



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



EXPÉRIENCES PARTAGÉES

Fentanyl et accès douloureux paroxystiques chez les patients souffrant de cancer[☆]

Fentanyl and breakthrough pain

Stéphane Picard^{a,*}, Marcel-Louis Viillard^{b,c}

^a *Unité de soins palliatifs, équipe coordination soins de support, groupe hospitalier Diaconesses Croix Saint-Simon, 18, rue du Sergent-Bauchat, 75012 Paris, France*

^b *EA 4569, département « médecine, vulnérabilité, éthique, société », université Paris-Descartes, 12, rue de l'École-de-Médecine, 75006 Paris, France*

^c *Emasp pédiatrie et adulte, hôpital Necker–Enfants-Malades, AP–HP, 149, rue de Sèvres, 75730 Paris cedex 15, France*

Reçu le 10 juillet 2011 ; accepté le 15 septembre 2011

MOTS CLÉS

Douleur ;
Accès douloureux ;
Fentanyl
transmuqueux ;
Recommandations

Résumé Depuis dix ans, le fentanyl est prescrit dans le traitement des accès douloureux paroxystiques liés au cancer. Les professionnels travaillent actuellement sur la définition de ces douleurs et s'intéressent plus particulièrement à la spécificité de leur prise en charge thérapeutique. Les formes de fentanyl transmuqueux semblent adaptées à la prise en charge de ces accès douloureux. Nous présenterons les particularités des nouvelles formes nasales. Les études pivotales présentées à la Haute Autorité de santé (HAS) ont été menées en double insu, randomisées contre un placebo et contre la morphine à libération immédiate. Une étude de pharmacocinétique réalisée chez les volontaires sains a comparé PecFent[®] à d'autres formes actives (Actiq[®] ou morphine à libération immédiate). Les différences statistiques en faveur du PecFent[®] contre comparateur actif, ont été constatées, mais ni l'HAS ni les expertises de l'European Association for Palliative Care n'ont conclu en faveur d'une supériorité clinique d'une forme sur une autre et des études supplémentaires ont été suggérées.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

[☆] Synthèse des différentes communications présentées lors du congrès de la Sfap en juin 2011 à Lyon.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : spicard@hopital-dcss.org (S. Picard).

KEYWORDS

Pain;
Breakthrough pain;
Fentanyl;
Transmucosal

Summary During the past ten years, fentanyl has been prescribed for the treatment of breakthrough cancer pains (BTPc). The definition of this type of pain and the necessity for a specific pain killer drug is now clear. The new fentanyl formulations seem adequate to this pain. In this article, we present the new nasal formulations and the studies related to the French Authorities approval. One multiple-crossover, double-blind study has compared the intranasal fentanyl spray with oral immediate release morphine. The results have shown a statistical difference in favour of the intranasal form, but neither the French Authorities nor the European Association for Palliative Care could conclude that one form offers overall clinical global benefit over the others.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

Depuis la mise sur le marché français, en 2002, du fentanyl sous forme de dispositif transmuqueux, une expérience clinique étayée par différents travaux publiés sur la physiopathologie et le traitement des accès douloureux paroxystiques a été acquise [1].

La définition retenue par l'European Association of Palliative Care (EAPC) et l'International Association for Study of Pain (IASP) est : « une exacerbation transitoire de douleur qui survient soit spontanément soit en relation avec un déclenchement spécifique, prévisible ou non, sur une douleur de fond relativement stable et contrôlée » [2].

Les caractéristiques de ces accès douloureux paroxystiques sont [3–5] :

- délai d'installation rapide (pic inférieur à trois minutes chez 43 % des patients) ;
- deux à quatre épisodes par jour en moyenne ;
- intensité modérée à sévère, voire insupportable ;
- durée relativement courte (moyenne de 30 minutes) ;
- transitoire.

Les douleurs spécifiquement liées à un effet de fin de dose sont donc exclues de cette définition. Toutes ses caractéristiques font de l'interdose de morphine à libération immédiate un traitement peu adapté à la prise en charge thérapeutique des accès douloureux paroxystiques, en raison de son délai et de sa durée d'action trop longs [6].

Pour traiter le plus efficacement possible ces accès douloureux paroxystiques, il est indispensable de poser un diagnostic clinique et étiologique précis et de bien connaître la pharmacologie des morphinomimétiques. Le fentanyl est une molécule dont l'intérêt est indiscutable dans la prise en charge de ces accès douloureux paroxystiques [7,8].

Les nouvelles formes de fentanyl transmuqueux disponibles aujourd'hui doivent toujours être utilisées en débutant par une titration indépendamment du traitement de fond déjà prescrit, loin des ratios 1/6 à 1/10 des morphiniques « classiques » (morphine, oxycodone, hydromorphone) [9,10]. Si l'accès douloureux paroxystique est traité de façon optimale par du fentanyl transmuqueux, la douleur de fond peut, le plus souvent, être traitée soit par sulfate de morphine, oxycodone, fentanyl ou tout autre opioïde. Les équivalences analgésiques entre les différents opioïdes et le fentanyl transmuqueux ne sont pas encore établies de façon formelle et validée.

Les définitions des accès douloureux paroxystiques restent parfois divergentes et une nouvelle terminologie d'accès douloureux paroxystique neuropathique qui se profile complexifie leur classification ; mais aujourd'hui, il semble, qu'on se rapproche d'un consensus [7,11].

À ce jour, la famille fentanyl à libération immédiate comporte cinq formes disponibles, trois formes « sèches » et deux formes nasales. Le terme fentanyl transmuqueux sera la dénomination commune de toutes les spécialités dans cet article.

Nous proposons de faire une synthèse, des différentes interventions présentées lors du 1^{er} congrès francophone de soins palliatifs organisé en juin 2011 à Lyon, complétées des données de la littérature portant sur l'utilisation des formes transmuqueuses de fentanyl dans le traitement des accès douloureux paroxystiques. L'objectif de ce travail est de présenter aux cliniciens des éléments pertinents repérés et avérés permettant leur utilisation optimale.

Méthode

Les auteurs ont assisté aux différentes sessions du congrès, utilisé les supports disponibles des différents intervenants et complété ces données en interrogeant la base Medline avec les mots clés : *breakthrough pain, opioid analgesics, adverse effects, clinical efficacy, analgesia, treatment intravenous morphine, OTFC, fentanyl buccal tablet, oraVescent® drug delivery technology, buccal mucosal delivery, intranasal fentanyl*.

Les éléments de pertinences recherchés étaient ceux qui concernaient l'utilisation du fentanyl dans le traitement des accès douloureux paroxystiques, les avantages et inconvénients, la tolérance et l'efficacité des différentes formes transmuqueuses du fentanyl ainsi que d'éventuelles recommandations sur les modalités de prescription de ces formes galéniques.

Recommandations d'un groupe de travail sur l'utilisation du fentanyl transmuqueux (travail non publié)

Sous l'égide de l'Association francophone pour les soins oncologiques de support, de la Société française d'étude et traitement de la douleur et de la Société française

d'accompagnement et de soins palliatifs, un groupe composé de professionnels exerçant dans le champ de la douleur et de la médecine palliative s'est réuni afin d'établir des recommandations du bon usage du fentanyl transmuqueux chez les patients souffrant de cancer après une analyse critique des données actuelles.

Ainsi, ils ont recommandé :

- d'évaluer les mécanismes physiopathologiques des accès douloureux paroxystiques : nociceptifs, neuropathiques ou mixtes ;
- d'utiliser le fentanyl transmuqueux pour traiter les accès douloureux paroxystiques, quel que soit l'opioïde utilisé comme traitement de fond ;
- d'utiliser ponctuellement le fentanyl transmuqueux de manière préventive (prémédication) pour traiter des accès douloureux paroxystiques prévisibles (par exemple, les accès induits par les soins) ;
- de ne pas utiliser le fentanyl transmuqueux pour équilibrer ou traiter la douleur de fond.

Selon ce groupe de travail, les différents fentanyl transmuqueux ne sont pas interchangeables, il est nécessaire de tenir compte de la pharmacocinétique du fentanyl qui varie avec la forme galénique :

- l'absorption est quasi totale par voie transmuqueuse mais la possibilité d'une absorption digestive partielle pour les formes orales est à l'origine d'un second pic retardé (dont il faudra se méfier) ;
- la galénique et la voie d'administration modifient le délai et la durée d'action ;
- la demi-vie du fentanyl est longue : 15 à 25 heures. Des administrations trop rapprochées pourraient aboutir à une accumulation de principe actif pouvant potentialiser le risque de survenue d'effets indésirables ;
- les profils d'absorptions des différents produits sont différents ; il n'existe pas de superposition de la durée de l'effet et de la concentration plasmatique. Tout changement de fentanyl transmuqueux impose une nouvelle titration systématique (Tableau 1)

Le groupe de travail recommande également :

- d'avoir les mêmes indications antalgiques entre les formes nasales et les formes transmuqueuses orales ;
- de ne pas prescrire les formes nasales en cas d'œdème bilatéral des fosses nasales, d'antécédent de radiothérapie ou de chirurgie d'exérèse au niveau du nez et des fosses nasales (cavum). Le terme « radiothérapie de la

face » des résumés des caractéristiques des produits est trop imprécis et présente une exclusion trop large ;

- de faire une titration, en respectant les formes les plus faiblement dosées lors de la première administration puis, en suivant le protocole établi pour chaque spécialité ;
- de ne pas tenir compte de la dose du traitement de fond pour établir la posologie du fentanyl transmuqueux.

Le groupe de travail considère qu'en raison de leur galénique particulière, seul l'Actiq® et l'Effentora® peuvent être retiré avant la fin de leur dissolution complète.

Il émet une réserve sur l'indication d'autorisation de mise sur le marché (AMM) : « une fois la dose trouvée, les accès douloureux paroxystiques doivent continuer à être traités à la même dose ». En effet, la définition des accès douloureux paroxystiques décrit la possibilité d'avoir des caractéristiques variables d'un accès à l'autre.

Que retenir des conclusions de la Haute Autorité de santé sur les différents fentanyl transmuqueux disponibles ?

Chaque spécialité a des posologies et des protocoles de titrations différents tant au niveau des paliers que des délais entre deux prises. Si la deuxième prise n'est pas suffisante, il faudra attendre quatre heures pour poursuivre le processus ascendant de titration (Tableau 2).

Les études d'efficacité/tolérance n'ont pas permis de conclusions robustes sur le plan clinique, malgré le nombre croissant d'études disponibles. Seuls les critères efficacité et tolérance locale ont été considérés. À noter que l'analyse de l'HAS est devenue au fil du temps plus détaillée.

Actiq®

La commission, dans sa publication, ne rend pas compte de son analyse des études présentées et reste factuelle sur les résultats [12]. Néanmoins, une amélioration du service rendu médical de niveau 3 a été attribuée. Il est à noter que les améliorations du service rendu médical ne reflètent en rien les efficacités des produits, mais plutôt leur ordre d'arrivée sur le marché.

Abstral®

L'étude de phase II (SuF-002) n'apporte aucune analyse en *intention to treat* (ITT). L'Abstral® est supérieur au placebo

Tableau 1 Paramètres pharmacocinétiques chez les sujets adultes recevant PecFent® 200 µg et le citrate de fentanyl oral transmuqueux (Actiq®).

Pharmacokinetic parameters in adults who received PecFent® 200 µg and oral transmucosal fentanyl (Actiq®).

Paramètres pharmacocinétiques	PecFent 200 µg	Fentanyl oral 200 µg
T _{max} (heures)	0,25	1,50
C _{max} (pg/mL)	780,8	317,4
ASC (pg.h/mL)	4359	3735,0
T _{1/2} heures	24,9	18,6

Résumé des caractéristiques du produit PecFent®. Mise à jour novembre 2010.

Tableau 2 Caractéristiques des fentanyl transmuqueux selon la commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS).
Transmucosal fentanyl characteristics according the French Health Authority.

Nom commercial	Galénique et voie de passage	Posologies (µg)	Schéma de titration	Intervalle entre 2 prises de titration	Intervalle entre 2 prises
Actiq®	Comprimé transmuqueux	200, 400, 600, 800, 1200, 1600	200→400 400→600 600→800 800→1200 1200→1600	30 minutes	Non précisé
Abstral®	Comprimé sublingual	100, 200, 300, 400, 600, 800	100→100 200→100 300→100 400→200 600→200	15 à 30 minutes	Non précisé
Effentora®	Comprimé gingival	100, 200, 400, 600, 800	100→100 200→200 400→200 600→200	30 minutes	4 heures
Instanyl®	Spray nasal	50, 100, 200	50→50 100→100 200→200	10 minutes	4 heures
PecFent®	Spray nasal	100, 400	100→100 400→400	15 à 30 minutes ^a	4 heures

^a Accord professionnel du groupe de travail sur les recommandations d'utilisation du fentanyl transmuqueux.

avec une différence sur l'EVA de 8,57 mm ($p < 0,001$). Les études de phase III (EN 3267-005 et 007) n'ont pas été prises en compte du fait d'analyses intermédiaires non prévues, la commission souhaitant garder une rigueur dans l'analyse des études montrées [13].

Effentora®

La première étude de phase III (099-14) a comme critère principal la somme des différences d'intensité de la douleur à un instant t donné (*summed pain intensity difference* = SPID30). La différence Effentora® contre placebo (moyenne 3,2 contre 2,0 ; $p < 0,0001$) permet de valider un meilleur soulagement avec la forme active. Ce critère ne permettant pas de connaître le délai réel de soulagement, il est décrit par les critères secondaires des études 099-14 et 3039 : il existe des différences significatives mais cliniquement peu importantes [14].

Instanyl®

Deux études de phase III (FT-17-IM puis FT-18-IM) évaluent la différence d'intensité douloureuse (*pain intensity difference* à dix minutes [PID₁₀]). Il existe une différence significative des différents dosages d'Instanyl® (50, 100, 200 µg) contre placebo (1,82, 2,23 et 2,65 contre 1,41 ; $p < 0,001$). Une étude en ouvert Instanyl® contre Actiq® (FT-019-IM) montre que deux tiers des patients ont un soulagement significatif ressenti plus rapide avec l'Instanyl® ($p < 0,001$). Le caractère plus rapide est défini par 10,6 minutes contre 15,7 minutes, mais aucune analyse

statistique n'a été produite. Une étude d'efficacité par comparaison indirecte avec les autres fentanyl transmuqueux a été présentée, mais la commission a jugé la qualité des essais inclus et le niveau de preuve de leurs résultats incomplets [15].

PecFent®

L'étude CP043 de phase III a comme critère principal le SPID30. Il est plus important pour le PecFent® que pour le placebo ($6,57 \pm 4,99$ contre $4,45 \pm 5,51$; $p < 0,0001$). Cette étude démontre un début de soulagement clinique ressenti par le patient dès cinq minutes. Pour l'ensemble des épisodes traités dans l'étude, le score moyen d'intensité de douleur (Pi) est significativement amélioré sous PecFent® comparé au placebo ($p < 0,05$). Cette différence significative se maintient dans le temps.

L'étude CP044 contrôlée randomisée en double insu contre morphine à libération immédiate per os montre un score PID15 en faveur du PecFent® ($3,02 \pm 0,21$ contre $2,69 \pm 1,63$; $p = 0,0396$) avec un bénéfice clinique modeste. Des périodes de titration spécifiques ont permis de sélectionner les sujets répondeurs dans toutes les études présentées pour toutes les spécialités de fentanyl transmuqueux [16].

Il convient de dépister les accès douloureux paroxystiques et d'en faire une évaluation spécifique pour un traitement adapté à chaque patient.

Particularités de la voie nasale

La zone respiratoire des fosses nasales a une surface importante (130 cm²) du fait de la présence des trois paires de cornets cartilagineux (inférieur, moyen, et supérieur). Cette zone est richement vascularisée par quatre artères. Les molécules de bas poids moléculaire ont un transport passif au travers de cet épithélium.

Ces particularités permettent : l'absence d'une dégradation du fentanyl par un premier passage hépatique, un délai d'action rapide du fait d'une absorption importante au niveau de la muqueuse nasale, une voie d'administration non invasive, indolore et avec très peu de contre-indications. Cette voie peut être utilisée chez la majorité des patients souffrant de cancer et présentant des accès douloureux paroxystiques.

C'est aussi une solution alternative pour les patients ne tolérant pas les traitements per os, et plus particulièrement les formes fentanyl transmuqueux sèches du fait d'une sécheresse et de complications buccales fréquentes chez les patients souffrant de cancer [17].

Alternative à la voie transmuqueuse buccale [15,16]

La mucite et les lésions bucco-gingivales ne permettent pas une administration par la cavité buccale. Concernant un « état général altéré avec vomissements, asthénie, invalidité, troubles cognitifs... », une grande cachexie, des difficultés à mobiliser la main ou des troubles cognitifs ne permettent pas, à notre avis, toujours un bon maniement des flacons diffuseurs.

Précautions d'emploi de la voie nasale

L'HAS a mis en place un plan de gestion des risques pour les formes nasales comportant une étude d'utilisation pour définir un profil utilisateur et une étude de surveillance afin de dépister tout risque de mésusage [15,16].

Il n'existe pas de contre-indication absolue en dehors de l'allergie au produit et de son utilisation chez les patients n'ayant jamais reçu de traitement opioïde, ou atteints de dépression respiratoire sévère ou de d'une broncho-pneumopathie obstructive sévère. La voie nasale est déconseillée dans certains cas [18] :

- rhinite chronique atrophique par la forte diminution de l'absorption ;
- obstruction nasale bilatérale (causée par des tumeurs ou des polypes) ;
- chirurgie d'exérèse ou la radiothérapie ;
- certaines pathologies modifiant la résorption (dyskinésie ciliaire – maladie de Kartagener, mucoviscidose, diabète ou asthme ancien) ;
- présence de croûtes nasales ;
- épisodes récurrents d'épistaxis ;
- utilisation concomitante de vasoconstricteur nasal par modification du profil d'absorption du fentanyl.

Une congestion nasale unilatérale laisse une fosse nasale libre pour administrer le produit : une étude pharmacocinétique a été menée chez des patients présentant une rhinite allergique saisonnière d'origine pollinique. La comparaison

de l'absence de provocation par un allergène et la rhinite aiguë provoquée montre l'absence d'effet clinique significatif sur la C_{max}, le T_{max} ou l'exposition globale au fentanyl dans cette situation.

Effets locaux des formes nasales

Un seul cas d'effet secondaire objectif à type d'ulcérations spontanément résolutive à l'arrêt de l'Instanyl® a été décrit [17]. Pour PecFent®, des données d'autoévaluation par les patients sur les symptômes subjectifs ressentis ont été publiées [19] : obstruction nasale (7,1%), écoulement nasal (11,5%), démangeaison/éternuement (4%), croûte/sécheresse (8,8%), brûlure/inconfort (3,5%), épistaxis (1,3%), toux (13,2%), écoulement postérieur (10,1%), douleur dans la gorge (6,2%), trouble du goût (12,8%).

Quel traitement choisir pour traiter les accès douloureux paroxystiques ?

Le groupe européen de collaboration en recherche dans le domaine palliatif, après une revue de la littérature terminée en juillet 2009 conclut : « [...] La plupart des études décrivent l'intérêt des fentanyl transmuqueux et confirment leur efficacité, sécurité et tolérance [...]. D'autres preuves doivent être fournies afin d'appuyer l'usage des opioïdes oraux dans le traitement des accès douloureux paroxystiques » [18].

Il existe une place sans doute pour une forme sèche et une forme spray nasal.

Pour la première fois, nous avons pour une même molécule princeps, cinq spécialités. Somme-nous encore à gagner cinq à dix minutes, alors que déjà, le fentanyl transmuqueux permet de gagner plus de 30 minutes ?

Sur quoi se baser ? Un PID, un SPID₃₀, un SPID₁₅, une baisse de 1 à 2 points de l'EVA, une échelle de soulagement du patient le TOTPAR (*TOTAL Pain Relief*) [20], ou bien un score d'impression générale d'efficacité ?

Pour le PecFent®, l'efficacité est réelle de façon significative dès cinq minutes (Fig. 1) et il existe une efficacité croissante jusqu'à 60 minutes [21] (Fig. 2).

L'analyse des retours d'information sur l'utilisation en pratique clinique des différentes formes permettra de compléter les données des études cliniques de phase II et III.

C'est sur la rigueur d'une évaluation clinique complète et attentive à la description du ressenti des patients souffrant d'accès douloureux paroxystiques comme sur la stricte observance des modalités de prescription et d'observance des produits que repose aussi l'intérêt de ses nouvelles formes galéniques du fentanyl. Par exemple :

- ne pas faire de titration sans traitement de fond ;
- ne pas oublier que le fentanyl :
 - est de 50 à 80 fois plus puissant que la morphine et possède une demi-vie longue du fait de son caractère lipophile,
 - peut provoquer une rigidité thoracique, peu connue en dehors des anesthésistes-réanimateurs,

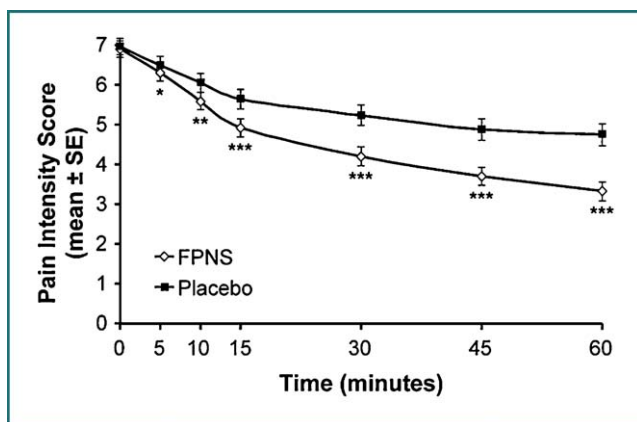


Figure 1. Évolution de la douleur après PecFent® (*Fentanyl Pectin Nasal Spray*). Les résultats sont significatifs dès la cinquième minute contre placebo. Réduction d'au moins 1 point de l'intensité de la douleur sur une échelle de 0 à 10 points (0 = absence de douleur et 10 = douleur maximale). * $p < 0,05$; ** $p = 0,001$; *** $p < 0,0001$. *Pain evolution after PecFent® (Fentanyl Pectin Nasal Spray). Results are significant since the 5th minute compared to placebo. At least a reduction of 1 point for pain intensity on a 10 points pain scale (0 = no pain and 10 = maximal pain). * $P < 0.05$; ** $P = 0.001$; *** $P < 0.0001$.* D'après Portenoy et al. [21].

- est métabolisé en composés inactifs par le cytochrome CYP(3A4) en compétition avec de nombreuses molécules,
- présente, comme toute molécule active, un risque d'interactions pharmacocinétiques qui n'est pas nul [22].

Le souhait d'avoir à disposition, dans un futur proche, d'autres études comparant les différentes formes de fen-

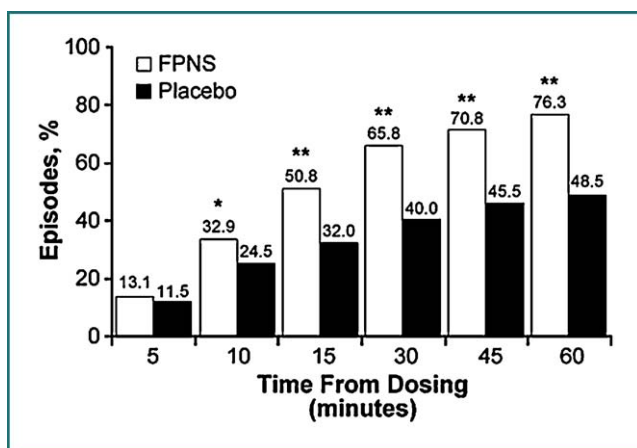


Figure 2. Soulagement de la douleur cliniquement satisfaisant—PecFent® (*Fentanyl Pectin Nasal Spray*) contre placebo: pourcentage d'épisodes chez les patients avec une réduction d'au moins 2 points de l'intensité de la douleur. * $p = 0,01$; ** $p < 0,0001$. *Satisfactory clinical pain relieved – PecFent® (Fentanyl Pectin Nasal Spray) versus placebo: percentage of breakthrough pain in patients with at least a reduction of 2 points of pain intensity. * $P = 0.01$; ** $P < 0.0001$.* D'après Portenoy et al. [21].

tanyl transmuqueux est exprimé dans plusieurs articles de synthèse sur les accès douloureux paroxystiques et les fentanyl transmuqueux [21,23,24], mais semble utopique.

Portenoy et al. confirment l'intérêt de la forme nasale avec peptine avec une action significative dès la cinquième minute pour soulager les patients avec une diminution significative sur l'EVA d'au moins 1 point (échelle de 0 à 10) [21].

Déclaration d'intérêts

Stéphane Picard : honoraires pour la rédaction de cet article de la part d'Archimedes Pharma.

Marcel-Louis Viillard : l'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Haugen DF, Hjermsstad MJ, Hagen N, Caraceni A, Kaasa S, European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Assessment and classification of cancer breakthrough pain: a systematic literature review. *Pain* 2010;149:476–82.
- [2] Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273–81.
- [3] Zeppetella G, Ribeiro MDC. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Review* 2006.
- [4] Hojsted J, Nielsen PR, Eriksen J, Hansen OB, Sjøgren P. Breakthrough pain in opioid-treated chronic non-malignant pain patients referred to a multidisciplinary pain centre: a preliminary study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1290–6.
- [5] Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Kaasa S, Nauck F, et al. Episodic (breakthrough) pain: consensus conference of an expert working group of the European Association for Palliative Care. *Cancer* 2002;94:832–9.
- [6] Blanchet V. Du Fentanyl dans tous ses états! *Med Palliat* 2008;7:249–50.
- [7] Blanchet V. Les accès douloureux paroxystique, nouveau concept ou phénomène? *Med Palliat* 2011, doi:10.1016/j.medpal.2011.03.008.
- [8] Guirimand F. Le fentanyl en soins palliatifs: de la pharmacologie à la clinique. *Med Palliat* 2011, doi:10.1016/j.medpal.2010.11.005.
- [9] Slatkin NE, Xie F, Messina J, Segal TJ. Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. *J Supp Oncol* 2007;5:327–34.
- [10] Kress HG, Oroniska A, Kaczmarek Z, Kaasa S, Colberg T, Nolte T. Efficacy and tolerability of intranasal fentanyl spray 50 to 200 microg for breakthrough pain in patients with cancer: a phase III, multinational, randomized double-blind, placebo-controlled, crossover trial with a 10-month, open-label extension treatment period. *Clin Ther* 2009;31:1177–91.
- [11] Fallet C. ADP, douleur du cancer, recommandations: quid en 2011? *Docteur* 2011;12:123–8.
- [12] Avis du 4 septembre 2002 de la Commission de transparence de l'HAS sur le produit Actiq®.
- [13] Avis du 1 avril 2009 de la Commission de transparence de l'HAS sur le produit Abstral®.
- [14] Avis du 22 juillet 2009 de la Commission de transparence de l'HAS sur le produit Effentora®.
- [15] Avis du 13 janvier 2010 de la Commission de transparence de l'HAS sur le produit Instanyl®.

- [16] Avis du 16 février 2011 de la Commission de transparence de l'HAS sur le produit PecFent®.
- [17] Mercadante S, Radbruch L, Davies A, Poulain P, Sitte T, Perkins P, et al. A comparison of intranasal fentanyl spray with oral transmucosal fentanyl citrate for the treatment of breakthrough cancer pain: an open-label, randomised, crossover trial. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2805–15.
- [18] Ceruse P. Symposium Archimedes Pharma, 17^e congrès de la Sfap. Lyon, 28–30 juin 2011.
- [19] Portenoy RK, Raffaelli W, Torres LM, Sitte T, Deka AC, Herrera IG, et al. Long-term safety, tolerability, and consistency of effect of fentanyl pectin nasal spray for breakthrough cancer pain in opioid-tolerant patients. *J Opioid Manag* 2010;6:319–28.
- [20] Beaulieu P. *Pharmacologie de la douleur*. Montréal: Les presses de l'Université de Montréal; 2005.
- [21] Portenoy RK, Burton AW, Gabrail N, Taylor D, and on behalf of the Fentanyl Pectin Nasal Spray 043 Study Group. A multicenter, placebo-controlled, double-blind, multiple-crossover study of Fentanyl Pectin Nasal Spray (FPNS) in the treatment of breakthrough cancer pain. *Pain* 2010;151:617–24.
- [22] Leppert W. Role of intranasal fentanyl in breakthrough pain management in cancer patients. *Cancer Manag Res* 2010;2:225–32.
- [23] Zeppetella G. Opioids for the management of breakthrough cancer pain in adults: a systematic review undertaken as part of an EPCRC opioid guidelines project. *Palliat Med* 2011;25:516–24.
- [24] Mystakidou K, Panagiotou I, Gouliamos A. Fentanyl nasal spray for the treatment of cancer pain. *Expert Opin Pharmacother* 2011;12:1653–9.