

À PROPOS DES AUTEURS

Howard Guo, MD

Le Dr Howard Guo est chercheur en gastroentérologie à l'Université de Calgary. Il a obtenu son diplôme de médecine à l'Université d'Ottawa et a ensuite effectué son internat en médecine interne à l'Université de Calgary. En plus de son intérêt pour les soins cliniques, il s'intéresse également beaucoup à l'enseignement médical, et a participé activement à l'enseignement clinique de la gastroentérologie et à des projets d'enseignement médical à l'université de Calgary.

Affiliations

Division de gastroentérologie et d'hépatologie, École de médecine Cumming, Université de Calgary, Calgary, Alberta



Christian Turbide, MD

Le Dr Christian Turbide est diplômé de l'Université McGill en gastroentérologie, avec une formation spécialisée en endoscopie thérapeutique et en cholangiopancreatographie rétrograde endoscopique (CPRE). Il a suivi une spécialisation en échographie endoscopique. Dr Turbide a été examinateur au Collège royal des médecins et chirurgiens en médecine interne et en gastroentérologie, et a reçu le prix du professeur d'endoscopie de l'année et le prix de l'éducateur clinique de l'année. Il est également l'ancien président de l'Alberta Society of Gastroenterology.

Affiliations

Division de gastroentérologie et d'hépatologie, École de médecine Cumming, Université de Calgary, Calgary, Alberta



DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DU CÔLON IRRITABLE : UNE VUE D'ENSEMBLE PRATIQUE POUR LES FOURNISSEURS DE SOINS PRIMAIRES

Introduction

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est un trouble gastro-intestinal (GI) courant dont on estime qu'il touche 10 % de la population canadienne.¹ Malgré sa forte prévalence, le SCI reste une maladie difficile à diagnostiquer et à prendre en charge en raison de la diversité de ses manifestations cliniques. Les patients atteints de SCI présentent souvent une série de symptômes pénibles, notamment des douleurs abdominales, des ballonnements, des troubles du transit intestinal et une détresse psychologique, qui ont un impact significatif sur leur qualité de vie (QdV).² Par conséquent, les patients atteints de SCI sont plus susceptibles de consulter fréquemment des médecins, ce qui entraîne une charge accrue pour les systèmes de santé.¹ Cet article vise à fournir une vue d'ensemble pratique du SCI, y compris les critères de diagnostic, son bilan et les stratégies de prise en charge.

Tableau clinique

Le SCI est considéré comme une manifestation d'une communication bidirectionnelle désordonnée au sein de l'axe cerveau-intestin qui influence la motilité, la sécrétion et la sensation gastro-intestinales. Des facteurs contributifs tels que la génétique, les traits de personnalité, les altérations des systèmes physiologiques réagissant au stress, les modifications du microbiote et les séquelles d'infections entériques peuvent également jouer un rôle dans la pathogenèse du SCI.³

En raison de sa complexité, les patients atteints du SCI peuvent présenter une multitude de symptômes différents. Le SCI se caractérise par des douleurs abdominales récurrentes accompagnées d'une modification des habitudes intestinales. Les ballonnements, les nausées et la dyspepsie peuvent également être présents et peuvent être observés chez deux tiers des patients atteints du SCI.^{4, 5} En outre, le SCI est corrélé à d'autres syndromes douloureux et, par conséquent, des symptômes tels que la dysurie, la douleur musculo-squelettique généralisée, la dysménorrhée, la fatigue, l'anxiété, la dépression et les maux de tête peuvent également être observés.^{3,6}

Critères de diagnostic

Les critères de diagnostic recommandés pour le SCI sont les critères de Rome IV, publiés en 2016 :

Douleur abdominale récurrente, en moyenne, au moins un jour par semaine au cours des trois derniers mois, associée à au moins deux des critères suivants :

1. *Liée à la défécation*
2. *Associée à une modification de la fréquence des selles*
3. *Associée à un changement de forme (d'aspect) des selles*

Les critères de Rome IV s'écartent de la croyance traditionnelle selon laquelle le SCI est un diagnostic d'exclusion et permettent aux cliniciens de poser un diagnostic positif de SCI sur la base des symptômes et de tests limités. Les critères de Rome IV reflètent également quelques changements notables par rapport aux critères de Rome III, tels que la suppression du terme « inconfort » des critères de diagnostic en raison de son ambiguïté, et la modification de l'expression « amélioration avec défécation » en « liée à la défécation » afin de mieux refléter les expériences des patients souffrant de SCI.²

Les sous-types du SCI

Le SCI peut être classé en quatre sous-types en fonction des habitudes intestinales prédominantes du patient :

1. SCI avec constipation prédominante (SCI-C) : plus de 25 % des selles sont des selles de Bristol de type 1 ou 2, et moins de 25 % des selles sont des selles de Bristol de type 6 ou 7.
2. SCI avec diarrhée prédominante (SCI-D) : plus de 25 % des selles sont des selles de Bristol de type 6 ou 7, et moins de 25 % des selles sont des selles de Bristol de type 1 ou 2.
3. SCI avec habitudes intestinales mixtes (SCI-M) : plus de 25 % des selles correspondent aux types 1 ou 2 de la forme des selles de Bristol, et plus de 25 % des selles correspondent aux types 6 ou 7 de la forme des selles de Bristol.
4. SCI non classifié (SCI-U) : patients qui répondent aux critères diagnostiques du SCI, mais dont les habitudes intestinales ne peuvent être classées avec précision dans les trois groupes ci-dessus.

Il est important de reconnaître que les sous-types du SCI ne peuvent être établis que lorsque les patients sont évalués en l'absence de tout médicament susceptible d'affecter les habitudes intestinales.² La prévalence du SCI-C, du SCI-D, du SCI-M et du SCI-U est respectivement de 20,0 %, 27,8 %, 33,8 % et 14,1 %.⁷

Bilan du syndrome du côlon irritable

Le diagnostic du SCI nécessite des antécédents médicaux complets, un examen physique et des tests

de diagnostic limités. Les cliniciens doivent procéder à un examen approfondi des antécédents médicaux afin de comprendre la fréquence, la gravité et la localisation des douleurs abdominales d'un patient. Il est également important d'identifier si un patient a des antécédents de troubles du transit intestinal et de déterminer l'association temporelle avec les épisodes de douleur abdominale. Le SCI est un trouble douloureux chronique, et la présence de troubles du transit intestinal en l'absence de douleurs abdominales n'est pas compatible avec le SCI. L'identification du symptôme prédominant d'un patient (douleur, constipation ou diarrhée) est essentielle, car elle influencera le choix du traitement. Les cliniciens doivent examiner attentivement les médicaments et le régime alimentaire du patient afin d'identifier les facteurs déclencheurs susceptibles d'imiter ou d'exacerber les symptômes du SCI. Une brève évaluation psychosociale doit être effectuée chez les patients soupçonnés d'être atteints du SCI, car le stress peut contribuer à la symptomatologie du SCI. Les antécédents familiaux de troubles gastro-intestinaux, tels que la maladie cœliaque, doivent également être recueillis. Enfin, les cliniciens doivent identifier toute caractéristique alarmante nécessitant des examens complémentaires ou une orientation vers un spécialiste afin d'exclure des pathologies plus insidieuses. Ces signes d'alarme peuvent inclure des antécédents familiaux de cancer colorectal ou de maladie inflammatoire de l'intestin (MII), l'apparition de nouveaux symptômes après l'âge de 50 ans, une perte de poids involontaire, des saignements gastro-intestinaux, des symptômes constitutionnels ou une anémie ferriprive.

Un examen physique doit être effectué chez tous les patients examinés pour le SCI afin d'exclure toute étiologie organique des symptômes qui pourrait justifier des examens complémentaires ou une orientation vers un spécialiste (par exemple, la présence d'ascites, d'organomégalie, de masses ou de cachexie).

Une formule sanguine complète (FSC) doit être demandée pour les patients soupçonnés d'être atteints de SCI, car la présence d'une anémie ou d'une leucocytose peut justifier un examen plus approfondi.² L'Association canadienne de gastroentérologie (ACG) recommande également que les patients atteints de SCI subissent des tests sérologiques pour exclure la maladie cœliaque, étant donné le chevauchement fréquent entre la maladie cœliaque et le SCI (GRADE : recommandation conditionnelle, données probantes de faible qualité).⁸ Les tests thyroïdiens de routine ne sont pas indiqués, mais peuvent être effectués si cela est cliniquement justifié. La recherche de bactéries, de parasites et d'œufs dans les selles peut être utile si la diarrhée est le symptôme principal ou si le patient a récemment voyagé ou vécu

dans une région où la diarrhée infectieuse est fréquente.² L'ACG recommande de ne pas procéder à un dosage systématique de la protéine c-réactive (PCR) et de la calprotectine fécale, sauf en cas de forte suspicion de MII (GRADE : forte recommandation; données probantes de faible qualité). L'utilisation systématique des tests d'allergie alimentaire, les tests respiratoires à l'hydrogène en présence de lactose ou de glucose, afin d'évaluer les patients atteints de SCI n'est pas non plus recommandée (GRADE : forte recommandation, données probantes de faible qualité). Il est recommandé aux patients qui présentent de nouveaux symptômes de SCI après l'âge de 50 ans d'effectuer une coloscopie afin d'exclure d'autres diagnostics (GRADE : forte recommandation, données probantes de faible qualité), tandis que la coloscopie de routine n'est pas recommandée pour les patients atteints de SCI âgés de moins de 50 ans en l'absence de symptômes d'alarme (GRADE : forte recommandation, données probantes de faible qualité). Les recommandations complètes de l'ACG, y compris un algorithme concis résumant l'approche consensuelle de la prise en charge des patients atteints du SCI, figurent dans le « c (IBS) », publié en 2019.⁸

Principes généraux du traitement du SCI

Les cliniciens doivent informer et rassurer les patients sur l'histoire naturelle bénigne du SCI, tout en établissant des objectifs de traitement réalistes. Les modifications du mode de vie, telles que l'exercice, la réduction du stress et la prise en compte des troubles du sommeil, devraient être recommandées à tous les patients.² Outre les modifications du mode de vie, l'ACG recommande de proposer aux patients atteints de SCI un régime pauvre en FODMAP (oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides et polyols fermentescibles), sur la base des données de quatre essais contrôlés à répartition aléatoire (ECRA) démontrant son efficacité.⁸⁻¹² L'augmentation de l'apport alimentaire en fibres solubles (comme le psyllium) a également un effet significatif sur le traitement des symptômes du SCI.⁸

Les probiotiques devraient être proposés aux patients atteints du SCI, car des études cliniques ont montré l'efficacité supérieure d'une combinaison de probiotiques par rapport à un placebo. Cependant, il existe une hétérogénéité significative entre les études et des preuves insuffisantes pour soutenir une espèce particulière de probiotiques.⁸ En revanche, une revue systématique de trois ECRA n'a pas réussi à démontrer un bénéfice clair des prébiotiques dans le traitement du SCI.¹³ En plus de ces interventions, l'ACG recommande d'envisager l'huile de menthe poivrée, la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et l'hypnothérapie comme options de traitement alternatives pour les patients atteints de SCI.⁸

Traitement de la douleur abdominale dans le SCI

Il est important de considérer que si les troubles du transit intestinal peuvent être traités par des médicaments, le SCI est un trouble douloureux chronique et les cliniciens doivent accorder la même importance au traitement de la douleur des patients. Les antispasmodiques, les antidépresseurs tricycliques (ATC) à faible dose et les inhibiteurs sélectifs des récepteurs de la sérotonine (ISRS) sont couramment utilisés pour traiter les douleurs abdominales liées au SCI. Au Canada, les trois antispasmodiques disponibles dont l'efficacité est prouvée sont l'hyoscine, le pinaverium et la dicyclomine. Cependant, les preuves de leur efficacité sont généralement faibles, et il existe un risque d'effets indésirables anticholinergiques. L'huile de menthe poivrée a également des propriétés antispasmodiques et, bien que les preuves soient de faible qualité, elle devrait être proposée aux patients souffrant de douleurs abdominales.⁸

Il existe des données de bonne qualité démontrant l'efficacité des ATC et des ISRS dans l'amélioration des douleurs abdominales associées au SCI. Les ATC, tels que l'amitriptyline, la désipramine, la doxépine, l'imipramine et la trimipramine, sont connus pour allonger le temps de transit intestinal et peuvent provoquer une constipation. Par conséquent, ils peuvent être plus efficaces dans le cas du SCI-D. En revanche, les ISRS, notamment le citalopram, la fluoxétine et la paroxétine, peuvent réduire le temps de transit et sont préférés dans le cas du SCI-C.⁸

Traitement du SCI-D

Le loperamide est un agoniste des récepteurs opioïdes μ qui diminue le transit intestinal et peut être utilisé pour traiter la diarrhée. Cependant, son utilisation prolongée doit être évitée, car elle peut entraîner une constipation. Le loperamide peut être bénéfique chez les patients atteints de SCI-D en tant que traitement prophylactique ou en cas de besoin avant des situations sociales ou des voyages. Il est important de reconnaître que si le loperamide est efficace pour traiter la diarrhée, il n'améliore pas les autres symptômes du SCI tels que les douleurs abdominales. L'éluxadoline est un modulateur synthétique des récepteurs opioïdes approuvé par Santé Canada en 2017 pour le traitement du SCI-D et a démontré des preuves d'efficacité de qualité modérée. Cependant, elle est contre-indiquée chez les patients présentant une obstruction des voies biliaires, une cholécystectomie, une pancréatite et une insuffisance hépatique.⁸ Les cliniciens doivent examiner attentivement les risques relatifs à l'éluxadoline avant de la prescrire à des patients souffrant de SCI-D. De nouvelles données soutiennent également l'utilisation de la rifaximine, un antibiotique non systémique, dans la prise en charge du SCI-D. Un traitement de 14 jours à la rifaximine a démontré une efficacité modérée dans la réduction des symptômes. De plus, les séquestrants

d'acides biliaires se sont révélés prometteurs en tant qu'option de traitement de deuxième intention pour le SCI-D.⁶ L'éluxadoline et la rifaximine sont les deux médicaments actuellement approuvés par Santé Canada pour le traitement du SCI-D. Pour que les médicaments soient approuvés par Santé Canada, ils doivent améliorer à la fois les troubles du transit intestinal et les douleurs abdominales.

Traitement du SCI-C

L'importance d'un apport adéquat en fibres solubles et en eau doit être soulignée auprès de tous les patients atteints de SCI-C, parallèlement aux thérapies pharmacologiques. Le polyéthylène glycol est un laxatif osmotique qui a des effets bénéfiques sur la constipation, mais des effets limités sur les autres symptômes du SCI.

Le linaclotide et le plécanatide sont des agonistes de la guanylate cyclase-C qui améliorent efficacement les douleurs abdominales et la diarrhée. Malgré son coût relativement élevé, l'ACG a émis une forte recommandation en faveur de l'utilisation du linaclotide chez les patients atteints du SCI. De même, le lubiprostone est un activateur du canal chlorure dont l'efficacité a été prouvée dans le traitement des douleurs abdominales et de la constipation. Si le lubiprostone est également recommandé dans le traitement du SCI-C, il est généralement plus cher que les médicaments similaires.^{6,8} Le ténapanor est un inhibiteur à action locale de l'échangeur sodium/hydrogène 3 (NHE3), qui augmente la sécrétion d'eau et accélère le transit intestinal. Le ténapanor a permis d'améliorer les symptômes du SCI-C dans des ECRA et est généralement bien toléré par les patients.¹⁴ Le linaclotide, le plécanatide et le ténapanor sont les trois médicaments actuellement approuvés par Santé Canada pour le traitement du SCI-C.

Le **tableau 1** résume les options de traitement pharmacologique des douleurs abdominales associées aux SCI-D et SCI-C.

Traitement du SCI-M/U

La prise en charge du SCI-M et du SCI-U peut s'avérer difficile en raison de leurs symptômes sporadiques et variables. Outre les traitements pharmacologiques, les modifications alimentaires et les principes d'hygiène de vie sont importants dans la prise en charge de ces sous-types de SCI. Il faut s'efforcer d'identifier les aliments déclencheurs les plus courants et de les supprimer du régime alimentaire du patient. L'utilisation d'un journal alimentaire et la consultation d'un diététicien peuvent être utiles pour faciliter les changements de régime. La supplémentation en fibres solubles et le respect d'un régime pauvre en FODMAP doivent également être soulignés auprès des patients.

Douleurs abdominales	IBS-D	IBS-C
Hyoscine <ul style="list-style-type: none"> • 10 à 20 mg 3 f.p.j • Jusqu'à 60 mg/jour 	Lopéramide <ul style="list-style-type: none"> • 2 à 4 mg/jour au besoin 	Polyéthylèneglycol <ul style="list-style-type: none"> • 17 g/jour au besoin
Pinavérium <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg 3 f.p.j • Jusqu'à 100 mg 3 f.p.j. 	Éluxadoline* <ul style="list-style-type: none"> • 100 mg BID 	Prucalopride <ul style="list-style-type: none"> • 2 mg/jour
Dicyclomine <ul style="list-style-type: none"> • 20 mg 4 f.p.j 	Rifaximine* <ul style="list-style-type: none"> • 550 mg 3 f.p.j. pendant 14 jours 	Linaclotide* <ul style="list-style-type: none"> • 290 µg/jour
Huile de menthe poivrée <ul style="list-style-type: none"> • 0.2 à 0.4 ml TID 		Plecanatide* <ul style="list-style-type: none"> • 3 mg daily
Amitriptyline <ul style="list-style-type: none"> • 10 à 25mg chaque soir • Jusqu'à 100 mg/jour 		Lubiprostone <ul style="list-style-type: none"> • 8 µg 2 f.p.j.
Citalopram <ul style="list-style-type: none"> • 10 à 20 mg/jour • Jusqu'à 40 mg/jour 		Tenapanor* <ul style="list-style-type: none"> • 50 mg 2 f.p.j.

Tableau 1: Tableau des traitements pharmacologiques des douleurs abdominales, du SCI-D et du SCI-C.

* Médicaments approuvés par Santé Canada pour le traitement du SCI.

L'exercice physique régulier est recommandé aux patients souffrant de SCI-M/U, car l'accumulation de 150 minutes par semaine d'activité physique aérobie s'est avérée être une stratégie efficace de réduction du stress.¹⁵ En outre, le conseil et la réassurance sont essentiels à la prise en charge efficace à long terme du SCI-M/U, et l'orientation vers une TCC doit être envisagée.

La prise en charge pharmacologique du SCI-M/U est difficile en raison du peu de données disponibles pour orienter le traitement. Des médicaments tels que les ATC, les sécrétagogues (lubiprostone, linaclotide) et les antispasmodiques sont souvent utilisés, mais les cliniciens doivent rester conscients de leurs effets indésirables potentiels.

Conclusion

Le SCI est un trouble gastro-intestinal très répandu et souvent débilitant qui affecte une proportion importante de la population canadienne. Ces dernières années, des progrès significatifs ont été réalisés dans notre compréhension du SCI, notamment avec l'élaboration des critères diagnostiques de Rome IV. Ces critères permettent de réduire les investigations inutiles et d'améliorer le sous-typage des patients atteints de SCI afin de mieux orienter le traitement. La prise en charge du SCI implique une approche multidisciplinaire qui comprend des modifications du régime alimentaire, des interventions

pharmacologiques et non pharmacologiques et un soutien psychologique. Cette approche peut être efficace pour réduire les symptômes et améliorer la QdV des personnes atteintes du SCI.

Correspondance

Dr Christian Turbide
Courriel : cturbide@UCalgary.ca

Divulgations Financières

Dr. Howard Guo n'a aucun conflit d'intérêts à déclarer.
Dr. Christian Turbide a reçu des honoraires de conférencier de Lupin Pharma et de Bausch Health.

Références

1. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, Whitehead WE, Dumitrascu DL, Fang X, Fukudo S, Kellow J. Worldwide prevalence and burden of functional gastrointestinal disorders, results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology*. 2021 Jan 1;160(1):99-114. doi:10.1053/j.gastro.2020.04.014
2. Mearin F, Lacy BE, Chang L, et al. Bowel Disorders [published online ahead of print, 2016 Feb 18]. *Gastroenterology*. 2016;S0016-5085(16)00222-5. doi:10.1053/j.gastro.2016.02.031
3. Farmer AD, Wood E, Ruffle JK. An approach to the care of patients with irritable bowel syndrome. *CMAJ*. 2020 Mar 16;192(11):E275-82. doi:10.1503/cmaj.190716
4. Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol*. 2014 Jan 4;6:71-80. doi:10.2147/CLEP.S40245
5. Drossman DA, Morris CB, Schneck S, et al. International survey of patients with IBS: symptom features and their severity, health status, treatments, and risk taking to achieve clinical benefit. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43(6):541-550. doi:10.1097/MCG.0b013e318189a7f9
6. Camilleri M. Diagnosis and Treatment of Irritable Bowel Syndrome: A Review [published correction appears in *JAMA*. 2021 Apr 20;325(15):1568]. *JAMA*. 2021;325(9):865-877. doi:10.1001/jama.2020.22532
7. Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 Dec;5(12):e8]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(10):908-917. doi:10.1016/S2468-1253(20)30217-X
8. Moayyedi P, Andrews CN, MacQueen G, Korownyk C, Marsiglio M, Graff L, Kvern B, Lazarescu A, Liu L, Paterson WG, Sidani S. Canadian Association of Gastroenterology clinical practice guideline for the management of irritable bowel syndrome (IBS). *J Can Assoc Gastroenterol*. 2019 Feb 11;2(1):6-29. doi:10.1093/jcag/gwy071
9. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, Simrén M. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2015 Nov 1;149(6):1399-407. doi:10.1053/j.gastro.2015.07.054
10. Dionne J, Ford AC, Yuan Y, Chey WD, Lacy BE, Saito YA, Quigley EM, Moayyedi P. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPs diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2018 Sep 1;113(9):1290-300. doi:10.1038/s41395-018-0195-4
11. McIntosh K, Reed DE, Schneider T, Dang F, Keshteli AH, De Palma G, Madsen K, Bercik P, Vanner S. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut*. 2017 Jul 1;66(7):1241-51. doi:10.1136/gutjnl-2015-311339
12. Staudacher HM, Lomer MC, Anderson JL, Barrett JS, Muir JG, Irving PM, Whelan K. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr*. 2012 Aug 1;142(8):1510-8. doi:10.3945/jn.112.159285
13. Ford AC, Harris LA, Lacy BE, Quigley EM, Moayyedi P. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of prebiotics, probiotics, synbiotics and antibiotics in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 Nov;48(10):1044-60. doi:10.1111/apt.15001
14. Chey WD, Lembo AJ, Rosenbaum DP. Efficacy of tenapanor in treating patients with irritable bowel syndrome with constipation: a 12-week, placebo-controlled phase 3 trial (T3MPO-1). *Am J Gastroenterol*. 2020 Feb;115(2):281. doi:10.14309/ajg.0000000000001056
15. Ross R, Chaput JP, Giangregorio LM, Janssen I, Saunders TJ, Kho ME, Poitras VJ, Tomasone JR, El-Kotob R, McLaughlin EC, Duggan M. Canadian 24-Hour Movement Guidelines for Adults aged 18–64 years and Adults aged 65 years or older: an integration of physical activity, sedentary behaviour, and sleep. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2020;45(10):S57-102. doi:10.1139/apnm-2020-0467