriés⁶⁵. Pourtant, le néfopam semble très prescrit dans cette population. En effet, dans notre étude, 16% (n=883) des assurés de plus de 70 ans ont bénéficié d'au moins un remboursement de néfopam. La prescription de néfopam

dans cette population pourtant à risque ne semble pas faire rapporter d'effet indésirable fréquent ou grave. Ceci pourrait s'expliquer par la plus faible biodisponibilité per os, donc une concentration plasmatique plus faible que par voie injectable. Le mésusage par voie orale pourrait être un facteur de meilleure tolérance que par la voie injectable, si toutefois il était démontré que l'efficacité est similaire.

Le Suivi National de Pharmacovigilance de janvier 2007 à décembre 2011 rapporte que « globalement le profil de tolérance est relativement superposable entre la voie orale et les voies injectables »³⁴. Dans ce recueil de 433 cas d'effets indésirables, la voie d'administration était orale dans 15 % des cas et inconnue dans 12% des cas²⁴.

Néanmoins, selon le RCP belge du néfopam comprimé dosé à 30 milligrammes, la posologie est de deux comprimés à la première prise (60 mg) suivi d'un ou deux comprimés trois fois par jour (soit 180mg par jour)⁶³. La posologie du néfopam par voie orale est donc plus élevée que celle de la voie injectable (maximum 6 ampoules de 20 mg par jour soit 120 mg par jour) ce qui s'explique par sa faible biodisponibilité par voie orale. A posologie équivalente, le néfopam par voie orale serait donc moins efficace que par voie injectable ce qui expliquerait également une meilleure tolérance. Une étude en cours en août 2018 cherche à évaluer l'efficacité du néfopam dans le cadre d'une analgésie multimodale⁶⁶.

Cette hypothèse est étayée par les travaux comparant le néfopam et le desmethyl-néfopam (son métabolite). Par voie injectable, la biodisponibilité du néfopam est supérieure à celle du desmethyl-néfopam avec une Tmax plus faible (38 contre 306 minutes), une Cmax plus importante (181,1 contre 31 nmol/L) et une AUC plus importante (1029 contre 787 nmol/h/L)³⁷. Une étude plus récente de 2014 de Djerada et al retrouve cet écart entre le néfopam et le desmethyl-néfopam encore plus important chez les personnes âgées, quelle que soit la fonction rénale⁶⁷.

Cependant si nous comparons le néfopam et son métabolite le desmethyl-néfopam lors d'une prise orale, l'AUC est plus élevée pour le desmethyl-néfopam (748 nmol/h/L) que pour le néfopam (377 nmol/h/L). La Cmax semble similaire (47,4 contre 48,5 nmol/L) ; la Tmax au contraire plus faible pour le néfopam que le desmethyl-néfopam (110 contre 152 minutes). La place du desmethyl-néfopam est confirmée par une autre étude de pharmacocinétique à partir d'une prise orale de 75mg de néfopam (Mittur en 2018)⁶⁸. D'autre part, cette étude évoque un autre métabolite, le N-oxyde-néfopam ayant une cinétique plus rapide (Tmax plus court et Cmax semblable) que le néfopam et même que le desmethyl-néfopam.

Ainsi le desmethylnéfopam semble contribuer aux effets antalgiques lors d'une prise orale de néfopam puisqu'il atteint des concentrations maximales supérieures à celles observées lors d'une administration par voie IV.

A ce jour selon la commission de la transparence de la HAS de 2016, il n'existe pas d'étude clinique récente permettant de déterminer l'efficacité du néfopam⁵⁴. Concernant plus précisément la voie orale, il n'y a pas d'étude permettant de présumer de son efficacité^{69,70,40} alors qu'il existe une forme orale qui a l'AMM en France mais qui n'est pas commercialisée⁷¹. Le rapport bénéfice risque du néfopam per os est donc incertain⁴⁰.

En 2016 la commission de la transparence de la HAS rappelle pour l'Acupan® que « face à une recrudescence de son utilisation hors AMM par voie orale, la Commission attire l'attention des prescripteurs sur le respect de l'AMM de cette spécialité »⁵⁴. En effet une prescription hors AMM engage la responsabilité des prescripteurs²³.

5. Des données étayant celles sur le potentiel d'abus:

Dans cette étude, nous avons identifié les assurés suspects d'abus médicamenteux à partir de plusieurs paramètres (le nombre de boîtes délivrées dans l'année, le nombre de pharmacies fréquentées, le nombre de prescripteurs, le nombre de départements de délivrance). Ces paramètres, analysés séparément, ne permettent pas d'identifier de façon spécifique un assuré suspect d'une consommation abusive de néfopam. Ils permettent simplement de mettre en évidence qu'une très faible part de ces assurés consommateurs de néfopam pourrait être confrontée à une consommation excessive de néfopam.

Entre 1987 et 2011, 106 cas rapportés d'abus et de dépendance au néfopam ont été rapportés dans l'enquête nationale d'addictovigilance²⁶. Le sexe ratio F/H était à 1,5, l'âge médian de 45 ans, avec des antécédents de troubles addictifs dans 40% des cas. La consommation était estimée à 16 ampoules par jour en moyenne (médiane à 10 ampoules) et 30% avaient une co-dépendance aux opioïdes.

Dans notre étude, concernant les 176 assurés délivrés plus de 5 fois de néfopam, le sexe ratio H/F était à 0,41 et concorde avec les résultats de l'enquête. Par contre, l'âge médian était plus élevé à 59 ans. La comparaison avec un nombre d'ampoule par jour ne peut se faire car nous n'avons pas l'information sur la continuité des délivrances. Ces 176 patients ont reçu une quantité délivrée médiane de 64,5 boîtes sur l'année 2016 soit 322 ampoules. Il aurait été intéressant de connaître les autres antalgiques associés aux prescriptions de néfopam, et des médicaments du système nerveux central afin d'estimer chez les assurés de notre étude la co-

dépendance à d'autres thérapeutiques. Il est en effet très difficile d'évoquer l'abus à partir de proxy pouvant refléter un comportement éventuellement transgressif dans la prescription (nombre de médecins) ou la délivrance (nombre de pharmacies) ou la quantité délivrée. De plus certains consommateurs de néfopam pourraient ne pas se faire rembourser le néfopam délivré et ainsi ne pas apparaître dans la base de données de remboursements de l'Assurance Maladie. Cela peut rendre difficilement repérable les cas de pharmacodépendances ou d'abus au travers de la base de remboursement de l'Assurance Maladie pour le néfopam.

Le néfopam est un médicament surveillé par les autorités de santé. Les hypothèses pharmacologiques de la pharmacodépendance sont encore discutées, probablement expliquées par un effet psychostimulant³⁴.

Le premier « case report » d'abus est en 1987 celui de Bismuth et al⁷². Puis en 1995 la première enquête de pharmacodépendance est menée par le CEIP de Nancy. En 2002, trois « case reports » sont publiés⁵¹.

En 2004, le comité technique des CEIP fait modifier le RCP avec une ajout du risque de dépendance (point 4.4 : Ajout de « Risque de dépendance, pas d'indication dans la douleur chronique »; point 4.8 : Ajout « cas d'abus et de dépendance »; point 5.1 Suppression « l'Acupan® n'a pas d'action inhibitrice sur la fixation de la naloxone sur les récepteurs opiacés centraux et qu'il ne provoque donc pas d'accoutumance, de dépendance ou de phénomène de sevrage et que son utilisation prolongée n'est pas suivie d'un épuisement de son activité antalgique »)⁵¹.

En 2010-2011, il y a un signal de généralisation de mésusage par voie orale (sur un morceau de sucre) et une enquête officielle conjointe de pharmacovigilance et d'addictovigilance est lancée. Cependant « la prise du produit par voie orale, usage hors AMM relativement fréquent, ne semble pas associée à un plus grand risque de déviation d'usage à des fins toxicomaniaques »³⁴.

Des décès par surdosage de néfopam sont rapportés dans la littérature⁷³ ; ils sont rares mais tuent rapidement⁷⁴. Ils sont également rapportés par Urwin et al en 1999⁷⁵, Piercy et al en 1981⁷⁶, Maurice et al en 2002⁷⁷ ou Kerr et al en 2010⁷⁸.

6. Forces et faiblesses de l'étude :

Cette étude porte sur les données exhaustives issues de la base de remboursement de l'Assurance Maladie d'un département entier (Indre-et-Loire). La force de cette étude réside ainsi dans la taille élevée de l'échantillon. De plus, le suivi des assurés concerne une année complète et la totalité des remboursements de néfopam issus des prescriptions ambulatoires et hospitalières.

La principale limite de notre étude est due aux propres limites de la base de données de remboursement de l'Assurance Maladie. Tout d'abord, elle repose sur les remboursements du Régime Général de l'Assurance Maladie qui ne représente que 82 % de la population d'Indre-et-Loire. Nous ne couvrons donc pas les autres régimes d'assurance représentant certaines catégories socioprofessionnelles telles les agriculteurs, les enseignants, les notaires... De plus, par définition, la base de remboursement ne contient que les médicaments remboursés. Or un médicament peut être délivré sur présentation de l'ordonnance mais non remboursé à l'assuré. Néanmoins concernant le néfopam, il s'agit d'un médicament inscrit sur liste 1 donc délivré uniquement sur ordonnance et non renouvelable hors mention du prescripteur. D'ailleurs une limite déjà évoquée pour l'appréciation des cas d'abus est la falsification d'ordonnance. Cette limite n'est pas appréciée par notre étude.

La base de remboursement du RG de l'Assurance Maladie (pour le SNIIRAM) consigne peu de données d'examen clinique ou paraclinique ce qui constitue une limite par rapport aux grandes bases de données construites dans d'autres pays (GPRD, QRESEARCH, PHARMO)⁷⁹. Nous n'avons pas la possibilité d'avoir accès à des informations type motif de consultation, exhaustivité des diagnostics, résultats d'examens, antécédents personnels et données sociales ou environnementales.

Enfin, nous avons très probablement sous-estimé la part de mésusage de néfopam par voie orale, du fait d'un manque de spécificité dans le codage des actes infirmiers de la base de remboursement de l'Assurance Maladie.

CONCLUSION

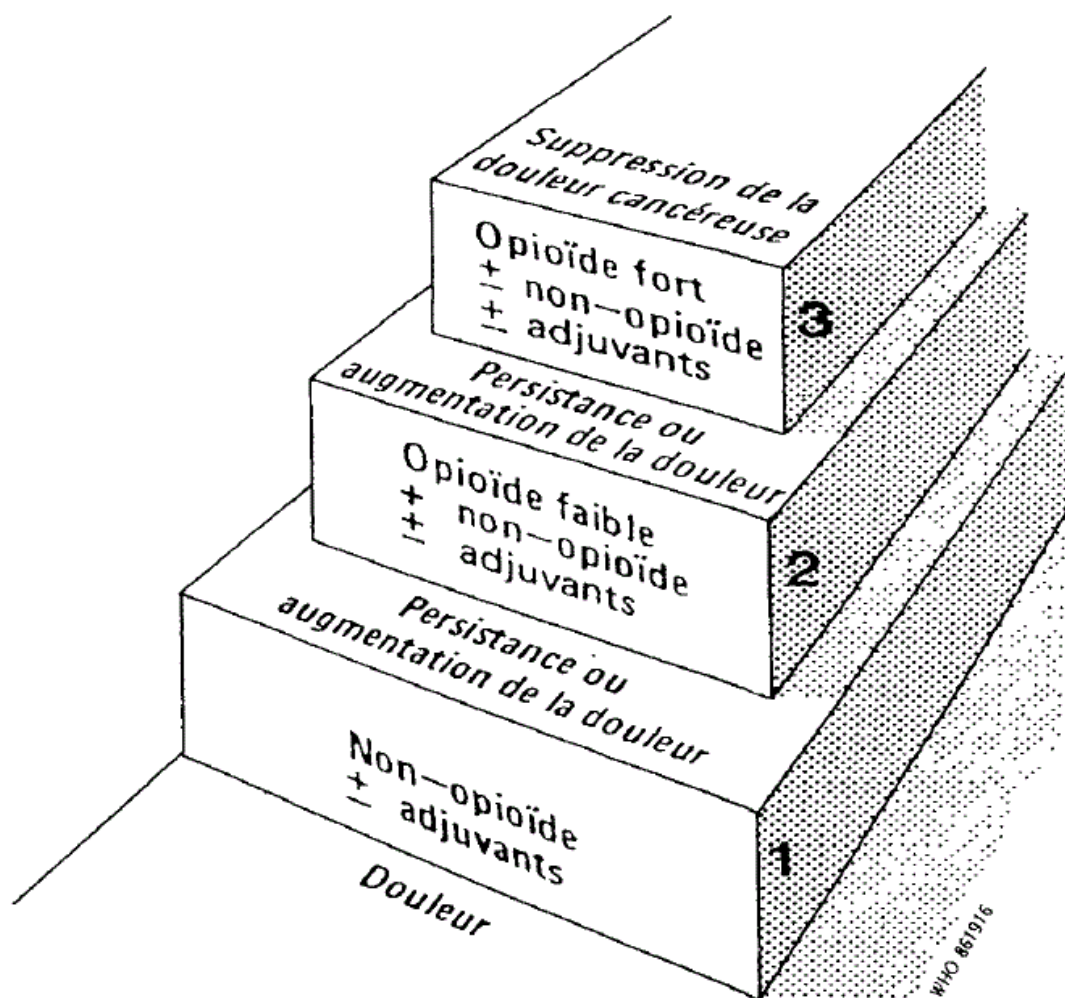
En Indre-et-Loire, le néfopam est majoritairement prescrit par voie orale alors que la seule forme pharmaceutique disponible est destinée à la voie injectable.

Ceci pose un problème de prise en charge thérapeutique, la posologie orale devant être supérieure à la posologie injectable comme le montre les données de pharmacocinétiques.

Il existe une forme comprimé autorisée en France et commercialisée dans d'autre pays d'Europe. La commercialisation de la forme orale nous semble donc indispensable au vu des données d'utilisation. Elle pourrait permettre une utilisation respectueuse de l'AMM et ce, même si le mésusage ne semble pas associé à une augmentation du risque d'effet indésirable mais plutôt à une moins bonne efficacité antalgique.

ANNEXES

Annexe 1 : Classification OMS des paliers analgésiques en 1986³.



PALIER D'ANALGÉSQUES POUR LE TRAITEMENT
DE LA DOULEUR CANCÉREUSE

Annexe 2 : Questionnaire remis au pharmacien dans notre étude complémentaire :

Cette plaquette à pour but de recueillir des informations anonymes sur les dix premières prescriptions de Néfopam (Acupan^o) dans votre pharmacie à partir du 1er septembre 2017

	Age	Sexe	Première prescription ou renouvellement ¹	Sur la prescription ²				Consigne du médecin ? ³	Conseil du pharmacien ? ⁴	Mode de prise du patient ⁵				Spécialité, (en ambulatoire ou en établissement)
				Per Os	IM	SC	IV			Per Os	IM	SC	IV	
N° 1														
N° 2														
N° 3														
N° 4														
N° 5														
N° 6														
N° 7														
N° 8														
N° 9														
N° 10														

¹ complétez 1ère prescription si c'est en sortie d'hospitalisation immédiate ; 1ère prescription si le patient n'en a pas consommé dans les trois derniers mois.

² ce qui est écrit sur l'ordonnance.

³ Y a t-il eu une consigne rapportée par le patient, répondre oui ou non ; et si oui quelle voie conseillée ?

⁴ répondre oui ou non et si oui quelle voie conseillez-vous ?

⁵ indépendamment de la prescription médicale, comment le patient prend il le médicament ? Et si injectable est ce qu'une infirmière fait l'injection ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Aydede M. Defending the IASP Definition of Pain. 2017;31.
2. La douleur par excès de nociception | SFETD. Disponible sur : Consulté en ligne le 29-10-2018 sur <http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-par-exces-de-nociception-ou-inflammatoire>.
3. World Health Organization. Traitement de la douleur cancéreuse. Genève: Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1987. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/41712> ; Consulté le 20/09/2018.
4. World Health Organization. Traitement de la douleur cancéreuse : complétée par une analyse des problèmes liés à la mise à disposition des opioïdes. Genève: Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1997. Disponible sur : <http://apps.who.int/iris/handle/10665/41973> ; Consulté le 20/09/2018.
5. Evans MS. Le rôle du Nefopam dans la prévention de la douleur postopératoire : une revue systématique. Thèse de médecine. : University of Geneva, 2008. Disponible sur : <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:630>.
6. La douleur neuropathique | SFETD. Disponible sur : Consulté en ligne le 29-10-2018 sur <http://www.sfetd-douleur.org/la-douleur-neuropathique>.
7. C Peeters. Traitement de la douleur. Revue des Maladies Respiratoires 2008;Vol 25, N° 8-C2-p. 138-44.
8. Chauvin M. La kétamine dans la douleur aiguë : de la pharmacologie à la clinique. Réanimation 2005;14:686-91.
9. Verleye M, Gillardin J-M. Contribution of transient receptor potential vanilloid subtype 1 to the analgesic and antihyperalgesic activity of nefopam in rodents. Pharmacology 2009;83:116-21.
10. Bassett JR, Cairncross KD, Hackett NB, Story M. Studies on the peripheral pharmacology of fenazoxine, a potential antidepressant drug. Br J Pharmacol 1969;37:69-78.
11. Bolt AG, Graham G, Wilson P. Stereoselective demethylation of the enantiomers of nefopam, an experimental antidepressant and skeletal muscle relaxant. Xenobiotica Fate Foreign Compd Biol Syst 1974;4:355-63.
12. Kim KH, Abdi S. Rediscovery of Nefopam for the Treatment of Neuropathic Pain. Korean J Pain 2014;27:103-11.
13. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) de l'Acupan mis à jour au 29/05/2017. Consulté le 15/04/2018. Disponible sur : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62580656&typedoc=R>.

14. ANSM. Répertoire des spécialités pharmaceutique de l'ANSM mise à jour le 22/06/2018, consulté le 02/07/2018. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>.
15. Sunshine A, Laska E. Nefopam and morphine in man. *Clin Pharmacol Ther* 1975;18:530-4.
16. Kapfer B, Alfonsi P, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam and Ketamine Comparably Enhance Postoperative Analgesia. *Anesth Analg* 2005;100:169-74.
17. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. *Br J Clin Pharmacol* 2018;84:1324-34.
18. ANSM. D'après la base open data de l'assurance maladie « Open Medic » de 2016, extraite du Sniiram. Consultée le 26 février 2018. Disponible sur : http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php#Open_MEDIC.
19. ANSM. Acupan, solution injectable - Monographie du répertoire des spécialités pharmaceutiques et Base de données publique des médicaments. Consulté le 13/04/2018. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=62580656>.
20. ANSM. Bonnes pratiques de Pharmacovigilance. 2018. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bff205140ebd3492d6915e72460dba92.pdf ; consulté en ligne le 04/08/2018.
21. Yanaura S, Tagashira E, Suzuki T. Physical dependence on morphine, phenobarbital and diazepam in rats by drugs-admixed food ingestion. *Jpn J Pharmacol* 1975;25:453-63.
22. Rolland B, Bouhassira D, Authier N, et al. Mésusage et dépendance aux opioïdes de prescription : prévention, repérage et prise en charge. *Rev Médecine Interne* 2017;38:539-46.
23. Bami E. NEFOPAM per os hors AMM par les médecins généralistes d'Ile-de-France. Thèse de médecine. : Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, 2017.
24. ANSM. Compte rendu du Comité technique pharmacovigilance du 13 avril 2013 - CT012013023. Consulté le 14/04/2018. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ce293ec4ef97ea3ee0c5fd1dfcf4dfe7.pdf.
25. Jasinski DR, Preston KL. A comparative assay of nefopam, morphine and d-amphetamine. *Psychopharmacology (Berl)* 1987;91:273-8.
26. Mallaret M. Commission Nationale Des Stupéfiants et des Psychotropes - Actualisation de l'enquête d'addictovigilance pour l'Acupan. 2012 juin. Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/7b8544115560623674c318f3278af4c5.pdf ; Consulté en ligne le 28/10/2018.

27. CNAMTS. nefopam remboursé par l'ensemble des régimes de l'assurance maladie de 2002 à 2016 ; Consulté en ligne le 13/04/2018. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php>.
28. 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.
29. Alfonsi P, Adam F, Passard A, Guignard B, Sessler DI, Chauvin M. Nefopam, a Non-sedative Benzoxazocine Analgesic, Selectively Reduces the Shivering Threshold. *Anesthesiology* 2004;100:37-43.
30. Chauvet S. Evaluation des caractéristiques pharmacocinétiques du néfopam et de son métabolite, le desméthyl-néfopam, chez l'insuffisant rénal chronique au stade terminal. Thèse d'exercice : Université de Poitiers. UFR de médecine et de pharmacie, 2007.
31. Fernández-Sánchez MT, Díaz-Trelles R, Groppetti A, et al. Nefopam, an analogue of orphenadrine, protects against both NMDA receptor-dependent and independent veratridine-induced neurotoxicity. *Amino Acids* 2002;23:31-6.
32. Fuller RW, Snoddy HD. Evaluation of nefopam as a monoamine uptake inhibitor in vivo in mice. *Neuropharmacology* 1993;32:995-9.
33. Rosland JH, Hole K. The effect of nefopam and its enantiomers on the uptake of 5-hydroxytryptamine, noradrenaline and dopamine in crude rat brain synaptosomal preparations. *J Pharm Pharmacol* 1990;42:437-8.
34. ANSM. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance du 21 mai 2013 - CT012013033 - Consulté le 27/03/2017. 2013. Disponible sur : http://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/47860dababd65356aee23a7c82974954.pdf.
35. Gregori-Puigjané E, Setola V, Hert J, et al. Identifying mechanism of action targets for drugs and probes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:11178-83.
36. Chawla J, Le Guern M-E, Alquier C, Kalhorn TF, Levy RH. Effect of route of administration on the pharmacokinetic behavior of enantiomers of nefopam and desmethylnéfopam. *Ther Drug Monit* 2003;25:203-10.
37. Aymard G. et al. Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous and Oral Nefopam in Healthy Volunteers. *Pharmacology & Toxicology* 2003;
38. Pillans PI, Woods DJ. Adverse reactions associated with nefopam. *N Z Med J* 1995;108:382-4.
39. Park Y, Kim Y, Kim J. Status Epilepticus Caused by Nefopam. *J Korean Neurosurg Soc* 2014;56:448-50.
40. Revue Prescrire. Néfopam : risques et efficacité moins évalués que pour d'autres antalgiques. 2014;34 (371) : 646-649.

41. Durrieu G, Olivier P, Bagheri H, Montastruc JL, 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.
42. Pillans PI, Woods DJ. Adverse reactions associated with nefopam. *N Z Med J* 1995;108:382-4.
43. HAS. Avis de la Commission de la transparence du 3 octobre 2012 - CT11224. 2018 oct. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/acupan_03102012_avis_ct11224.pdf ; Consulté en ligne le 06/06/2018.
44. Vivien B, Adnet F, Bounes V, et al. Recommandations formalisées d'experts 2010: sédation et analgésie en structure d'urgence (réactualisation de la conférence d'experts de la SFAR de 1999). *Ann Fr Médecine Urgence* 2011;1:57-71.
45. Park HJ, Park JU, Yoo W, Moon YE. Analgesic effects of nefopam in patients undergoing bimaxillary osteotomy: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg* 2016;44:210-4.
46. Aubrun F, Nouette Gaulain K. Réactualisation de la recommandation sur la douleur postopératoire - SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation). 2016. Disponible sur : <https://sfar.org/wp-content/uploads/2016/08/2-Reactualisation-de-la-recommandation-sur-la-douleur-postoperatoire.pdf> ; Consulté en ligne le 20/10/2018.
47. Novella A, Calop J. ACUPAN® (néfopam) et risque de pharmacodépendance. Thèse de pharmacie. : Université Joseph Fourier, 2004.
48. Le Comité de Rédaction du Flyer et. Flyer 68 : A propos d'Acupan ; consulté en ligne le 13/04/2018. 2017;p 21-26.
49. Amélie.fr. Le Sniiram. Disponible sur : <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/sniiram/finalites-du-sniiram.php> ; Consulté en ligne le 17-10-2018.
50. Assurance Maladie. Description des dispositifs Open Data. Disponible sur : http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/index.php#Open_DAMIR ; Consulté en ligne le 28-10-2018.
51. Centre de pharmacovigilance de Bourgogne. Selon le rapport présenté au comité technique de l'ANSM. 2013.
52. Remérand F, Le Tendre C, Rosset P, et al. Néfopam après prothèse totale de hanche : quelle place dans l'analgésie multimodale ? *Rev Chir Orthopédique Traumatol* 2013;99:138-43.
53. HAS. Commission de la transparence. 2008. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-3236_acupan.pdf ; Consulté en ligne le 27-10-2018.

54. HAS. Avis de la Commission de Transparence du 9 novembre 2016 sur l'Acupan - CT-15490. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15490_ACUPAN_PIS_RI_Avis2_CT15490.pdf ; Consulté en ligne le 25/10/2018.
55. Mimos O, Incagnoli P, Josse C, et al. Analgesic efficacy and safety of nefopam vs. propacetamol following hepatic resection. *Anaesthesia* 2001;56:520-5.
56. Du Manoir B, Aubrun F, Langlois M, et al. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery†. *BJA Br J Anaesth* 2003;91:836-41.
57. 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.
58. Heissat T. Traitement par néfopam des douleurs abdominales de l'adulte en médecine ambulatoire d'urgence par les praticiens de SOS Médecins 54: enquête de pratiques sur l'utilisation des voies injectable et sub-linguale. Thèse de médecine. : Université de Nancy I. Faculté de médecine, 2009.
59. Céline Villier, Edith Schir, Michel Malaret. Néfopam et risque d'abus et de dépendance voie orale versus voie injectable - Suivi national d'addictovigilance. 2012 avr.
60. D'après Médic'AM tous régimes 2016. Disponible sur : Disponible sur Amélie.fr ; Consulté en ligne le 05/05/2018.
61. Chilet-Rosell E, Ruiz-Cantero MT, Sáez JF, Álvarez-Dardet C. Inequality in analgesic prescription in Spain. A gender development issue. *Gac Sanit* 2013;27:135-42.
62. Salles M, Viguier F, Perrot S, et al. Audit de prescription du néfopam dans les hôpitaux universitaires Paris-centre. *Pharm Hosp Clin* 2014;49:328.
63. Acupan, Belgique Disponible sur : Acupan comprimé, résumé caractéristique du produit de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé en avril 2017, Belgique, consulté le 25 avril 2018 sur <https://banquededonneesmedicaments.fagg-afmps.be/#/query/human/> - Nefopam Hydrochloride Tablets, Medicines and Healthcare products Regulatory Agency 2015, United Kingdom, consulté le 25 avril 2018 sur <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con534711.pdf> et sur <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con619188.pdf> - Nefopam tablet, Health Products Regulatory Authority in 2016, Irlande, consulté le 25 avril 2018 sur http://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA2033-001-001_19062017102057.pdf - Panagesic (néfopam) comprimé, Pharmaceutical Services of the Ministry of Health le 22 mars 2018, République de Chypre, consulté en ligne le 25 avril 2018 sur https://www.moh.gov.cy/Moh/phs/phs.nsf/All/file/2022_03_2018.xls.
64. EMA. List of nationally authorised medicinal products. 2017. Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/psusa/nefopam-list-nationally-authorised-medicinal-products-psusa/00002131/201603_en.pdf ; consulté en ligne le 01/10/2018.

65. Germy S de, Lapeyre-Mestre M, Montastruc J-L, Montastruc F. Poids atropinique et médicaments anticholinergiques : intérêt et application en pratique clinique chez la personne âgée. /data/revues/00405957/unassign/S004059571830043X/ Internet 2018; Disponible sur : <http://www.em-consulte.com/en/article/1207370>.
66. Fethi Jebali. Comparison of Two Routes of Administration of a Multimodal Analgesic Protocol in Postoperative Cesarean Section - ClinicalTrials.gov. 2018. Disponible sur : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03626753> ; Consulté le 2/11/2018.
67. Djerada Z, Fournet-Fayard A, Gozalo C, et al. Population pharmacokinetics of nefopam in elderly, with or without renal impairment, and its link to treatment response. Br J Clin Pharmacol 2014;77:1027-38.
68. Mittur A. A Simultaneous Mixed-Effects Pharmacokinetic Model for Nefopam, N-desmethylnefopam, and Nefopam N-Oxide in Human Plasma and Urine. Eur J Drug Metab Pharmacokinet 2018;43:391-404.
69. Kakkar et al. Single dose oral nefopam for postoperative pain in adults | Cochrane. 2009. Disponible sur : /CD007442/SYMPT_single-dose-oral-nefopam-for-postoperative-pain-in-adults.
70. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev 2015;CD008659.
71. ANSM. Acupan comprimé Biocodex - Monographie du répertoire des spécialités pharmaceutiques. Consulté le 13/04/2017. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/extrait.php?specid=68943687>.
72. Bismuth C, Fournier PE, Bavoux E, Husson O, Lafon D. [Chronic abuse of the analgesic nefopam (Acupan)]. J Toxicol Clin Exp 1987;7:343-6.
73. Seetohul L, De Paoli G, Drummond G, Maskell P. Nefopam Hydrochloride: A Fatal Overdose. J Anal Toxicol 2015;39.
74. Fatal nefopam overdose | Emergency Medicine Journal. Disponible sur : <https://emj.bmj.com/content/early/2010/03/29/emj.2009.082974>.
75. Urwin SC, Smith HS. Fatal nefopam overdose. BJA Br J Anaesth 1999;83:501-2.
76. Piercy DM, Cumming JA, Dawling S, Henry JA. Death due to overdose of nefopam. Br Med J Clin Res Ed 1981;283:1508-9.
77. Tracqui A, Berthelon L, Ludes B. Fatal overdosage with nefopam (Acupan). J Anal Toxicol 2002;26:239-43.
78. Kerr DE, Fletcher AK. Fatal nefopam overdose. Emerg Med J EMJ 2010;27:407-8.
79. Assurance Maladie. Le SNIIRAM et les bases de données de l'Assurance Maladie en 2011. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/CNAMTS___Le_SNIIRAM_et_les_bases_de_donnees_de_l_assurance_maladie_en_2011.pdf ; Consulté en ligne le 28/10/2018.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

PINON Romain

54 pages – 6 tableaux – 9 figures

Résumé :

Introduction : Le néfopam, antalgique très utilisé en médecine ambulatoire, n'est disponible que par voie injectable en France, alors qu'il est très souvent utilisé per os. Des cas d'abus sont également rapportés. L'objectif est d'estimer en Indre-et-Loire les modalités d'utilisation du néfopam en médecine ambulatoire, la part utilisée per os et la proportion d'assurés ayant une surconsommation.

Patients et méthode : A partir de la base de données des assurés du Régime Général de la Caisse Primaire d'Assurance Maladie d'Indre-et-Loire, tous les patients ayant bénéficié d'au moins un remboursement de néfopam entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2016 ont été inclus. Pour l'estimation de l'utilisation par voie orale, le remboursement d'acte infirmier a été pris en compte. Les valeurs extrêmes (nombre de remboursement et quantité remboursée) ont été utilisées pour pointer les cas d'abus.

Résultats : Au total, 45540 boîtes de néfopam ont été remboursées en Indre-et-Loire en 2016 et 5457 assurés ont bénéficié d'au moins un remboursement (1,4% des assurés), le plus souvent (90%) pour un traitement ponctuel (un ou deux remboursements d'une quantité médiane de 3 boîtes). Il s'agissait plutôt de femmes (64,5 %), d'âge médian de 53 ans. Les patients ayant eu plus de deux remboursements dans l'année étaient plus souvent des femmes, plus âgées et plus souvent en ALD. Le mésusage par voie orale a été estimé à 60%. Seuls 176 assurés ont eu plus de 5 délivrances dans l'année, dont 4 une quantité supérieure à celle correspondant à la dose journalière recommandée (>292 boîtes dans l'année).

Conclusion : L'utilisation du néfopam par voie orale est très répandue en Indre-et-Loire, alors que la seule forme pharmaceutique disponible en France n'est pas destinée à cette voie. Le nombre de patients pour lesquels un abus est suspecté semble faible. La commercialisation de la forme comprimé permettrait un traitement optimal des patients (posologie adaptée).

Mots clés : néfopam, voie orale, mésusage, abus, dépendance, ambulatoire, médecine générale

Jury :

Président du Jury : Professeur François MAILLOT
Directeur de thèse : Docteur Annie Pierre JONVILLE-BERA
Membres du Jury : Professeur Nicolas BALLON
Docteur Caroline VICTORRI-VIGNEAU

Date de soutenance : le 29 Novembre 2018.