

# Prise en charge pharmacologique de la douleur cancéreuse paroxystique chez l'adulte

Bruce Doulton MD CCFP

La définition généralement acceptée de *douleur cancéreuse paroxystique* (DCP) se lit comme suit: une exacerbation transitoire de la douleur qui se produit spontanément ou en lien avec un déclencheur spécifique prévisible ou imprévisible, en dépit d'une douleur générale relativement stable et bien contrôlée<sup>1</sup>. La douleur spontanée est aussi appelée *douleur idiopathique*. On nomme les déclencheurs des *incidents* ou *douleurs incidentes*. Les déclencheurs peuvent être des actions volontaires (p. ex. marcher), des actions involontaires (p. ex. tousser) ou des actions procédurales (p. ex. changer un pansement)<sup>2</sup>. *L'échec en fin de dose* désigne l'affaiblissement de l'effet thérapeutique avant le moment habituel de prendre la prochaine dose d'analgésique et n'est plus considéré comme un sous-ensemble de la DCP. Parmi les causes de la DCP, on peut mentionner le cancer lui-même, les effets secondaires de la thérapie contre le cancer et la comorbidité. Dans une récente révision systématique, on a fait valoir qu'un patient sur 2 ayant des douleurs cancéreuses ressent des DCP<sup>3</sup>. On a fait un certain nombre de tentatives pour élaborer des outils d'évaluation de la DCP. Webber et ses collaborateurs<sup>4</sup> ont récemment élaboré et validé un tel outil d'évaluation de la douleur paroxystique qui se trouve en anglais dans **CFPlus\***.

La douleur cancéreuse paroxystique contribue considérablement à la souffrance vécue par les patients atteints de cancer<sup>5-7</sup> et nuit à leur qualité de vie. Les patients ont souvent de la difficulté à se mouvoir, ce qui les incite à ne pas bouger et il en résulte un certain nombre de complications connexes, notamment une raideur des articulations, une perte de masse musculaire, des plaies de pression et la constipation. La difficulté à accomplir les activités de la vie quotidienne font en sorte que les patients doivent se fier aux membres de leur famille et aux agences de santé. Parmi les complications psychologiques, on peut mentionner des troubles de l'humeur, des problèmes dans les relations interpersonnelles et un manque général de joie de vivre.

Malheureusement, les DCP ne sont pas toujours prises en charge adéquatement; cette situation s'explique par l'utilisation limitée des traitements non pharmacologiques (p. ex. chaleur, glace, distraction,

imagerie, massage, stimulation nerveuse électrique transcutanée), la crainte des patients de la dépendance et de la tolérance aux médicaments et leur insatisfaction à l'endroit de l'efficacité et des effets secondaires des médicaments. Parmi les autres explications qui concernent la disponibilité des plus récentes options de prise en charge figurent la difficulté de jumeler le médicament approprié avec le type particulier de DCP, l'accessibilité à ces plus nouvelles thérapies et leurs coûts, ainsi que le manque de familiarité des patients et des professionnels de la santé avec ces traitements récents. La prise en charge des DCP comporte de traiter la cause sous-jacente de la douleur, d'éviter ou de traiter les facteurs qui déclenchent la douleur, de modifier le traitement pharmacologique de base et d'utiliser les adjuvants et les médicaments pour douleurs paroxystiques appropriés. Le présent article insiste sur le dernier aspect et ne porte pas sur les «crises» de douleur (qui sont mieux prises en charge en milieu hospitalier à l'aide de médicaments intraveineux).

Les options pharmacologiques pour la prise en charge des DCP se sont considérablement multipliées au cours de la dernière décennie. Le principal incitatif menant à ces nouveaux produits se situe dans la prise en charge d'un sous-ensemble particulier de la DCP, qui a une apparition rapide, une courte durée et souvent une grande intensité. La plupart de ces nouvelles options sont à base de fentanyl en raison de la nature hautement lipophile du fentanyl qui permet l'absorption transmuqueuse (sublinguale, buccale, intranasale). Les produits du fentanyl à action rapide sont communément appelés *opioïdes à soulagement rapide* (OSR). Aux États-Unis, on les désigne souvent sous le nom de médicaments au *fentanyl à libération transmuqueuse immédiate*.

Au Canada, la plupart des DCP sont prises en charge au moyen seulement des opioïdes à courte durée d'action traditionnels (OCDA) (p. ex. morphine, hydromorphone et oxycodone). À l'heure actuelle, 2 nouveaux produits à base de citrate de fentanyl (administrés par voie sublinguale ou buccale) ont été approuvés et sont disponibles au Canada<sup>8,9</sup>. Le fentanyl et le sufentanil injectables, administrés par voie sublinguale plutôt que par injection, sont des options non indiquées sur l'étiquette utilisées dans certains centres.

\*Un outil d'évaluation de la douleur paroxystique se trouve en anglais à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca). Allez au texte intégral en ligne, puis cliquez sur **CFPlus** dans le menu qui se trouve dans le coin supérieur droit de la page.

The English version of this article is available at [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) on the table of contents for the December 2014 issue on page 1111.

### Prise en charge traditionnelle

Lorsqu'on a déterminé la dose d'opioïde pour le contrôle stable de la douleur de base, on calcule la dose pour douleurs paroxystiques. Habituellement, on utilise comme ligne directrice une dose de 5 à 20 % (habituellement 10 %) de la dose d'analgésique quotidienne totale, administrée, au besoin, par voie orale à chaque heure ou encore aux 30 minutes dans un équivalent sous-cutané. Une autre méthode pour déterminer la dose pour douleurs paroxystiques est de calculer 50 % de la dose aux 4 heures (orale ou sous-cutanée). Si la dose de base est augmentée, la dose pour paroxysme de douleur est augmentée en conséquence. On utilise habituellement le même médicament pour le contrôle de la douleur de base que pour l'OCDA visant la douleur paroxystique. L'exception courante à cette pratique est l'utilisation du timbre transdermique de fentanyl parce que l'administration de fentanyl par voie orale n'est pas efficace et que l'administration sous-cutanée ou transmuqueuse a traditionnellement été limitée. Habituellement, le choix de morphine, d'oxycodone ou d'hydromorphone à courte durée d'action dépend de la situation clinique particulière. Les doses approximatives du timbre transdermique de fentanyl pour douleurs paroxystiques sont données au **Tableau 1**<sup>10</sup>. Pour des DCP prévisibles (p. ex. changement de pansement ou autre intervention), l'OCDA traditionnel est donné à l'avance (45 à 60 minutes pour une administration orale; 30 minutes pour la voie sous-cutanée). Les éditions de la liste des médicaments pour soins palliatifs (*Palliative Care Formulary*) donnent de plus amples renseignements sur les approches traditionnelles<sup>11,12</sup>.

### Utilisation du fentanyl ou du sufentanil injectable par voie sublinguale

Il convient de faire remarquer que le fentanyl ou le sufentanil injectable administré par voie sublinguale est une utilisation de ces produits non indiquée sur l'étiquette. Cette option est choisie dans certains centres canadiens lorsqu'une analgésie à action rapide et de courte durée est souhaitée, mais que les nouveaux OSR

**Tableau 1. Doses approximatives recommandées pour le timbre transdermique de fentanyl pour douleurs paroxystiques**

CONCENTRATION DU TIMBRE µg/h	MORPHINE ORALE LI, mg	HYDROMORPHONE ORALE, LI, mg	OXYCODONE ORALE, LI, mg
12	5	1	2,5-5
25	10	2	5-7,5
50	20	4	10-15
75	30	6	16-25
100	40	8	20-30

LI—libération immédiate.  
Données tirées de Fraser Health.<sup>10</sup>

ne sont pas disponibles ou qu'ils sont jugés trop coûteux. L'utilisation de ces médicaments vise surtout les déclencheurs prévisibles (p. ex. interventions). L'apparition de l'effet analgésique se fait en 5 à 10 minutes<sup>13</sup>. Il n'y a pas d'étude comparant directement cette option avec l'un ou l'autre des nouveaux OSR.

Ce sont des médicaments très puissants et ils doivent être utilisés avec prudence. Une dose de 10 mg de morphine sous-cutanée, une dose de 100 µg de fentanyl et une dose de 10 µg de sufentanil sont des doses approximativement équivalentes (p. ex. le sufentanil est environ 10 fois plus puissant que le fentanyl). Ces doses équivalentes approximatives sont données à des fins d'information seulement; ces renseignements ne sont pas fournis dans l'intention d'être utilisés à eux seuls lorsqu'on change d'un produit à un autre, car il faut aussi tenir compte d'une tolérance croisée incomplète.

Pour administrer du fentanyl injectable par voie sublinguale, une seringue orale ou une bouteille vaporisatrice est utilisée pour dispenser des doses de 25 à 50 µg. Le patient doit garder la solution dans sa bouche pendant 2 minutes. Si nécessaire, la dose de fentanyl est augmentée pour se situer entre 50 et 100 µg; de nombreux patients n'ont pas besoin de plus. Des doses de fentanyl plus grandes que 100 µg ne sont pas pratiques, parce que 2 ml est la quantité maximale qui peut être gardée de manière fiable dans la bouche pour l'absorption transmuqueuse<sup>12</sup>. Pour de plus fortes doses, il vaut mieux envisager plutôt du sufentanil ou de l'alfentanil.

Une autre approche est de restreindre l'utilisation du fentanyl injectable aux patients qui prennent des opioïdes à faibles doses et de réserver le sufentanil à ceux qui prennent de plus fortes doses<sup>10</sup>. La dose de départ de sufentanil se situe entre 6,25 et 12, µg. Le pic de l'effet analgésique se produit après 15 à 30 minutes et son effet dure de 30 à 40 minutes. L'injection de sufentanil devrait être donnée de 10 à 15 minutes au préalable pour contrôler la douleur incidente.

### Opioïdes à soulagement rapide

Les opioïdes à soulagement rapide sont des opioïdes agonistes µ purs et très liposolubles. Ils ont été mis au point précisément pour une douleur paroxystique qui s'élève rapidement et de courte durée (<60 minutes) (p. ex. lorsqu'un patient ayant des métastases osseuses marche). L'analgésie avec les OCDA apparaît habituellement après 30 à 45 minutes, tandis qu'avec les OSR, elle se produit après 5 à 15 minutes. L'effet des OCDA dure souvent plus longtemps que l'épisode de douleur, ce qui cause de la sédation. Les patients évitent souvent les OCDA parce qu'ils tardent à faire effet et ont une durée prolongée et préfèrent plutôt «endurer la douleur».

Les OSR sont approuvés uniquement pour le traitement des douleurs cancéreuses et seulement chez les patients atteints de cancer considérés tolérants aux

opioïdes. Il s'agit des patients qui prennent des doses d'opioïdes pour la douleur de base d'au moins 60 mg de morphine par voie orale par jour, au moins 25 µg de fentanyl transdermique à l'heure, au moins 30 mg d'oxycodone par voie orale par jour, au moins 8 mg d'hydromorphone par voie orale par jour ou une dose quotidienne équivalente d'un autre opioïde pendant 1 semaine ou plus.

La posologie des OSR pose un défi autant pour les patients que pour les médecins. Le but est d'obtenir une analgésie adéquate avec le moins d'effets indésirables possible. Le principe directeur est que l'analgésique de base (basique) ne dicte pas la dose pour les DCP. Autrement dit, les doses sont titrées pour chaque OSR et ne sont pas proportionnelles à la dose de base. Ce titrage peut être initialement frustrant jusqu'à ce que la dose optimale soit trouvée. Parfois, la dose initiale choisie ne suffit pas pour contrôler la douleur et il faut y ajouter un OCDA. Un OSR à dose plus élevée sera alors ensuite utilisé pour les prochains épisodes de douleurs paroxystiques. On ne peut pas répéter un OSR à moins d'attendre 4 heures après l'administration de l'OCDA. Il faut habituellement de 24 à 48 heures pour titrer la dose et la démarche nécessite souvent des contacts réguliers avec le patient pour le rassurer et le conseiller. Le nombre maximum de traitements efficaces avec un OSR en 24 heures est généralement de 4. S'il faut un plus grand nombre de traitements, la dose de base devrait alors être augmentée.

Certaines autorités remettent en question ce principe de titrage, surtout pour ceux qui prennent des doses d'opioïdes de base plus élevées<sup>14</sup>. Elles font valoir que ceux dont les doses de base sont plus élevées ont besoin de doses pour paroxysme de douleur plus fortes. Toutefois, les données ne sont pas suffisantes pour recommander une approche se fondant sur une dose proportionnelle.

Le profil des effets secondaires est typique de tous les opioïdes (sédation, somnolence, nausée, vomissement, constipation, bouche sèche, fatigue, dépression respiratoire, etc.). Tous les OSR ont des effets indésirables locaux particuliers. Les OSR ne sont pas interchangeables. L'exercice de titrage doit être répété si on change d'OSR. Certains OSR peuvent être avalés, ce qui pourrait procurer une durée d'effet plus longue que prévue.

Le fentanyl est principalement métabolisé dans le foie par l'enzyme cytochrome P450 3A4. Les médicaments qui inhibent cet enzyme peuvent augmenter les niveaux de fentanyl et pourraient causer de la sédation, d'autres effets indésirables et une surdose fatale. Voici une liste partielle des inhibiteurs de cet enzyme: antibiotiques macrolides, antifongiques azolés, certains inhibiteurs de la protéase (p. ex. ritonavir, indinavir), vérapamil, aprépitant, diazépam, hydroxyzine, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, venlafaxine et jus de pamplemousse. Les médicaments qui induisent

cet enzyme peuvent faire baisser les niveaux de fentanyl et réduire son efficacité. Il faut être prudent lorsqu'on commence ou arrête d'administrer ces inducteurs. Voici une liste partielle des inducteurs de cet enzyme: carbamazépine, dexaméthasone, phénobarbital, phénytoïne, rifampin, modafinil et millepertuis.

Les opioïdes à soulagement rapide sont très puissants. Ils doivent être manipulés de manière sécuritaire et dosés adéquatement et il faut tenir compte des risques de diversion et d'empoisonnement. Les opioïdes à soulagement rapide peuvent être mortels pour les enfants. Un programme aux États-Unis prévoit une stratégie d'évaluation et d'atténuation des risques sérieux associés au fentanyl à libération immédiate transmuqueuse pour transiger avec les OSR<sup>15</sup>. Les patients, les pharmaciens et les prescripteurs doivent tous compléter une formation et s'inscrire à un registre prévus pour ces produits. Il n'existe pas de programme national semblable au Canada.

Au **Tableau 2**<sup>8,9,16</sup> se trouve une liste des OSR approuvés dans le monde. Même si le film soluble buccal avait été initialement approuvé au Canada et aux États-Unis, il a été retiré du marché principalement en raison de problèmes associés au processus de fabrication. (Il est disponible au Royaume-Unis.) Taylor<sup>17</sup> et la liste des médicaments pour soins palliatifs *Palliative Care Formulary*<sup>11</sup> présentent des études plus approfondies des OSR accessibles internationalement.

## Discussion

Les données probantes comparant les diverses options pour traiter les DCP sont limitées. La plupart des études examinant l'efficacité des OSR les comparent à un placebo<sup>18,19</sup>. Il n'existe pas d'études comparatives directes sur les OSR<sup>20-22</sup>. Dans une récente étude comparative


**Tableau 2. Opioïdes à base de fentanyl à soulagement rapide disponibles dans le monde**

FORMULATION PHARMACOLOGIQUE	DOSES, µg	DISPONIBILITÉ
Comprimé buccal ou sublingual <sup>9</sup>	100, 200, 400, 600, 800	Canada, États-Unis
Comprimé sublingual <sup>8,16</sup>	100, 200, 300, 400, 600, 800	Canada, États-Unis
Losange transmuqueux oral sur bâtonnet	200, 400, 600, 800, 1200, 1600	États-Unis
Vaporisateur nasal à base de pectine	100, 400	États-Unis, Union européenne
Film buccal soluble	200, 400, 600, 800, 1200	Union européenne
Vaporisateur nasal	100, 200, 400, 600, 800, 1200, 1600	États-Unis
Vaporisateur nasal	50, 100, 200	Union européenne

«indirecte», Zeppetella et ses collaborateurs ont constaté que les OSR procuraient un plus grand degré de soulagement de la douleur en une plus courte période de temps que le placebo ou la morphine par voie orale<sup>23,24</sup>.

Les lignes directrices internationales portant sur l'utilisation des OSR se sont révélées incohérentes. La European Association of Palliative Care recommande les OSR comme traitement à privilégier pour les DCP. Le National Institute for Health and Clinical Excellence recommande de ne pas administrer d'OSR pour la DCP à moins d'avoir fait au préalable l'essai d'un OCDA par voie orale<sup>25</sup>.

Une large part du débat entourant l'utilisation des OSR concerne son coût<sup>26,27</sup>. Voici les coûts approximatifs par dose de certaines des options: moins de 1 \$ pour la morphine et l'hydromorphone typiques par voie orale; 4 \$ pour le fentanyl injectable (50 µg/ml, 2 ml); 11 \$ pour les comprimés effervescents buccaux ou sublinguaux de fentanyl, qu'importe la concentration; et 11 \$ à 28 \$ pour les comprimés sublinguaux de citrate de fentanyl selon la concentration. Les 2 produits de fentanyl accessibles au Canada<sup>8,9</sup> sont couverts par certains assureurs privés, mais aucun d'entre eux n'est inscrit aux formulaires provinciaux. Il reste à savoir si les OSR seront éventuellement inclus dans les formulaires provinciaux ou hospitaliers ou encore si l'utilisation de ces nouveaux produits au Canada sera limitée à ceux qui participent à des études cliniques, ont des assurances privées ou sont assez bien nantis personnellement pour les payer.

Les opioïdes à courte durée d'action demeurent le traitement initial de première intention pour la plupart des DCP, surtout pour la douleur à évolution lente avant d'atteindre son intensité maximale. Pour les DCP à apparition rapide et de courte durée, le fentanyl (ou sufentanil) injectable administré par voie sublinguale devrait au moins être envisagé. Pour les patients et les agences de santé qui peuvent se le permettre financièrement, les OSR sont les agents à privilégier pour le contrôle rapide et de courte durée des DCP. 

**D<sup>r</sup> Douulton** exerce la médecine familiale et les soins palliatifs à St John's, Terre-Neuve.

#### Intérêts concurrents

Aucun déclaré

#### Remerciements

Je remercie **M<sup>me</sup> Lisa Bishop** de la Faculté de pharmacie de la Memorial University of Newfoundland à St John's de son aide dans la collecte de certains des renseignements présentés.

#### Références

1. Davies AN. Breakthrough cancer pain. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18(6):420.
2. Wengström Y, Geerling J, Rustoen T. European Oncology Nursing Society breakthrough cancer pain guidelines. *Eur J Oncol Nurs* 2014;18(2):127-31. Publication en ligne du 24 décembre 2013.
3. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(1):57-76. Publication en ligne du 21 juin 2013.
4. Webber K, Davies AN, Zeppetella G, Cowie MR. Development and validation of the breakthrough pain assessment tool (BAT) in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 2014;48(4):619-31. Publication en ligne du 22 avril 2014.

### Lectures additionnelles

Taylor DR. *Managing cancer breakthrough pain*. New York, NY: Springer Healthcare; 2013.

Palliatedrugs.com. *Palliative care formulary*. 5<sup>e</sup> éd. . Nottingham, RU: Palliatedrugs.com; 2014.

Twycross R, Wilcock A, Dean M, Kennedy B. *Palliative care formulary*. Ed. canadienne. Nottingham, RU: Palliatedrugs.com; 2014.

Pallium Canada. *The pallium palliative pocketbook*. Ottawa, ON: Pallium Canada; 2013.

### POINTS SAILLANTS

- Les douleurs cancéreuses paroxystiques (DCP) ne sont pas toujours adéquatement contrôlées; cette situation s'explique par la difficulté de jumeler le médicament approprié avec le type particulier de DCP, la disponibilité limitée des plus récents traitements et leurs coûts, ainsi que le manque de familiarité des patients et des professionnels de la santé avec ces plus nouveaux traitements.
- La prise en charge de la DCP comporte de traiter la cause sous-jacente de la douleur, d'éviter ou de traiter les facteurs qui déclenchent la douleur, de modifier le traitement pharmacologique de base et d'utiliser des adjuvants et des médicaments pour douleurs paroxystiques appropriés.
- La plupart des nouvelles options pour traiter les DCP sont à base de fentanyl. Les produits de fentanyl qui agissent rapidement sont communément appelés opioïdes à soulagement rapide. Les opioïdes à courte durée d'action demeurent le traitement initial à privilégier pour la plupart des DCP, surtout si la douleur est à évolution lente pour atteindre son intensité maximale. Pour les DCP à apparition rapide et de courte durée, on pourrait envisager le fentanyl injectable (ou sufentanil) administré par voie sublinguale plutôt que par injection. Pour les patients ou agences de santé qui peuvent se le permettre financièrement, les opioïdes à soulagement rapide sont les agents à privilégier pour le contrôle rapide des DCP de courte durée.

Dossiers en soins palliatifs est une série trimestrielle publiée dans *Le Médecin de famille canadien* et rédigée par les membres du Comité des soins palliatifs du Collège des médecins de famille du Canada. Ces articles explorent des situations courantes vécues par des médecins de famille qui offrent des soins palliatifs dans le contexte de leur pratique en soins primaires. N'hésitez pas à nous suggérer des idées de futurs articles à [palliative\\_care@cfpc.ca](mailto:palliative_care@cfpc.ca).

5. Bedard G, Hawley P, Zhang L, Slaven M, Gagnon P, Bisland S et collab. A survey of Canadian cancer patients' perspectives on the characteristics and treatment of breakthrough pain. *Support Care Cancer* 2013;21(9):2557-63. Publication en ligne du 2 mai 2013.
6. Buchanan A, Davies A. Breakthrough cancer pain: the current situation. *Int J Palliat Nurs* 2014;20(1):6-8.
7. Davies A, Buchanan A, Zeppetella G, Porta-Sales J, Likar R, Weismayr W et collab. Breakthrough cancer pain: an observational study of 1000 European oncology patients. *J Pain Symptom Manage* 2013;46(5):619-28. Publication en ligne du 22 mars 2013.
8. Paladin Labs Inc. *Abstral. Fentanyl citrate sublingual tablets* [monographie du produit]. Montréal, QC: Paladin Labs Inc; 2012.
9. Teva Canada Ltd. *Fentora. Fentanyl buccal/sublingual effervescent tablets* [monographie du produit]. Toronto, ON: Teva Canada Ltd; 2013.
10. Fraser Health [site web]. *Hospice palliative care symptom guidelines*. Surrey, BC: Fraser Health; 2012. Accessible à: [http://fraserhealth.ca/EN/hospice\\_palliative\\_care\\_symptom\\_guidelines](http://fraserhealth.ca/EN/hospice_palliative_care_symptom_guidelines). Réf. du 29 octobre 2014.
11. Palliativedrugs.com. *Palliative care formulary*. 5<sup>e</sup> éd. Nottingham, RU: Palliativedrugs.com; 2014.
12. Twycross R, Wilcock A, Dean M, Kennedy B. *Palliative care formulary*. Édition canadienne. Nottingham, RU: Palliativedrugs.com; 2014.
13. Gardner-Nix J. Oral transmucosal fentanyl and sufentanil for incident pain. *J Pain Symptom Manage* 2001;22(2):627-30.
14. Mercadante S, Prestia G, Casuccio A. The use of sublingual fentanyl for breakthrough pain by using doses proportional to opioid basal regimen. *Curr Med Res Opin* 2013;29(11):1527-32. Publication en ligne du 19 août 2013. Erratum dans: *Curr Med Res Opin* 2014;30(3):527.
15. Transmucosal Immediate Release Fentanyl (TIRF) Risk Evaluation and Mitigation Strategy [site web]. Phoenix, AZ: TIRF REMS Access. Accessible à: [www.tirfremssaccess.com/TirfUI/remss/home.action](http://www.tirfremssaccess.com/TirfUI/remss/home.action). Réf. du 4 novembre 2014.
16. Canadian Pharmacist's Letter [site web]. *Abstral (fentanyl) sublingual tablets*. Stockton, CA: Therapeutic Research Center; 2014.
17. Taylor DR. *Managing cancer breakthrough pain*. New York, NY: Springer Healthcare; 2013.
18. 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 Supportive Oncol* 2007;5(7):327-34.
19. 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(9):805-11.
20. Mercadante S. Managing difficult pain conditions in the cancer patient. *Curr Pain Headache Rep* 2014;18(2):395.
21. McWilliams K, Fallon M. Fast-acting fentanyl preparations and pain management. *QJM* 2013;106(10):887-90. Publication en ligne du 22 avril 2013.
22. Elsner F, Zeppetella G, Porta-Sales J, Tagarro I. Newer generation fentanyl transmucosal products for breakthrough pain in opioid-tolerant cancer patients. *Clin Drug Investig* 2011;31(9):605-18.
23. Zeppetella G, Davies A, Eijgelshoven I, Jansen JP. A network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(4):772-85. Publication en ligne du 24 août 2013.
24. Meijler WJ. Reply: a network meta-analysis of the efficacy of opioid analgesics for the management of breakthrough cancer pain episodes. *J Pain Symptom Manage* 2014;47(6):e9-10. Publication en ligne du 28 mars 2014.
25. Gaertner J, Schiessl C. Cancer pain management: what's new? *Curr Pain Headache Rep* 2013;17(4):328.
26. Davis M. Are there cost benefits to fentanyl for breakthrough pain? *J Pain Symptom Manage* 2012;44(3):e1-2.
27. Kuo KL, Saokaew S, Stenehjem DD. The pharmacoeconomics of breakthrough cancer pain. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2013;27(2):167-75. Publication en ligne du 20 mai 2013.

\*\*\*