




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



SYNTHÈSE

Le fentanyl en soins palliatifs : de la pharmacologie à la clinique

Fentanyl in palliative care: From pharmacology to clinical use



Frédéric Guirimand^{1,2}

Maison médicale Jeanne-Garnier, 106, avenue Emile-Zola, 75015 Paris, France

Reçu le 29 août 2010 ; accepté le 20 septembre 2010
Disponible sur Internet le 22 décembre 2010

MOTS CLÉS

Fentanyl ;
Soins palliatifs ;
Pharmacologie ;
Accès douloureux
paroxystiques ;
Douleur

KEYWORDS

Fentanyl;
Palliative care;
Pharmacology;
Breakthrough pain;
Pain

Résumé Le fentanyl est un analgésique opioïde de synthèse, lipophile, de courte durée d'action. Dans la douleur du cancer, il est couramment prescrit par voie transdermique pour traiter la douleur de fond. La forme injectable était jusqu'à présent réservée à l'anesthésie mais elle est désormais autorisée par voie intraveineuse ou sous-cutanée pour la prise en charge de douleurs réfractaires en cas d'échec ou d'intolérance à la morphine et à l'oxycodone. Des nouvelles formes galéniques transmuqueuses, buccales ou nasales ont fait preuve de leur efficacité dans la prise en charge des accès douloureux paroxystiques (ADP) ; la période de titration est souvent délicate car la dose requise pour un soulagement suffisant ne peut pas s'extrapoler à partir de la dose de fond. Cet article passe en revue les aspects pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et l'efficacité clinique des ces différents modes d'administration.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Fentanyl is a synthetic opioid analgesic with lipophilic, short-acting properties. In cancer-related pain, transdermic fentanyl is widely used for baseline pain. Injectable form was reserved to anaesthesia but is now available by intravenous or subcutaneous route in cases of refractory pain with failure or unmanageable adverse events after morphine or oxycodone. Buccal or intranasal transmucosal forms have shown efficacy for the management of breakthrough pain; titration period is necessary to determine the dose that produced satisfactory pain relief, which is not related to the baseline dose. This article reviews the pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical efficacy of these various forms of fentanyl.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Adresse e-mail : frederic@guirimand.fr

¹ Photo.

² Médecin.

Introduction

La troisième vie du fentanyl...

Le fentanyl est un opioïde de synthèse développé en 1956, par l'équipe du Dr Paul Janssen, fondateur des laboratoires du même nom. Cette molécule a largement contribué au développement de l'anesthésie moderne car les fortes doses de Fentanyl permettaient la stabilité hémodynamique nécessaire à la chirurgie cardiovasculaire [1,2]. Il est resté le morphinique de référence en anesthésie et en analgésie obstétricale durant 30 ans avant d'être supplanté par le sufentanil. Le développement d'un système d'administration transdermique lui a ouvert une seconde vie en utilisation pour la douleur chronique. Il renaît encore aujourd'hui sous des formes d'administration transmuqueuse buccale et nasale bien adaptées à la prise en charge des accès douloureux paroxystiques (ADP). À l'occasion de ce renouveau, il paraît important de faire le point sur la pharmacologie de cet antalgique opioïde déjà ancien.

Pharmacologie du fentanyl : généralités

Le fentanyl est un dérivé de la péthidine (Dolosal®), de la famille des 4-anilino-pipérides, comme ses trois « cousins », l'alfentanil, le sufentanil et le rémifentanil (Fig. 1) [3,4]. La pharmacocinétique explore la relation entre la dose administrée et la concentration sanguine ; la pharmacodynamique s'intéresse à la relation entre la concentration et l'effet obtenu.

Propriétés pharmacocinétiques

Les délais et durée d'action des opioïdes dépendent de deux paramètres pharmacocinétiques : la demi-vie d'équilibration au niveau du site d'action, fonction de la diffusion de la molécule, et la demi-vie d'élimination. Malgré des efforts de modélisations, la pharmacocinétique ne permet pas d'extrapoler les concentrations au niveau du site d'action à partir de ce qui se passe dans le sang [6].

La diffusion du fentanyl

Après administration intraveineuse, l'action rapide du fentanyl est liée à sa demi-vie de distribution courte (1,7 minutes). Ses propriétés physicochimiques facilitent

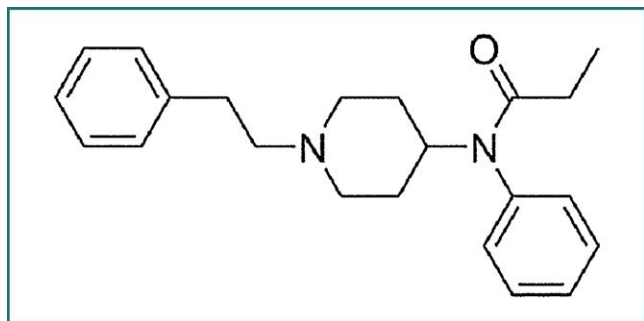


Figure 1. Structure du fentanyl.
Structure of fentanyl

sa diffusion au niveau du système nerveux central (SNC). Comme tous les autres morphiniques, il s'agit d'une base faible. Avec un pKa à 8,4, au pH physiologique, la plus grande partie de la molécule est ionisée, donc ne pouvant diffuser vers le SNC. La partie non ionisée est soit libre, soit liée aux protéines plasmatiques (α 1 glycoprotéine, albumine, lipoprotéine). Seule la fraction libre diffuse, soit seulement 1,4% du produit. Mais en cas d'acidose, cette fraction libre diffusible augmente. La diffusion à travers la barrière hémato encéphalique se fait de façon passive, fonction des concentrations de part et d'autre de la barrière. Quand la molécule est liposoluble, l'équilibre des deux côtés de la barrière est atteint rapidement. Avec le sufentanil, le fentanyl est le plus soluble des opioïdes : son coefficient octanol/eau est 800 fois supérieur à celui de la morphine, molécule très peu liposoluble [4].

Pour toutes ces raisons, l'index de diffusion du fentanyl est 20 fois plus élevé que celui de la morphine ; après injection intraveineuse, son délai d'action est donc plus court (début 30 secondes après injection intraveineuse) et sa durée d'action est elle aussi plus courte car le produit se redistribue plus rapidement à partir du système nerveux central vers le plasma. Le décalage entre le pic de concentration plasmatique et l'effet pharmacodynamique observé, sur l'EEG n'est que d'environ 3,5 minutes ; c'est le temps nécessaire à équilibrer les concentrations entre le plasma et les sites d'action cérébraux et médullaires [7].

L'élimination du fentanyl

L'élimination d'un médicament dépend de son volume de distribution et de sa clairance. Pour les morphiniques, le volume de distribution (Vd) est principalement constitué par les muscles, territoire bien vascularisé. Mais, plus la molécule est liposoluble, plus le Vd est grand. Après injection intraveineuse unique, la demi-vie terminale d'élimination du fentanyl est de 3,7 heures, plus longue que celle de la morphine (1,7 heures) [4]. Mais cette élimination lente contraste avec une durée d'action courte (30 à 60 minutes après injection unique). En fait, le fentanyl s'élimine très vite du cerveau car sa liposolubilité permet à la molécule de repasser rapidement la barrière hémato encéphalique dans l'autre sens ; le produit s'accumule alors dans les muscles et les graisses d'où il peut recirculer secondairement vers le cerveau. Ce relargage est un phénomène décrit depuis longtemps au réveil d'une anesthésie, source de somnolence avec risque de dépression respiratoire retardée [8].

En perfusion continue, le fentanyl devient par accumulation un opioïde à longue durée d'action, malgré une clairance élevée ; la décroissance à l'arrêt de la perfusion dépend de la durée de cette perfusion.

La demi-vie contextuelle mesure le temps au bout duquel la concentration sanguine diminue de moitié à l'arrêt de la perfusion ; elle augmente rapidement avec la durée de perfusion et atteint cinq heures après huit heures de perfusion [9]. En comparaison, la demi-vie contextuelle du sufentanil est beaucoup plus stable, à 50 minutes après huit heures de

perfusion, ce qui traduit une bien moindre accumulation du produit dans l'organisme.

En pratique, en utilisation ponctuelle, type « bolus intraveineux itératifs », le fentanyl a une durée d'action courte mais en perfusion continue son élimination devient beaucoup plus lente et peu prévisible avec une durée d'action qui se prolonge bien au-delà de l'arrêt de la perfusion. Si un arrêt de la perfusion est envisagé à court terme, alors mieux vaut préférer le sufentanil. Retenons que les caractéristiques pharmacocinétiques du fentanyl sont peu prévisibles lorsqu'il est utilisé en perfusion continue, d'où une durée d'action très aléatoire. . .

Métabolisme

Le fentanyl subit un métabolisme hépatique via l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450. Les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine réduisent son efficacité alors que les inhibiteurs enzymatiques peuvent l'accroître : il s'agit des macrolides, des antifongiques dont le fluconazole, des antidépresseurs comme la fluoxétine, de l'oméprazole, des antiviraux ou encore de l'acide valproïque (dépakine). Contrairement à la morphine, les métabolites sont tous inactifs et éliminés par voie urinaire. Le norfentanyl, principal métabolite, apparaît dans le plasma deux minutes après injection ; sa concentration devient supérieure à celle du fentanyl 30 minutes plus tard. Moins de 10 % du fentanyl est éliminé sous forme inchangée.

La cinétique du fentanyl n'est pas modifiée chez le patient insuffisant rénal ou cirrhotique, ce qui en fait un analgésique de choix dans ces circonstances [10,11]. Chez le sujet âgé, il faut réduire les posologies car les récepteurs morphiniques deviennent plus sensibles ; cette variabilité concerne plus la pharmacodynamique que la pharmacocinétique [7].

Propriétés pharmacodynamiques

Les opioïdes exercent leur action analgésique en se liant à des récepteurs morphiniques situés au niveau de la moelle et des centres supérieurs ; cet effet reste indissociable des effets indésirables qu'ils soient digestifs ou respiratoires [12]. Une fois passée dans le sang, la molécule doit franchir la barrière hémato encéphalique pour atteindre les récepteurs cibles. Les opioïdes se différencient par la puissance, le délai et la durée d'action. L'affinité caractérise l'aptitude d'une molécule à se fixer sur un récepteur et conditionne sa puissance [5] : le fentanyl a une affinité cinq fois supérieure à celle de la morphine et dix fois inférieure à celle du sufentanil. L'activité intrinsèque mesure l'effet pharmacologique résultant de cette liaison ; plus l'activité intrinsèque d'une molécule est élevée, plus faible sera la concentration nécessaire pour obtenir l'effet escompté. Le fentanyl et ses dérivés développent une activité intrinsèque plus forte que la morphine : il doit occuper un plus faible nombre de récepteurs que la morphine pour produire le même effet. Secondairement, la molécule se dissocie de son récepteur, ce qui se produit au bout d'un temps variable défini par la demi-vie de dissociation.

Le fentanyl est un agoniste pur des récepteurs opioïdes μ , largement répartis dans le système nerveux central (cerveau et moelle) et en périphérie (système nerveux

entérique) [12]. À ce titre, le fentanyl induit un effet analgésique, qui est constant, intense, rapide et dépendant de la dose. Il provoque les mêmes effets indésirables que les autres morphinomimétiques : dépression respiratoire, nausées, vomissement, constipation, somnolence.

Comme tout morphinique, le fentanyl peut entraîner une dépression respiratoire, par une action directe sur la commande respiratoire au niveau bulbaire. Cela se traduit en clinique par une bradypnée, une expiration qui se prolonge et une respiration périodique de type Cheynes-Stokes ; le volume courant augmente de façon compensatrice mais n'empêche pas la survenue d'une hypercapnie. La réponse des centres respiratoires à l'hypoxémie et à l'hypercapnie est altérée.

La survenue d'accidents respiratoires est constamment associée à une baisse de la vigilance qui reste le premier signe d'alerte.

Ils se produisent lors d'une administration en aiguë de fentanyl ou d'un surdosage accidentel par voie intraveineuse ; en administration au long cours, une tolérance se développe rapidement et le surdosage avec dépression respiratoire est le plus souvent lié à une erreur de posologie.

La rigidité thoracique est un phénomène qui majore le risque respiratoire, avec diminution de la compliance thoracique : après une injection intraveineuse, le patient décrit un poids faisant obstacle à l'aplanissement du thorax. C'est un inconvénient important, en relation avec la forte puissance du produit : on ne l'observe que rarement avec la morphine, mais couramment avec le fentanyl ou sufentanil. La rigidité est d'autant plus grande que la dose est élevée et que la vitesse d'injection est rapide. Aux fortes doses, surviennent aussi des myoclonies, sous forme de tremblements des extrémités avec parfois mouvement tonico-cloniques des membres ; ce n'est pas une crise comitiale car l'EEG reste normal mais plutôt une forme d'expression de la rigidité musculaire.

En pratique, la surveillance de la vigilance et de la fréquence respiratoire doit être rapprochée lors d'une première utilisation en intraveineux ou lors d'une majoration de dose. Ces effets respiratoires, comme tous les autres, sont renversés par la naloxone et, en administration aiguë intraveineuse, mieux vaut prévoir un protocole « naloxone » pour renverser les effets du fentanyl intraveineux en cas d'accident : la titration est nécessaire, car le risque d'induire un syndrome de sevrage brutal est important.

Dès les faibles doses de fentanyl, les réflexes de toux sont réduits : cet effet indésirable est parfois bien utile, par exemple lorsqu'un patient trachéotomisé supporte mal la sonde et tousse.

Les nausées et les vomissements sont classiques au cours d'un traitement morphinique, avec une tolérance qui survient en 48 à 72 heures. Le mécanisme est triple : ralentissement de la vidange gastrique par atonie des fibres musculaires gastrique et hypertonie du pyllore ; de faibles doses de neuroleptiques renversent cet effet ; action directe sur le centre du vomissement (CTZ) au niveau de l'area

postrema ; abaissement du seuil de sensibilité du système vestibulaire, majorant le risque de vomissement lors des changements de position – allongé/debout.

La constipation est souvent l'effet indésirable le plus gênant ; l'absence de tolérance impose la poursuite des traitements laxatifs. Plusieurs travaux montrent que le fentanyl transdermique induit moins de constipation que la morphine, mais les résultats restent inhomogènes [13]. Une constipation qui devient difficile à gérer sous morphine orale serait une indication à une rotation d'opioïde vers du fentanyl transdermique [13]. La constipation est liée à une stimulation de récepteurs opioïdes périphériques au niveau du tractus digestif ; elle peut être combattue par administration de méthylaltréxone (Relistor®), antagoniste opioïde qui ne passe pas la barrière hémato encéphalique.

Le fentanyl n'est pas un hypnotique mais altère la vigilance lors d'un surdosage. La perte de conscience nécessiterait des doses massives. Au cours d'anesthésie trop légère en hypnotique, malgré des doses adaptées de fentanyl, certains patients ont pu garder en mémoire l'acte opératoire. Il n'a pas d'effet cardiovasculaire délétère et reste bien supporté, même chez des patients en état de choc. Comme tout morphinique, il augmente le tonus des fibres circulaires du sphincter de la vessie et diminue celui des fibres musculaires vésicales. Le risque de rétention d'urine est important et à surveiller. Cet effet étant probablement central et la méthylaltréxone ne devrait pas l'antagoniser.

Tolérance, dépendance physique, addiction

La tolérance est la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet. Théoriquement, les morphiniques qui ont la plus forte activité intrinsèque (fentanyl, sufentanil) entraînent beaucoup moins de tolérance que la morphine ou l'oxycodone [12]. En pratique, cela est difficilement vérifiable car il est impossible de différencier une tolérance morphinique d'une majoration de la douleur de cancer par aggravation. En clinique, devant une escalade rapide des besoins en morphine, hydromorphone ou oxycodone, il est possible d'essayer le fentanyl intraveineux ou sous cutané pour profiter de sa plus forte activité intrinsèque ; la voie transdermique a une inertie qui ne paraît pas adaptée à des douleurs instables.

La dépendance physique se manifeste par un syndrome de sevrage à l'arrêt trop brutal du fentanyl : ce syndrome ne paraît pas différent de celui observé après tout morphinique. Il en est de même du risque d'addiction.

Pharmacologie du fentanyl par voies intraveineuse, sous cutanées, orale et transdermique

La voie intraveineuse : une alternative à la morphine utilisable y compris à domicile

L'Afssaps vient de publier sur son site internet des recommandations de bonne pratique pour les douleurs rebelles en situation

palliative avancée chez l'adulte ; elles précisent les modalités d'utilisation de certains médicaments hors AMM dont le fentanyl et le sufentanil : « ils peuvent être utilisés par voie parentérale (intraveineuse ou sous-cutanée) dans les douleurs réfractaires en cas d'échec ou d'intolérance à la morphine et à l'oxycodone (recommandation de grade C). » [14].

Le fentanyl intraveineux est 100 fois plus puissant que la morphine orale ; le sufentanil est dix fois plus puissant que le fentanyl : 60 mg de morphine orale par jour = 600 µg/j de fentanyl intraveineuse ou sous-cutané = 60 µg/j de sufentanil. C'est le rapport usuel de conversion des patchs transdermique : 60 mg de morphine orale = 25 µg/h de fentanyl (intraveineux ou transdermique) [15]. En mode PCA, ces recommandations préconisent des bolus équivalents à une dose horaire et une période réfractaire de dix minutes en intraveineuse et de 15 à 20 minutes en sous-cutané. Notons que la dose du bolus est à réévaluer rapidement après une prescription initiale très arbitraire correspondant à une dose horaire. La période réfractaire pourrait être raccourcie à cinq minutes du fait de l'action très rapide du produit. Ces prescriptions sont à initier par des équipes hospitalières spécialisées avec une surveillance clinique renforcée du fait du risque accru de dépression respiratoire, en utilisant obligatoirement une perfusion munie d'une valve anti reflux ; les soignants doivent pouvoir antagoniser en urgence l'effet du fentanyl selon un protocole prédéfini. Soulignons que ces recommandations autorisent la poursuite à domicile d'un traitement fentanyl initié en hospitalisation dans le cadre d'un réseau de soin ou d'une HAD et, sous condition du maintien d'un lien étroit avec l'équipe spécialisée qui a initié le traitement.

En résumé, c'est un produit qu'il faut apprendre à prescrire chez des patients insuffisants rénaux ou en cas d'effets indésirables trop gênants comme la somnolence ou la confusion avec les autres opioïdes. Comment choisir entre le fentanyl et le sufentanil ? Cela peut dépendre de la disponibilité du produit, des connaissances ou habitudes du prescripteur mais aussi de critères liés à la pharmacocinétique : comme nous l'avons vu, à l'inverse du fentanyl, le sufentanil s'accumule peu dans le tissu adipeux, sa demi-vie contextuelle s'allonge peu avec la durée de la perfusion ; c'est pourquoi les experts de l'Afssaps le préfère au fentanyl [14]. Le sufentanil étant dix fois plus puissant, une mise en garde doit cependant être faite sur le risque de dépression respiratoire fatale consécutive à une erreur de posologie.

Voie sous-cutanée : une alternative à la voie intraveineuse

Une publication récente s'est intéressée à la pharmacocinétique du fentanyl par voie sous cutanée avec administration de 200 µg de fentanyl à neuf volontaires sains naïfs d'opioïde [16]. Le pic de concentration est obtenu avec un délai de 10 à 30 minutes (médiane à 15 minutes). La demi-vie terminale est de dix heures mais varie de 5,5 à 16,4 heures, ce qui semble plus long que la morphine. Mais, comme pour la voie intraveineuse, cette élimination lente contraste avec une durée d'action courte, probablement bien plus courte

que celle de la morphine si l'injection est unique. Le risque d'accumulation, avec stockage dans les graisses, apparaît lorsqu'une perfusion continue se prolonge avec augmentation drastique des demi-vies d'élimination ; le sufentanil n'a pas ces inconvénients. Des études anciennes avaient déjà rapporté l'intérêt clinique de cette voie, en mettant en avant l'intérêt d'une rotation d'opioïdes pour effets indésirables de la morphine [17]. En pratique clinique, la voie sous-cutanée est bien supportée. Malgré le peu d'études publiées, les recommandations de l'Afssaps préconisent cette voie en alternative à la voie intraveineuse [14].

La voie orale : faible biodisponibilité

L'administration de fentanyl par voie orale n'a pas d'intérêt : la molécule subit un effet de premier passage hépatique important avec destruction des deux tiers du produit en métabolites inactifs, soit une biodisponibilité orale de 33%. À noter la variabilité imprévisible de cette voie puisque dans l'estomac, la molécule est présente exclusivement sous forme ionisée du fait de l'acidité gastrique ; il faut atteindre le grêle, où le pH est plus alcalin, pour qu'une forme non ionisée et libre de fentanyl apparaisse et soit facilement absorbée.

Voie transdermique : considérations pharmacologiques

Traitement simple et efficace dans les douleurs chroniques, notamment liées au cancer, le patch de fentanyl a été largement banalisé ces dix dernières années. Il a été commercialisé il y a 20 ans aux États-Unis et au Canada ; il est disponible en France depuis 1997. La voie d'administration transcutanée a des avantages bien répertoriés : la délivrance continue et prolongée du fentanyl s'assimile à une perfusion continue intraveineuse, mais non invasive [18,19]. Cette administration n'a pas les inconvénients classiques d'une voie orale : pas d'effet de premier passage hépatique ; absorption indépendante de la fonctionnalité du tube digestif. La limite du système concerne le passage transcutané : la molécule doit d'abord franchir la couche cornée, peu perméable ; c'est la principale barrière. Les cellules cornées sont entourées d'un ciment lipophile constitué d'éléments lipidiques : c'est la « porte d'entrée » des molécules lipophiles comme le fentanyl. Tout ce qui réduit la couche cornée (abrasion, délamination, plaie) augmente considérablement le passage transdermique du fentanyl et est source de surdosage ; l'intégrité de cette couche cornée est essentielle au bon fonctionnement du système. Passé cet obstacle, le produit diffuse bien jusqu'au derme, couche vascularisée, lieu de l'absorption sanguine.

La vitesse d'absorption est l'élément déterminant de la pharmacocinétique car elle est beaucoup plus lente que celle de l'élimination du produit. Le système est conçu pour que cette vitesse d'absorption du fentanyl soit proche de la vitesse de sortie du patch transdermique. Autrement dit, le flux de sortie du patch est approximativement égal au flux du passage à travers la peau, ce qui réduit la variabilité et renforce la sécurité [18]. Le fentanyl diffuse d'abord dans la couche adhésive jusqu'à sa saturation. Puis l'adjonction d'éthanol augmente la diffusion à travers la

peau. Ce système procure une excellente biodisponibilité de l'ordre de 90% avec une vitesse de libération qui reste constante durant 72 heures [20].

Les caractéristiques pharmacocinétiques révèlent l'inertie du système : le fentanyl est d'abord stocké dans la couche cornée faisant office de réservoir puis est relargué progressivement si bien que la concentration sanguine ne se stabilise qu'au bout de 24 heures ; mais dès la 12^e heure, la concentration atteint déjà 80% du plateau. Ce plateau se maintient encore à la 72^e heure. On n'observe pas les effets d'accumulation décrits avec la voie intraveineuse et les demi-vies d'élimination restent stables au cours du temps. La température cutanée est un facteur de variation pharmacocinétique : une élévation de 3°C majore de 25% la concentration plasmatique maximale [18].

Les fortes chaleurs ou les épisodes de fièvre ne font pas bon ménage avec l'administration transdermique de fentanyl...

Chez le sujet âgé, il n'y a pas non plus d'accumulation particulière mais le système semble avoir une encore plus grande inertie. Mais rappelons encore que la sensibilité pharmacodynamique aux opioïdes augmente avec l'âge et nécessite une réduction des doses [7].

Voie périmédullaire : peu d'intérêt en pratique clinique

La découverte de récepteurs opioïdes au niveau médullaire a motivé l'administration médullaire des morphiniques que ce soit par voie intrathécale ou périurale [12]. La liposolubilité est le facteur déterminant de la diffusion médullaire du produit. Le fentanyl, comme le sufentanil, sont très liposolubles ; après administration périurale, leur fixation dans les graisses et leur résorption vasculaire par les vaisseaux périuraires sont importantes mais les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien restent faibles. Ces molécules atteignent en fait l'encéphale suite à la résorption vasculaire... comme après une injection intramusculaire ou intraveineuse [4]. La qualité de l'analgesie n'est pas augmentée et les doses requises sont les mêmes que par voie intraveineuse. Il n'y a donc pas d'intérêt à administrer le fentanyl ou le sufentanil par voie rachidienne. Rappelons à l'inverse, que l'administration rachidienne de morphine, très peu lipophile, est associée à de fortes concentrations intrathécales, ce qui augmente considérablement sa puissance d'action par rapport à la voie intraveineuse, et améliore notablement la qualité de l'analgesie.

Pharmacologie du fentanyl par voies transmuqueuses

Les voies transmuqueuses : une pharmacologie adaptée aux accès douloureux paroxystiques

Le fentanyl est bien absorbé par voie transmuqueuse. Cette voie non invasive offre un délai d'action plus court que la voie orale et est mieux adaptée au traitement de certains

ADP. Elle contourne l'effet de premier passage hépatique observé après absorption digestive. L'industrie pharmaceutique met aujourd'hui à disposition plusieurs formes galéniques aux profils pharmacologiques voisins mais non similaires. Les études cliniques suivent une méthodologie très standardisée avec des biais communs : les patients inclus sont atteints de cancer ; leur douleur de fond est stabilisée par une dose d'opioïde au moins égale à 60 mg de morphine par jour ; ils ont un à quatre ADP quotidiens.

Tous les essais ont concluent à l'indépendance entre la dose nécessaire et à soulager un ADP et celle administrée en traitement de fond ; c'est pourquoi il faut d'abord déterminer la dose efficace au traitement d'un ADP au cours d'une phase de titration en ouvert.

Puis la phase d'entretien est conduite en double insu et concerne généralement sept ADP traités par fentanyl et trois par placebo. Le critère principal compare la réduction des scores de douleurs (*pain intensity difference* ou PID) dans les deux groupes à des temps variables selon les études, de 10 à 30 minutes. Mais en moyenne, à 30 minutes, 50 % des ADP ont cessé, d'où un très fort effet « placebo » [21]. . . La définition d'un patient « répondeur » au fentanyl varie, ce qui ne facilite pas les comparaisons entre les études. Les ADP sont rarement bien décrits, mélangeant des douleurs de durée très variable : de quelques secondes (type douleurs en éclair) à plusieurs heures. . . Les résultats du groupe placebo sont biaisés car les patients ont déjà reçu le fentanyl transmuqueux durant la titration. L'analyse des événements indésirables n'est pas non plus contributive, car le principal événement est la progression de la maladie entraînant jusqu'à 39 % de décès, sans lien direct avec le produit à l'étude.

Le bâtonnet de citrate de fentanyl transmuqueux (Actiq®)

La forme galénique la plus ancienne est le citrate de fentanyl (Actiq®) commercialisé en France depuis 2002. Dans la bouche, le citrate de fentanyl se dissout avec la salive.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du produit est plus complexe que par voie intraveineuse car les phases d'absorption, de distribution et d'élimination se produisent quasi simultanément [22]. Le passage à travers la muqueuse buccale suit les mêmes principes que la voie transdermique, sans l'obstacle de la couche cornée : l'épithélium est mince, dépourvu de kératine et richement vascularisé. Seulement 25 % de la dose est absorbée à travers la muqueuse buccale et le reste est dégluti avec la salive et absorbé en totalité via le tractus digestif, mais les deux tiers sont détruits dès le premier passage hépatique ; au final, la biodisponibilité n'est que de 50 %, : 25 % via la muqueuse buccale et 25 % plus tardivement via le tractus digestif. La concentration maximale augmente linéairement avec la dose administrée ; elle est atteinte en 20 à 40 minutes, mais avec un délai qui peut être retardé jusqu'à huit heures. Ce pic de concentration

est plus précoce qu'après administration orale de la forme injectable du Fentanyl [22]. La demi-vie d'élimination terminale est de sept heures, indépendamment de la dose. Cette phase d'élimination ressemble à celle de la voie intraveineuse et n'a pas l'inertie de la voie transdermique : il n'y a pas d'accumulation de fentanyl dans la muqueuse buccale contrairement à ce qui se passe dans la couche cornée. Comme pour la voie intraveineuse, la redistribution à partir du cerveau se fait rapidement, d'où le contraste entre une élimination lente et une durée d'action brève.

Pharmacodynamique

L'effet analgésique du citrate de fentanyl transmuqueux (Actiq®) débute dès la 15^e minute avec une meilleure efficacité que la morphine orale à libération normale [23]. Le choix de la morphine résulte d'une habitude de prescription alors qu'aucun essai n'a rapporté que la morphine, l'hydromorphone ou l'oxycodone par voie orale est supérieure à un placebo dans le traitement des ADP : leur délai d'action est trop long [24]. Dès 2002, la HAS parlait de cette forme galénique, comme rendant un service médical important.

Dans une méta-analyse type Cochrane, les auteurs concluent que, malgré le peu d'essais de bonne méthodologie, le citrate de fentanyl transmuqueux est adapté à la prise en charge des ADP [25].

Les limites de cette forme concernent les lésions buccales et la nécessité d'une bonne « compliance » du patient, devant frotter la muqueuse avec l'applicateur durant 15 minutes.

Le comprimé gingival de fentanyl (Effentora®)

Le comprimé gingival de fentanyl est une nouvelle forme galénique utilisant une réaction effervescente qui modifie transitoirement le pH de la bouche ce qui renforce son absorption. La désintégration d'un comprimé placé entre la joue et la gencive se fait en 14 à 25 minutes ; ce délai variable ne paraît pas influencer la précocité du passage systémique et le délai d'action du produit.

Pharmacocinétique

Le rapport de l'Agence européenne du médicament (EMA) rassemble les résultats de 11 études de pharmacocinétique [26]. La biodisponibilité de cette forme est de 65 %, soit un peu plus que le fentanyl transmuqueux : 50 % de la dose est absorbée par voie transmuqueuse et est donc disponible dans la circulation ; le reste est lentement absorbé via le tractus digestif avec 70 % de dégradation au premier passage hépatique. Le pic de concentration chez le volontaire est de 45 minutes à une heure, sans relation avec le court délai d'action, du fait d'une rapide diffusion. La présence d'une mucite de grade 1 modifie peu les paramètres pharmacocinétiques.

Pharmacodynamique

Le rapport de l'EMA fait référence à trois études cliniques portant sur des ADP chez des patients atteints de cancer, dont deux essais de phase III, comparant le fentanyl buccal au placebo après titration, selon le schéma habituel décrit ci-dessus [27,28]. Sur les 248 patients inclus, 150 ont débuté la phase d'entretien en double insu. La baisse d'intensité de la douleur est plus forte après fentanyl gingival qu'après placebo, dès la 15^e minute avec un effet qui se prolonge à deux heures, ce qui peut être intéressant pour des patients dont l'ADP se prolonge. La bonne tolérance a pu être analysée en regroupant tous les patients inclus dans 6 études de phase 3, soit un effectif déjà conséquent de 1098 sujets : nausées, vomissements, vertiges, constipation céphalées, vertiges sont fréquemment observés mais la population étudiée ne permet pas de faire la part des symptômes dus à la maladie et ceux dus au fentanyl. Un patient sur dix rapporte un effet indésirable local, type douleur ou brûlure faible à modérée, ne nécessitant pas l'interruption du traitement.

La forme sublinguale à dissolution rapide (Abstral®)

Cette forme galénique permet une administration de fentanyl par voie sublinguale avec une dissolution rapide. Les comprimés se délitent en 10 à 15 secondes après positionnement sous la langue, éventuellement après humidification en cas de sécheresse de bouche. Les particules d'excipient comprenant du mannitol adhérent à la muqueuse sublinguale ; le fentanyl se dissout complètement pour un passage rapide à travers la muqueuse.

Pharmacocinétique

La commission de transparence de la Haute Autorité de santé (HAS) cite les cinq études de pharmacocinétique décrivant cette molécule, dont une de comparaison avec le citrate de Fentanyl transmuqueux (Actiq®) : la variabilité interindividuelle paraît moindre avec Abstral [29]. Des concentrations plasmatiques de fentanyl sont détectables entre huit et 11 minutes après prise orale ; le délai pour obtenir le pic de concentration varie de 30 à 75 minutes [30].

Pharmacodynamique

Une première analyse de phase II, randomisée, double insu, croisée a montré la supériorité de cette forme de fentanyl en comparaison au placebo (SuF-002) [29]. En complément, un essai de phase III a inclus 131 patients [31]. Au cours de la phase de titration, réalisée en ouvert, 15 patients ont arrêté l'essai du fait d'effets indésirables et 11 par manque d'efficacité. 60 patients ont terminé la phase « double aveugle » avec traitements de dix ADP (sept avec fentanyl et trois avec placebo). La dose médiane de traitement est de 600 µg, proche de la dose « maximale » de 800 µg. Cependant, cette étude a été arrêtée prématurément au moment de l'analyse intermédiaire et la commission de transparence de la HAS ne l'a d'ailleurs pas prise en compte [29]. Les résultats indiquent une supériorité du fentanyl par rapport au placebo, 30 minutes après administration. La supériorité du fentanyl sublingual à dissolution rapide sur le placebo se manifeste dès la dixième

minute et se prolonge une heure après. Les patients sont dits « répondeurs » lorsque la douleur diminue de plus de 30% à 30 minutes, au cours d'au moins un épisode d'ADP : 87% des patients sont répondeurs au fentanyl contre 65% au placebo. Ce fort taux de réponse au placebo s'explique simplement par le fait qu'un ADP dure souvent moins de 30 minutes [32,33] ! En résumé, l'effet obtenu paraît intéressant mais le critère principal de cet essai mesurant une efficacité à 30 minutes n'est pas très pertinent d'un point de vue clinique : le délai d'action étant aujourd'hui la question clé, mieux vaut s'orienter vers des essais dont la finalité première est une recherche d'efficacité à des temps plus précoces, de cinq à 15 minutes. Les effets indésirables sont communs avec ceux rapportés pour cette classe de médicaments : nausées, vomissement, somnolence sont les trois symptômes les plus fréquents.

Voie intranasale (Instanyl®)

L'administration par spray nasale est une alternative à la voie transmuqueuse buccale. La muqueuse nasale est richement vascularisée ; cette voie est bien adaptée à l'absorption rapide d'une molécule très lipophile comme le fentanyl.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité augmente encore par rapport aux formes précédemment citées et atteint 89%. Le délai d'obtention du pic de concentration est court (t_{max} médian de 12–15 minutes) ; cette caractéristique pharmacocinétique est en lien avec la pharmacodynamie puisque la douleur commence à régresser à cinq minutes ; l'effet se prolonge une heure. La titration peut être effectuée plus rapidement qu'avec les autres formes galéniques puisque l'AMM précise qu'une deuxième dose peut être administrée dix minutes après la première au lieu de 15 pour les voies buccales [34].

Pharmacodynamique

Trois essais font partie du dossier de la commission de transparence [35]. Deux études de phase III contrôlées et randomisées versus placebo. Signalons que le rapport de l'EMA a émis des réserves sur la qualité du recueil de certaines données (dont les événements indésirables) au cours de ces études ; les données d'un des sites investigateurs ont d'ailleurs été exclues dans l'analyse des résultats [34]. Dans la première (FT-017-IM) ayant inclus 152 patients, les trois doses d'Instanyl (50, 100 et 200 µg) montrent une amélioration des scores de douleur à dix minutes supérieure au placebo, bien que cette différence reste faible, au moins pour la plus faible dose de 50 µg : l'absence de période de titration a exposé ces patients à un surdosage ou un sous-dosage ce qui n'est pas en conformité avec ce qui est préconisé en pratique quotidienne. L'étude FT-018-M, incluant 119 patients a étudié l'efficacité du fentanyl nasal selon le schéma classique après une phase de titration [36]. La mesure de la différence d'intensité douloureuse (PID) à dix minutes est supérieure après fentanyl en comparaison avec un placebo. La majorité des patients a nécessité deux doses de fentanyl. Un patient est dit « répondeur » si, à dix minutes, la douleur baisse de plus de deux points entre 0 et 10 (PID₁₀ > 2) ; le taux de répondeurs au placebo est

de 20% contre 31 à 49% selon les doses pour le fentanyl nasal.

Voie intranasale : le système PECSYS

La question de la grande variabilité de la voie intranasale pourrait trouver une réponse grâce à l'utilisation du système PecSys® : la pulvérisation de fentanyl et de pectine forme une fine couche de gélatine régulant l'absorption du fentanyl. Ce système est en voie de commercialisation [37]. Une étude de phase III a comparé cette forme galénique à l'administration de morphine orale : sur 135 patients, 84 ont fini la phase de titration et 79 la phase « double aveugle ». La différence d'intensité de douleur (PID) est meilleure après fentanyl à la 15^e minute [38]. Une autre étude de phase III montre que le fentanyl sous cette forme a une efficacité supérieure au placebo dès la dixième minute. Tous ces résultats ont fait l'objet de communication lors de congrès mais ne sont pas encore publiés [38,39] ; le rapport de l'EMA n'est pas disponible.

Comparaison des formes galéniques de fentanyl transmuqueux entre elles

Une étude de phase III (FT-019-IM ; mercadante 2009) a comparé fentanyl nasal (Instanyl®) et fentanyl oral transmuqueux (Actiq®), au cours d'une étude ouverte en cross-over, chaque patient recevant l'un puis l'autre produit, après une période de titration de chacun des deux produits permettant de déterminer la dose efficace [40]. C'est le seul essai ayant comparé deux formes galéniques de fentanyl. Le critère de jugement est le délai d'apparition d'un soulagement significatif : le patient déclenche un chronomètre au moment de la prise de médicament et l'arrête lorsqu'il juge le soulagement significatif. Sur les 137 patients analysés, 66% ont un délai de soulagement plus rapide après Instanyl® (10,6 minutes) qu'après Actiq® (15,7 minutes) : le délai d'action est plus court de cinq minutes. D'après cette étude, les patients ont jugé l'utilisation d'Instanyl® plus facile que celle d'Actiq®. Mais le caractère ouvert de l'étude et les nombreuses exclusions rendent difficile l'interprétation des résultats.

Récemment, une méta analyse a voulu comparer la forme buccale (Effentora®), transmuqueuse (Actiq®), nasale (Instanyl®) de fentanyl avec la morphine orale et le placebo [41]. Le fait d'avoir un comparateur commun (= le placebo) et des méthodes très proches (mesure de PID à différents temps) permet de se faire une idée des formes les plus adaptées aux ADP. Regrettons que la forme à dissolution rapide (Abstral®) n'ait pas été prise en compte. Cette méta analyse conclut que la morphine orale ne fait pas mieux qu'un placebo en terme de traitement d'un ADP dans les 45 premières minutes. En revanche, toutes les formes galéniques analysées de fentanyl sont plus efficaces que le placebo ; la diminution de douleur à 15 minutes serait plus nette avec la forme nasale, mais ces résultats très indirects demanderaient à être confirmés dans une étude de comparaison directe des différentes formes.

Fentanyl et traitement des ADP : que retenir en pratique ?

À la suite de ces nombreux travaux, comment formuler des recommandations pour la prise en charge des ADP en pratique clinique ? L'association de médecine palliative de Grande-Bretagne et d'Irlande vient de publier les siennes : elles insistent sur l'évaluation spécifique des ADP, indépendamment de la douleur de fond, avec une prise en charge spécifique adaptée [42].

La titration individuelle de l'opioïde pour le traitement de l'ADP est une recommandation de grade « B », insistant ainsi sur l'absence de concordance entre les doses nécessaires à soulager douleur de fond et ADP.

La HAS a voulu que pharmaciens et cliniciens soient éclairés pour cette prise en charge médicamenteuse des ADP et a édité une plaquette de quatre pages de « bon usage du médicament », intitulée « les médicaments des accès douloureux du cancer » [43]. Elle rappelle des définitions de base concernant la distinction entre ADP et douleur de fond, qui doit être traitée avec un opioïde depuis au moins une semaine à une dose équivalente d'au moins 60 mg de morphine par jour.

La HAS précise que le fentanyl par voie transmuqueuse est un traitement efficace des ADP et que parmi les quatre formes galéniques disponibles (Abstral®, Effentora®, Actiq® et Instanyl®) aucune n'a démontré d'avantage clinique par rapport aux autres.

Le choix se fait en fonction du mode d'administration en accord avec le patient et en tenant compte des affections éventuellement associées. Allant plus dans le détail, elle met en garde les praticiens sur la « pression » commerciale qu'ils pourraient subir par l'interprétation qualifiée de « délicate » d'une étude ayant comparée deux spécialités : les limites méthodologiques (étude ouverte, nombreuses sorties d'étude) ne permettent pas de retenir les conclusions avancées [40].

La prescription se fait sur ordonnance sécurisée de 28 jours mais la délivrance est limitée à sept jours, sauf mention de « délivrance en une fois ». Enfin, le surcoût de ces nouvelles molécules est à prendre en compte : de 7 à 9,3 euros la dose. Avec quatre ADP par jour, le coût d'un traitement mensuel atteint alors 1000 euros... Raison supplémentaire pour bien évaluer ces nouveaux traitements, ne pas traiter avec ces molécules des « décharges électriques » d'une douleur neuropathique ou encore un ADP de début peu brutal et qui se prolonge pour lequel un opioïde per os (morphine, oxycodone) à libération normale ferait peut-être aussi bien. Rappelons à ce titre l'utilisation possible de la méthadone per os : biodisponibilité orale de 80% et délai d'action inférieure à 30 minutes ; son intérêt dans les ADP reste à évaluer. Son usage dans les douleurs rebelles en situation palliative vient enfin d'être reconnu

et recommandé par l'Afssaps, « en dernier recours... » [14].

En conclusion, le fentanyl est un opioïde qui a déjà fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge de la douleur de fond liée au cancer. Ses propriétés pharmacologiques en font un médicament intéressant par voie intraveineuse en cas d'insuffisance rénale ou dans le cadre d'une rotation d'opioïdes pour effets indésirables particulièrement gênants avec les autres opioïdes. L'industrie pharmaceutique a mis récemment à notre disposition des formes transmuqueuses, buccales ou nasales, rapidement efficaces pour la prise en charge des ADP liés au cancer. Cependant, cette administration nécessite une période délicate de titration pour déterminer la dose minimale requise pour un soulagement suffisant ; cette dose ne peut être déterminée à partir de la dose de fond administrée. Du fait de biodisponibilités variables, le passage d'une forme galénique à une autre nécessite de recommencer une nouvelle titration.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Stanley TH. Fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:S67–71.
- [2] Stanley TH, Egan TD, Van Aken H. A tribute to Dr Paul A. J. Janssen: entrepreneur extraordinaire, innovative scientist, and significant contributor to anesthesiology. *Anesth Analg* 2008;106:451–62.
- [3] Scholz J, Steinfath M, Schulz M. Clinical pharmacokinetics of alfentanil, fentanyl and sufentanil. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:275–92.
- [4] Chauvin M. Pharmacologie des morphiniques et antagonistes de la morphine. In: Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G, editors. *Douleurs*. Paris: Maloine; 1997. p. 135–50.
- [5] Stahl KD, van Bever W, Janssen P, Simon EJ. Receptor affinity and pharmacological potency of a series of narcotic analgesic, anti-diarrheal and neuroleptic drugs. *Eur J Pharmacol* 1977;46:199–205.
- [6] Shafer SL, Varvel JR. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and rational opioid selection. *Anesthesiology* 1991;74:53–63.
- [7] Scott JC, Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987;240:159–66.
- [8] Becker LD, Paulson BA, Miller RD, Severinghaus JW, Eger 2nd. El. Biphasic respiratory depression after fentanyl droperidol or fentanyl alone used to supplement nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 1976;44:291–6.
- [9] Hughes MA, Glass PS, Jacobs JR. Context-sensitive half-time in multicompartiment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1992;76:334–41.
- [10] Haberer JP, Schoeffler P, Couderc E, Duvaldestin P. Fentanyl pharmacokinetics in anaesthetized patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* 1982;54:1267–70.
- [11] Mather LE. Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. *Clin Pharmacokinet* 1983;8:422–46.
- [12] Guirimand F. Récepteurs morphiniques et mécanismes d'action de la morphine. In: Gosgnach M, Chauvin M, Riou B, editors. *Pharmacologie en anesthésie-réanimation*. Paris: Arnette; 1998. p. 421–31.
- [13] Beziaud N, Laval G., Groupe de travail du pôle qualité des soins et de l'accompagnement, Société française d'accompagnement et de soins palliatifs. Recommandations pour la prévention et le traitement de la constipation induite par les opioïdes chez le patient relevant de soins palliatifs. *Med Pall* 2009;8:S5–34.
- [14] Douleur rebelle en situation palliative avancée chez l'adulte. Modalités d'utilisation, notamment hors AMM, de certains médicaments. Recommandations de bonne pratique AFSSAPS 2010. Consultable sur: <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations-de-bonne-pratique/Douleur-rebelle-en-situation-palliative-avancee-chez-l'adulte-Recommandations-de-bonne-pratique> ou <http://www.sfap.org/pdf/RBP.palliatifs.pdf>. (accès le 29 juillet 2010).
- [15] Beziaud N, Laval G. Table pratique d'équianalgésie des opioïdes forts dans la douleur cancéreuse par excès de nociception. Version 5. Consultable sur le site internet de la SFAP: <http://www.sfap.org/pdf/VIII-I1-pdf.pdf>. (accès le 29 juillet 2010).
- [16] Capper SJ, Loo S, Geue JP, Upton RN, Ong J, Macintyre PE, et al. Pharmacokinetics of fentanyl after subcutaneous administration in volunteers. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:241–6.
- [17] Paix A, Coleman A, Lees J, Grigson J, Brooksbank M, Thorne D, et al. Subcutaneous fentanyl and sufentanil infusion substitution for morphine intolerance in cancer pain management. *Pain* 1995;63:263–9.
- [18] Levron JC. Système transdermique d'un analgésique central: le Durogésic. Considérations pharmacocinétiques. *Douleurs* 2003;4:303–9.
- [19] Estève M. Administrations orale et transdermique des morphinomimétiques. In: Gosgnach M, Chauvin M, Riou B, editors. *Pharmacologie en anesthésie-réanimation*. Paris: Arnette; 1998. p. 455–81.
- [20] Varvel JR, Shafer SL, Hwang SS, Coen PA, Stanski DR. Absorption characteristics of transdermally administered fentanyl. *Anesthesiology* 1989;70:928–34.
- [21] Haugen DF, Hjermland 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.
- [22] Streisand JB, Varvel JR, Stanski DR, Le Maire L, Ashburn MA, Hague BI, et al. Absorption and bioavailability of oral transmucosal fentanyl citrate. *Anesthesiology* 1991;75:223–9.
- [23] Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conroy JD, Charapata S, Gay M, Busch MA, et al. Breakthrough cancer pain: a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). *Pain* 2001;91:123–30.
- [24] Collins SL, Faura CC, Moore RA, McQuay HJ. Peak plasma concentrations after oral morphine: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 1998;16:388–402.
- [25] Zeppetella G, Ribeiro MD. Opioids for the management of breakthrough (episodic) pain in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;25:CD004311.
- [26] Rapport de soumission de l'Effentora à l'EMA. Consultable sur: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/effentora/H-833-en6.pdf>. (accès le 29 juillet 2010).
- [27] Portenoy RK, Taylor D, Messina J, Tremmel L. A randomized, placebo-controlled study of fentanyl buccal tablet for breakthrough pain in opioid-treated patients with cancer. *Clin J Pain* 2006;22:805–11.
- [28] 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 Support Oncol* 2007;5:327–34.
- [29] Avis de la commission de transparence concernant l'Abstral. Haute Autorité en santé. <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c.773287/abstral>. (accès le 29 juillet 2010).

- [30] Lennernäs B, Hedner T, Holmberg M, Bredenberg S, Nyström C, Lennernäs H. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. *Br J Clin Pharmacol* 2005;59:249–53.
- [31] Rauck RL, Tark M, Reyes E, Hayes TG, Bartkowiak AJ, Hassman D, et al. Efficacy and long-term tolerability of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet in the treatment of breakthrough cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2009;25:2877–85.
- [32] Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain* 1990;41:273–81.
- [33] Portenoy RK, Payne D, Jacobsen P. Breakthrough pain: characteristics and impact in patients with cancer pain. *Pain* 1999;81:129–34.
- [34] Instanyl : rapport de l'EMA. Consultable sur : <http://www.ema.europa.eu/ema>. (accès le 29 juillet 2010).
- [35] Haute Autorité en santé. Avis de la commission de transparence concernant l'instanyl. <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c.918264/instanyl>.
- [36] Kress HG, Orońska 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.
- [37] Watts P, Smith A. PecSys: in situ gelling system for optimised nasal drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2009;6:543–52.
- [38] Fallon M, Gatti A, Davies A, Lux EA, Kumar K, Galvez R. Efficacy, safety and patient acceptability of fentanyl pectin nasal spray compared with immediate-release morphine sulphate tablets in the treatment of breakthrough cancer pain: a multicentre, double-blind, double-dummy, multiple-crossover study. In: 15th congress of the European Cancer Organisation. 20–24 september 2009.
- [39] Portenoy R, Burton A, Wallace M, Rauck R, Galan V, Taylor D. The efficacy, onset of action and tolerability of fentanyl pectin nasal spray (FPNS) with PecsSys in the treatment of breakthrough cancer pain (BTCP): a multicentre, placebo-controlled, double-blind crossover study. In: 11th Congress of the European Association for Palliative Care (EAPC). 7–10 May 2009.
- [40] 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.
- [41] Vissers D, Stam W, Nolte T, Lenre M, Jansen J. Efficacy of intranasal fentanyl spray versus other opioids for breakthrough pain in cancer. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1037–45.
- [42] Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *Eur J Pain* 2009;13:331–8.
- [43] Les médicaments des accès douloureux paroxystiques du cancer. Haute Autorité en santé. Consultable sur : <http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c.952643/les-medicaments-des-accés-douloureux-paroxystiques-du-cancer>. (accès le 29 juillet 2010).