

Quel avenir pour les antalgiques de palier II ?

F. Aubrun*, I. Bobineau, V. Cognet

Département d'anesthésie-réanimation, Groupe Hospitalier Nord, hôpital de la Croix-Rousse de Lyon, 103, Grande rue de la Croix Rousse, 69317 Lyon cedex 04

***Auteur correspondance :** Frédéric Aubrun (frederic.aubrun@chu-lyon.fr)

POINTS ESSENTIELS

- Depuis 25 ans, les antalgiques morphiniques faibles sont intégrés dans les paliers II de la classification de l'OMS sur les antalgiques.
- La codéine et le tramadol sont dorénavant les seuls antalgiques de palier II.
- La codéine est probablement efficace après chirurgie à douleur postopératoire faible ou modérée et est donc recommandée. Cependant, l'efficacité et la tolérance peuvent être imprévisibles, du fait notamment de variations génétiques.
- Le tramadol est recommandé seul ou en association avec les antalgiques non morphiniques en cas de chirurgie à douleur postopératoire modérée. Il n'est pas contre indiqué en association avec la morphine.
- Dès 1996, la Sfar s'était interrogée sur le rapport bénéfice/risque du dextropropoxyphène dans l'analgésie postopératoire. Elle ne recommandait plus cet agent dès 2008 dans le référentiel sur la douleur postopératoire
- L'Afssaps a obtenu le retrait définitif du dextropropoxyphène le premier mars 2011.
- La place des antalgiques de paliers II doit être mieux précisée ; certains auteurs considèrent que l'avenir des ces agents est compromis à moyen ou long terme, au profit des antalgiques des deux autres paliers de l'OMS
- L'avenir des antalgiques de palier II passe dans doute par de nouvelles associations et/ou de plus faibles doses de morphiniques forts avec des indications ciblées.
- L'efficacité des morphiniques faibles (et forts) passe certainement par une approche pharmacogénétique en particulier pour des patients à risques et donc sélectionnés.

INTRODUCTION

Les concepts d'ajustement thérapeutique antalgique en fonction de l'intensité douloureuse et d'escalade thérapeutique en cas d'inefficacité, ont été développés dans les années 80 en particulier pour les douleurs cancéreuses. Un schéma simple a été proposé en 1986 sous l'égide de l'OMS, avec les différents paliers antalgiques (**Figure. 1**) (1-2). Cette stratégie astucieuse a été adaptée pour tous les types de douleurs, notamment la douleur postopératoire (DPO). A la lecture de ce schéma, deux stratégies se dessinent : l'adaptation des classes d'antalgiques (antalgiques périphériques, morphiniques faibles et forts), en fonction des intensités douloureuses, mais aussi la notion, déjà, d'analgésie multimodale. Or, si depuis plus de 20 ans, les antalgiques de palier I et III ont trouvé leur place, il n'en est pas de même pour les morphiniques faibles, en particulier en DPO.

QU'EST-CE QU'UN ANTALGIQUE DE PALIER II ?

Les raisons du « malaise » des antalgiques de palier II sont déjà liées à leur définition. Celle-ci est en effet arbitraire, car un antalgique « faible » peut devenir « fort » si la dose est plus élevée et inversement. Il existe de plus des facteurs de variabilité d'origine pharmacogénétique, ce qui biaise la notion même d'efficacité analgésique : certains patients sont qualifiés de « résistants » à un antalgiques de palier II alors que d'autres sont très « sensibles » avec un risque élevé d'évènements indésirables tels que la dépression respiratoire (voir ci-dessous). La notion d'effet plafond avec un antalgique de palier II est également empirique et concerne plutôt des morphiniques tels que la nalbuphine ou la buprénorphine habituellement classée paliers III. Alors qu'un morphinique de palier III peut être utilisé seul, un antalgique de palier II devrait être le plus souvent associé à un antalgique non morphinique ne serait-ce que pour réduire l'incidence de ses effets indésirables. Outre le fait que pour certains paliers II, les références bibliographiques démontrant leur efficacité dans le domaine de la DPO sont peu nombreuses, les effets indésirables qu'ils engendrent peuvent être sévères. Enfin, certains auteurs remarquent que les, AINS sont aussi efficaces que les morphiniques faibles avec parfois des effets secondaires moins fréquents pour les antalgiques non morphiniques (3), démonstration parfois faite de longue date (4). Alors faut-il supprimer les antalgiques de paliers II dans la classification de l'OMS ? Un état des lieux s'impose, d'autant que certains auteurs ont déjà adapté la classification à certaines situations telles que l'insuffisance rénale en intégrant d'autres agents mieux supportés par ces patients fragiles (**Figure 2**).

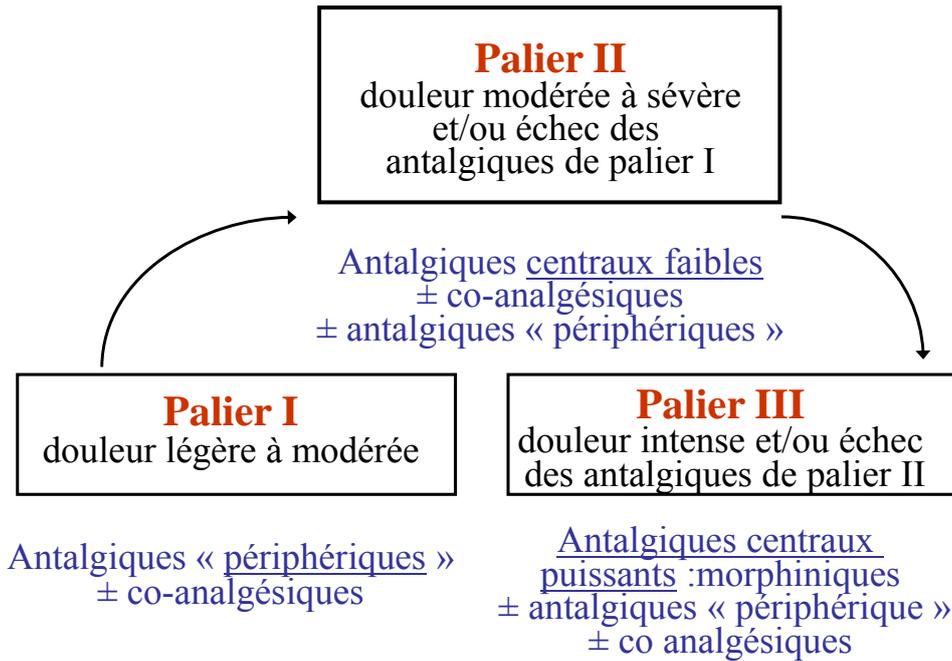


Figure 1.- Classification des antalgiques en trois paliers. D'après la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

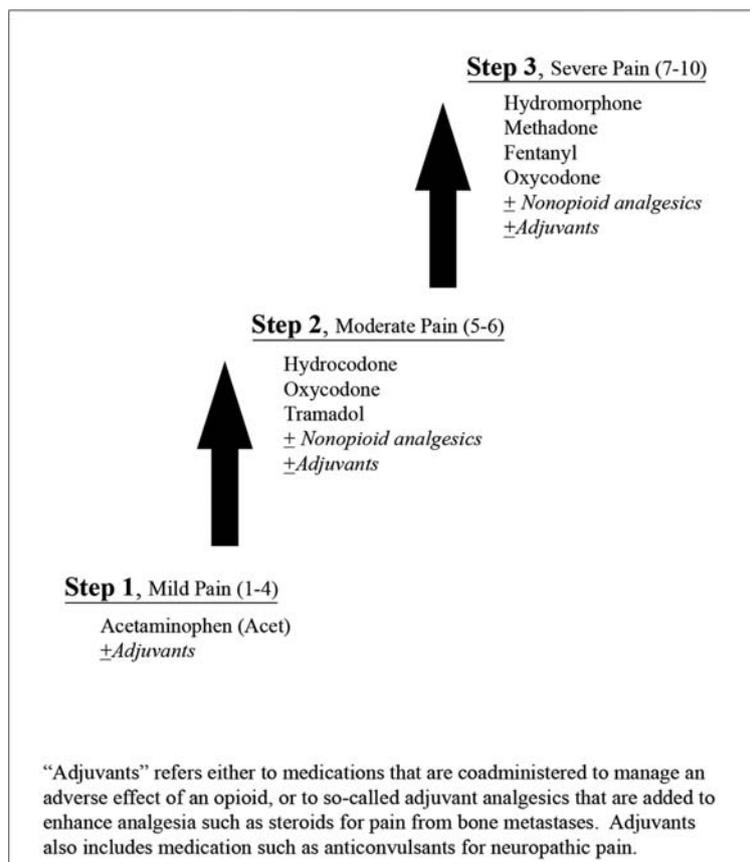


Figure 2.- Classification de l'OMS adaptée à l'insuffisance rénale (d'après [5])

ÉTAT DES LIEUX DES ANTALGIQUES DE PALIER II EN 2011

La codéine

Ce dérivé semi-synthétique de la morphine a une puissance d'action entre 5 et 10 fois plus faible que celle de la morphine. Son délai d'action est de 30 à 60 minutes et sa durée d'efficacité est d'environ 4 heures. Les propriétés antalgiques de la codéine sont liées à sa transformation en morphine par le foie. En galénique, les spécialités où la codéine est commercialisée seuls sont rares ; en effet, la codéine est le plus souvent associée au paracétamol. La posologie usuelle est de 1 à 2 comprimés toutes les 4 à 6 heures, soit 20 à 30 mg de codéine et 300 à 500 mg de paracétamol par prise. Il est recommandé de diviser les doses par 2 chez le sujet âgé. Les principaux effets indésirables rapportés avec la codéine sont comparables à ceux des autres opiacés, en particulier des troubles digestifs tels que constipation, nausées et vomissements, et des troubles neurologiques tels que somnolence et vertiges.

La codéine est un bon exemple d'opioïde présentant une variabilité interindividuelle liée à un polymorphisme génétique. En effet, la codéine est transformée, pour 10%, en morphine par une O-méthylation liée au cytochrome P450 2D6 (CYP2D6) qui est soumis au polymorphisme génétique (6). Dans le même temps la codéine est transformée, pour 90%, en norcodéine, inactive, par une N-déméthylation liée au cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (7). Le polymorphisme génétique de la CYP2D6 permet de distinguer quatre groupes phénotypiques. Les métaboliseurs lents (« poor metabolizer », PM) représentant 5 à 10% des Caucasiens, ont une déficience enzymatique complète. Les métaboliseurs intermédiaires (IM), soit 10 à 15 % de la population caucasienne, présentent une activité enzymatique diminuée (**Figure 3**). Les bons métaboliseurs (« extensive metabolizer », EM) ont une activité enzymatique normale et représentent 60 à 70 % des Caucasiens. Enfin, les métaboliseurs ultra-rapides (UM), 1 à 10 % des Caucasiens, ont un métabolisme accéléré. Ces différences alléliques sont soumises à une variation interethnique (6-7). Les PM sont très peu nombreux dans les autres populations, les IM représentent jusqu'à 50% des asiatiques, les UM sont estimés à 20% au moyen orient et peuvent atteindre les 30% dans certaines régions africaines (7).

Les applications cliniques de ce polymorphisme génétique sont directes. En effet, chez les PM, qui ne transforment pas, ou très peu, la codéine en morphine, on observe une inefficacité thérapeutique de ce médicament. Chez les UM on peut observer une toxicité avec l'apparition d'effets secondaires importants (coma, détresse respiratoire) pour des doses pourtant usuelles de codéine (8).

Variabilités individuelles: le cas de la codéine

CYT P2D6

Métaboliseurs lents: PM

déficiance complète
5-10% caucasiens

Métaboliseurs intermédiaires: IM

activité enzymatique réduite
10-15% caucasiens

Bons métaboliseurs: EM

activité enzymatique normale
60-70% caucasiens

Métaboliseurs ultrarapides UM

métabolisme accéléré
1-10% caucasiens

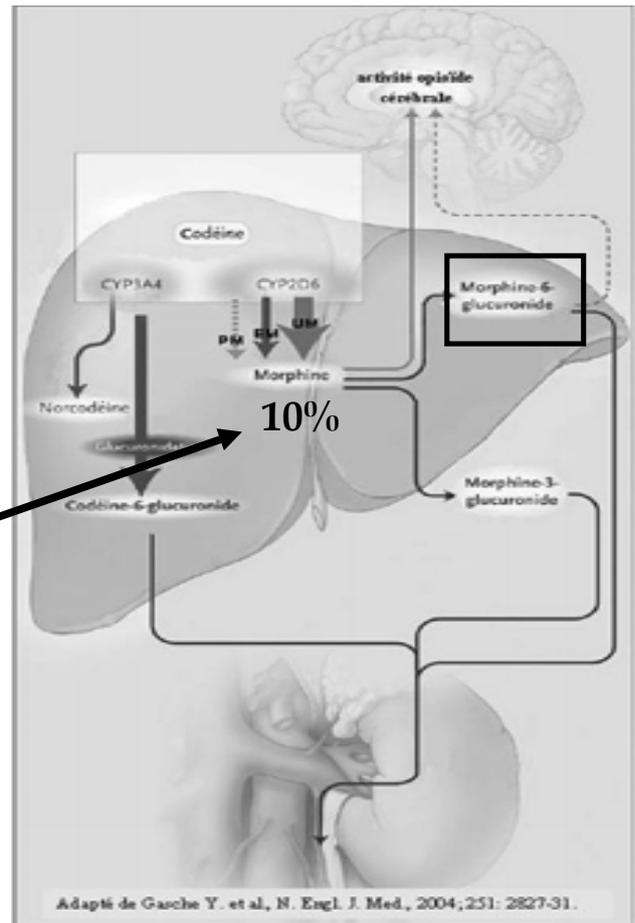


Figure 3.- Métabolisme de la codéine. L'efficacité de la codéine est liée au profil de métaboliseur du patient.

Dihydrocodéine

Il s'agit d'un analogue semi-synthétique de la codéine. Il a comme la molécule-mère des propriétés analgésiques, antitussives et antidiarrhéiques. Par voie orale, ces deux agents sont équipotents. Les propriétés antalgiques de la dihydrocodéine sont également liées à sa transformation en morphine par le foie. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées, vomissements, vertiges, somnolence et constipation. Les chances que cet agent soit proposé dans une stratégie analgésique postopératoire sont minces à moins qu'une forme injectable soit développée (**Tableau 1**).

Agents	Biodisponibilité (%)	Délai de concentration maximale (h)	Demi-vie (h)	Durée d'analgésie (h)	Ratio d'équianalgésie avec la codéine
Codéine	40 (12-84)	1-2	2,5-3,5	4-5	1
Dextropropoxyphène	40	2-2,5	6-12	6-8	7/8
Dihydrocodéine	20	1,6-1,8	3,5-4,5	3-4	4/3
Tramadol	70	2	6	4-6	2

Tableau 1.- Comparaison de quelques antalgiques de palier II (d'après 9)

Tramadol

Le tramadol est un antalgique central à double action: une action opioïde et un effet monoaminergique par inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline (10). En galénique, il existe des formes IV et per os à libération immédiate (LI) et des formes à libération prolongée (LP). La demi-vie d'élimination $t_{1/2B}$ est de l'ordre de 6 heures, indépendamment des modalités d'administration. Il est indiqué dans les douleurs modérées à sévères, aiguës ou chroniques chez l'adulte et l'enfant de plus de 3 ans. La puissance du tramadol serait $1/6^e$ de celle de la morphine. Ses principaux effets indésirables sont les nausées et vertiges, observés chez plus de 10 % des patients.

Cinq règles d'or doivent être rappelées.

- 1- On note un effet supra-additif entre le paracétamol et le tramadol, ce qui est un avantage dans le concept même de l'analgésie multimodale (11).
- 2- Tout arrêt brutal d'un traitement prolongé peut engendrer un syndrome de sevrage (www.sfar.org). Il est donc fortement recommandé de réduire progressivement les doses lorsque le patient a pris ce médicament de façon chronique et qu'une décision d'arrêt de ce traitement a été validée.
- 3- Il existe un risque confusogène élevé à partir de 75 ans : il est recommandé d'augmenter l'intervalle entre les prises (toutes les 9 h). En effet, la $t_{1/2B}$ peut être prolongée chez les patients âgés de plus de 75 ans.
- 4- En cas d'insuffisance hépatique (IH): il est également licite de réduire la dose de moitié et/ou doubler l'intervalle entre les doses et d'ailleurs, les formes à LP ne sont pas recommandées en cas d'IH sévères.
- 5- En cas d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min), l'intervalle entre les doses doit être de 12 heures pour les formes à LI. Les formes à LP ne sont pas recommandées.

Le tramadol est un opioïde faible qui, après transformation hépatique, interagit avec les récepteurs μ . Il a ainsi un métabolisme voisin de celui de la codéine, mais diffère par une activité complémentaire d'inhibition de la recapture des monoamines (sérotonine, noradrénaline). En cas d'activité du CYP2D6 altérée, le tramadol exerce son effet analgésique

par l'activation des voies monoaminergiques descendantes (**Figure 4**) (12). Des accidents peuvent également se produire avec le tramadol chez les métaboliseurs rapides : le cas rapporté par Stamer et al. (13) est intéressant. Un patient ayant reçu du tramadol pendant et après la chirurgie, par voie IV autocontrôlée a présenté une altération de son état de conscience vers la sixième heure postopératoire, soit peu de temps après le soulagement effectif du patient, qui de surcroît avait une fonction rénale perturbée. Une dépression respiratoire s'est installée et a été corrigée par l'injection IV de naloxone. Des dosages plasmatiques et un profil génétique ont permis de confirmer, d'une part la présence d'une forte concentration du métabolite actif (et principal) du tramadol et d'autre part, un profil UM, c'est-à-dire « ultrarapid metabolizer » (13).

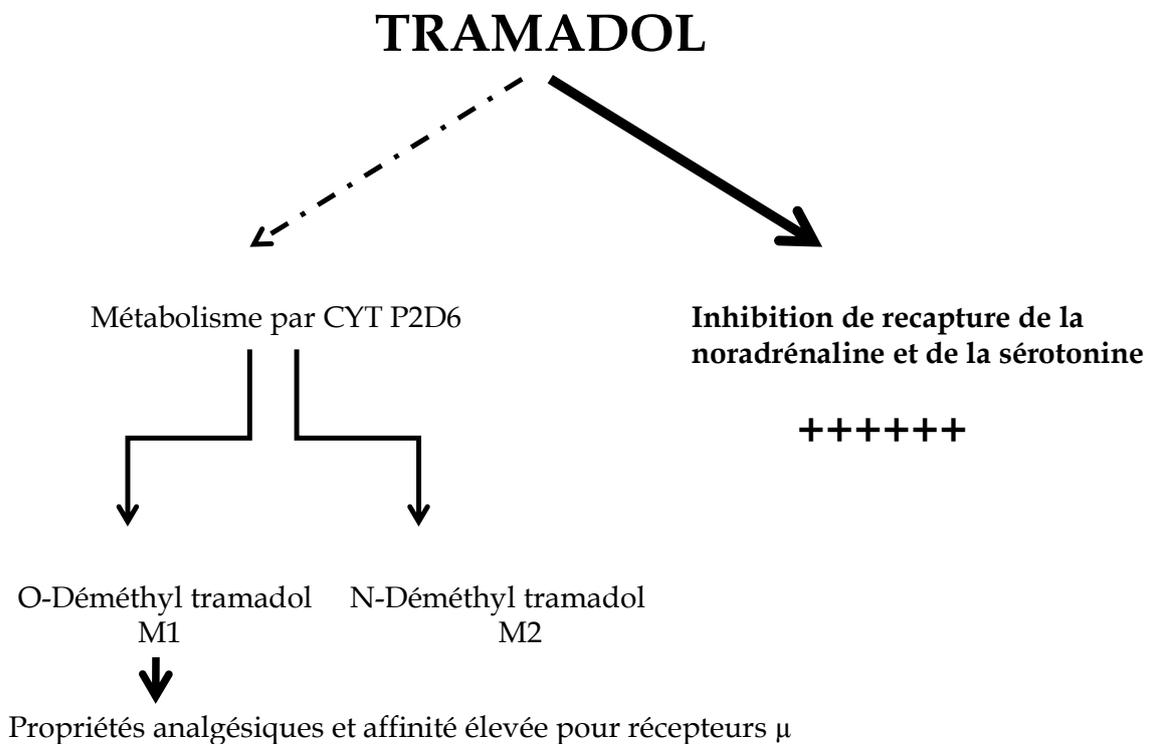


Figure 4.- Métabolisme du tramadol chez un patient présentant une altération enzymatique (métaboliseur lent). Le tramadol n'est pas ou peu métabolisé en M1 (métabolite principal et actif), mais reste efficace au moins partiellement par l'inhibition de la recapture des monoamines (à la différence de la codéine qui ne possède pas cette deuxième propriété).

Tramadol + paracétamol

Certaines présentations galéniques ont été proposées par l'industrie dans l'objectif de réduire les doses du morphinique et donc d'améliorer sa tolérance, mais aussi de l'associer à un antalgique non morphinique afin de renforcer l'efficacité antalgique. Ainsi, il a été proposé une association de codéine et de paracétamol, mais aussi de tramadol et de paracétamol. Cette

combinaison de 37,5 mg de chlorhydrate de tramadol et 325 mg de paracétamol par comprimé offrant un délai de soulagement d'environ 30 min est indiquée dans les douleurs modérées à intenses et les douleurs neuropathiques. Chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans, la posologie est de 1 à 2 comprimés, 3 à 4 fois/j. avec un maximum de 8 comprimés/24 h. Selon d'équipe de W Koppert et en utilisant la méthode des isobogrammes, cette association est supra-additive chez le volontaire sain avec une réduction des scores de douleur, mais également des aires d'hyperalgésie de 41% en moyenne (11). En douleur aiguë, l'efficacité est comparable à celle du paracétamol-codéiné avec moins de constipation et de somnolence (14, 15). En revanche, les effets indésirables tels que les nausées, les vomissements sont moins fréquents que lorsque les patients reçoivent du tramadol à une dose de 50 mg par prise (16). Enfin, McQuay et al. (17) ont confirmé des bénéfices d'une telle association au moyen d'une méta-analyse. Ainsi, le NNT (*number needed to treat*) était de 3 pour l'association contre 8 à 12 pour les agents antalgiques pris séparément.

Opium + caféine + paracétamol (Lamaline®)

La forme gélule est composée de 300 mg de paracétamol, de 30 mg de caféine (co-antalgique) et de 10 mg de poudre d'opium. Le suppositoire contient 500 mg de paracétamol, 15 mg d'opium et 50 mg de caféine. A noter que 10 mg d'opium équivalent à 1 mg de morphine. Cette association n'a jamais été proposée par le canal des référentiels, ni lors de Conférence de Consensus sur la DPO en 1997, ni lors des RFE sur la DPO de 2008. Le manque de publications et l'efficacité probablement limitée d'une telle association ont sans doute scellé de sort de la Lamaline® en analgésie postopératoire. Sa place parmi les paliers est même discutée.

Tapentadol

Il s'agit d'un agoniste des récepteurs morphiniques μ qui, de plus, inhibe la recapture de noradrénaline (18). Il est présenté sous forme de comprimés à 50, 75 et 100 mg, à libération immédiate. Le mode d'action de ce nouvel antalgique ressemble beaucoup à celui du tramadol et le nombre de publications évaluant ce nouvel agent en analgésie postopératoire ne dépasse pas une dizaine. Kleinert et al. (19) ont comparé plusieurs doses de tapentadol (25, 50, 75, 100, 200 mg) avec 60 mg de morphine per os, 400 mg d'ibuprofène et un placebo après une chirurgie de la troisième molaire dont on connaît l'intensité de la douleur postopératoire modérée à sévère. Les auteurs concluent dans ce travail qu'une dose d'au moins 75 mg de tapentadol réduisait les douleurs postopératoires d'intensité modérée à sévère avec une tolérance satisfaisante. L'incidence des nausées et vomissements paraissait plus faible dans le groupe tapentadol comparé au groupe morphine différence toutefois non significative. D'autres travaux sont nécessaires afin de définir la place exacte de ce médicament dans l'arsenal thérapeutique, en particulier des antalgiques de paliers II.

Cas du dextropropoxyphène : chronique d'un retrait annoncé

Quelles sont les raisons du retrait du dextropropoxyphène ?

L'association DXP/PC (dextropropoxyphène/paracétamol) est un médicament antalgique disponible en France depuis 1964 sur prescription médicale. Il est indiqué dans le traitement des douleurs modérées ou intenses, ou qui ne sont pas soulagées par des antalgiques de palier I. Plus d'une trentaine de spécialités pharmaceutiques renfermant cette association est commercialisée en France. Quarante ans après sa mise à disposition des prescripteurs, cette association a été retirée d'une partie du marché européen pour cause de décès liés à des intoxications volontaires ou accidentelles, entraînant notamment dépression respiratoire, troubles de la conduction cardiaque, voire insuffisance rénale chez les patients âgés. Alors que l'Agence européenne des médicaments (EMA) constate entre 200 et 300 décès par an en Suède et en Angleterre, on en dénombre en France environ 65 par an, cette différence étant liée pour l'Afssaps et pour l'Académie de Médecine à une plus faible utilisation déviante, à un mode de conditionnement et des conditions de délivrance de ces médicaments différents en France. De plus, l'exposition au DXP en France est la plus élevée d'Europe avec plus de 70 millions de boîtes vendues par an. Le nombre de décès relevés est donc beaucoup plus faible qu'en Suède pour une population dix fois plus élevée. Dans un communiqué du 25 juin 2009, l'Afssaps estimait à ce stade que l'impact d'un retrait sur la santé publique était très incertain dans le contexte français, mais prévoyait le retrait définitif des spécialités pharmaceutiques contenant du DXP dans un délai de l'ordre d'un an afin de préparer le passage aux alternatives thérapeutiques. Il était toutefois recommandé aux professionnels de santé de ne plus prescrire de médicaments contenant du DXP à de nouveaux patients. Finalement, à la suite d'une procédure européenne de réévaluation du rapport bénéfice/risque de tous les médicaments contenant du DXP, la Commission européenne a demandé le 14 juin 2010 le retrait dans l'Union Européenne dans un délai de 15 mois des AMM de toutes les spécialités contenant cette molécule (au plus tard, septembre 2011). L'Afssaps avait exprimé ses réserves craignant un éventuel impact négatif de ce retrait en termes de santé publique en France, compte tenu notamment des résultats des études comparatives effectuées sur les effets indésirables et les décès enregistrés avec les principaux antalgiques de palier II. Ces résultats faisaient ressortir que l'association DXP / PC n'était pas le type de produit présentant le risque le plus élevé au regard du niveau de la consommation, sur la base des données françaises (communiqué de l'Afssaps du 20/07/2010). En pratique, l'Afssaps a décidé de ne pas attendre la fin du délai de 15 mois et a décidé de procéder au retrait des spécialités contenant le DXP le 1^{er} mars 2011.

Quelles alternatives au dextropropoxyphène ?

Un algorithme a été proposé en décembre 2010 conjointement par l'Afssaps, le Groupe référent médecins généralistes de cette agence, la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) et la Société française de rhumatologie (SFR). Cet arbre décisionnel prévoit en fonction du type de douleur (aiguë ou chronique), de son intensité (légère à intense) une alternative thérapeutique large proposant l'administration de paracétamol ou d'AINS seuls, la prescription d'un antalgique de palier II, voire l'introduction d'un palier III.

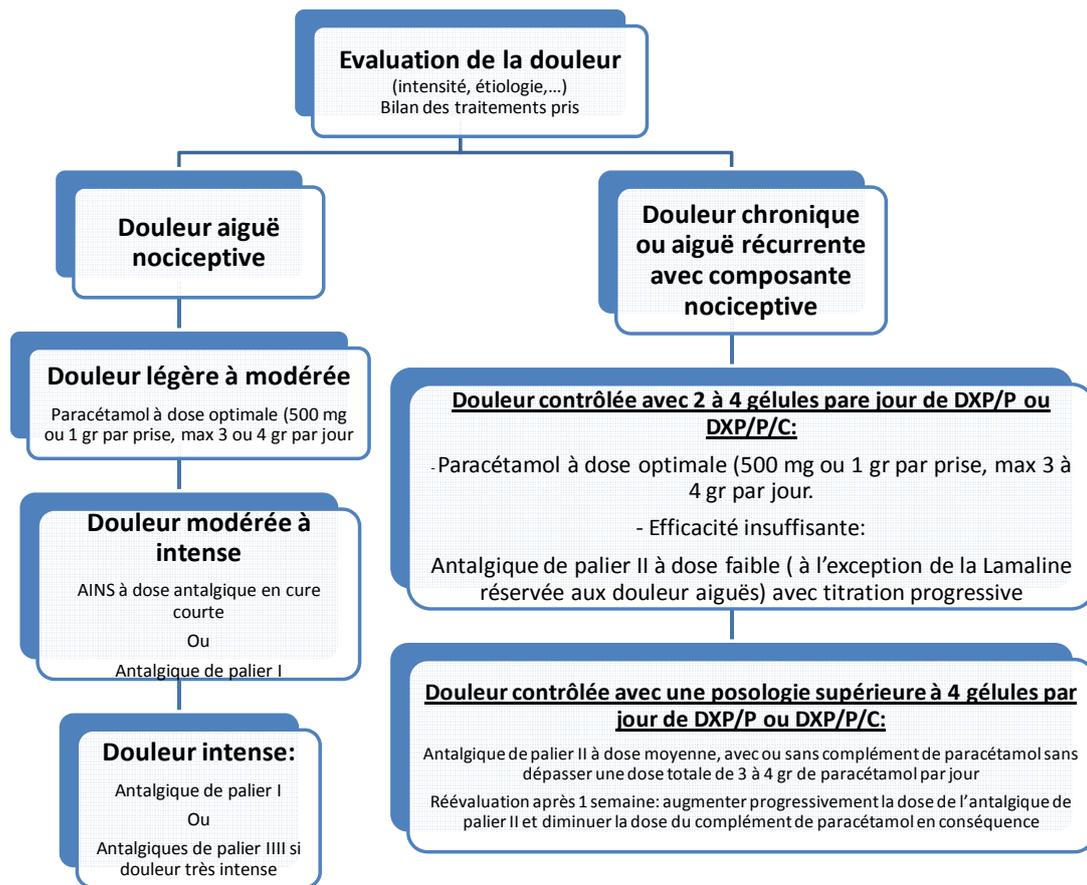


Figure 5.- Prise en charge des douleurs nociceptives non cancéreuses de l'adulte (source Sfetd).

Il est clair que cet exercice peut paraître difficile pour gérer près de 8 millions de consommateurs de DXP en France, soit le premier pays consommateur en Europe. Il est surtout surprenant d'attendre la décision de la Commission européenne pour retirer un médicament très fortement implanté dans notre pays alors que le rapport bénéfice-risque de l'association DXP / PC n'a jamais semblé favorable par rapport à d'autres associations de même classe thérapeutique tant sur le plan clinique que pharmacocinétique. Sur le plan clinique, la Sfar avait déjà émis des réserves quant à son efficacité dans l'analgésie postopératoire lors de la CC sur la prise en charge de la DPO chez l'adulte et l'enfant de 1997 (« l'évaluation clinique du DXP n'est pas documentée au cours de l'analgésie postopératoire, en dépit d'une large utilisation »). Plus récemment, il a été validé en 2008 lors de la RFE sur la prise en charge de la DPO que le DXP n'apportait aucun bénéfice et ne devait plus être prescrit en postopératoire (« Il n'est plus recommandé d'utiliser le DXP dans l'analgésie postopératoire »). Toutefois, ce médicament n'est pas seulement prescrit en périopératoire eu égard au nombre très élevé de consommateurs de l'association DXP / PC dans notre pays. Il suffit de rappeler qu'en 2006, le DXP était au deuxième rang des médicaments remboursables les plus prescrits au Régime général de l'assurance maladie.

Les risques du sevrage brutal

En plus du risque de surdosage, il est enfin indispensable de préciser que l'arrêt brutal d'un traitement chronique par DXP est susceptible d'entraîner comme pour n'importe quel dérivé morphinique, un syndrome de sevrage dont les conséquences peuvent être très sévères. La procédure de substitution du DXP par un autre antalgique ou d'arrêt de ce traitement doit donc être prudente, et doit se référer aux recommandations de décembre 2010, même si celles-ci restent très théoriques... Les acteurs de soins doivent connaître les facteurs de conversion entre les différents morphiniques. Ces facteurs ont été rappelés lors du référentiel sur la gestion périopératoire des médicaments et des dispositifs médicaux (**tableau 3**) (www.sfar.org)

Coefficients de conversion des principaux opioïdes de palier 2 et 3 de l'OMS V2009

DCI	Coef.de conversion	Équivalence de dose de morphine orale
Morphine intraveineuse (IV)	3	1 mg de morphine IV = 3 mg de morphine PO
Morphine sous-cutanée (SC)	2	1 mg de morphine SC = 2 mg de morphine PO
Codéine	1/6	60 mg de codéine = 10 mg de morphine
Dihydrocodéine	1/3	60 mg de D-codéine = 20 mg de morphine
Dextropropoxyphène	1/6	60 mg de dextropropoxyphène = 10 mg morph.
Tramadol	1/5 à 1/6	50 à 60 mg de tramadol = 10 mg de morphine
Fentanyl transdermique	Variable	25 µg/h de Durogésic sur 3 j # 60 mg/j de morphine
Buprénorphine sublinguale	30	0,2 mg de buprénorphine sl = 6 mg de morphine
Nalbuphine sous-cutanée	2	5 mg de nalbuphine sc = 10 mg de morphine
Hydromorphone	7,5	4 mg d'hydromorphone = 30 mg de morphine
Oxycodone	2	5 mg d'oxycodone = 10 mg de morphine
Méthadone	3-4/10	1 mg méthadone = 3-4 mg morphine si dose ≤ 90 mg morphine orale ou = 10 mg si dose équivalente > 90 mg

Certains calculs de conversion peuvent varier d'une source bibliographique à l'autre et demeurent donc empiriques

Tableau 3.- Facteurs de conversion entre les différents morphiniques

CONCLUSION

Le retrait du dextropropoxyphène va-t-il sonner le glas des antalgiques de palier II ? Rien n'est moins sûr. Les prescripteurs ont probablement besoin des antalgiques de paliers II est donc urgent de définir la vraie place de cette classe thérapeutique trop longtemps délaissée. Certaines pistes existent telles que les associations du tramadol ou de la codéine avec le paracétamol ou d'autres antalgiques non morphiniques ou encore le développement à plus faible dose de morphiniques forts. Quant à la classification de l'OMS, il est certainement temps de la revoir en définissant fermement le palier II et en ouvrant cette classification aux

agents oubliés tels que les anesthésiques locaux, les agents antihyperalgésiques ou les agents non antalgiques, mais possédant une efficacité analgésique.

REFERENCES

- 1- World Health Organization. Cancer Pain Relief. Geneva : World Health Organization 1986.
- 2- World Health Organization. Cancer Pain Relief, 2nd ed. Geneva: World Health Organization 1996.
- 3- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardis M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27: 409-16.
- 4- Eisenberg E, Berkey CS, Carr DB, et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2756-65.
- 5- Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the World Health Organization Analgesic Ladder to Treat Pain in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 3198–3203.
- 6- Fagerlund TH, Braaten O. No pain relief from codeine...? An introduction to pharmacogenomics. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 140-9.
- 7- Gasche Y, Daali Y, Fathi M et al. Codeine intoxication associated with ultrarapid CYP2D6 metabolism. *N Engl J Med* 2004; 351: 2827-31.
- 8- Voronov P, Przybylo HJ, Jagannathan N. Apnea in a child after oral codeine: a genetic variant – an ultrarapid metabolizer. *Pediatr Anesth* 2007; 17: 684-687.
- 9- Twycross RG. Opioids In Wall PD, Melzack R, editors. *Textbook of Pain*. Fourth Edition. Churchill Livingstone. 1999. London. 1187-1214.
- 10- Scott LJ, Perry CM. Tramadol. A review of its use in perioperative pain. *Drugs* 2000; 60: 139-76.
- 11- Filitz J, Ihmsen H, Günther W, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008; 136: 262-70).
- 12- Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, et al. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 82: 41-7.
- 13- Stamer UM, Stüber F, Muders T, Musshoff F. Respiratory depression with tramadol in a patient with renal impairment and CYP2D6 gene duplication. *Anesth Analg* 2008; 107: 926-9.

- 14- Bourne MH. Tramadol/acetaminophen tablets in the treatment of postsurgical orthopedic pain. Am J Orthop. 2005; 34: 592-7.
- 15- Smith AB, Ravikumar TS, Kamin M et al. Combination tramadol plus acetaminophen for postsurgical pain. Am J Surg 2004 ; 187 : 521-7.
- 16- Fricke JR, Hewitt DJ, Jordan DM, et al. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. Pain 2004; 109: 250-7.
- 17- McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. Eur J Anaesthesiol 2003 ; 20 (suppl 28) : 19-22.
- 18- Tzschentke TM, Christoph T , Kögel B, et al. (-)-(1*R*,2*R*)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol Hydrochloride (Tapentadol HCl): a Novel μ -Opioid Receptor Agonist/Norepinephrine Reuptake Inhibitor with Broad-Spectrum Analgesic Properties. JPET 2007; 323: 265-76.
- 19- Kleinert R, Lange C, Steup A, et al. Single dose analgesic efficacy of tapentadol on postsurgical dental pain: the results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Anesth Analg 2008; 107: 2048-55.