

Étude DICE

traiter plus énergiquement le diabète



Photo : Marcel La Haye

Dr Jean-Marie Ekoé

Au Canada, une grande proportion des patients diabétiques auraient probablement eu besoin d'un traitement plus vigoureux, estiment des chercheurs canadiens dans *Diabetes Research and Clinical Practice*¹. La glycémie de la moitié des sujets qu'ils ont étudiés était mal maîtrisée,

des complications microvasculaires étaient présentes chez 38 %, et plus de 60 % avaient des facteurs de risque cardiovasculaire, comme l'hypertension et la dyslipidémie.

« Même si la modification du mode de vie et l'exercice constituent les premières mesures, on préconise maintenant de passer rapidement à une association de médicaments, sans attendre six mois ou plus », précise l'un des auteurs de l'étude, le Dr Jean-Marie Ekoé, endocrinologue au Centre hospitalier de l'Université de Montréal.

Des médecins expérimentés et informés

Le Dr Stewart Harris, un médecin de famille de l'Ontario, et le Dr Ekoé, se sont intéressés à la manière dont 243 médecins de famille canadiens traitaient le diabète, entre la fin de 2002 et le début de 2003. Les cliniciens, recrutés de manière aléatoire à partir de la banque de données de l'Association médicale canadienne,

devaient remplir un questionnaire sur leurs dix prochains patients atteints de diabète de type 2. Le formulaire leur demandait les antécédents médicaux du patient, son dernier taux d'hémoglobine A_{1c}, les maladies liées au diabète dont il souffrait, son traitement actuel, le plan d'action prévu, etc.

Les médecins participants, qui exerçaient depuis en moyenne 17,5 ans, semblaient se tenir à jour dans le domaine du diabète : 81 % ont mentionné qu'ils avaient suivi une activité de formation continue sur cette affection au cours de la dernière année.

Les 2473 patients, eux, étaient âgés en moyenne de 62,7 ans, avaient un indice de masse corporelle de 31 kg/m² et étaient diabétiques depuis 7,8 ans en moyenne. La maîtrise de la glycémie :

- de 51 % d'entre eux était optimale (HbA_{1c} < 7,0 %)
- de 32 % était sous-optimale (HbA_{1c} de 7,0 % à 8,4 %)
- de 17 % était inadéquate (HbA_{1c} > 8,4 %).

Donner un traitement vigoureux plus tôt

Les données révèlent que la glycémie des patients diabétiques n'était pas encore parfaite : l'hémoglobine A_{1c} de 49 % des sujets atteignaient 7 % et plus. Que comptaient faire les médecins ? Pour 79 % des patients dont la glycémie était trop élevée, la stratégie des cliniciens était de renforcer les changements du mode de vie. Toutefois, ils avaient l'intention de prendre d'autres mesures plus énergiques pour 56 % de ces sujets, soit :

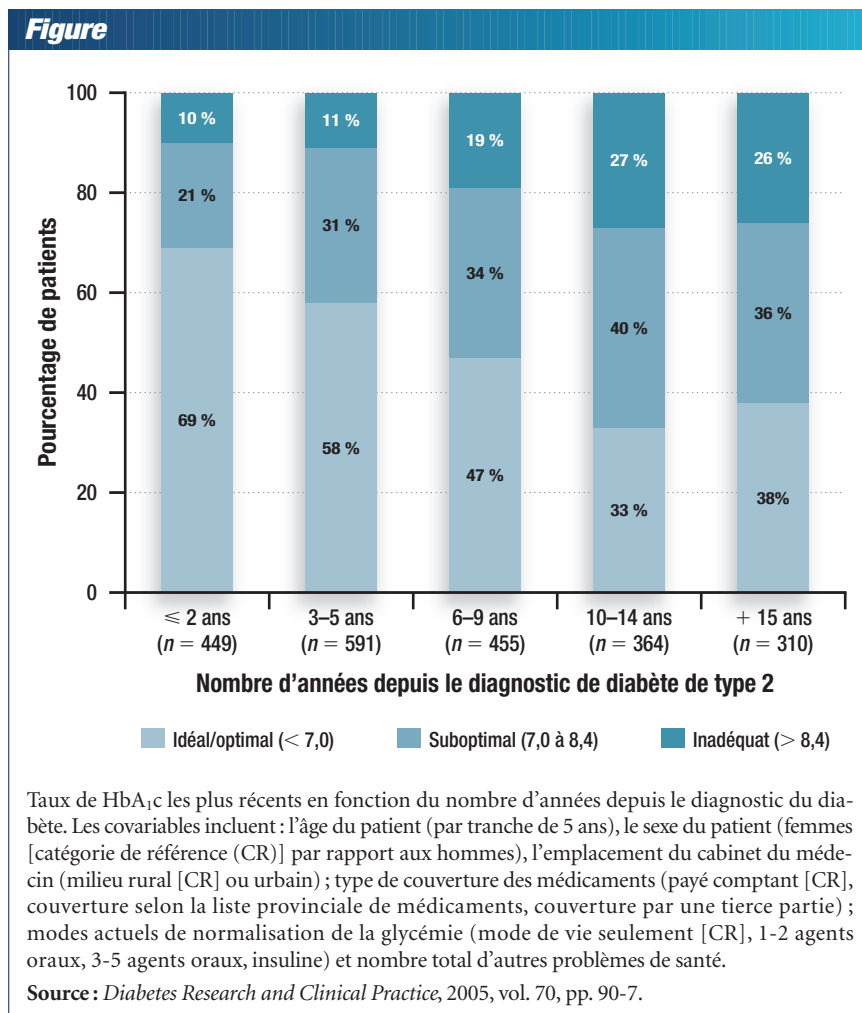
- pour 28 %, augmenter la dose de l'antidiabétique par voie orale ;
- pour 18 %, ajouter un agent administré par voie orale ;
- pour 13 %, adresser le patient à un spécialiste ;
- pour 10 %, accroître la dose d'insuline ;
- pour 6 %, ajouter l'insuline au traitement.

« Ce qui nous a frappés, c'était que les omnipraticiens connaissaient les lignes directrices, mais montraient une certaine inertie. Ils n'intervenaient pas suffisamment pour

1. Harris SB, Ekoé JM, Zdanowicz Y et coll. Glycemic control and morbidity in the Canadian primary care setting (results of the diabetes in Canada evaluation study). *Diabetes Research and Clinical Practice* 2005 ; 70 : 90-7.

2. Harris S, Stewart M, Brown JB et coll. Type 2 diabetes in family practice: room for improvement. *Can Fam Physician* 2003 ; 49 : 778-85.

Figure



corriger les glycémies élevées », affirme le D^r Ekoé, également professeur à l'Université de Montréal.

Les cliniciens semblaient hésiter à se lancer rapidement dans les associations d'antidiabétiques et dans la prescription d'insuline. Ainsi :

- 15 % des patients étaient traités uniquement par des changements du mode de vie ;
- 36 % par un agent par voie buccale seulement ;
- 30 % par deux médicaments pris par voie orale ;
- 8 % par au moins trois produits par voie orale ;
- 6 % par de l'insuline uniquement ;
- 6 % par de l'insuline et des antidiabétiques par voie orale.

« Ce sont des interventions assez timides. Les médecins tardent trop à appliquer des mesures vigoureuses, estime l'endocrinologue. On sait qu'au moment où l'on pose le diagnostic de diabète, le patient est exposé à des glycémies élevées depuis de 10 à 15 ans. Il est donc illusoire de penser que l'on peut miser uniquement sur

les modifications du mode de vie. »

Plus de ressources

La glycémie des sujets, quoique trop élevée, n'était cependant pas catastrophique : le taux d'hémoglobine glyquée de l'ensemble des patients était de 7,3 % en moyenne. Cela constitue un bon résultat thérapeutique et des progrès notables par rapport à 1997, où le taux moyen d'hémoglobine A_{1c} s'élevait à 7,9 % et où la glycémie de 74 % des patients n'était pas équilibrée, selon certaines données².

« La moyenne du taux d'hémoglobine A_{1c} du groupe n'était pas si mauvaise, reconnaît le D^r Ekoé, mais il faut quand même tirer la sonnette d'alarme à cause des maladies concomitantes et des facteurs de risque associés aux complications cardiovasculaires. » Le taux de morbidité des sujets diabétiques était effectivement très élevé :

- 63 % étaient atteints d'hypertension ;
- 59 % avaient une dyslipidémie ;
- 28 % souffraient de complications macrovasculaires ;
- 38 % présentaient des complications microvasculaires.

« Nous avons été frappés de découvrir que des patients diabétiques depuis peu présentaient déjà des complications », note le chercheur. Parmi les sujets dont le diagnostic datait de deux ans ou moins, 17 % avaient déjà des complications macrovasculaires et 21 %, des complications microvasculaires.

Mais comment permettre aux patients d'échapper rapidement aux répercussions morbides de leur maladie ? L'idéal est une approche multifactorielle, précise le D^r Ekoé. « Il faut non seulement s'occuper de la glycémie, mais aussi de la pression artérielle, de la dyslipidémie, des yeux, des pieds et des reins. Il faut donc recourir plus rapidement à l'ophtalmologue et au néphrologue. »

3. Matthews DR, Cull CA, Stratton IM et coll. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group, UKPDS 26: sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. *Diabetes Med* 1998 ; 15 : 297-303.

Autre constat : il est de plus en plus difficile de normaliser la glycémie avec la durée de la maladie, malgré le nombre croissant d'interventions thérapeutiques (*voir graphique*). Le diabète serait donc une affection évolutive, comme l'indiquait l'étude l'UKPDS³. « La faute reviendrait en partie à la maladie elle-même », explique l'endocrinologue.

Cependant, même si la glycémie se détériore avec le temps, si les complications se multiplient, le nombre de consultations ne s'accroît pas pour autant, ont remarqué les chercheurs. « Mais peut-être que les omnipraticiens ne peuvent matériellement pas voir les patients plus souvent. Les cliniques médicales sont bondées », reconnaît le D^r Ekoé. Les médecins consacrent, en outre, peu de temps aux patients diabétiques. Le chercheur a calculé qu'ils ne leur accordent que de 10 à 15 minutes. « C'est très peu, estime le D^r Ekoé. Il faudrait cependant que les cliniciens disposent de plus de ressources : d'une infirmière, d'une diététiste et si possible d'un spécialiste de l'activité physique. »

Syndrome métabolique de nouvelles lignes directrices américaines



P^r Jean-Pierre Després

La revue *Circulation* vient de publier de nouvelles lignes directrices sur le syndrome métabolique¹. Nuancées, les recommandations de l'American Heart Association et du National Heart, Lung and Blood Institute n'accordent toutefois pas à cette affection la première place dans la prévention des troubles cardiovasculaires.

« Le syndrome métabolique est une cible secondaire pour réduire les problèmes cardiovasculaires,

précisent même les auteurs, le D^r Scott Grundy et ses collaborateurs. Le fait de cesser de fumer, la diminution du taux de cholestérol LDL et la normalisation de la pression sanguine sont les premiers objectifs de la réduction du risque. »

Néanmoins, le syndrome métabolique reste un problème important : il accroît le risque d'apparition des troubles cardiovasculaires et du diabète. Mais qu'est-ce exactement que ce syndrome ? Il s'agit d'une « constellation de facteurs de risque endogènes », comme la dyslipidémie athérogène, l'hypertension et l'hyperglycémie, qui favorisent directement le développement de la maladie cardiovasculaire athéroscléreuse et l'apparition du diabète de type 2.

On peut repérer les patients atteints du syndrome métabolique grâce à certains critères cliniques. La présence de trois des cinq éléments suivants permet de poser le diagnostic :

- **un tour de taille important** (102 cm ou plus pour les hommes, et 88 cm ou plus pour les femmes) ;
- **un taux élevé de triglycérides** (au moins 1,7 mmol/l ou le recours à un traitement)
- **un taux réduit de cholestérol HDL** (moins de 0,9 mmol/l pour les hommes et de 1,1 mmol/l pour les femmes, ou le recours à un traitement) ;
- **une pression élevée** (130 mm Hg ou plus pour la pression systolique, 85 mm Hg ou plus pour la pression diastolique, ou l'emploi d'un antihypertenseur chez un patient hypertendu) ;
- **une glycémie à jeun élevée** (5,6 mmol/l ou l'utilisation d'un antidiabétique – un seuil maintenant plus bas).

Il faut cependant se garder de confondre définition et critères du syndrome métabolique. « On s'entend sur la définition du syndrome métabolique, mais il y a des divergences sur les critères cliniques qui servent à trouver les patients qui en sont atteints. On a encore besoin d'études épidémiologiques pour mieux cerner ces caractéristiques », estime le P^r Jean-Pierre Després, directeur de la recherche en cardiologie au Centre de recherche de l'Hôpital Laval et professeur à l'Université Laval.

Les troubles cardiovasculaires

Le premier but du traitement des personnes présentant un syndrome métabolique ? Prévenir l'athérosclérose clinique. La première étape est donc d'évaluer le risque cardiovasculaire global du patient. Les diabétiques et

1. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR et coll. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005 ; 112. Publication en ligne le 12 septembre 2005.

Tableau

Objectifs thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge clinique du syndrome métabolique

Cible et objectifs thérapeutiques	Recommandations thérapeutiques
Facteurs de risque liés au mode de vie	Prévenir à longue échéance les maladies cardiovasculaires et prévenir (ou traiter) le diabète de type 2
Obésité abdominale Réduction du poids corporel de 7 % à 10 % au cours de la première année de traitement Poursuite de la perte de poids par la suite dans la mesure du possible afin d'atteindre ultimement l'objectif souhaité (IMC < 25 kg/m ²)	Encourager le patient, de façon systématique, à maintenir ou à réduire son poids grâce à un bon équilibre entre l'activité physique, l'apport calorique et les programmes formels de modification du comportement, au besoin, de façon que le tour de taille soit inférieur à 102 cm chez les hommes ou à 88 cm chez les femmes. Fixer d'abord, comme objectif, une réduction lente de 7 % à 10 % du poids de départ. Même une légère perte pondérale est associée à des avantages sur le plan de la santé.
Sédentarité Pratique régulière d'activités physiques d'intensité modérée, pendant au moins 30 minutes de façon continue ou intermittente (de préférence 60 minutes et plus) et au moins cinq jours par semaine, mais de préférence tous les jours	Évaluer le risque des patients atteints d'une maladie cardiovasculaire établie en posant des questions détaillées sur la pratique antérieure d'activité physique ou par une épreuve d'effort afin de guider la prescription. Encourager le patient à pratiquer des activités physiques de type aérobique d'intensité modérée (marche pendant de 30 à 60 minutes : marche rapide, de préférence tous les jours, en plus d'une augmentation des activités de la vie quotidienne (mesurer le nombre de pas à l'aide d'un podomètre, marcher pendant les pauses au travail, jardiner, faire du ménage). Il est possible d'augmenter la période consacrée à l'activité physique par le cumul des exercices effectués pendant la journée. Inciter le patient à pratiquer la musculation deux fois par semaine. Conseiller un programme sous supervision médicale aux patients présentant un risque élevé (ceux qui ont des antécédents récents de syndrome coronarien aigu ou d'insuffisance cardiaque congestive ou encore qui viennent de subir une revascularisation).
Alimentation athérogène Réduction de l'apport de gras saturés, de gras <i>trans</i> et de cholestérol	S'assurer que les gras saturés représentent moins de 7 % des calories totales ingérées, réduire la consommation de gras <i>trans</i> , limiter la consommation de cholestérol à moins de 200 mg/j, faire en sorte que l'apport total de matières grasses se situe entre 25 % et 35 % des calories totales. S'assurer que la plupart des matières grasses provenant de l'alimentation sont des gras insaturés. Limiter la consommation des sucres simples.
Facteurs de risque métabolique	Prévenir à court terme les maladies cardiovasculaires ou traiter le diabète de type 2
Dyslipidémie athérogène Cible primaire : taux élevé de cholestérol LDL Cible secondaire : taux élevé de cholestérol non-HDL Patients à risque élevé* : < 3,4 mmol/l (facultatif : < 2,6 mmol/l pour les patients dont le risque est très élevé ¹) Patients à risque modérément élevé ² : < 4,1 mmol/l Option thérapeutique : < 3,4 mmol/l Patients à risque modéré ³ : < 4,1 mmol/l Patients à faible risque ⁴ : < 4,9 mmol/l	Taux élevé de cholestérol LDL : suivre les recommandations officielles. Taux élevé de cholestérol non-HDL Suivre les recommandations officielles pour atteindre le taux de cholestérol LDL Première option pour atteindre le taux de cholestérol non-HDL visé : renforcer le traitement visant à réduire le taux de cholestérol LDL Deuxième option pour atteindre le taux de cholestérol non-HDL visé : ajouter des fibrates (de préférence des fénofibrates) ou de l'acide nicotinique si le taux de cholestérol non-HDL reste relativement élevé à la suite du traitement visant à réduire le taux de cholestérol LDL. Patients à risque élevé : de préférence, ajouter des fibrates ou de l'acide nicotinique. Patients dont le risque est moyennement élevé ou modéré : de préférence, éviter l'ajout de fibrates ou d'acide nicotinique. Tous les patients : si la concentration des triglycérides est supérieure ou égale à 5,65 mmol/l, donner des fibrates ou de l'acide nicotinique (avant la réduction du taux de cholestérol LDL ; abaisser le taux de cholestérol non-HDL jusqu'à la valeur cible après un traitement visant à réduire la concentration des triglycérides).
Cible tertiaire : bas taux de cholestérol HDL Aucun objectif spécifique : augmenter le taux de cholestérol HDL dans la mesure du possible à l'aide des traitements classiques contre la dyslipidémie athérogène	Faible taux de cholestérol HDL Maximiser les traitements axés sur la modification du mode de vie : réduction du poids et augmentation du niveau d'activité physique Penser à ajouter des fibrates ou de l'acide nicotinique après le traitement visant à réduire le taux de cholestérol LDL conformément à ce qui est indiqué à la deuxième option ci-dessus.

Tableau (suite)**Objectifs thérapeutiques et recommandations pour la prise en charge clinique du syndrome métabolique (suite)**

Cible et objectifs thérapeutiques	Recommandations thérapeutiques
<p>PA élevée</p> <p>Réduire la PA à moins de 140/90 mm Hg (ou 130/80 mm Hg en cas de diabète). La réduire davantage dans la mesure du possible par des changements au mode de vie.</p>	<p>Chez tous les patients souffrant du syndrome métabolique et dont la pression atteint au moins 120/80 mm Hg : entreprendre ou poursuivre un programme visant la modification du mode de vie : surveillance du poids, augmentation du niveau d'activité physique, consommation modérée d'alcool, réduction de l'apport en sodium, augmentation de la consommation de fruits et de légumes frais ainsi que de produits laitiers à faible teneur en matière grasse.</p> <p>Chez les patients dont la PA atteint au moins 140/90 mm Hg (ou 130/80 mm Hg chez les personnes atteintes d'une néphropathie chronique ou de diabète). Selon la tolérance du patient, ajouter des médicaments antihypertenseurs, au besoin, pour atteindre la PA voulue.</p>
<p>Glycémie élevée</p> <p>Pour les patients présentant des anomalies de la glycémie à jeun, retarder l'apparition du diabète de type 2. Pour les patients atteints de diabète, réduire le taux d'hémoglobine A_{1c} à moins de 7 %.</p>	<p>Inciter les patients présentant des anomalies de la glycémie à jeun à perdre du poids et à accroître leur niveau d'activité physique.</p> <p>Pour les patients atteints de diabète de type 2, utiliser des traitements axés sur la modification du mode de vie ainsi que des traitements pharmacologiques, au besoin, afin d'atteindre un taux d'HbA_{1c} quasi normal (< 7 %). Modifier les autres facteurs de risque et les comportements (Ex. : obésité abdominale, sédentarité, PA élevée, anomalies lipidiques).</p>
<p>État prothrombotique</p> <p>Réduire les facteurs de risque de thrombose et de fibrinolyse.</p>	<p>Patients à risque élevé : Entreprendre ou poursuivre un traitement par l'aspirine à faible dose. Chez les patients souffrant d'athérosclérose coronarienne, penser à prescrire du clopidogrel en cas de contre-indications à l'aspirine.</p> <p>Patients à risque moyennement élevé : Penser à la prophylaxie par l'aspirine à faible dose.</p>
<p>État pro-inflammatoire</p>	<p>Recommandations : aucun traitement précis à l'exception des modifications du mode de vie</p>

IMC : indice de masse corporelle, PA : pression artérielle.

* Les patients à risque élevé souffrent d'athérosclérose coronarienne établie, de diabète ou ont un risque de coronaropathies sur dix ans supérieur à 20 %. Les problèmes engendrant un risque élevé de maladies vasculaires cérébrales comprennent les accidents ischémiques transitoires, les accidents vasculaires cérébraux d'origine carotidienne ou une sténose carotidienne supérieure à 50 %.

† Les patients présentant un risque très élevé sont susceptibles de subir un accident cardiovasculaire grave au cours des prochaines années. Le diagnostic dépend d'une évaluation clinique. Les facteurs qui peuvent conférer un tel niveau de risque comprennent les syndromes coronariens aigus ainsi que des maladies cardiovasculaires établies associées à un ou à plusieurs des facteurs suivants : facteurs de risque importants multiples (surtout le diabète), facteurs de risque graves et peu maîtrisés (surtout le tabagisme) ainsi que le syndrome métabolique.

‡ Les patients présentant un risque moyennement élevé ont un risque de coronaropathies sur dix ans se situant entre 10 % et 20 %. Les facteurs qui favorisent le recours à une modalité thérapeutique pour réduire le cholestérol non-HDL sous 2,59 mmol/l sont ceux qui peuvent faire grimper les patients dans la tranche supérieure du risque modérément élevé : multiples facteurs de risque importants, facteurs de risque graves et peu maîtrisés (surtout le tabagisme), le syndrome métabolique et une athérosclérose coronarienne subclinique diagnostiquée à un stade avancé (Ex. : dépôt de calcium dans les coronaires ou épaisseur intima-media carotidienne supérieure au 75^e percentile pour l'âge et le sexe).

§ Les patients à risque modéré présentent au moins deux facteurs de risque importants et un risque de coronaropathies sur dix ans inférieur à 10 %.

|| Les patients à faible risque n'ont aucun ou qu'un seul facteur de risque important et un risque de coronaropathies sur dix ans inférieur à 10 %.

Traduction de l'anglais autorisée par l'American Heart Association 2005©. L'American Heart Association n'est pas responsable de l'exactitude de la traduction.

les personnes ayant déjà une forme clinique de maladie cardiovasculaire entrent d'emblée dans la catégorie à risque élevé. Pour les autres, il faut calculer le score de Framingham pour estimer le risque de maladie coronarienne dans les

dix prochaines années. Les patients peuvent ainsi être classés dans l'une des trois catégories de risque : élevé (un risque supérieur à 20 %), moyennement élevé (entre 10 % et 20 %) et de faible à modéré (moins de 10 %).

Mais la présence du syndrome ne révèle-t-elle pas à elle seule un risque important de troubles cardiovasculaires ? « Le fait de déceler le syndrome métabolique constitue seulement une partie de l'évaluation du risque global de maladie cardiovasculaire. Le syndrome métabolique en tant que tel n'est pas un outil adéquat pour estimer le risque de maladie coronarienne dans les dix prochaines années », avertissent les auteurs des recommandations.

À quoi sert alors de diagnostiquer ce syndrome ? « C'est le cœur du débat, reconnaît le P^r Després. L'American Diabetes Association et certains spécialistes soutiennent qu'il existe peu de preuves que le syndrome métabolique ajoute au risque global. Notre équipe a, au contraire, montré dans l'*Étude cardiovasculaire de Québec* que ce syndrome accroît le risque global. » Selon le chercheur, la présence du syndrome métabolique fait passer le patient dans une catégorie de risque supérieur. Le syndrome transforme un risque faible, selon le score de Framingham, en un risque moyen. Et un risque moyen devient un risque élevé.

Le traitement des patients touchés par un syndrome métabolique vise donc d'abord à réduire le risque de troubles cardiovasculaires : l'atteinte du taux de cholestérol LCL ciblé ; la normalisation de la pression artérielle et la maîtrise de la glycémie (*voir tableau*). Si le patient fume, il faut aussi s'attaquer à ce problème.

Le diabète

La prévention du diabète de type 2 est également un important objectif à viser chez les patients présentant un syndrome métabolique. À quel indicateur se fier ? Selon les recommandations américaines, une glycémie à jeun anormale (de 5,6 à 6,9 mmol/l) aurait une meilleure valeur prédictive que les autres facteurs de risque métabolique.

Lorsque le diabète est déjà apparu, la présence d'autres facteurs du syndrome métabolique accroît encore d'un cran le risque athérosclérose coronarienne. « On a longtemps affirmé que le risque des diabétiques était l'équivalent de celui des patients souffrant d'un trouble coronarien. Or, on se rend compte que les diabétiques qui n'ont pas les caractéristiques du syndrome métabolique présentent un taux de complications cardiovasculaires inférieur à celui que l'on anticipait. Ils constituent de 15 % à 20 % des patients atteints du diabète de type 2 », explique le P^r Després.

Le traitement du syndrome métabolique

Et comment traiter le syndrome métabolique en tant que tel ? Il faut réduire les facteurs de risque modifiables comme l'obésité, l'inactivité physique et l'alimentation athérogène par des changements du mode de vie (*voir tableau*). La priorité : la diminution du poids des patients ayant une obésité abdominale.

Plus facile à dire qu'à faire. « On se raconte des histoires quand on dit au patient : mangez mieux et faites de l'exercice. Ce n'est pas ainsi que ça fonctionne », estime le P^r Després. Il y a quelques années, deux articles publiés dans le *New England Journal of Medicine* ont été une révélation pour lui. « Je sais maintenant qu'il existe une solution qui a un fondement scientifique. Deux grandes études sur la prévention du diabète, une américaine² et une finlandaise³, ont montré que les personnes qui ont régulièrement accès à une équipe multidisciplinaire comprenant une diététiste et un kinésologue peuvent perdre quatre ou cinq kilos. Il faut fournir une aide professionnelle au patient pour qu'il parvienne à maigrir. »

Le chercheur dirige lui-même une étude d'intervention sur 150 sujets présentant une obésité abdominale. « Nos patients rencontrent la diététiste et le kinésologue toutes les deux semaines, et l'on obtient des succès phénoménaux. Malheureusement, les médecins n'ont généralement pas accès à une telle équipe pour prendre en charge l'obésité abdominale de leurs patients. »

Parallèlement, que faut-il faire pour les éléments du syndrome métabolique, comme l'hypertension, l'hyperglycémie et la dyslipidémie athérogène (taux anormaux de triglycérides et d'apoB, présence de petites particules LDL, faible concentration de cholestérol LDL) ? Selon les recommandations, ils peuvent nécessiter le recours à des médicaments si le risque de complications coronariennes du patient est relativement élevé dans les dix prochaines années (*voir tableau*).

Des recherches sont encore nécessaires dans ce territoire en friche qu'est le syndrome métabolique. Il faudra encore des études pour mieux définir les critères cliniques qui caractérisent les patients qui en sont atteints et des essais pour trouver les traitements les plus efficaces. ☞

2. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 393-403.

3. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG et coll. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 1343-50.

Symptômes d'infection urinaire traiter même quand la bandelette est négative



Photo : Robert Dumont/CHUS

Dr Raymond Duperval

Faut-il ou non prescrire des antibiotiques aux femmes présentant des symptômes d'infection urinaire, mais dont le test d'urine avec une bandelette réactive est négatif ? Une petite étude, publiée dans le *British Medical Journal*, indique qu'un traitement de trois jours de triméthoprime permet de réduire significativement le taux de dysurie chez ces patientes¹.

Des chercheurs de Nouvelle-Zélande, le Dr Dee Richards et ses collaborateurs, ont recruté 59 femmes présentant des symptômes de dysurie et de mictions fréquentes, mais dont le test d'urine avec une bandelette réactive ne révélait la présence ni de nitrites ni de leucocytes. Les participantes ont été distribuées au hasard en deux groupes : 26 ont reçu 300 mg de triméthoprime quotidiennement pendant trois jours et 33, un placebo. Les patientes devaient noter leurs symptômes pendant sept jours et étaient ensuite interrogées par téléphone à l'aide d'un questionnaire structuré. Une culture et un examen microscopique ont été parallèlement effectués à partir de leur échantillon initial d'urine.

Au bout de trois jours, les participantes sous antibiotique étaient moins nombreuses à souffrir de dysurie que celles qui recevaient le placebo, soit cinq

(24 %) par rapport à 20 (74 %). Au bout d'une semaine, seulement deux participantes (10 %) du groupe traité avaient encore une miction douloureuse, contre 11 (41 %) chez les sujets témoins.

La durée médiane de la dysurie a ainsi été réduite à trois jours avec le triméthoprime, alors qu'elle était de cinq avec le placebo. L'antibiotique a également diminué de quatre jours la durée médiane de symptômes comme les frissons et une petite fièvre. « Ces résultats appuient la pratique de prescrire empiriquement des antibiotiques en se fondant sur les symptômes », notent les chercheurs.

L'essentiel : une bonne anamnèse

Le Dr Raymond Duperval, chef du Département de microbiologie-infectiologie du Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke, n'est pas étonné des résultats de l'étude. « Des chercheurs américains ont montré en 2002, dans une méta-analyse, que la probabilité de diagnostiquer avec justesse une infection urinaire avec seulement une bonne anamnèse est de 90 %². Il faut vérifier la présence de symptômes urinaires, comme la dysurie et la pollakiurie, et l'absence de symptômes vaginaux, comme les pertes, les brûlures et les démangeaisons. »

Les chercheurs de l'essai clinique néozélandais ne se sont cependant pas intéressés aux symptômes vaginaux. Une faiblesse de l'étude. « Il faut éliminer la possibilité de maladies transmissibles sexuellement comme l'infection à chlamydia », précise le spécialiste.

L'étude révèle néanmoins que les résultats négatifs des bandelettes réactives n'étaient pas toujours fiables. De toute évidence, ils ne permettaient pas de prévoir l'effet du traitement antibiotique. Cependant, les résultats des bandelettes correspondaient généralement à des cultures d'urine négatives. Seulement cinq cultures se sont révélées positives : trois dans le groupe traité et deux dans le groupe témoin. La valeur prédictive négative des bandelettes atteignait 92 %, selon les auteurs de l'étude.

« Des chercheurs ont déjà démontré qu'il pouvait y avoir des bactéries dans la vessie de jeunes femmes dont la culture d'urine était négative, mais qui avaient des symptômes d'infection urinaire³. Ils avaient pour cela prélevé de l'urine en pratiquant une ponction suspubienne », indique le Dr Duperval.

Mais n'y a-t-il pas de risque de résistance à prescrire des antibiotiques à toutes les patientes présentant des

1. Richards D, Toop L, Chambers S et coll. Response to antibiotics of women with symptoms of urinary tract infection but negative dipstick urine test results: double blind randomised controlled trial. *BMJ* 2005 ; 331 : 143-8. (doi:10.1136/bmj.38496.452581.8F - publié le 22 juin 2005).

2. Bent S, Nallamotheu BK, Simel DL et coll. Does this woman have an acute uncomplicated urinary tract infection? *JAMA* 2002 ; 287 : 2701-10.

3. Stamm WE, Wagner KF, Amsel R et coll. Causes of the acute urethral syndrome in women. *N Engl J Med* 1980 ; 303 : 409-11.

symptômes urinaires ? « L'équilibre entre les intérêts contradictoires du soulagement des symptômes et la réduction de l'utilisation des antibiotiques reste un dilemme », reconnaissent le D^r Richards et ses collègues.

Le D^r Duperval, pour sa part, conseille de prendre certaines précautions. « Il faut d'abord être très rigoureux et faire une bonne anamnèse. Ensuite, on doit se conformer aux lignes directrices et employer un médicament efficace dont le spectre d'action n'est pas trop large. Le traitement le plus souvent recommandé est le triméthoprime-sulfaméthoxazole (160 mg/800 mg) à raison d'un comprimé deux fois par jour, pendant trois jours. Si les patientes sont allergiques aux sulfamides, on peut leur donner du triméthoprime seul (100 mg, deux fois par jour), comme dans l'étude. » 🌿

Douleur neuropathique

LYRICA : un nouvel analgésique

Le Lyrica^{MC} (prégabaline), un médicament indiqué dans le traitement de la douleur associée à la neuropathie diabétique périphérique et à la névralgie postzostérienne, est maintenant approuvé par Santé Canada. La molécule exerce, en plus de son action analgésique, une activité antilépileptique et anxiolytique.

« La prégabaline fait partie, comme la gabapentine (Neurontin^{MC}), des antiépileptiques ayant le pouvoir de soulager la douleur neuropathique, explique le D^r Yves Veillette, anesthésiologiste à la Clinique de la douleur de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont. L'une de ses qualités est d'offrir une gamme de doses (de 150 mg à 600 mg) moins étendue que celle du Neurontin, ce qui en facilite l'emploi. La posologie recommandée de la gabapentine va de 300 mg à 3600 mg quotidiennement, ce qui allonge la période pour établir la dose thérapeutique. »

Au total, sept études comparatives à double insu (avec placebo) ont été menées sur la prégabaline. On y comparait essentiellement l'efficacité de différentes doses de prégabaline à un placebo. Dans le cas de la neuropathie diabétique périphérique, la dose de 300 mg a permis de diminuer de moitié le score de la douleur chez 40 % des sujets dans une étude et chez 46 % dans une autre, alors que le placebo le réduisait chez 15 % et 18 % des groupes témoins respectifs. En revanche, la dose de 600 mg/j n'est pas apparue significativement

plus efficace que celle de 300 mg. La dose de 150 mg, elle, n'a eu aucun effet. Les résultats sont relativement similaires pour la névralgie postzostérienne, à cette différence près que la dose de 150 mg se révèle ici efficace pour 26 % des patients (contre 10 % dans le groupe témoin), dans les deux études où elle était employée.

Le D^r Veillette n'est pas surpris outre mesure des taux d'efficacité relativement bas de la prégabaline. « La plupart des médicaments utilisés contre la douleur chronique sont dits « efficaces » quand ils permettent de diminuer la douleur de plus de 50 % chez le tiers des patients. C'est le cas ici. On atteint d'ailleurs les mêmes résultats avec les narcotiques, la gabapentine ou encore l'amitriptyline (Elavil^{MC}). »

Les sept études ont, en outre, permis d'observer une atténuation statistiquement significative des troubles du sommeil.

Étourdissements et somnolence

Les effets indésirables les plus fréquents ont été les suivants : étourdissements (23 %), somnolence (13 %) et œdème périphérique (9 %). La somnolence doit être gérée avec soin par les médecins et leurs patients, selon le D^r Veillette. « Quand ça se présente, je choisis parfois de diminuer la dose ou de la conserver telle quelle si le symptôme n'est pas trop important, en espérant qu'il se résorbe avec le temps, poursuit-il. Il m'arrive aussi de concentrer la dose du médicament le soir, car il y a des gens qui présentent une bonne réponse avec une seule prise, au lieu des deux ou trois habituellement prescrites. »

Détail important quant aux œdèmes périphériques : leur fréquence devient beaucoup plus élevée lorsque la prégabaline est associée à un antidiabétique de la classe des thiazolidinédiones. Elle passe alors de 9 % à 19 %.

Tant pour la neuropathie diabétique que pour la névralgie postzostérienne, la dose de départ de la prégabaline s'établit à 150 mg/j. L'effet du traitement commence à se faire sentir au bout d'une semaine. En présence de douleurs intenses, on peut augmenter la dose jusqu'à concurrence de 600 mg (300 mg, 2 f.p.j.). Mais les effets secondaires sont accrus d'autant.

Le Lyrica est offert en capsules dosées à 25 mg, à 50 mg, à 75 mg, à 150 mg et à 300 mg. Son coût mensuel, pour cette dernière dose, est d'environ 89 \$. Le Neurontin, quant à lui, se vend respectivement 39 \$ et 65 \$ pour les doses de 300 mg et 600 mg. 🌿

(Suite à la page 114) >>>>

Traitement par le magnésium des troubles de l'attention avec hyperactivité chez l'enfant ? attention aux effets d'annonce !

D^r Bernard Échenne

Service de neuropédiatrie – Département de pédiatrie – CHUS-Fleurimont
Université de Sherbrooke

L'article de la D^{re} Michèle Gagnan, récemment paru dans cette revue¹, reprend les données de la littérature concernant les effets potentiels du magnésium dans le traitement des déficits d'attention avec hyperactivité chez l'enfant (DAH). La conclusion figure en titre de l'exposé : un traitement efficace (?).

Cela ne manquera pas de séduire l'immense majorité des lecteurs : comment ne pas préférer le recours à un traitement « naturel » dépourvu de toxicité (pas toujours, cela dépend des doses utilisées) à des traitements qui font toujours l'objet de discussions, voire de polémiques, comme le méthylhénéidate et ses dérivés, l'atomoxétine ou, *a fortiori*, les neuroleptiques et les antidépresseurs.

Michèle Gagnan a raison de préciser que les troubles de l'attention avec hyperactivité constituent un syndrome attribuable à de multiples mécanismes, avec des tableaux variés. Pour nous, neuropédiatres, il s'agit uniquement de symptômes qui peuvent constituer un syndrome lorsqu'ils sont regroupés à un âge donné chez un enfant normal par ailleurs (selon le *DSM-IV*). Ce qui pose un problème totalement différent de celui où les troubles de l'attention avec hyperactivité sont observés chez des enfants atteints de problèmes neurologiques divers (épilepsies, déficiences mentales, handicaps neurologiques ou psychiatriques variés, etc.). Cette précision est essentielle si l'on veut évaluer correctement les effets d'un traitement.

Quant aux études auxquelles la D^{re} Gagnan fait référence, et qui sont à l'origine du titre de son article, une lecture plus critique peut amener une discussion sur la justesse de leurs conclusions.

Une part très belle est faite notamment à l'article publié par Mousain-Bosc et coll². Certes, la revue dans laquelle a été publié cet article est américaine, écrite en anglais et indexée dans MEDLINE. Mais cette communication n'en présente pas moins des lacunes surprenantes, avec une méthodologie qui manque complètement de sérieux : la tranche d'âge étudiée (0 [!] à 15 ans) est incohérente par rapport au diagnostic, la comparaison des valeurs de magnésium est faite par rapport à des résultats obtenus chez l'adulte, sans normes valides en pédiatrie ; il n'y a pas de groupe témoin ni d'étude à l'insu ; l'analyse statistique des données n'est pas valide. Aucun chiffre, aucune limite, aucune moyenne ni aucun écart-type des scores du *DSM-IV* et surtout de l'échelle de Conners, avant et après traitement, n'est fourni. Trois paramètres seulement sont évalués au cours du suivi et sont à l'origine des conclusions présentées par les auteurs : l'agressivité physique, touchant initialement 26 enfants sur 49, et seulement 6 des 26 sujets après six mois de traitement (mais comment l'a-t-on évaluée ?), les troubles du développement ensuite (de quoi s'agit-il exactement),

6 enfants sur 49 avant traitement, 4 sur 6 après ; enfin l'hyper-tonie, 3^e paramètre. Que signifie ce mot ? Mystère ! D'autant plus que les auteurs font aussi état de spasmes, de myoclonies et de tremblements (on se demande ce qu'ils viennent faire là !?) Cette mystérieuse « hypertonie » ne concerne plus que 5 enfants sur les 17 qui en souffraient initialement. Sommes-nous toujours dans le domaine des déficits d'attention avec hyperactivité ? Comment cela a-t-il été évalué ?

Quant aux deux cas présentés, ils illustrent parfaitement le caractère très approximatif de cette étude : le premier souffre d'une évaluation imprécise et non quantifiée sur le plan neuropsychologique et d'un suivi insuffisant avec un recul trop court. Le second n'a pas sa place dans un article concernant les déficits d'attention avec hyperactivité, puisqu'il s'agit d'un nourrisson de 4 mois et demi, ayant souffert d'une ischémie centrale postopératoire avec phénomènes convulsifs et de troubles dystoniques secondaires, spontanément résolutifs, comme c'est souvent le cas fort heureusement dans ces accidents de bas débit cérébral. Le piracétam, donné dans ce cas comme médicament anti-agrégant et qui n'est pas un psychostimulant au sens pharmacologique du terme, est parfois efficace dans ces situations^{3,4}. Mettre la récupération neurologique sur le compte du traitement par le magnésium est pour le moins hasardeux !

La lecture qu'a faite la D^{re} Gagnan de cet article n'est donc sans doute pas assez critique. Cela montre avec quelle prudence certaines « nouveautés » thérapeutiques doivent être présentées au public, même aux médecins !

Dans la littérature, les articles émanant de l'équipe de Szczecin, en Pologne^{5,6} apportent des éléments concernant le rôle potentiel du magnésium dans le traitement des déficits d'attention avec hyperactivité. Mais il faut souligner l'insuffisance méthodologique de l'étude de Koziolec et Starobrat-Hermelin⁵ (étude non contrôlée, normes des taux de magnésium sérique, érythrocytaire et tissulaire fixées de façon imprécise et arbitraire). Ces mêmes auteurs présentent en matière de traitement des déficits d'attention avec hyperactivité par le magnésium, des résultats qui doivent être retenus, mais qui prêtent également à la critique. Ainsi, les scores moyens de l'échelle de Conners diminuent de 24,3 à 17 (parents) et de 20,8 à 13,2 (enseignants) chez 20 enfants atteints d'un déficit d'attention avec hyperactivité associé à des troubles des conduites ; ils passent de 19,23 à 11 (parents) et de 14,57 à 9 (enseignants) chez les enfants présentant un déficit d'attention avec hyperactivité sans troubles des conduites ;

(Suite à la page 110) >>>

◀◀◀ (Suite de la page 29)

mais les écarts-types sont élevés (entre 4 et 7,18), avec des scores très faibles pour certains patients. Ces résultats, à la limite du significatif, sont en contradiction avec ceux de l'échelle de Wenders.

Si l'on se rappelle que l'essentiel du magnésium de l'organisme est contenu dans le tissu osseux et les compartiments intracellulaires, donc impossibles à doser, et que moins de 1 % du magnésium corporel total peut être quantifié (sérum, érythrocytes)^{7,8}, ces mesures étant d'ailleurs d'une fiabilité très relative (seul le magnésium ionisé, quasiment jamais dosé en pratique, ayant vraiment de l'intérêt), on comprend mieux pourquoi des études scientifiquement valides sont difficiles à mener dès lors que l'on touche ce domaine. L'existence d'une carence en magnésium chez les enfants atteints d'un déficit d'attention avec hyperactivité primitif, pur, sans troubles des conduites associés, selon la définition du *DSM-IV*, reste à prouver. Jusqu'à preuve du contraire, aucune étude contrôlée, à l'insu versus placebo, n'a jamais été menée, montrant l'efficacité d'un traitement par le magnésium dans ce trouble.

Références

1. Gagnan M. Magnésium et vitamine B₆. Un traitement efficace du syndrome d'hyperactivité avec déficit d'attention chez l'enfant. *Le Médecin du Québec* 2005 ; 40 (8) : 24-35.
2. Mousain-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP, Magnesium VitB₆ intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr* 2004 ; 23 : 545S-8S.
3. Roubertie A, Echenne B, Cif L, Vayssiere N, Hemm S, Coubes P. Treatment of early-onset dystonia: an update and a new perspective. *Child Nerv Syst* 2000 ; 16 : 334-40.
4. Roubertie A, Leydet J, Rivier F, Humbertclaude V, Cheminal R, Echenne B. Les mouvements anormaux chez l'enfant : actualités thérapeutiques. *Arch Pediatr* 2004 ; 23 : 545S-8S.
5. Kozielc T, Starobrat-Hermelin B. Assessment of magnesium levels in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Magnes Res* 1997 ; 10 : 143-8.
6. Starobrat-Hermelin B, Kozielc T. The effects of magnesium physiological supplementation on hyperactivity in children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) - Positive response to magnesium oral loading test. *Magnes Res* 1997 ; 10 : 149-56.
7. Elin RJ. Magnesium: the fifth but forgotten electrolyte. *Am J Clin Pathol* 1994 ; 102 : 616-22.
8. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 ; 286 : F599-605.

Mises en garde

Modifications de la monographie du Celebrex

Santé Canada estime, à la suite de l'examen qu'il a effectué, que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) du groupe des inhibiteurs sélectifs de la cyclo-oxygénase-2, dans l'ensemble, augmentent la probabilité de troubles cardiovasculaires. Le risque lié à ces médicaments est cependant comparable à celui qui est associé à la plupart des AINS. À la lumière de ces conclusions, Pfizer a modifié la monographie du Celebrex® (célécoxib).

Risques de troubles cardiovasculaires

La monographie indique dorénavant qu'il « faut prescrire CELEBREX avec prudence en présence d'une cardiopathie ischémique (comprenant, mais sans s'y limiter : infarctus du myocarde aigu, antécédents d'infarctus du myocarde et/ou angine de poitrine), d'une maladie vasculaire cérébrale (comprenant, mais sans s'y limiter : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire et/ou cécité monoculaire transitoire) et/ou d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA). »

L'un des trois essais cliniques de quelque trois ans avec placebo a montré que les patients sous célécoxib présentaient un taux plus élevé de complications cardiovasculaires graves (surtout d'infarctus du myocarde) que

les sujets témoins. Cette augmentation du risque, liée à la dose, était décelable avec la prise d'au moins 200 mg, deux fois par jour.

Le célécoxib doit également être prescrit avec prudence à des patients présentant des facteurs de risque de maladies

cardiovasculaires, de maladie vasculaire cérébrale ou de néphropathie, tels que :

- ⊗ l'hypertension ;
- ⊗ la dyslipidémie/l'hyperlipidémie ;
- ⊗ le diabète ;
- ⊗ l'insuffisance cardiaque (classe I de la NYHA) ;
- ⊗ la coronaropathie (athérosclérose) ;
- ⊗ l'artériopathie périphérique ;
- ⊗ le tabagisme ;
- ⊗ une clairance de la créatinine inférieure à 50 ml/min.

Pontage aortocoronarien

Le Celebrex est maintenant contre-indiqué au cours de la période périopératoire des pontages aortocoronariens. Même si aucune étude n'a été faite sur l'emploi du médicament dans ces circonstances, un autre inhibiteur sélectif de la cyclo-oxygénase-2 a été lié dans cette situation à une augmentation de la fréquence des complications cardiovasculaires ou thromboemboliques, des infections profondes de la plaie chirurgicale et des complications touchant la plaie sternale.

Risque durant la grossesse

Une mise en garde concerne également les femmes enceintes ou qui allaitent. Le célécoxib doit être prescrit avec prudence durant le premier et le deuxième trimestres

(Suite à la page 116) ▶▶▶

◀◀◀ (Suite de la page 114)

de la grossesse. « L'emploi de CELEBEX est CONTRE-INDIQUÉ au cours du troisième trimestre de la grossesse en raison du risque de fermeture prématurée du canal artériel et d'inertie utérine (prolongation de l'accouchement) », précise la monographie. Le médicament est également contre-indiqué chez les femmes qui allaitent à cause du risque d'effets secondaires graves auquel le nourrisson serait exposé.

Le célécoxib demeure indiqué pour le soulagement des symptômes de l'arthrose et de la polyarthrite rhumatoïde chez l'adulte. Il peut également être employé pour soulager à court terme, c'est-à-dire pendant une semaine ou moins, les douleurs modérées ou intenses dues à des entorses, à des interventions chirurgicales et à des extractions dentaires chez les adultes. Le Celebex doit, par ailleurs, être prescrit à la dose efficace la plus faible pendant le moins de temps possible. ☞

Paxil et risque de malformations congénitales ?

La prise de paroxétine (Paxil® et Paxil CR^{MC}) au début de la grossesse pourrait être liée à une augmentation du risque de malformations congénitales, selon des données révélées par le fabricant, GlaxoSmithKline. La société pharmaceutique a mené une étude épidémiologique rétrospective sur 3581 femmes ayant pris des antidépresseurs, comme la paroxétine, pendant le premier trimestre de leur grossesse.

L'analyse préliminaire des nouvelles

données indique que le taux de malformations congénitales était accru de l'ordre de 2,2 chez les enfants exposés à la paroxétine pendant la gestation par rapport aux bébés qui avaient été en contact avec un autre antidépresseur. La prévalence des malformations chez les enfants dont la mère avait pris du Paxil s'élevait à 4 %, alors que ce taux est de quelque 3 % dans la population générale aux États-Unis.

De manière plus particulière, le taux de malformations cardiovasculaires – généralement des communications interventriculaires – atteignait 2 % chez les bébés dont la mère avait employé de la paroxétine. Une fréquence quelque deux fois plus élevée que chez les enfants exposés à un antidépresseur différent. Dans la population américaine générale, le taux de malformations cardiovasculaires est d'environ 1 %.

« Les prescripteurs doivent évaluer soigneusement cette nouvelle information lorsqu'ils envisagent d'employer la paroxétine chez des femmes enceintes ou qui prévoient le devenir. Ces données doivent être l'objet d'une discussion avec la patiente », recommande GlaxoSmithKline. Le fabricant rappelle d'ailleurs que les monographies du Paxil précisent « que la paroxétine ne doit être employée durant la grossesse que si l'avantage thérapeutique escompté pour la patiente l'emporte sur les risques possibles pour le fœtus. »

Les études épidémiologiques

(Suite à la page 134) ▶▶▶

◀◀◀ (Suite de la page 116)

précédentes faites chez des femmes ayant pris des antidépresseurs, comme la paroxétine, pendant le premier trimestre de leur grossesse donnent des résultats contradictoires concernant le risque de malformations congénitales. « Les différences dans les résultats des études publiées et la diversité des anomalies signalées récemment permettent difficilement de conclure sans doute possible qu'il existe une relation de causalité entre une malformation congénitale donnée et la paroxétine », précise GlaxoSmithKline. La société pharmaceutique a entrepris des études additionnelles pour mieux comprendre les résultats préliminaires qu'elle a dévoilés. ☞

Danger des utilisations inappropriées des timbres Duragesic

L'utilisation inappropriée du Duragesic[®], un timbre contenant du fentanyl, un puissant opioïde, peut avoir de lourdes conséquences. « On a signalé des cas d'hypoventilation grave ou potentiellement fatale, y compris des décès, avec l'utilisation du DURAGESIC au Canada », signale Janssen-Ortho. Le produit peut prêter à des abus, à des détournements et à de mauvaises utilisations, problèmes qui ont déjà été liés à des morts.

Le Duragesic est indiqué dans le soulagement de douleurs chroniques persistantes, modérées ou graves, qui ne sont pas bien maîtrisées par d'autres moyens chez des patients qui reçoivent déjà un traitement d'opioïdes équivalant à au moins 60 mg/j de morphine. Les timbres de fentanyl ne doivent pas être employés pour des douleurs de courte durée, intermittentes ou

dues à une opération. Leur utilisation n'est également pas recommandée chez les enfants.

Certains facteurs accroissent le risque d'une hypoventilation grave ou fatale chez les utilisateurs du timbre :

- ⊗ la prise concomitante d'inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 comme le ritonavir, le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine et le nelfinavir ;
- ⊗ la prise parallèle de dépresseurs du système nerveux central (dont d'autres opioïdes, des sédatifs ou des hypnotiques, des anesthésiques généraux, des phénothiazines et des tranquillisants), de myorelaxants, d'antihistaminiques à effet sédatif et de boissons alcoolisées ;
- ⊗ la présence de fièvre, qui peut entraîner une augmentation de la libération du fentanyl et de l'accroissement de la perméabilité de la peau ;
- ⊗ l'exposition du timbre, appliqué sur la peau, à des sources directes de chaleur (coussins chauffants, soleil, bouillotte, sauna, etc.) ;
- ⊗ une utilisation du produit d'une manière qui n'a pas été approuvée.

Les patients et leurs aidants doivent être informés des signes et des symptômes d'un surdosage de fentanyl et savoir que dès qu'ils se manifestent il faut obtenir immédiatement une aide médicale.

Le rangement et l'élimination des timbres sont également importants. Le patient et ses proches doivent prendre les précautions nécessaires pour que le Duragesic ne soit pas volé ou mal utilisé dans le milieu de travail ou à domicile. Le timbre, qui contient encore du fentanyl après une utilisation, doit être éliminé en le jetant dans les toilettes après l'avoir plié de façon à faire coller le côté adhésif sur lui-même. ☞