

# EFFICACITÉ ET SÉCURITÉ DE L'ASSOCIATION PARACÉTAMOL-CODÉINE DANS LE TRAITEMENT DE LA DOULEUR (1)

PH. HANTSON (2)

**RÉSUMÉ :** L'association paracétamol-codéine est utilisée pour le traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique, d'étiologie variée et d'intensité modérée à sévère. Cette association, dans le rapport de 1000 mg de paracétamol pour 60 mg de codéine, a une activité antalgique qui la place parmi les antidouleurs les plus efficaces du palier II de la classification de l'OMS. De plus, la tolérance de cette association se profile avantageusement par rapport aux autres molécules antalgiques du palier II, comme le tramadol.

EFFICACY AND SAFETY OF ACETAMINOPHEN-CODEINE IN THE TREATMENT OF PAIN

**SUMMARY :** The treatment of acute or chronic pain of variable intensity and origin, is efficiently achieved by the association of paracetamol and codein. At a dose of 1000 mg paracetamol and 60 mg of codein, this association is considered one of the most efficient as compared to other analgesics of level II in the OMS classification, like tramadol.

**KEYWORDS :** *Acetaminophen-codeine - Safety - Pain - Efficacy*

## INTRODUCTION

L'association paracétamol-codéine a été utilisée depuis de nombreuses années pour le traitement symptomatique de la douleur aiguë ou chronique, d'étiologie variée et d'intensité modérée à sévère.

L'objectif de cet article est de résumer les points importants relatifs à cette association, notamment :

I. Evaluation de l'activité antalgique de l'association paracétamol-codéine en terme de gain obtenu par rapport à l'utilisation du paracétamol seul.

II. Place de l'association paracétamol-codéine parmi les autres associations à base de paracétamol.

III. Place de l'association paracétamol-codéine par rapport à d'autres molécules antalgiques du palier II de la classification de l'OMS.

IV. Place de l'association paracétamol-codéine dans la thérapeutique antalgique, avec une perspective pharmaco-économique.

Le traitement de la douleur postopératoire aiguë (orthopédique, gynécologique, stomatologique ...) a davantage été exploré que le traitement de la douleur chronique. Par conséquent, les données ainsi recueillies dans le domaine de la douleur aiguë postopératoire ne peuvent être extrapolées à la douleur chronique qu'avec précaution.

## ACTIVITÉ ANTALGIQUE DE L'ASSOCIATION PARACÉTAMOL-CODÉINE EN TERME DE GAIN OBTENU PAR RAPPORT À L'UTILISATION DU PARACÉTAMOL SEUL

Les différents points qu'il faut envisager lorsque l'on souhaite discuter de l'efficacité

antalgique de l'association paracétamol-codéine sont les suivants :

1) quel est l'apport, en terme d'efficacité antalgique, de l'association de paracétamol-codéine par rapport au paracétamol seul ?

2) quel est le ratio optimal de l'association paracétamol-codéine ?

3) quelles seraient les bases objectives d'une comparaison des effets antalgiques de l'association paracétamol-codéine par rapport à des molécules appartenant à d'autres classes pharmacologiques et couvrant les mêmes indications ?

Une des questions qui pourrait être soulevée est évidemment celle de l'efficacité antalgique de chaque constituant considéré isolément. Il a été démontré que la dose unitaire de paracétamol présentant un maximum d'efficacité antalgique est de 1 gramme (1). L'efficacité de la codéine utilisée seule, à visée antalgique et à la dose unitaire de 30 ou de 60 mg, a été largement débattue dans une littérature déjà ancienne (2). Cependant, dans des articles récents (3), la discussion reste ouverte. Il apparaît effectivement que, pour traiter la douleur aiguë post-opératoire, une dose unique de 30 mg de codéine est inefficace, alors qu'une dose de 60 mg est constamment supérieure au placebo. Cette dose unitaire de 60 mg est celle qui apporte la meilleure efficacité antalgique en se gardant des effets secondaires, principalement neurologiques ou digestifs.

Le principe de l'utilisation d'une association de paracétamol et de codéine repose sur une étude (4) qui recherche l'effet antalgique de différentes doses de codéine (20, 30 ou 40 mg) associées à une dose fixe de 500 mg de paracétamol. Des publications ultérieures ont suggéré un effet antalgique additif du paracétamol et de la codéine (5).

### *Evaluation de l'activité antalgique*

Il est possible de comparer l'effet antalgique de différentes molécules par "le number needed

(1) Cet article est basé sur un rapport d'expertise, écrit par l'auteur sur demande de Bristol-Myers Squibb Belgique, qui commercialise le Dafalgan® Codéine en Belgique.

(2) Chef de Clinique associé aux Soins Intensifs, UCL-St-Luc, Bruxelles.

to treat (NNT)". NNT indique le nombre de patients qui doivent recevoir le principe actif pour qu'un patient voit sa douleur réduite d'au moins 50 %, en comparaison avec le placebo, et ceci pour une durée de 4 à 6 heures. Les traitements antalgiques les plus efficaces ont une valeur de NNT légèrement supérieure à 2.

Dans cette perspective, deux études récentes de l'équipe de Moore (Oxford) sont à souligner. Moore s'intéresse depuis longtemps à l'évaluation de la puissance antalgique du paracétamol, utilisé seul ou en association (le plus souvent avec de la codéine et, plus rarement, avec le dextropropoxyphène), et à des doses unitaires variables.

Une première étude publiée en 1997 (6) est une revue systématique des études contrôlées, en double-aveugle et randomisées, traitant des effets antalgiques de doses uniques de paracétamol seul ou de paracétamol-codéine dans les indications de douleurs aiguës post-opératoires. Les résultats de cette analyse se trouvent dans le tableau I.

Une deuxième publication du groupe de Moore en 2000 (7), passe en revue des études randomisées, en double-aveugle, dans le traitement de la douleur aiguë postopératoire d'intensité modérée à sévère, à travers les sources bibliographiques disponibles (Medline, Embase, Cochrane Library, Oxford Pain Relief Database) et impliquant soit le paracétamol seul ou en association avec la codéine versus placebo, soit l'association paracétamol-codéine comparée à une dose équivalente de paracétamol seul. Il apparaît, d'après les résultats des travaux de Moore et coll. (6, 7), que l'adjonction d'une dose de 60 mg de codéine à 600/650 mg de paracétamol permet d'améliorer significativement l'antalgie obtenue.

A ces 2 publications (127 patients, avec placebo) s'en ajoute une troisième (8) qui représente une étape ultérieure dans la démonstration du pouvoir antalgique de l'association paracétamol 1000 mg-codéine 60 mg.

L'étude de Smith et coll. (8) confirme que, sur base d'études cliniques de qualité mais qui ne peuvent, de par leur conception, être intégrées dans un processus de méta-analyse, l'efficacité antalgique de cette association paracétamol-

codéine, exprimée en terme de NNT, est identique à celle obtenue dans les études de Moore et coll. (6, 7).

De plus, il existe d'autres travaux (8) où l'efficacité antalgique de l'association paracétamol-codéine a été comparée à celle d'un autre analgésique.

Dans ces études (randomisées, en double-aveugle, sans groupe placebo), il apparaît que l'association paracétamol 1000 mg-codéine 60 mg se compare favorablement aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

Il existe des arguments sérieux pour affirmer que la valeur de NNT pour l'association paracétamol 1000 mg - codéine 60 mg est de  $2.2 \pm 0.5$ . Il apparaît aussi clairement qu'il existe une relation dose-effet qui plaide pour une dose unitaire antalgique de 1000 mg de paracétamol et de 60 mg de codéine (8).

De plus, l'association paracétamol 1000 mg - codéine 60 mg est toujours plus efficace que l'administration de 1000 mg de paracétamol seul ou de 60 mg de codéine seule. Finalement, lorsque des comparaisons sont réalisées avec d'autres molécules antalgiques, l'association paracétamol-codéine, dans le rapport préconisé de 1000 mg/60 mg, fait preuve d'une activité antalgique qui la place parmi les plus efficaces, n'étant devancée que par l'action de certains anti-inflammatoires puissants prescrits à doses élevées (ibuprofen 800 mg, piroxicam 40 mg, diclofenac 100 mg ... ) (tableau II).

#### PLACE DE L'ASSOCIATION PARACÉTAMOL - CODÉINE PARMIS LES AUTRES ASSOCIATIONS À BASE DE PARACÉTAMOL

Outre la codéine, le paracétamol peut également être combiné au dextropropoxyphène, à l'hydrocodone et à l'oxycodone. L'association paracétamol - dextropropoxyphène semble plus largement utilisée dans certains pays (France-Di-Antalvic®). La valeur du NNT de cette association, qui peut être déduite des études versus placebo, est de 4.4 (3.5-5.6).

L'association de 1000 mg de paracétamol et de 60 mg de codéine, avec un NNT de 2.2 (1.7 - 2.9), est donc nettement plus efficace que celle combinant 650 mg paracétamol à 65 mg dextropropoxyphène (tableau II).

De plus, le profil pharmacocinétique de l'association paracétamol-codéine est plus intéressant que celui de la combinaison paracétamol - dextropropoxyphène. En effet, cette dernière combinaison est à utiliser avec prudence chez le patient âgé ou lorsque la fonction rénale est diminuée.

TABLEAU I. PREMIÈRE ANALYSE COMPARATIVE DE DIFFÉRENTS DOSAGES DE PARACÉTAMOL SEUL OU EN ASSOCIATION AVEC LA CODÉINE (D'APRÈS MOORE ET COLL., RÉF. 6).

	NNT
Paracétamol 1000 mg vs placebo	3.6 (3.0-4.4)
Paracétamol 600 / 650 mg - codéine 60 mg vs placebo	3.1 (2.6-3.8)

TABLEAU II. COMPARAISON DU POUVOIR ANTALGIQUE DE QUELQUES MOLÉCULES FRÉQUEMMENT UTILISÉES. (D'APRÈS OXFORD LEAGUE, 24).

Analgésique	Nombre de patients	Pourcentage avec au moins 50 % diminution de douleur	NNT
Ibuprofène 800 mg	76	100	1,6 (1,3 - 2,2)
Diclofénac 100 mg	308	65	1,8 (1,5 - 2,1)
Paracétamol 1000 mg - Codéine 60 mg	197	57	2,2 (1,7 - 2,9)
Diclofénac 50 mg	636	63	2,3 (1,5 - 4,9)
Naproxène 440 mg	257	50	2,3 (2,0 - 2,9)
Ibuprofène 600 mg	222	79	2,4 (1,9 - 3,3)
Aspirine 1000 mg	716	43	4,0 (3,2 - 5,4)
Paracétamol 1000 mg	2283	45	3,6 (3,0 - 4,4)
Tramadol 100 mg	882	30	4,8 (3,8 - 6,1)

La demi-vie plasmatique du propoxyphène est habituellement de 9 à 15 heures, et celle de son métabolite, le nor-propoxyphène, de 30 à 36 heures.

Les profils pharmacocinétiques du paracétamol et de la codéine sont, par contre, très proches : la demi-vie plasmatique de la codéine est de 2,5 à 4 heures, pour une demi-vie de 2 à 2,5 heures pour le paracétamol; le pic plasmatique est atteint simultanément et l'effet antalgique est assuré pour une période de 4 à 6 heures.

De plus, il n'existe pas d'interférence entre le paracétamol et la codéine quant à l'absorption digestive de chacune de ces substances.

L'efficacité de l'association hydrocodone-paracétamol ou de oxycodone - paracétamol est assez peu démontrée. Les combinaisons hydrocodone 7,5 mg - paracétamol 500 mg et oxycodone 5 mg - paracétamol 500 mg ont une efficacité comparable à l'association paracétamol - codéine, mais suite aux effets secondaires plus nombreux, il est impossible d'augmenter le dosage de paracétamol et d'obtenir ainsi un effet analgésique plus puissant (9).

#### PLACE DE L'ASSOCIATION PARACÉTAMOL - CODÉINE PAR RAPPORT À D'AUTRES MOLÉCULES ANTALGIQUES SE RAPPORTANT AU PALIER II DE LA CLASSIFICATION DE L'OMS

Puisqu'il apparaît clairement que l'association paracétamol-codéine permet un gain d'antalgie par rapport à l'administration de codéine seule, cette comparaison ne doit plus être discutée. Parmi les autres molécules répertoriées dans les antalgiques de palier II de la classification de l'OMS (1996), on retrouvera notamment la tilidine et le tramadol.

L'efficacité comparée du paracétamol (seul ou en association avec la codéine) et du tramadol a été étudiée dans des contextes différents (douleur aiguë post-opératoire, douleur chronique),

ce qui rend les comparaisons malaisées. De plus, certaines études comparatives ne comportaient pas de groupe placebo, ce qui compromet l'interprétation, notamment dans le domaine de la douleur chronique.

#### Douleur aiguë

Dans le cadre du traitement de la douleur aiguë postopératoire, l'étude de Plum et coll. (10), compare l'efficacité antalgique des suppositoires de tramadol 100 mg et de paracétamol 1000 mg (associé à 20 mg de codéine). L'activité antalgique de ces 2 traitements est comparable, mais avec une incidence de nausées plus élevée dans le groupe tramadol.

Dans le cadre du traitement de la douleur aiguë d'origine dentaire, les associations à base de codéine (aspirine-codéine ou paracétamol-codéine) semblent être aussi efficaces que le tramadol (11).

En chirurgie orthopédique, une étude randomisée, en double-aveugle, contrôlée *versus* placebo et paracétamol 1000 mg-codéine 60 mg, a montré que l'association paracétamol-codéine présentait une activité antalgique supérieure à 50 ou 100 mg de tramadol, tout en bénéficiant d'une meilleure tolérance (12).

#### Douleur chronique

L'étude de Muller et coll. (13) compare l'efficacité et la tolérance d'une dose fixe de paracétamol 500 mg - codéine 30 mg et de 50 mg de tramadol, à raison de 2 comprimés toutes les 8 heures pour les deux spécialités, dans un contexte de douleurs dorsales chroniques réfractaires. Cette étude démontre une efficacité comparable des deux schémas, avec une meilleure tolérance pour l'association paracétamol-codéine.

Dans une population âgée de plus de 65 ans présentant des douleurs chroniques, une étude randomisée, en double-aveugle, s'étendant sur 4 semaines et comparant tramadol 50 mg et paracétamol 300 mg-codéine 30 mg (1 à 2 compri-

més toutes les 4 à 6 heures dans les 2 groupes de l'étude) a montré une efficacité comparable de ces deux schémas thérapeutiques (14). L'incidence des effets secondaires est comparable dans les 2 groupes, avec cependant une plus grande incidence d'arrêts précoces du traitement (principalement en raison de nausées) dans le groupe tramadol.

En conclusion, malgré certaines limites méthodologiques (absence de groupe placebo dans certaines études, ratio paracétamol-codéine différent...), et selon l'analyse déjà présentée plus haut (8), il apparaît que *l'association paracétamol-codéine, en administration orale, est au moins aussi efficace que le tramadol, tant dans le domaine de la douleur aiguë que chronique*. En terme de bio-équivalence antalgique, il est logique de proposer une bio-équivalence entre paracétamol 1000 mg - codéine 60 mg et, minimum, 150 mg de tramadol (tableau III). Or, la dose maximale journalière recommandée, par voie orale, est de 3000 mg paracétamol/180 mg codéine (selon la régulation FDA aux Etats-Unis, de 4000 mg de paracétamol et de 360 mg de codéine) et de 400 mg de tramadol.

En terme de tolérance du traitement, nous ne disposons que de peu d'éléments de comparaison dans le domaine de la douleur chronique. Il semble que, dans le domaine de la douleur aiguë (postopératoire), l'incidence de nausées soit plus importante chez les patients traités avec le tramadol : une incidence de 10 à 20 % de nausées a été rapportée, pour une incidence de 3 à 9 % de vomissements. Cet effet paraît plus marqué lors du premier jour de traitement. Il semble en effet que lorsqu'une utilisation prolongée et graduelle de tramadol est envisagée, ces troubles digestifs s'estompent. La constipation liée à la prise d'opiacés est un effet secondaire dont la fréquence est variable : la constipation semble moins fréquente, par exemple, avec le tramadol qu'avec la morphine. En ce qui concerne les effets affectant, à doses thérapeutiques, le système nerveux central, tant le tramadol que l'association paracétamol-codéine peuvent occasionner de la fatigue, des vertiges, etc. Par contre, une mise en garde est nécessaire vis-à-vis de manifestations neurologiques sérieuses,

comme des crises convulsives (120 cas répertoriés), qui peuvent survenir aux doses thérapeutiques de tramadol, chez des patients prédisposés ou non (15).

#### PLACE DE L'ASSOCIATION PARACÉTAMOL-CODÉINE EN THÉRAPEUTIQUE ANTALGIQUE DANS UNE PERSPECTIVE PHARMACO-ÉCONOMIQUE

Actuellement, l'association paracétamol-codéine est le plus fréquemment prescrite pour traiter les douleurs d'origines ostéo-articulaires. Le traitement de la douleur chronique implique habituellement l'utilisation concomitante de plusieurs médicaments.

Une analyse pharmaco-économique de l'utilisation de l'association paracétamol-codéine doit tenir compte du coût intrinsèque lié à la prescription de l'association paracétamol-codéine mais aussi du coût éventuel représenté par la prise en charge des effets secondaires potentiels de cette thérapeutique.

Si l'on positionne l'association paracétamol-codéine dans le traitement des douleurs aiguës ou chroniques d'intensité modérée à sévère et qui n'auraient pas été influencées par des molécules d'un palier inférieur, des points de comparaison ne peuvent manquer d'être établis avec, par exemple, l'utilisation d'AINS. Dans cette classe pharmacologique particulière, des études pharmaco-économiques sont largement disponibles et mettent en évidence le surcoût lié au traitement des complications digestives en relation directe avec l'usage des AINS (16-17). Des études portant sur des cohortes de patients ont montré un surcoût important lié au traitement de complications gastro-intestinales induites, dans une population âgée, par un traitement aux AINS (comparativement au paracétamol) (18). Il apparaît que le risque de développer des manifestations digestives sévères (ulcères, saignements, perforations) est accru d'un facteur 3.5 à 4.7 par l'utilisation d'AINS (19). Les facteurs de risque associés sont la dose et la durée du traitement par AINS, l'âge de la population, les antécédents d'ulcères, la corticothérapie, la prescription d'anticoagulants, etc.

TABLEAU III. COMPARAISON DES NNT DE DIFFÉRENTES POSOLOGIES DE PARACÉTAMOL ± CODÉINE ET DE TRAMADOL (D'APRÈS SMITH ET COLL., 8).

Analgésique	Nombre de patients	% avec une diminution de douleur de 50 %	NNT
Paracétamol 1000 mg + codéine 60 mg	197	57	2.2 (1.7 - 2.9)
Tramadol 150 mg	561	48	2.9 (2.4 - 3.6)
Paracétamol 600/650 mg + codéine 60 mg	816	50	3.1 (2.6 - 3.9)
Paracétamol 1000 mg	2283	45	4.6 (3.9 - 5.4)
Tramadol 100 mg	882	30	4.8 (3.8 - 6.1)
Tramadol 75 mg	563	32	5.3 (3.9 - 8.2)

Ces manifestations sont à mettre en relation avec le mode d'action des AINS, notamment l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Dans une population à risque, il est préférable d'utiliser une molécule ou une association de molécules dont les modes d'action n'induisent pas ce risque. Il semble, par ailleurs, que les AINS soient fréquemment prescrits dans des pathologies ostéo-articulaires sans composante inflammatoire où la composante douloureuse pourrait être favorablement influencée par l'utilisation de paracétamol (20). Ceci ne remet pas en question l'efficacité des AINS dans bon nombre de pathologies ostéo-articulaires et inflammatoires, comme en témoignent les enquêtes de satisfaction de patients.

Cependant, en première intention, la prescription de l'association paracétamol-codéine (lorsque le paracétamol seul est inefficace en raison de l'intensité des douleurs) peut parfaitement être défendue dans une optique de coût et de sécurité d'administration (21-22).

Un deuxième domaine où la sécurité d'utilisation prolongée du paracétamol n'a jusqu'à présent pas pu être prise en défaut, est celui de la préservation de la fonction rénale, alors que la prudence est de mise lors d'une utilisation prolongée d'AINS (23).

Enfin, un troisième domaine important en terme de prévention des effets secondaires indésirables, est celui des interactions médicamenteuses, principalement dans le cas des patients âgés polymédiqués. Il est utile de rappeler à ce propos le bénéfice apporté par l'association paracétamol-codéine qui, par la faible liaison aux protéines plasmatiques de ses composants, interfère peu avec des médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques. Il est également licite d'envisager la combinaison de l'association paracétamol-codéine et d'un AINS p.ex., sans craindre une majoration des effets secondaires. Dans ce cas, il est logique d'espérer obtenir une réduction de la consommation de la molécule qui produirait les effets secondaires générant le coût social le plus important (effet d'épargne des AINS déjà démontré lorsque le paracétamol seul est utilisé comme complément antalgique d'un traitement aux AINS).

Par rapport au tramadol, l'association paracétamol-codéine se profile avantageusement car elle autorise bon nombre d'associations médicamenteuses, alors que certains effets secondaires (épilepsie) du tramadol pourraient être majorés, p.ex. par les antidépresseurs de nouvelle génération ou par des médicaments abaissant le seuil épileptique.

## CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Il ressort de l'analyse récente de la littérature et principalement des travaux qui se sont focalisés sur une revue systématique des études publiées répondant aux critères de l'"Evidence Based Medicine" (études randomisées, en double-aveugle, contrôlées *versus* placebo ou une autre molécule antalgique) que l'adjonction de 60 mg de codéine à 1000 mg de paracétamol s'accompagne d'une efficacité antalgique significativement supérieure à celle observée avec le paracétamol 1000 mg utilisé en dose unique dans la douleur postopératoire aiguë. Ces données soulignent en terme d'efficacité, dans la douleur d'intensité modérée à sévère, l'importance du rapport 1000 mg paracétamol - 60 mg codéine.

L'indication de l'association paracétamol-codéine est celle du traitement de la douleur aiguë ou chronique, d'intensité modérée à sévère, sans considération directe de la pathologie sous-jacente.

Le recours à une analyse statistique traitant des informations dichotomiques (NNT) permet également de construire une échelle comparative des différentes substances antalgiques appartenant à des classes pharmacologiques différentes et donc de définir leur efficacité relative. La comparaison favorable avec des substances que l'on classe habituellement dans les opiacés destinés au traitement des douleurs modérées à sévères (tramadol, p.ex.) place clairement cette association au niveau du palier II proposé par l'OMS.

Une évaluation des effets secondaires de l'association paracétamol-codéine, dans l'optique d'une utilisation prolongée, doit se baser sur les connaissances largement acquises par l'utilisation clinique individuelle des deux molécules. L'utilisation en première intention de l'association paracétamol-codéine dans la douleur aiguë ou chronique, d'intensité modérée à sévère, présente également un profil pharmaco-économique intéressant dans la mesure où, non seulement le coût de cette association la positionne favorablement par rapport à d'autres molécules dont l'action antalgique découle éventuellement d'autres propriétés pharmacologiques (effet antalgique des AINS, COX-2 ...), mais encore par le fait qu'une utilisation prolongée n'engendre qu'un minimum d'interactions médicamenteuses et/ou d'effets secondaires, ce qui représente, pour la société et pour le patient, un bénéfice non négligeable.

## RÉFÉRENCES

1. Skoglund LA, Skjelbred P, Fyllingen G.— Analgesic efficacy of acetaminophen 1000 mg, acetaminophen 2000 mg, and the combination of acetaminophen 1000 mg and codeine phosphate 60 mg versus placebo in acute postoperative pain. *Pharmacotherapy*, 1991, **11**, 364-369.
2. Honig S, Murray KA.— An appraisal of codeine as an analgesic : single-dose analysis. *J Clin Pharmacol*, 1984, **24**, 96-102
3. Arora S, Herbert ME.— Myth: codeine is a powerful and effective analgesic. *West J Med*, 2001, **174**, 428.
4. Quiding H, Peroson G, Ahlstrom U, et al.— Multiple doses of paracetamol and analysis of analgesic study of repeated doses. *Eur J Clin Pharmacol*, 1982, **23**, 315-319.
5. Bentley KC, Head TW.— The additive analgesic efficacy of acetaminophen, 1000 mg, and codeine, 60 mg, in dental pain. *Clin Pharmacol Ther*, 1987, **42**, 634-640.
6. Moore A, Collins S, Carroll D, et al.— Paracetamol with and without codeine in acute pain : a quantitative systematic review. *Pain*, 1997, **70**, 193 -201.
7. Moore A, Colins S, Carroll D, et al.— Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine, for postoperative pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, **2**, CD001547.
8. Smith L, Moore R, McQuay H, et al.— Using evidence from different sources: an example using paracetamol 1000 mg plus codeine 60 mg. *BMC Medical Research Methodology*, 2001, **1**, 1.
9. Cooper SA, Precheur H, Rauch D, et al.— Evaluation of oxycodone and acetaminophen in treatment of postoperative dental pain. *Oral Surg*, 1980, **50**, 496-501
10. Pluim MAL, Wegenert JT, Ruprecht J, et al.— Tramadol suppositories less suitable for post operative pain relief than rectal acetaminophen/codeine. *Eur Acad Anaesthesiol*, 1999, **16**, 473-478.
11. Moore PA.— Pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations. *J Am Dent Assoc*, 1999, **130**, 1075-1079.
12. Stubhaug A, Grimstad J, Breivik H.— Lack of analgesic effect of 50 and 100 mg oral tramadol after orthopaedic surgery : a randomized, double-blind, placebo and standard active drug comparison. *Pain*, 1995, **62**, 111-118.
13. Muller FO, Odendaal CL, Muller FR, et al.— Comparison of the efficacy and tolerability of a paracetamol/codeine fixed-dose combination with tramadol in patients with refractory back pain. *Arzneimittelforschung*, 1998, **48**, 675-679.
14. Rauck RL, Ruoff GE, McMillen H.— Comparison of tramadol and acetaminophen with codeine for long-term pain management in elderly patients. *Current Therapeutic Research*, 1994, **55**, 1417-1430.
15. Kahn L, Alderfer R, Graham D, et al.— Seizures reported with tramadol (letter). *JAMA*, 1997, **278**, 1661.
16. Wynne HA, Campbell M.— Pharmacoeconomics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Pharmacoeconomics*, 1993, **3**, 107-123.
17. Phillips AC, Polisson RP, Simon LS.— NSAIDs and the elderly. Toxicity and economic implications. *Drugs Aging*, 1997, **10**, 119-130.
18. Rahme E, Joseph L, Kong SX, et al.— Gastrointestinal health care resource use and costs associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen. Retrospective cohort study of an elderly patient. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 917-924.
19. Garcia Rodriguez LA, Jick H.— Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet*, 1994, **343**, 769.
20. Lee M.— Prevention and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced gastropathy. *South Med J*, 1995, **88**, 507-513.
21. Wolfe F, Zhao S, Lane N.— Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients : a survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 2000, **43**, 378-385.
22. Pincus T, Swearingen C, Cummins P, et al.— Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs versus acetaminophen and concomitant use of both type of drugs in patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*, 2000, **27**, 1020-1027.
23. Sandler DP, Burr FR, Weinberg CR.— Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk for chronic renal disease. *Ann Intern Med*, 1991, **115**, 165-172.
24. Oxford League.— *Table of analgesic efficacy*. <http://www.jr2.ex.ac.uk/bandolier/booth/painpage/Acertrev/Analgesics>

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. Ph. Hantson, Département des Soins Intensifs, Cliniques St-Luc, Avenue Hippocrate, 10, 1200 Bruxelles.