

CANADIAN || TODAY PRIMARY CARE

Connaissances, perspectives et gestion clinique des maladies

MISE À JOUR 2023 SUR LE DÉPISTAGE ET LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ

Wee Loon Ong, M.D.

Andrew Loblaw, M.D., FRCPC

MISE EN ŒUVRE PRATIQUE DE LA RÉDUCTION DES TAUX DE LIPIDES POUR DIMINUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DANS LES SOINS PRIMAIRES

G.B. John Mancini, M.D., FRCPC, FACC

ORMONOTHÉRAPIE DE LA MÉNOPAUSE : MISE À JOUR 2023

Denise Black, MD

ÉTUDE DE CAS : RHINITE ALLERGIQUE

Gina Lacuesta, M.D., FRCPC

REDÉFINIR LES STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LE DIABÈTE DANS LES SOINS PRIMAIRES : QUATRE NOUVEAUX PILIERS DE LA PRISE EN CHARGE

Akshay Jain, M.D., FRCPC, FACE, CCD, ECNU, DABIM, DABOM

COMITÉ DE RÉDACTION



JAMES KIM
MBBCh, PGDip

Professeur agrégé de clinique, Département de médecine de famille, Université de Calgary
Comité directeur et Coauteur principal, Lignes directrices de pratique clinique NAFLD, Diabète Canada
Comité d'éducation pour le TDAH, Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA)



CHRISTINE PALMAY
HBArtSci, M.D., CCFP, FCFP

Médecin de famille, Midtown Toronto
Fédération des femmes médecins du Canada,
Prix national en santé génésique, 2016
Conférencière, écrivaine et leader d'opinion aux sujets de la santé, l'immunisation et la contraception



DANIEL NGUI
M.D., CCFP, FCFP

Médecin de famille et Directeur médical,
Fraser Street Medical, Vancouver-Sud
Professeur de clinique, Département de médecine de famille, Université de la Colombie-Britannique
Coprésident, Conférence de DPC pour les médecins de soins primaires de l'Hôpital St. Paul's



JEFFREY HABERT
M.D., CCFP, FCFP

Médecin de famille, Thornhill, Ontario
Professeur adjoint, Département de médecine de famille, Université de Toronto
Coroner enquêteur, Ville de Toronto
Coprésident, CPD Network

TABLE DES MATIÈRES

MISE À JOUR 2023 SUR LE DÉPISTAGE ET LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ

04

Wee Loon Ong, M.D.
Andrew Loblaw, M.D., FRCPC

MISE EN ŒUVRE PRATIQUE DE LA RÉDUCTION DES TAUX DE LIPIDES POUR DIMINUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DANS LES SOINS PRIMAIRES

10

G.B. John Mancini, M.D., FRCPC, FACC

HORMONOTHÉRAPIE DE LA MÉNOPAUSE : MISE À JOUR 2023

17

Denise Black, M.D.

ÉTUDE DE CAS : RHINITE ALLERGIQUE

23

Gina Lacuesta, M.D., FRCPC

REDÉFINIR LES STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LE DIABÈTE DANS LES SOINS PRIMAIRES : QUATRE NOUVEAUX PILIERS DE LA PRISE EN CHARGE

31

Akshay Jain, M.D., FRCPC, FACE, CCD, ECNU, DABIM, DABOM

Canadian Primary Care Today est publiée 3 fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un numéro prochain, contactez-nous à info@catalytichealth.com.

Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, canadianprimarycaretoday.com.

Pour vous inscrire à Canadian Primary Care Today et d'autres revues en libre accès publiés par Catalytic Health, veuillez visiter à catalytichealth.com/cpct.

Les articles de cette revue donnent droit à des crédits de DPC non certifiés (autoapprentissage) vers la complétion du programme Mainpro+ du CMFC. Ils donnent droit aussi à des crédits de DPC de la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat (MDC) du Collège royal.

Pour les médecins au Québec, la lecture de revues médicales est considérée comme activité d'autoapprentissage (sous la catégorie d'activités non reconnues mais admissibles) par le CMQ et est admissible pour le calcul des heures de formation continue obligatoires du CMQ.

Canadian Primary Care Today est une revue en libre accès, qui signifie que le contenu de la revue est disponible gratuitement à tous. Ses articles peuvent être copiés, téléchargés, imprimés ou autrement distribués sans modifications, sauf pour usages commerciaux, tant que la source soit créditée.

© 2023 Canadian Primary Care Today. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

À PROPOS DES AUTEURS

Wee Loon Ong, M.D.

Le Dr Wee Loon Ong a accompli sa formation de radio-oncologue en Australie. Il a bénéficié d'une bourse de recherche sur les cancers génito-urinaires au Sunnybrook Odette Cancer Centre de l'Université de Toronto. Il est titulaire d'un master de philosophie en épidémiologie octroyé par l'université de Cambridge. Ses centres d'intérêt cliniques et de recherche portent principalement sur le cancer de la prostate, notamment la radiothérapie stéréotaxique et la curiethérapie. Il est l'auteur de plus de 50 publications à comité de lecture.

Affiliations

Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON
Alfred Health Radiation Oncology, Monash University, Melbourne, Australie



Andrew Loblaw, M.D., FRCPC

Le Dr Andrew Loblaw est radio-oncologue, scientifique clinicien, co-responsable du groupe d'oncologie génito-urinaire et professeur au département de radio-oncologie du Sunnybrook Health Sciences Centre. La pratique clinique et les travaux de recherche du Dr Loblaw portent principalement sur l'amélioration des résultats chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate et le système de soins de santé. En qualité de membre de l'American Society of Clinical Oncology (FASCO), il a été coprésident du Genitourinary Advisory Group de l'ASCO et est toujours coprésident du groupe GU dans le cadre du programme de soins fondés sur les données probantes d'Action Cancer Ontario. Il est l'auteur de plus de 300 articles à comité de lecture et a bénéficié de subventions pour un montant de plus de 52 millions de dollars.

Affiliations

Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, ON
Département de radio-oncologie, Université de Toronto
Département de la politique, de la mesure et de l'évaluation de la santé, Université de Toronto



MISE À JOUR 2023 SUR LE DÉPISTAGE ET LE TRAITEMENT DU CANCER DE LA PROSTATE LOCALISÉ

Introduction

Le cancer de la prostate représente un important fardeau de morbidité au Canada. Il est la troisième cause de mortalité par cancer chez l'homme. Il a été diagnostiqué chez plus de 24 000 personnes en 2021. Le diagnostic et la prise en charge du cancer de la prostate sont un domaine en constante évolution. L'objectif de cet article est de fournir des renseignements actualisés sur divers aspects des traitements du cancer de la prostate afin d'aider les praticiens en soins de santé primaires à guider les patients tout au long de leur parcours contre le cancer de la prostate.

Dépistage du cancer de la prostate

Les recommandations sur le dépistage du cancer de la prostate par le dosage de l'antigène prostatique spécifique (APS) ont évolué au cours de la dernière décennie. Les recommandations concernant tout type de dépistage sont un équilibre entre les avantages d'un diagnostic précoce (et de meilleurs résultats oncologiques) et les répercussions négatives du dépistage et des tests en aval.

Les données probantes à l'appui des avantages du dépistage du cancer de la prostate par dosage de l'APS sont issues de deux études cliniques à répartition aléatoire, dont les résultats sont contradictoires. L'étude européenne sur le dépistage du cancer de la prostate (ERSPC – European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer) a montré que le dépistage par dosage de l'APS dans une population en grande partie encore non dépistée réduisait la mortalité liée au cancer de la prostate.¹

Après un suivi médian de neuf ans, la réduction du risque relatif (RRR) de décès par cancer de la prostate était de 20 % selon l'analyse en intention de traiter (ITT) (c'est-à-dire les patients analysés en fonction de leur répartition aléatoire), tandis que l'analyse de l'efficacité (résultats selon que les patients avaient fait l'objet d'un dépistage ou non) était de 27 %. Ces résultats se traduisent par un nombre de patients nécessaire à dépister (NNS – number needed to screen) de 1410 et un nombre de patients nécessaire à diagnostiquer (NND – number needed to diagnose) de 48 hommes pour prévenir un décès par cancer de la prostate. Au fur et à mesure des progrès de l'étude, le NNS et le NND ont diminué. Après 13 ans, le NNS et le NND étaient respectivement de 781 et 27, alors qu'après 21 ans, ils étaient respectivement de 246 et 14,² ces résultats étant similaires ou meilleurs que les données d'efficacité du dépistage du cancer du sein (NNS 233 à 377) et du cancer du col de l'utérus (NNS 3497).⁴

L'étude américaine sur le dépistage du cancer de la prostate, du poumon, du côlon et de l'ovaire (étude PLCO) a semé la confusion dans les lignes directrices sur le dépistage, car elle n'a révélé aucun avantage quant à la mortalité liée au cancer de la prostate.⁵ Toutefois, le comité de l'U.S. Preventative Services Task Force (USPSTF) aux États-Unis et le comité du Groupe d'étude canadien sur les soins de santé préventifs (GECSSP) n'avaient pas remarqué dans les données que 85 % des hommes répartis aléatoirement pour le dépistage avaient respecté la procédure, tandis que 90 % des hommes du groupe témoin avaient fait l'objet d'un dépistage opportuniste, mais avaient été enregistrés comme s'ils n'avaient pas été dépistés.⁶ Un plus grand nombre d'hommes avaient donc fait l'objet d'un dépistage dans le groupe témoin « non dépisté » que dans le groupe témoin « dépisté », mais seules des analyses ITT avaient été rapportées.⁵

La réalisation de plus d'un test de dépistage réduit davantage le risque de décès par cancer de la prostate (RRR de 25 % pour un test de dépistage p/r à 48 % pour plus d'un test de dépistage).⁷ De plus, le taux initial d'APS peut être utilisé pour guider les décisions sur les tests ultérieurs de dosage de l'APS (ou le moment du prochain dépistage). Plus précisément, chez les hommes âgés de 55 à 69 ans, un taux d'APS inférieur à 1,0 ng/ml mène à une probabilité inférieure à 3 % de recevoir un diagnostic de cancer de la prostate 16 ans plus tard.⁸ Si un second dépistage est réalisé huit ans plus tard, le risque de décès par cancer de la prostate après 16 ans est de 0,03 %.

Bilan initial en cas de taux élevé d'APS

Plusieurs changements apportés à la pratique ont permis d'alléger les répercussions négatives du dépistage. Le premier consiste à orienter les hommes en vue d'un bilan uniquement s'ils sont exposés à un risque élevé de développer un cancer de la prostate cliniquement significatif (CPcs : groupe de grade 2 selon la classification de la Société internationale de pathologie urologique – ISUP [c'est-à-dire un score de Gleason de 7] ou maladie plus grave). Le grade peut être calculé en ligne (<https://riskcalc.org/PCPTRC/>); toutefois, en règle générale, pour un homme blanc de 55 ans sans antécédents familiaux dont le toucher rectal est normal et n'ayant fait l'objet d'aucune biopsie antérieure, le risque de CPcs correspond à l'APS.

Généralement, les hommes présentant un risque de CPcs supérieur à 5 % doivent être examinés. Idéalement, ces hommes devraient être orientés vers une équipe multidisciplinaire d'uro-oncologie. La mise en œuvre de programmes de diagnostic multidisciplinaires, tels que le

programme d'évaluation diagnostique (PED) soutenu par Action Cancer Ontario, a offert aux hommes présentant un taux élevé d'APS un accès en temps opportun à une équipe multidisciplinaire d'uro-oncologie pour un bilan ultérieur (<https://www.cancercareontario.ca/en/find-cancer-services/diagnostic-assessment-program-locations>).

L'imagerie par résonance magnétique multiparamétrique (IRMmp) est aujourd'hui un second test de dépistage standard pour les hommes présentant un risque élevé de CPcs (parfois appelé « manogramme »). L'examen est principalement fondé sur les données de deux études cliniques de phase III à répartition aléatoire.^{9,10} Dans les deux études, des hommes présentant un taux élevé d'APS ont été répartis aléatoirement entre une biopsie systématique standard de la prostate et une IRMmp initiale suivie d'une biopsie ciblée des lésions prostatiques détectées par IRM (aucune biopsie n'était effectuée si l'IRM était négative). Dans l'étude canadienne PRECISE, l'approche guidée par IRM a réduit de 30 % le besoin d'une biopsie, augmenté de 5 % la probabilité de détecter un CPcs et a réduit de 50 % le risque de détecter une maladie du groupe de grade 1 selon la classification de l'ISUP (c'est-à-dire un score de Gleason de 6).¹⁰ Cette approche est actuellement privilégiée par Action Cancer Ontario.¹¹

Dès que la décision est prise de procéder à une biopsie de la prostate, la procédure est le plus souvent réalisée par la voie transrectale (TR) et consiste à introduire le trocart de biopsie dans la prostate à travers la paroi rectale sous échoguidage. Toutefois, l'approche transpérinéale (TP), où le trocart de biopsie est introduit au travers de la peau du périnée (au lieu de la paroi rectale), est jugée meilleure pour diverses raisons.¹² La biopsie TR est associée à un risque accru d'infection et d'urosepsie, malgré l'utilisation d'une prophylaxie antibiotique. Bien qu'il n'existe pas d'études à répartition aléatoire comparant les approches TR et TP quant aux taux d'infection, ceux-ci ont montré des différences manifestes avec un risque d'infection ou d'urosepsie pratiquement nul lors de l'utilisation de l'approche TP,¹³ même en l'absence d'une prophylaxie antibiotique.¹⁴ De plus, certaines données semblent indiquer que l'approche TP permet une meilleure détection de la tumeur antérieure.¹⁵ Actuellement, la biopsie TP n'est pratiquée qu'à l'hôpital Sunnybrook et à l'hôpital général de North York, à Toronto.

Prise en charge conservatrice : surveillance évolutive p/r à l'attente vigilante

Le dépistage tend à détecter les maladies de bas grade (77 % des participants à l'étude PROTECT présentaient une maladie du groupe de grade 1 selon l'ISUP16) et, dans les années 2000, presque tous ces hommes atteints d'une maladie de bas grade étaient traités par une chirurgie ou une radiothérapie et ressentaient les effets indésirables associés à la procédure.

Les données cliniques ont toutefois montré que les hommes ayant reçu un diagnostic récent de cancer de

la prostate ne nécessitent pas tous un traitement dès le début. Au moins trois études cliniques à répartition aléatoire ont évalué un traitement actif par rapport à un protocole d'observation chez des hommes atteints d'un cancer de la prostate localisé.¹⁶⁻¹⁸ Au terme d'un suivi médian de 15 à 20 ans, toutes ces études n'ont jamais démontré de différences significatives dans la mortalité par cancer de la prostate chez les hommes du groupe en observation, en particulier ceux atteints d'un cancer de la prostate à faible risque. Ces résultats ont mené à la révision de nombreuses lignes directrices et de leurs recommandations en faveur d'une surveillance active (SA) de ces hommes.^{19,20} Des études menées auprès de la population en Ontario montrent que la prise en charge de plus de 85 % des hommes atteints d'un cancer de la prostate à faible risque commence par une SA (données d'Action Cancer Ontario). Cela allège les répercussions négatives du traitement²¹ puisque plus de 50 % des hommes peuvent éviter un traitement pendant les 15 années qui suivent le diagnostic initial.²²

Les objectifs de la prise en charge de la maladie des hommes sous SA sont différents de ceux des hommes pris en charge dans le cadre d'un programme d'attente vigilante, où le but des soins n'est pas de retarder un traitement à visée curative, mais de renoncer à un traitement à visée curative et de réserver un traitement à visée palliative (y compris un traitement antiandrogénique ou une radiothérapie palliative) aux hommes présentant une progression symptomatique de la maladie. Cette approche est généralement recommandée pour les hommes dont le cancer de la prostate est favorable, avec une espérance de vie inférieure à 10 ans. Dans ces cas, la surveillance des taux d'APS, les tests ou les examens physiques ne doivent pas être effectués, sinon l'approche représenterait une forme de SA.

Options de traitement à visée curative pour le cancer de la prostate localisé

Les hommes qui optent pour un traitement à visée curative disposent de plusieurs options thérapeutiques, dont la chirurgie et la radiothérapie, qui ont chacune des profils distincts d'effets indésirables.^{23,24} Au fil des ans, les progrès rapides des techniques chirurgicales et radiothérapeutiques ont permis l'amélioration des résultats après le traitement. Les données suggèrent que la prostatectomie radicale robotisée (PRR) pourrait mener à de meilleurs résultats sur le plan de la continence urinaire et de la puissance par rapport à la prostatectomie radicale à ciel ouvert, avec une maîtrise équivalente de la tumeur.^{25,26}

Les progrès des technologies radiothérapeutiques et une meilleure compréhension de la radiobiologie du cancer de la prostate nous ont permis de réduire les doses de radiothérapie et d'en augmenter la précision; la tumeur est donc mieux maîtrisée tout en réduisant les toxicités intestinales et vésicales causées par la radiothérapie. Cela nous a en outre permis de raccourcir la durée de la

radiothérapie de la prostate de 39 traitements répartis sur huit semaines à cinq traitements par radiothérapie stéréotaxique corporelle (RSC) en 1,5 semaine, avec des résultats favorables en ce qui concerne la toxicité précoce et la qualité de vie (QdV).²⁷ Dans l'étude à répartition aléatoire PACE-A qui a comparé la PRR à la RSC, 0 % des hommes ont présenté des changements intestinaux significatifs p/r à 2 %, 47 % des hommes ont signalé l'utilisation de serviettes d'incontinence p/r à 5 % et 40 % des hommes ont présenté une perte de la fonction sexuelle p/r à 10 %, respectivement, deux ans après le traitement.²⁸ Ces traitements non effractifs et de courte durée sont extrêmement bénéfiques en termes de confort pour le patient et d'économies pour le système de santé.

Du point de vue des résultats du cancer, l'étude PROTECT a montré que la chirurgie et la radiothérapie ont mené au même faible risque de métastases (5,4 % après 15 ans) et de décès par cancer de la prostate (2,7 % après 15 ans) chez les hommes atteints d'un cancer de la prostate à risque intermédiaire.¹⁶ Au cours d'une vaste étude utilisant l'appariement par score de propension menée dans des centres d'excellence américains qui a comparé les hommes atteints d'un cancer de la prostate à haut risque traités par chirurgie, radiothérapie externe en association avec des hormones, et radiothérapie externe en association avec une curiethérapie et des hormones, une réduction du risque de propagation métastatique (32,7 % p/r à 18,4 % p/r à 10,7 %) et de décès par cancer de la prostate (13,3 % p/r à 10,3 % p/r à 9,3 %) a été observée après 10 ans.²⁹ Aucune étude clinique à répartition aléatoire comparant la chirurgie avec la radiothérapie n'a été menée dans cette population. Il est donc important que les hommes qui envisagent un traitement à visée curative soient examinés par des urologues et des radio-oncologues avant de prendre une décision définitive quant au traitement. Toutefois, aujourd'hui en Ontario, moins de 50 % des hommes qui subissent une chirurgie sont examinés par un radio-oncologue.³⁰

Conclusion

Le diagnostic et la prise en charge du cancer de la prostate localisé sont un domaine en constante évolution. Les praticiens en soins de santé primaires jouent un rôle important en guidant les hommes tout au long de leur parcours contre le cancer de la prostate. Il est important que les praticiens en soins de santé primaires discutent des avantages et des répercussions négatives du dosage de l'APS, qu'ils orientent en temps opportun les hommes présentant un taux élevé d'APS en vue d'un bilan plus précis, et qu'ils s'assurent que tous les hommes bénéficient des consultations appropriées au sein d'une clinique multidisciplinaire avant de prendre une décision quant au traitement.

Correspondance

Dr Andrew Loblaw

Courriel : andrew.loblaw@sunnybrook.ca

Divulguations financières

A.L. Subventions/Soutien à la recherche : TerSera, Tolmar.

Honoraires/déplacements : AbbVie, Astellas, Bayer, Janssen, Knight, TerSera.

Conseils consultatifs/Consultations : AbbVie, Astellas, Bayer, Janssen, Sanofi, Tolmar, TerSera.

W.L.O. Aucune.

Références

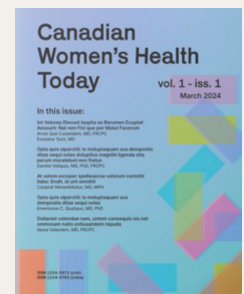
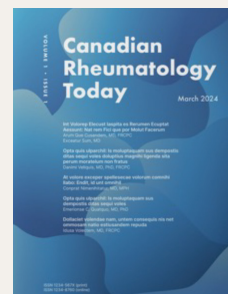
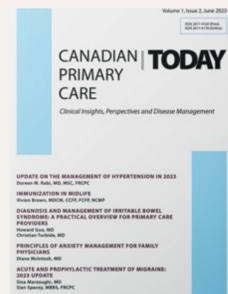
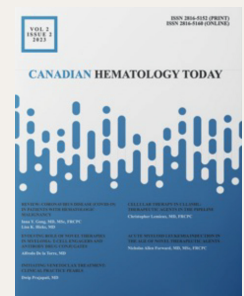
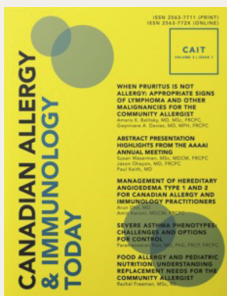
1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1320-8.
2. de Vos IL, Meertens A, Hogenhout R, Remmers S, Roobol MJ, ERSPEC Rotterdam Study Group. A Detailed Evaluation of the Effect of Prostate-specific Antigen-based Screening on Morbidity and Mortality of Prostate Cancer: 21-year Follow-up Results of the Rotterdam Section of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2023 Apr 5.
3. Hendrick RE, Helvie MA. Mammography screening: a new estimate of number needed to screen to prevent one breast cancer death. *Am J Roentgenol*. 2012 Mar;198(3):723-8.
4. Pottie K, Greenaway C, Feightner J, Welch V, Swinkels H, Rashid M, Narasiah L, Kirmayer LJ, Ueffing E, MacDonald NE, Hassan G. Evidence-based clinical guidelines for immigrants and refugees. *CMAD*. 2011 Sep 6;183(12):E824-925. doi: 10.1503/cmaj.090313. Epub 2010 Jun 7.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb III RL, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Gelmann EP, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1310-9.
6. Shoag JE, Mittal S, Hu JC. Reevaluating PSA testing rates in the PLCO trial. *New England Journal of Medicine*. 2016 May 5;374(18):1795-6.
7. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Carlsson SV, Talala KM, Lilja H. A 16-yr Follow-up of the European randomized study of screening for prostate Cancer. *European Urology*. 2019 Jul 1;76(1):43-51.
8. Remmers S, Bangma CH, Godtman RA, Carlsson SV, Auvinen A, Tammela TL, Denis LJ, Nelen V, Villers A, Rebillard X, Kwiatkowski M. Relationship Between Baseline Prostate-specific Antigen on Cancer Detection and Prostate Cancer Death: Long-term Follow-up from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2023 Apr 21.
9. Kasivisvanathan V, Rannikko AS, Borghi M, Panebianco V, Mynderse LA, Vaarala MH, Briganti A, Budäus L, Hellawell G, Hindley RG, Roobol MJ. MRI-targeted or standard biopsy for prostate-cancer diagnosis. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1767-77.
10. Klotz L, Chin J, Black PC, Finelli A, Anidjar M, Bladou F, Mercado A, Levental M, Ghai S, Chang SD, Milot L. Comparison of multiparametric magnetic resonance imaging-targeted biopsy with systematic transrectal ultrasonography biopsy for biopsy-naïve men at risk for prostate cancer: a phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncology*. 2021 Apr 1;7(4):534-42.
11. Haider MA, Brown J, Chin JL, Perlis N, Schieda N, Loblaw A. Evidence-based guideline recommendations on multiparametric magnetic resonance imaging in the diagnosis of clinically significant prostate cancer: A Cancer Care Ontario updated clinical practice guideline. *Can Urol Assoc J*. 2022 Feb;16(2):16.
12. Grummet J, Gorin MA, Popert R, O'Brien T, Lamb AD, Hadaschik B, Radtke JP, Wagenlehner F, Baco E, Moore CM, Emberton M. "TRESIT 2020": why the time to abandon transrectal prostate biopsy starts now. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2020 Mar;23(1):62-5.

13. Stefanova V, Buckley R, Flax S, Spevack L, Hajek D, Tunis A, Lai E, Loblaw A. Transperineal prostate biopsies using local anesthesia: experience with 1,287 patients. Prostate cancer detection rate, complications and patient tolerability. *The Journal of Urology*. 2019 Jun;201(6):1121-6.
14. Gorin MA, Meyer AR, Zimmerman M, Harb R, Joice GA, Schwen ZR, Allaf ME. Transperineal prostate biopsy with cognitive magnetic resonance imaging/biplanar ultrasound fusion: description of technique and early results. *World Journal of Urology*. 2020 Aug;38:1943-9.
15. Hossack T, Patel MI, Huo A, Brenner P, Yuen C, Spornat D, Mathews J, Haynes AM, Sutherland R, Del Prado W, Stricker P. Location and pathological characteristics of cancers in radical prostatectomy specimens identified by transperineal biopsy compared to transrectal biopsy. *The Journal of Urology*. 2012 Sep 1;188(3):781-5.
16. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Metcalfe C, Davis M, Turner EL, Martin RM, Young GJ, Walsh EI, Bryant RJ, Bollina P. Fifteen-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2023 Apr 27;388(17):1547-58.
17. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(10):932-42.
18. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkun D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):132-42.
19. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, Evans A. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: guideline recommendations. *Can Urol Assoc J*. 2015 Jun 15;9(5-6):171-8.
20. Chen RC, Rumble B, Loblaw A, Finelli A, Ehdiaie B, Cooperberg MR, Morgan SC, Tyldesley S, Haluschak JJ, Tan W, Justman S. Active surveillance for the management of localized prostate cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(18).
21. Pattenden TA, Samaranayake D, Morton A, Ong WL, Murphy DG, Pritchard E, Evans S, Millar J, Chalasani V, Rashid P, Winter M. Modern active surveillance in prostate cancer: a narrative review. *Clin Genitourin Cancer*. 2022 Sep 8.
22. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(3):272-7.
23. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, Lin X, Greenfield TK, Litwin MS, Saigal CS, Mahadevan A. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *N Engl J Med*. 2008 Mar 20;358(12):1250-61.
24. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(15):1425-37.
25. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, Guazzoni G, Menon M, Motttrie A, Patel VR, Van der Poel H. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep 1;62(3):418-30.
26. F Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, Menon M, Montorsi F, Patel VR, Stolzenburg JU, Van der Poel H. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol*. 2012 Sep 1;62(3):405-17.
27. Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Chu W, Loblaw A, Ford D, Tolan S, Jain S, Martin A, Staffurth J, Armstrong J. Intensity-modulated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): 2-year toxicity results from an open-label, randomized, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2022 Oct 1;23(10):1308-20.
28. van As N, Tree A, Ostler P, van der Voet H, Ford D, Tolan S, et al. PACE-A: An international phase 3 randomized controlled trial (RCT) comparing stereotactic body radiotherapy (SBRT) to surgery for localized prostate cancer (LPCa)—Primary endpoint analysis. *J Clin Oncol*. 2023;41(Suppl 6):298.
29. Kishan AU, Karnes RJ, Romero T, Wong JK, Motterle G, Tosoian JJ, Trock BJ, Klein EA, Stish BJ, Dess RT, Spratt DE. Comparison of multimodal therapies and outcomes among patients with high-risk prostate cancer with adverse clinicopathologic features. *JAMA Network Open*. 2021 Jul 1;4(7):e2115312.
30. Corkum MT, Loblaw DA, Morton G, Louie AV, Glicksman R, Chin J, Kulkarni G, Dinniwell RE, Fisher B, Saskin R, Warner A. Radiation oncologist consultations prior to radical prostatectomy: Disparities and opportunities. *J Urol*. 2022 Jan;207(1):118-26.



Les esprits médicaux se réunissent ici.

En tant que plus grand éditeur médical indépendant au Canada, nos revues scientifiques en libre accès et évaluées par les pairs constituent une ressource pratique pour les professionnels de la santé canadiens. Nous publions actuellement des revues spécialisées dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie, de la dermatologie, de l'hématologie, de l'ophtalmologie, de la diabétologie et de l'endocrinologie, de la gastroentérologie, des soins primaires, de la santé des femmes, de la rhumatologie et de l'oncologie, de la pneumologie. Notre catalogue ne cesse de s'agrandir avec de nouveaux titres prévus.



À PROPOS DE L'AUTEUR

G.B. John Mancini, M.D., FRCPC, FACC

Le Dr Mancini a été président de la chaire de médecine à l'Université de la Colombie-Britannique de 1992 à 2002. Il a fondé la CardioRisk Clinic à l'hôpital de Vancouver et dirige un programme de recherche reposant sur l'imagerie. L'objectif de la CardioRisk Clinic est d'encourager l'innovation dans le domaine de nouveaux outils de détection des risques cardiovasculaires et de proposer des traitements préventifs primaires et secondaires complets contre les affections cardiovasculaires. Il est l'auteur principal de plusieurs lignes directrices publiées, dont les plus récentes sont les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie pour la prise en charge de la dyslipidémie (www.circl.ubc.ca).

Affiliations

Cardiovascular Imaging Research Core Laboratory
CardioRisk Clinic, Vancouver General Hospital
Centre for Cardiovascular Innovation
Division de cardiologie, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver



MISE EN ŒUVRE PRATIQUE DE LA RÉDUCTION DES TAUX DE LIPIDES POUR DIMINUER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE DANS LES SOINS PRIMAIRE

Introduction

Depuis l'avènement de médicaments hypolipidémiants sûrs, surtout les statines et les agents sans statine tels que l'ézétimibe, et l'apparition de nouveaux traitements tels que les anticorps monoclonaux et les technologies ARN, il est maintenant manifeste que les effets indésirables majeurs des maladies cardiovasculaires (CV) peuvent être réduits de 20 à 50 % en prévention primaire et secondaire par une réduction du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) de 1 à 2 mmol/l. L'objectif de cet article est de fournir une approche pragmatique de la mise en œuvre des lignes directrices 2021 de la Société canadienne de cardiologie pour la prise en charge de la dyslipidémie chez les adultes.¹

A) Bilan et détermination d'un profil lipidique athérogène

Les adultes âgés de 40 ans ou plus doivent faire l'objet d'un bilan lipidique complet pour lequel il n'est pas nécessaire d'être à jeun. Toutefois, le bilan doit être effectué à un âge plus jeune chez les femmes

ménopausées ou qui ont des antécédents d'hypertension durant la grossesse. Les jeunes adultes d'origine sud-asiatique ou autochtone, quel que soit leur sexe, devraient également faire l'objet d'un bilan lipidique. Quel que soit l'âge, le profil lipidique complet doit également être établi chez toute personne présentant des signes d'athérosclérose préclinique ou clinique (y compris un anévrisme de l'aorte abdominale ou une dysfonction érectile [DE] chez les hommes); des antécédents familiaux de dyslipidémie ou d'événements CV précoces; des facteurs de risque CV non lipidiques tels que le diabète, l'obésité, la néphropathie chronique, l'hypertension ou le tabagisme; et des maladies inflammatoires (polyarthrite rhumatoïde [PR], lupus érythémateux systémique [LES], arthrite psoriasique [AP], spondylarthrite ankylosante [SA], maladies inflammatoires de l'intestin [MII], infection par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH] et bronchopneumopathie chronique obstructive [BPCO]). L'établissement du profil lipidique est également justifié à tout âge chez les patient(e)s présentant un arc cornéen, un xanthélasma et des xanthomes tendineux, car ils peuvent indiquer une hypercholestérolémie familiale.

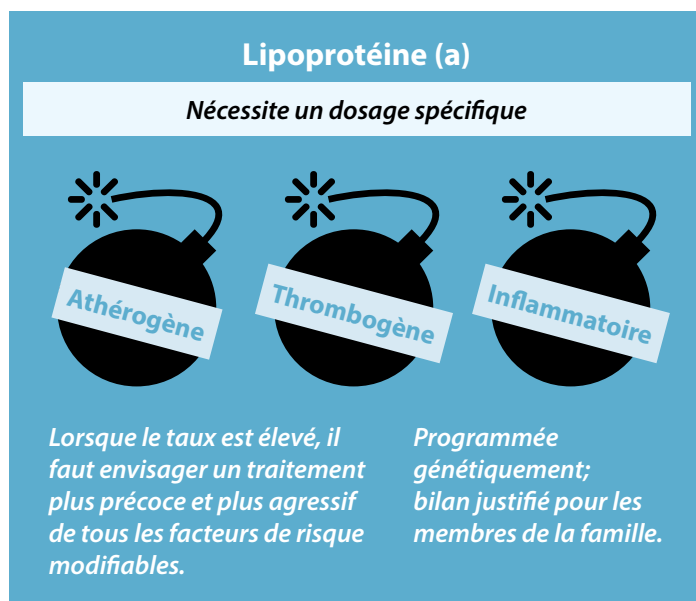


Figure 1. La Lp(a) est une lipoprotéine athérogène dont la détection n'est pas possible sans un test spécifique. La particule ressemble au C-LDL, mais possède des propriétés inflammatoires et thrombotiques supplémentaires qui augmentent davantage le risque CV. Elle doit être mesurée une fois en même temps que l'établissement d'un profil lipidique standard initial pour assurer une évaluation complète de la dyslipidémie athérogène (DA); *graciosité du Dr G. B. John Mancini.*

Le bilan lipidique devrait à présent inclure systématiquement non seulement une mesure du cholestérol total (CT), des triglycérides (TG), du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et du C-LDL, mais aussi un dosage unique de la Lp(a), qui est une particule athérogène particulièrement maligne, contenant de l'apolipoprotéine B et possédant également des propriétés athérothrombotiques et inflammatoires. Elle est presque entièrement programmée génétiquement et constitue donc un risque à vie qui se transmet dans les familles. L'élévation du taux de Lp(a) ne peut être déduite d'aucun autre composant du bilan lipidique; elle doit donc être mesurée spécifiquement pour déterminer si elle induit un risque vasculaire supplémentaire. Sinon, elle pourrait être responsable de dommages « inaperçus », sans suspicion de son rôle critique jusqu'à la survenue prématurée ou récidivante d'événements. Des études cliniques sont en cours pour évaluer si les agents susceptibles de réduire spécifiquement et sensiblement les taux de cette particule athérogène sont associés à une réduction du risque CV. Pour le moment, la détection d'une élévation indique un « renforcement du risque », c'est-à-dire que la personne est exposée à un risque plus élevé que ne le laissent prévoir les autres facteurs de risque; il faut donc envisager une prise en charge plus précoce et plus agressive de tous les facteurs de risque CV modifiables. Des mesures répétées ne sont pas justifiées. Toutefois, les taux étant programmés génétiquement, il y a lieu de rechercher des taux élevés de Lp(a) dans le cadre de l'établissement d'un profil lipidique complet chez les parents au premier degré.

Interprétation du profil lipidique : examiner d'abord les triglycérides

Chez les patient(e)s présentant un taux de TG $\geq 1,5$ mmol/l, il est important de savoir que le C-LDL peut induire en erreur lorsqu'il est calculé de la façon habituelle et qu'il ne représente qu'une composante de l'athérogénicité (**Figure 2**). Un simple calcul arithmétique indique que lorsque les TG augmentent, le C-LDL calculé doit diminuer pour toute mesure donnée du CT et du C-HDL. Dans ces conditions, l'athérogénicité du profil lipidique est reflétée plus précisément par une mesure du taux d'apolipoprotéine B, en particulier de l'apolipoprotéine B₁₀₀. Cette dernière est quelque peu en corrélation avec le cholestérol non-HDL (C-non-HDL). Le **Figure 3** (« triades » du cholestérol) résume les taux comparables de C-LDL, de C-non-HDL et d'apolipoprotéine B qui justifient un traitement et/ou une intensification du traitement lorsque les statines sont insuffisantes. Il convient de noter que lorsque le C-HDL, le « bon cholestérol », est soustrait du cholestérol total, le résultat correspond au C-non-HDL, qui représente le « mauvais cholestérol ». Le C-non-HDL est donc une mesure du cholestérol présent dans les particules lipidiques contenant l'apolipoprotéine B et qui sont athérogènes. Enfin, un taux de TG supérieur à 4,5 mmol/l connu ou mesuré chez un(e) patient(e) justifie l'établissement de profils lipidiques à jeun dans le cadre des soins continus. Toutefois, même si le C-LDL n'est pas calculé ou communiqué par la plupart des laboratoires lorsque le taux de TG est supérieur à 4,5 mmol/l, les taux de C-non-HDL et d'apolipoprotéine B peuvent toujours guider l'évaluation du risque et le traitement.

B) Qui doit être traité (Tableau 1)

Considérations sur le score de risque de Framingham

Les pathologies indiquées par les statines peuvent être identifiées cliniquement, sans le besoin de calculer le risque. Les études cliniques ont démontré les bienfaits d'un traitement hypolipidémiant dans le cadre de la prévention secondaire, c'est-à-dire chez les patient(e)s atteint(e)s d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVAS) clinique. De même, en prévention primaire, un bienfait a été démontré chez la plupart des patient(e)s atteint(e)s de diabète de type 2 (DT2) (patient(e)s de 40 ans ou plus; ou patient(e)s présentant un DT2 depuis plus de 15 ans ou des signes de maladie microvasculaire [MMV]) et les patient(e)s atteint(e)s d'une néphropathie chronique (TFGe < 60 ml/min/1,73m² ou rapport albumine-créatinine [RAC] urinaire $\geq 3,0$ mg/mmol). Bien que ces données ne soient pas issues d'études cliniques, il est connu que les résultats CV s'améliorent chez les patient(e)s présentant un taux de C-LDL très élevé ($\geq 5,0$ mmol/l) et les patient(e)s atteint(e)s d'hypercholestérolémie familiale grâce à une réduction durable du taux de C-LDL.

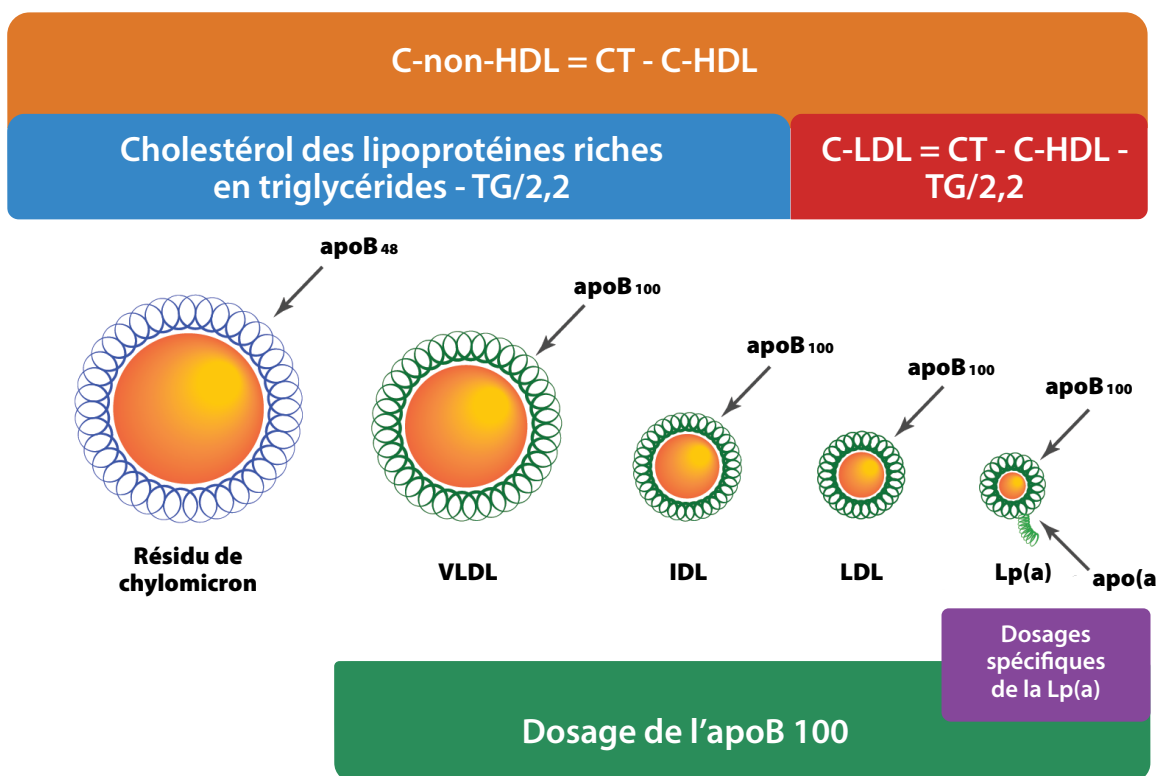


Figure 2. Particules lipidiques athérogènes et leur relation avec les mesures du cholestérol et les dosages spécifiques. Représentation des particules athérogènes les plus grosses (et généralement les moins nombreuses), à savoir les résidus de chylomicrons associés à l'apolipoprotéine B₄₈ (dérivée de l'intestin), suivis de particules athérogènes plus petites et progressivement plus nombreuses (en particulier les LDL) associées à l'apolipoprotéine B₁₀₀ (dérivée du foie). La figure montre comment l'équation de Friedewald, couramment utilisée, est utilisée pour calculer le taux de C-LDL à partir des mesures de cholestérol total, de C-HDL et des TG divisées par 2,2. La figure montre en outre clairement que le LDL et le C-LDL ne sont pas les seuls déterminants de l'athérogénicité. Des dosages plus spécifiques de l'apolipoprotéine B₁₀₀ et de la Lp(a) permettent de déterminer précisément l'athérogénicité d'un profil lipidique donné. Les laboratoires spécialisés et les laboratoires de recherche peuvent effectuer des mesures directes des particules; toutefois, ces analyses, en dehors de celles de la lipoprotéine (a), ne sont pas utilisées dans la pratique clinique; gracieuseté du Dr G. B. John Mancini.

Triglycérides			Implications cliniques	
< 1,5 mmol/l	≥ 1,5 mmol/l			
C-LDL mmol/l	C-non-HDL mmol/l (équivalents percentiles)	Apolipoprotéine B g/l (équivalents percentiles)		
≥ 5,0	≥ 5,8	≥ 1,45	➡➡	Traiter à tout niveau de risque
≥ 3,5	≥ 4,2	≥ 1,05	➡➡	Traiter en cas de risque modéré
≥ 2,0	≥ 2,6	≥ 0,80	➡➡	Intensifier le traitement par statines chez les patient(e)s en prévention primaire
≥ 1,8	≥ 2,4	≥ 0,70	➡➡	Intensifier le traitement par statines chez les patient(e)s en prévention secondaire

Figure 3. Les triades lipidiques. Lorsque les taux de TG sont inférieurs à 1,5 mmol/l, le C-LDL est adéquat à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Toutefois, lorsque les taux de TG sont ≥ 1,5 mmol/l, il est important de tenir compte des équivalents de C-non-HDL et d'apolipoprotéine B. Par conséquent, la première étape de l'interprétation du profil lipidique consiste à déterminer si les taux de TG sont tout à fait normaux ou même légèrement élevés; gracieuseté du Dr G. B. John Mancini.

	Indications des statines	Traitement justifié d'après la stratification du SRF
Prévention secondaire	MCVAS	S. O.
Prévention primaire	Diabète > 40 ans, ou > 30 ans avec maladie microvasculaire ou durée > 15 ans	SRF $\geq$ 20 %/10 ans
	Néphropathie chronique (sans dialyse, < 60 ml/min/1,73 m ² , RAC urinaire $\geq$ 3 mg/mmol)	SRF $\geq$ 10 %/10 ans et C-LDL $\geq$ 3,5 mmol/l (ou C-non-HDL $\geq$ 4,2 mmol/l ou apolipoprotéine B $\geq$ 1,05 mmol/l)
	C-LDL $\geq$ 5 mmol/l (ou C-non-HDL $\geq$ 5,8 mmol/l ou apolipoprotéine B $\geq$ 1,45 mmol/l) ou patient(e) atteint(e) d'hypercholestérolémie familiale	SRF $\geq$ 10 %/10 ans et C-LDL < 3,5 mmol/l, mais en association avec des facteurs d'aggravation du risque* SRF $\geq$ 5 % à 9,9 %/10 ans et C-LDL $\geq$ 3,5 mmol/l (ou C-non-HDL $\geq$ 4,2 mmol/l ou apolipoprotéine B $\geq$ 1,05 g/l) et présence de facteurs d'aggravation du risque*

*** Modificateurs de risque non pris en compte dans le score du risque de Framingham ou dans les indications de statines**

*** Facteurs d'aggravation du risque selon les études cliniques à répartition aléatoire**

- PCR-hs > 2,0 mg/l
- Rapport taille-hanche élevé
- Prédiabète, syndrome métabolique, IFG ou IGT
- HVG/autres anomalies ECG chez les patient(e)s hypertendu(e)s

*** Facteurs d'aggravation du risque selon les études épidémiologiques**

- Antécédents familiaux de MVC précoce
- Taux élevé de Lp(a)
- MCVAS préclinique (p. ex. score CAC > 0)
- Obésité
- Maladies inflammatoires
- DE
- Complications liées à la grossesse
- Origine ethnique autochtone et sud-asiatique

Facteurs de réduction des risques

- Score CAC = 0 chez le (la) patient(e) avec SFR modéré

Tableau 1. Résumé des profils de patient(e)s justifiant une réduction des taux de lipides pour diminuer le risque CV; gracieuseté du Dr G.B. John Mancini.

MCVAS = maladie cardiovasculaire athérosclérotique; DM = diabète; SRF = score de risque de Framingham; IRC = insuffisance rénale chronique; TFG_e = taux de filtration glomérulaire estimé; C-LDL = cholestérol à lipoprotéines de faible densité; C-HDL = cholestérol à lipoprotéines de haute densité; PCR-hs = protéine C-réactive haute sensibilité; IFG = intolérance au glucose à jeun; IGT = intolérance au glucose; HVG = hypertrophie ventriculaire gauche; ECG = électrocardiogramme; MCV = maladie cardiovasculaire; CAC = calcification des artères coronaires; DE = dysfonction érectile

Patient(e)s identifié(e)s par la stratification du risque de Framingham

Chez les patient(e)s qui ne répondent pas aux critères évidents d'indication de statines, la recommandation actuelle est de stratifier le risque d'après le score de risque de Framingham (SRF) et de traiter les patient(e)s exposé(e)s à un risque élevé (risque d'événements/10 ans $\geq$ 20 %). Le clinicien doit également recommander le

traitement chez les patient(e)s présentant un risque modéré (risque d'événements CV/10 ans de 10 % à 19 %) et un C-LDL $\geq$ 3,5 mmol/l. Même chez les patient(e)s présentant un risque de 5 % à 9,9 %, un traitement est justifié si le C-LDL est $\geq$ 3,5 mmol/l et si d'autres facteurs d'aggravation du risque sont également présents. Les patient(e)s dont le taux de C-LDL est inférieur à 3,5 mmol/l justifient un traitement si le risque est modéré et si

d'autres facteurs d'aggravation du risque évalués dans les études cliniques, mais ne faisant pas partie du SRF ou des indications de statines, sont également présents (par exemple, protéine c-réactive [PCR] > 2,0 mg/l ou présence de lésion aux organes cibles vasculaires telle que l'hypertrophie ventriculaire gauche [HVG] chez les patient(e)s hypertendu(e)s, ou syndrome métabolique/prédiabète/troubles de la glycémie à jeun [TGJ]/mauvaise tolérance au glucose [MTG]/rapport taille-hanche élevé). D'autres facteurs d'aggravation du risque étayés par des données épidémiologiques doivent également être pris en compte (par exemple, antécédents familiaux de MCV prématurées; Lp(a) > 50 mg/dl ou > 100 nmol/l; complications liées à la grossesse; origine ethnique autochtone ou sud-asiatique; signes d'athérosclérose préclinique; infection à VIH concomitante; ou maladies inflammatoires). Le traitement n'est généralement pas recommandé chez les adultes si le SRF est inférieur à 5 %/10 ans et si aucun de ces autres facteurs d'aggravation du risque n'est présent.

Score calcique des artères coronaires : sa valeur première concerne les patient(e)s peu disposé(e)s à accepter le traitement

Il convient de souligner que toute recommandation donnée par le médecin doit toujours faire l'objet de discussions entre le médecin et le (la) patient(e) avant sa mise ou non en pratique. Lorsqu'un(e) patient(e)

correspond à un profil décrit précédemment, et a donc de fortes chances de tirer un bienfait d'une réduction des taux de lipides, mais est peu disposé(e) à accepter le traitement, la démonstration de la présence d'une athérosclérose déjà établie peut faciliter l'acceptation du traitement recommandé. Il est important d'en tenir compte de cet élément, surtout si le risque a été estimé comme modéré ($\geq 10\%$ à $19,9\%$ selon l'équation de Framingham), dont l'utilité optimale a été démontrée dans les études cliniques. Toutefois, même hors de cette plage de risque, certain(e)s patient(e)s peuvent ne pas accepter les recommandations de traitement. Bien qu'il ne soit généralement pas recommandé dans ces situations, un score calcique des artères coronaires (SCAC) peut aider à conseiller le (la) patient(e). C'est surtout le cas lorsque des paramètres tels que des antécédents familiaux de MCVAS précoces, un taux élevé de Lp(a) ou un taux élevé de C-LDL ($\geq 3,5\%$) sont présents et que les patient(e)s restent peu disposé(e)s à accepter le traitement (**Figure 4**). En pratique, un score calcique supérieur à 100 unités Agatston indique qu'un SRF modéré est probablement une sous-estimation et que le (la) patient(e) doit être reclassé(e) dans la catégorie à haut risque. Un score de 1 à 99 indique que le (la) patient(e) présente encore un risque au moins modéré. La connaissance d'une athérosclérose déjà établie peut aider le (la) patient(e) à envisager plus favorablement l'intérêt du traitement indiqué. Un score nul annonce généralement un bon pronostic à court

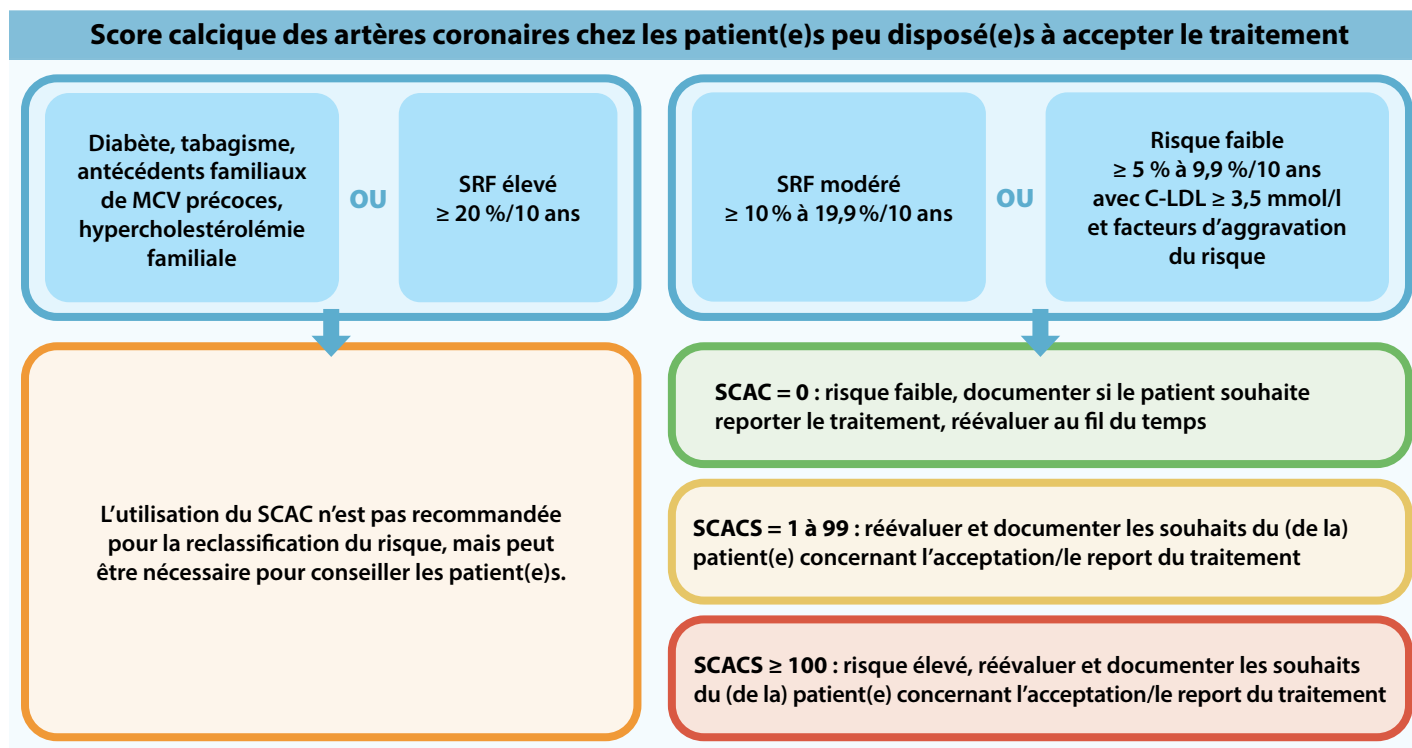


Figure 4. Utilisation pratique du SCAC. L'application du SCAC est bien établie chez les patient(e)s qui présentent un risque modéré, mais ils (elles) sont peu disposé(e)s à accepter un traitement visant à réduire les risques. Chez ces patient(e)s, le risque peut être modifié à la hausse ou à la baisse. Les applications en dehors de ce domaine sont moins bien reconnues et ne sont généralement pas recommandées (par exemple, chez les patient(e)s présentant un risque de Framingham élevé, des antécédents familiaux de MCV précoces, un tabagisme, un DT2 et une hypercholestérolémie familiale); gracieuseté du Dr G.B. John Mancini.

terme le (la) patient(e) est reclassé(e) dans la catégorie à faible risque). Un score calcique nul peut mener certain(e)s patient(e)s à renoncer à un traitement préventif s'ils (elles) ont une vive perception de l'incidence négative de la prise quotidienne de médicaments. D'autres, par contre, peuvent accepter le traitement préventif comme une tentative de maintenir le faible niveau de fardeau athérosclérotique indiqué par un score calcique nul. Il est impératif de réévaluer la situation, au moins dans les cinq ans, si des facteurs de risque modifiables, en particulier le C-LDL, sont toujours non traités. Il est également essentiel que la décision de renoncer au traitement soit vraiment celle du (de la) patient(e), car les cliniciens sont tenus d'indiquer qu'un SCAC de zéro unité Agatston correspond à un faible taux d'événements, mais il n'est pas en fait nul. Cela peut en partie s'expliquer par le fait que la plaque non calcifiée peut encore être présente lorsque le SCAC est nul et que cette plaque non calcifiée peut évoluer en présence de facteurs de risque non traités. En général, les médecins devraient recommander le traitement en cas de facteurs de risque modifiables, car cette stratégie est la plus sûre sur le long terme. De plus, tout doit être fait pour traiter tous les facteurs de risque modifiables chez les patient(e)s présentant un DT2, un tabagisme et des antécédents familiaux de MCV précoce, pour lesquels le rôle du SCAC dans la reclassification est moins bien reconnu.

A) Options thérapeutiques limitées

Au moment de la rédaction de cet article, les lignes directrices de 2021 stipulent en somme que le risque

CV lié au C-LDL peut être pris en charge au moyen de statines, de l'ézétimibe et d'inhibiteurs de PCSK9, bien que l'arsenal thérapeutique continue d'être alimenté avec de nouveaux médicaments. Un autre outil thérapeutique, l'icosapent éthyl, est examiné plus loin dans le contexte de taux de TG élevés résiduels sous statines. Le fénofibrate est également examiné plus loin, aussi dans le contexte d'un taux élevé de TG; toutefois, il n'est pas utilisé pour réduire le risque CV (**Figure 5**).

Le clinicien très occupé doit se concentrer sur l'utilisation initiale et optimale des statines et de l'ézétimibe. Dans la mesure où il existe de nombreuses statines, il est également pratique de se familiariser avec l'utilisation de la rosuvastatine et de l'atorvastatine qui sont très efficaces à des doses faibles, modérées ou élevées, même lors d'une administration intermittente qui peut être nécessaire chez les patient(e)s ne tolérant pas des doses quotidiennes de statines. Enfin, bien qu'il puisse théoriquement être logique de contourner l'effet relativement modeste de l'ézétimibe sur la réduction du taux de C-LDL et de passer directement aux inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) lorsque les patient(e)s restent nettement au-dessus du seuil lors de la prise de statines, l'accès à cette classe est souvent subordonné à un essai de l'ézétimibe. L'utilisation optimale de ces trois agents permet d'obtenir une réduction du taux de C-LDL de 50 %, 20 % et 60 % respectivement. L'utilisation concomitante permet d'obtenir une réduction nette d'environ 85 % par rapport au taux initial.

	Traitement standard	Traitements sans statine			Autres
	Statine	Ézétimibe	Inhibiteur de PCSK9	Icosapent éthyl	Fénofibrate
Prévention primaire	✓	✓	Hypercholestérolémie familiale	DT2 avec facteurs de risque supplémentaires, sous statines et taux de TG de 1,5 à 5,6 mmol/l	Justifié pour réduire le risque de pancréatite si taux de TG ≥ 10 mmol/l; traiter les causes secondaires (p. ex. alcool, diabète non maîtrisé, etc.)
Prévention secondaire	✓	✓	Hypercholestérolémie familiale avec MCVAS*	MCVAS sous statine et taux de TG de 1,5 à 5,6 mmol/l	

Figure 5. L'arsenal thérapeutique pour le cholestérol. Les praticiens doivent être à l'aise pour utiliser ces agents chez les patient(e)s qui justifient une réduction du risque CV lié aux lipides dans le cadre de la prévention primaire et secondaire. Le fénofibrate n'est pas utilisé pour réduire le risque CV; toutefois, il est généralement utilisé pour prévenir une pancréatite chez les patient(e)s ayant des taux de TG >10 mmol/l, ou en cas de taux inférieurs en présence d'antécédents de pancréatite récidivante; gracieuseté du Dr G.B. John Mancini.

* Approprié pour les patients présentant uniquement une MCVAS, en particulier les patients présentant des facteurs à haut risque tels que syndromes coronariens aigus récents, événements récurrents, pontage antérieur, maladie vasculaire périphérique, taux élevé de lipoprotéine (a), diabète, etc. L'accès dépendra de la province, de l'assurance privée ou de la disposition à assumer soi-même les frais. L'inclisiran est une solution pour remplacer les inhibiteurs de PCSK9, mais n'a pas été évalué dans le cadre de la ligne directrice actuelle sur les lipides.

Certains cliniciens peuvent souhaiter élargir leur arsenal par des résines (par exemple, le colésévélam, qui permet de prévoir une réduction de 20 % du C-LDL si la dose complète est tolérée) ou par des petits ARN interférents (pARNi) tels que l'inclisiran, qui permet une réduction de 50 % grâce à des injections tous les six mois. Toutefois, à l'heure actuelle, il est assez raisonnable de considérer que ces agents sont du ressort des spécialistes.

Utilisation d'un seuil comme objectif

L'adéquation des traitements permettant de réduire le taux de C-LDL et la nécessité d'ajouter des statines sont évaluées en fonction du franchissement du seuil. Généralement, dans le cadre de la prévention primaire chez l'adulte, l'ajout de statines se justifie si le taux de C-LDL reste supérieur à 2,0 mmol/l ou, dans le cadre de la prévention secondaire, si le taux de C-LDL reste à 1,8 mmol/l lors de la prise d'une dose maximale tolérée de statine (Figure 3). Si le taux de TG est $\geq 1,5$ mmol/l, il est important d'utiliser les seuils de C-non-HDL ou, de préférence, d'apolipoprotéine B indiqués dans le **Figure 3** pour déterminer si l'intensification du traitement se justifie.

Considérations spéciales en cas de taux élevés de triglycérides

Comme indiqué ci-dessus, les taux de triglycérides $\geq 1,5$ mmol/l requièrent des précautions pour évaluer correctement l'athérogénicité du profil lipidique, ce qui justifie au moins la prise en compte du C-non-HDL (une simple estimation du cholestérol dans les particules lipidiques athérogènes contenant l'apolipoprotéine B) ou, de préférence, la mesure directe de l'apolipoprotéine B. Au-delà de cette implication diagnostique, il y a également des conséquences thérapeutiques pour les patient(e)s atteint(e)s de MCVAS ou de DT2 à haut risque qui reçoivent déjà des statines et dont les taux de TG demeurent entre 1,5 mmol/l et 5,6 mmol/l. Dans ce contexte, il s'est avéré qu'une formulation unique d'acide eicosapentanoïque de qualité pharmaceutique (isopent éthyl) réduisait le risque CV, tandis que les huiles de poisson et d'autres formulations en vente libre contenant à la fois de l'acide eicosapentanoïque et de l'acide docosahexanoïque (connus sous le nom d'oméga-3) sont inefficaces pour le réduire. Le seul autre outil à envisager dans l'arsenal thérapeutique est le fénofibrate, non pas pour réduire le risque CV, mais plutôt pour réduire le risque de pancréatite si le taux de TG est supérieur à 10 mmol/l.

Conclusion

Ce bref aperçu tente de distiller de façon pratique les lignes directrices 2021 sur la prise en charge des dyslipidémies chez l'adulte. La discussion vise à fournir des « perles cliniques » et à faciliter la navigation dans les concepts plus sophistiqués qui vont bien au-delà d'une simple analyse du C-LDL. Elle démontre la nouvelle importance de l'évaluation des répercussions d'un taux génétiquement élevé de Lp(a), ainsi que de l'incidence des taux de TG même modestement élevés, tant pour l'interprétation du profil lipidique que pour les conséquences thérapeutiques. L'objectif est de fournir au clinicien une raison de faire appel aux statines, à l'intensification du traitement par statines, à l'ajout de statines telles que l'ézétimibe et les inhibiteurs de PCSK9, et d'envisager de nouveaux agents tels que l'icosapent éthyl chez les patient(e)s approprié(e)s. Des ressources supplémentaires sont disponibles pour compléter cet aperçu (le guide de poche des lignes directrices de la SCC sur la dyslipidémie [<https://ccs.ca/pocket-guides/>], les lignes directrices de la SCC pour la prise en charge de la dyslipidémie « en un coup d'œil » [<https://ccs.ca/companion-resources/>] et le CardioRisk Calculator [<https://www.circl.ubc.ca/cardiorisk-calculator.html>]).

Correspondance

Dr G.B. John Mancini

Courriel : mancini@mail.ubc.ca

Divulguations financières

Conseil consultatif : Amgen, Sanofi, Esperion, NovoNordisk, Boehringer-Ingelheim/Lilly, HLS Therapeutics, Glaxo Smith Kline, Pfizer.

Référence

1. Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, Francis GA, Genest J, Grégoire J, Grover SA, Gupta M. 2021 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Canadian Journal of Cardiology*. 2021 Aug 1;37(8):1129-50. doi: 10.1016/j.cjca.2021.03.016.

À PROPOS DE L'AUTEURE

Denise Black, M.D.

La Dre Denise Black est diplômée de la faculté de médecine de l'Université du Manitoba et c'est également dans la province du Manitoba qu'elle a accompli son programme de résidence en gynécologie-obstétrique. Au cours de sa carrière qui s'étend sur quatre décennies, elle a exercé en milieu universitaire et dans des pratiques privées. À l'université, la Dre Black a occupé le poste de directrice du programme de formation médicale de troisième cycle en obstétrique et en gynécologie et a été examinatrice pour le Collège royal. Elle a également été conseillère en obstétrique et en gynécologie de l'équipe VIH du Manitoba durant les premières années où la zidovudine (AZT) était d'abord utilisée pour réduire la transmission verticale. L'accès à des soins contraceptifs appropriés en temps opportun est une passion professionnelle, et la mobilisation, l'éducation et l'élimination des obstacles à l'accès sont une mission personnelle. La Dre Black a publié des articles traitant de la contraception et de la ménopause et a participé à la rédaction des lignes directrices de la SOGC.



Affiliations

Département d'obstétrique et de gynécologie, Université du Manitoba

HORMONOTHÉRAPIE DE LA MÉNOPAUSE : MISE À JOUR 2023

Introduction

La publication de l'étude WHI (Women's Health Initiative) en 2002 a entraîné une chute abrupte du recours à l'hormonothérapie de la ménopause (HTM). Avant la publication, environ 43 % des femmes âgées de 45 à 74 ans prenaient l'HTM; après la publication, ce pourcentage a chuté à 11 %.¹ Le principal moteur de cette chute était la crainte du cancer du sein. Depuis l'étude WHI, la formation médicale sur la ménopause est inadaptée; il est estimé que 41 % des facultés de médecine ne proposent pas de formation sur la ménopause dans leur programme de premier cycle.² La même étude a fait ressortir des lacunes importantes dans les connaissances sur la gestion de la ménopause chez les médecins praticiens.

Les femmes ménopausées posent des questions et attendent des réponses. Des groupes de défense tels que la Fondation canadienne de la ménopause encouragent les femmes à reconnaître l'incidence des symptômes de la ménopause sur leur lieu de travail, leurs relations personnelles et leur santé. Étant donné que l'HTM est considérée comme un traitement de première intention (en l'absence de contre-indications), il incombe aux professionnels de la santé d'avoir une connaissance pratique de l'HTM.

Indications de l'HTM

Les indications de l'HTM sont variables. Selon les lignes directrices canadiennes, l'HTM est indiquée pour la prise en charge des symptômes vasomoteurs de la ménopause. Le traitement peut être instauré en toute sécurité chez les femmes ne présentant aucune contre-indication et qui sont âgées de moins de 60 ans ou dont les dernières règles remontent à moins de 10 ans.³ Les indications de la North American Menopause Society englobent le traitement des symptômes vasomoteurs incommodes et la prévention de la perte osseuse.⁴ Les indications de l'International Menopause Society au Royaume-Uni sont beaucoup plus permissives, préconisant que l'HTM est indiquée pour la gestion des troubles liés à la ménopause, dont les symptômes vasomoteurs, les douleurs musculaires et articulaires, et les troubles du sommeil.⁵

Contre-indications à l'HTM

Les contre-indications à l'HTM sont indiquées dans le **Tableau 1**.

Évaluation des patientes pour la prescription de l'HTM

La pertinence des différents types d'HTM dépend de l'évaluation des risques individuels auxquels est

Contre-indications aux estrogènes	Contre-indications aux progestatifs
• Saignement vaginal anormal non diagnostiqué • Cancer du sein connu, suspecté ou antécédents de cancer du sein • Cancers estrogéno-dépendants connus ou suspectés (cancer de l'endomètre, cancer de l'ovaire) • Coronaropathie • Thrombo-embolie veineuse évolutive ou antécédents de thrombo-embolie veineuse • AVC évolutif ou antécédents d'AVC • Thrombophilie connue • Hépatopathie évolutive • Grossesse connue ou suspectée	• Saignement vaginal anormal non diagnostiqué • Cancer du sein actuel ou antécédents de cancer du sein

Tableau 1. Contre-indications à l'hormonothérapie systémique de la ménopause; d'après de Yuksel N et al, 2021.³

exposée une patiente. L'évaluation du risque de maladie cardiovasculaire (MCV), de thrombo-embolie veineuse (TEV), des facteurs mammaires et de la présence ou de l'absence d'un utérus déterminera le choix le plus approprié de l'HTM.

Le risque de MCV est évalué en fonction de la présence ou non d'une hypertension significative, d'une hyperlipidémie (surtout de taux élevés de triglycérides [TG]), d'un diabète de type 2 (DT2) ou d'une intolérance au glucose, d'une obésité (IMC > 35), d'un tabagisme et d'un âge supérieur à 65 ans.

Le risque de TEV est évalué en fonction de la présence ou non d'une obésité (IMC > 35), d'antécédents de TEV, d'une mutation prothrombotique et d'un âge supérieur à 65 ans.⁶

Le risque mammaire est évalué en fonction des antécédents familiaux, de la présence d'une mutation génétique et de la densité mammaire. La présence ou l'absence d'un utérus détermine la nécessité d'une protection de l'endomètre.

Choix d'un traitement

En ce qui concerne les patientes présentant une indication d'HTM et aucune contre-indication, les données confirment que les estrogènes transdermiques offrent un avantage en termes d'innocuité lorsqu'ils sont administrés à la dose la plus faible pour soulager les symptômes des femmes exposées à un risque accru de MCV ou de thromboembolie veineuse. Chez les femmes de ce groupe à haut risque et dont l'utérus est présent, il est recommandé d'utiliser de la progestérone micronisée pour la protection de l'endomètre, car elle n'augmente pas davantage le risque thrombo-embolique et est considérée comme métaboliquement favorable pour le risque de MCV.⁷ Dans ce groupe, l'utilisation du SIU libérant du lévonorgestrel à 52 mg est également approuvée, mais ce dispositif est hors indication au Canada.

Des données observationnelles semblent indiquer que l'utilisation d'une hormonothérapie n'est pas contre-indiquée et n'augmente pas davantage le risque de

cancer du sein chez les femmes qui ont subi une biopsie mammaire bénigne, qui ont des antécédents familiaux de cancer du sein, ou qui présentent un variant génétique BRCA1 ou BRCA2 et ont subi une ovariectomie.⁴ L'augmentation de la densité mammaire est un facteur de risque connu pour le cancer du sein. Selon une méta-analyse récente reposant sur des données de mammographie numérique, les femmes dont les seins sont classés dans la catégorie D du système BI-RADS (densité la plus élevée) sont exposées à un risque de cancer du sein 3,89 fois plus élevé (2,47 à 6,13) que celles dont les seins sont classés dans la catégorie A.⁸ Les traitements estroprogestatifs augmentent la densité mammaire de façon proportionnelle à la dose, quel que soit le choix du progestatif.⁹ Pour les femmes qui ont des seins denses, un agent qui n'augmente pas la densité mammaire (complexe estrogénique à action tissulaire sélective [CEATS] ou tibolone) peut s'avérer bénéfique.¹⁰ Chez les femmes dont l'utérus est présent et qui prennent des estrogènes systémiques, une protection adéquate de l'endomètre est indiquée.

Produits disponibles au Canada

Au Canada, il existe une grande diversité de produits, de posologies et de voies d'administration. Les estrogènes oraux sont disponibles sous forme de monothérapie ou ils peuvent être utilisés en association avec des agents de protection endométriale. Les estrogènes transdermiques sont disponibles sous forme de timbres (qui sont changés une ou deux fois par semaine) ou de gels à usage quotidien. Les agents progestogènes sont disponibles sous forme de progestérone naturelle micronisée ou de progestatifs synthétiques, et sont utilisés dans le cadre d'un traitement d'association ou d'une monothérapie. L'utilisation du SIU libérant un progestatif pour la protection de l'endomètre dans le cadre d'une HTM est hors indication au Canada; toutefois, des données probantes indiquent que le système intra-utérin à libération de lévonorgestrel (SIU-LNG) à 52 mg procure une protection de l'endomètre jusqu'à 5 ans lorsqu'il

Génériques	Marques	Forces disponibles	Posologie initiale
Estrogènes			
Oraux			
Estrogènes conjugués	Prémarine	Comprimés à 0,3 mg, 0,625 mg, 1,25 mg	0,3 à 0,625 mg une fois par jour
Estradiol-17 β (micronisé)	Estrace Lupin-estradiol	Comprimés à 0,5 mg, 1 mg, 2 mg Comprimés à 0,5 mg, 1 mg, 2 mg	0,5 à 1 mg une fois par jour
Timbre transdermique			
Timbres d'estradiol-17 β deux fois par semaine	Estradiol Derm Estradot Oesclim	Timbres à 50 μ g, 75 μ g, 100 μ g Timbres à 25 μ g, 37,5 μ g, 50 μ g, 75 μ g, 100 μ g Timbres à 25 μ g, 50 μ g	25 à 50 μ g deux fois par semaine
Timbres d'estradiol-17 β une fois par semaine	Climara	Timbres à 25 μ g, 50 μ g, 75 μ g, 100 μ g	25 à 50 μ g une fois par semaine
Gel transdermique			
Gel d'estradiol-17 β	Estrogel	Gel à 0,06 % 0,75 mg d'estradiol par dose mesurée de 1,25 g (= 1 pression sur le flacon-doseur)	Une à deux doses mesurées par pression une fois par jour
	Divigel	Gel à 0,1 % Sachets contenant 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg	Sachet de 0,5 à 1 mg une fois par jour
Progestatifs			
Manifestations orales			
Médorogestérone	Provera Apo-medroxy Pro-Doc Limitee Teva-medroxy-progesterone	Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg Comprimés à 2,5 mg, 5 mg, 10 mg	2,5 mg par jour pour un traitement continu; 5 mg par jour pendant 12 à 14 jours/mois pour un schéma thérapeutique cyclique
Progestérone (micronisée)	Prometium PMS-progesterone Reddy-progesterone Teva-progesterone	Capsules de 100 mg Capsules de 100 mg Capsules de 100 mg Capsules de 100 mg	100 mg par jour pour un traitement continu; 200 mg par jour pendant 12 à 14 jours/mois pour un schéma thérapeutique cyclique
Acétate de noréthindrone	Norlutate	Comprimés à 5 mg	5 mg une fois par jour
Intra-utérin			
SIU libérant du lévonorgestrel	Mirena ^{††}	52 mg par SIU	Pendant 5 ans
	Kyleena ^{††}	19,5 mg par SIU	Pendant 5 ans
Hormonothérapie en association avec d'autres traitements			
Voie orale			
Estradiol-17 β (E2) et NETA	Activelle Activelle LD	Comprimé d'E2 à 1 mg et de NETA à 0,5 mg Comprimé d'E2 à 0,5 mg et de NETA à 0,1 mg	Un comprimé par jour
Estradiol-17 β (E2) et DRSP	Angeliq	Comprimé d'E2 à 1 mg et de DRSP à 1 mg	Un comprimé par jour
Timbre transdermique			
Estradiol-17 β (E2) et NETA	Estalis 140/50 Estalis 250/50	Timbre d'E2 à 50 μ g et de NETA à 140 mg Timbre d'E2 à 50 μ g et de NETA à 250 mg	Pour le timbre 140/50, application deux fois par semaine
CEATS			
EC et bazédoxifène	Duavive	Comprimé d'EC à 0,45 mg et de bazédoxifène à 20 mg	Un comprimé par jour
Stéroïde synthétique			
Tibolone	Tibela	Comprimé oral à 2,5 mg	Un comprimé par jour

Tableau 2. Produits d'hormonothérapie systémique de la ménopause au Canada; d'après de Yuksel N et al, 2021.³

† Non approuvé par Santé Canada pour l'hormonothérapie de la ménopause.

‡ Mirena est le seul SIU-LNG commercialisé au Canada qui dispose de données probantes sur la protection de l'endomètre.

EC : estrogène conjugué; DRSP : drospirénone; SIU : système intra-utérin; NETA : acétate de noréthindrone; MSRE : modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques; CEATS : complexe estrogénique à action tissulaire sélective.

est utilisé à titre d'HTM, même à des doses plus élevées d'estrogènes (**Tableau 2**).¹¹

Traitements innovants

Deux nouvelles hormonothérapies à base de progestérone/de progestatif sans estrogène sont disponibles au Canada. Toutes deux sont des traitements d'association à dose fixe, sous forme d'un seul comprimé oral.

La tibolone est un stéroïde synthétique. La molécule mère n'a pas d'effet métabolique, mais après l'ingestion, elle exerce différentes actions sur divers tissus en raison du métabolisme tissulaire sélectif. Certains métabolites ont des effets estrogéniques sur les os, le vagin et le cerveau (pour les symptômes vasomoteurs), alors qu'un isomère a des effets progestogènes (protection de l'endomètre) et des propriétés légèrement androgènes. Le sein n'est pas stimulé en raison d'une activité enzymatique locale qui inhibe la formation d'estrogènes actifs au niveau mammaire.¹² Dans une étude clinique, l'utilisation de la tibolone durant six mois n'a pas augmenté la densité mammaire.¹³ Au cours des six premiers mois d'utilisation, environ 20 % des patientes chez qui l'utérus est présent auront des saignements ou des microrragies imprévus; après douze mois, ce taux diminue à environ 10 %.¹⁴ Ces résultats sont similaires à ceux des traitements estroprogestatifs.

Les estrogènes conjugués associés au bazédoxifène (EC/BZA) sont le premier produit à procurer un soulagement des bouffées de chaleur et une protection de l'endomètre sans l'utilisation d'un progestatif. Ce produit est considéré comme un complexe estrogénique à action tissulaire sélective [CEATS] et repose sur l'utilisation d'un modulateur sélectif des récepteurs estrogéniques (MSRE) pour assurer une protection de l'endomètre. Le bazédoxifène (composant du MSRE) exerce un puissant effet antagoniste sur l'endomètre. L'association unique de cet estrogène et de ce MSRE soulage les symptômes vasomoteurs. Des taux de saignements imprévus de 10 % au cours des six premiers mois et de 1,8 % par la suite ont été signalés; cette incidence est très similaire à celle d'un placebo.¹⁵ Après 24 mois d'utilisation, il y a une légère diminution de la densité mammaire, similaire à celle obtenue avec le placebo.¹⁶

Gestion des effets indésirables

Les effets indésirables les plus souvent signalés sont une mastalgie et des saignements imprévus. Les taux varient entre les préparations d'HTM.

Dans le cas d'une utilisation continue de traitements estroprogestatifs et de la tibolone, les saignements imprévus au cours des six premiers mois d'utilisation sont signalés dans une proportion d'environ 20 à 25 %. En l'absence de risque accru de cancer de l'endomètre, aucun examen n'est imposé durant cette période. Tout saignement survenant après les six premiers mois de traitement doit faire l'objet d'examen appropriés.¹⁷ Si les examens approfondis s'avèrent négatifs et que le

saignement persiste, le passage à l'association EC/BZA (chez les patientes qui ne sont pas considérées à risque accru de TEV ou de MCV) peut atténuer les problèmes de saignement.¹⁸

La mastalgie est un effet indésirable courant durant les trois premiers mois d'utilisation d'un traitement estroprogestatif, avec des taux approximatifs de 25 %. Avec la tibolone ou l'association EC/BZA, les taux de mastalgie sont similaires à ceux obtenus avec le placebo.

Premières craintes

Lors de la première publication originale de l'étude WHI, les gros titres ont fait sensation sur l'augmentation des risques cardiovasculaires (CV) et de cancer du sein.

Depuis cette publication, de nombreux travaux scientifiques ont clarifié les risques CV. Une revue Cochrane qui a stratifié le risque CV selon l'âge au moment de l'instauration de l'HTM a montré une réduction statistiquement significative de 48 % de la coronaropathie chez les femmes ayant commencé l'HTA avant l'âge de 60 ans ou moins de 10 ans après leurs dernières règles.¹⁹ Ces données ont joué un rôle important dans l'apaisement des craintes liées au risque CV.

Il est difficile de dissiper les craintes liées au cancer du sein, tout comme il est difficile de quantifier le risque de cancer du sein dû à l'HTM. Les lignes directrices reconnaissent que la relation entre l'HTM et le cancer du sein est complexe. Elles insistent sur une modification du mode de vie. Certains traitements peuvent être considérés comme plus « bienveillants pour le sein » que d'autres, en particulier la progestérone micronisée par rapport aux progestatifs synthétiques, et peut-être l'association EC/BZA.¹⁰

Durée d'utilisation

Après la publication de l'étude WHI, l'idée que la durée d'utilisation de l'HTM devait être limitée à cinq ans ou moins s'est ancrée dans la culture populaire. Les lignes directrices actuelles indiquent que la durée moyenne des bouffées de chaleur est de 7,4 ans. L'utilisation prolongée est autorisée, à condition que l'HTM ait été instaurée avant l'âge de 60 ans ou moins de 10 ans après les dernières règles. Chez les femmes de plus de 65 ans qui ont choisi de poursuivre l'HTM, il est recommandé que les utilisatrices d'estrogènes oraux passent à un estrogène transdermique à la dose efficace la plus faible. Le raisonnement actuel est que l'HTM doit être prescrite à la patiente appropriée, à la dose appropriée, et pendant la durée appropriée.⁴

Un suivi annuel est préconisé pour déterminer si la patiente souhaite poursuivre ou arrêter l'HTM et pour évaluer la présence éventuelle de nouvelles affections concomitantes.

Il n'existe pas d'études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA) à long terme pour évaluer l'incidence de l'hormonothérapie sur les taux de cancer du sein. Une étude a montré une augmentation progressive du risque

lors d'une utilisation prolongée; toutefois, ces données sont difficiles à généraliser, car les préparations évaluées dans l'étude n'étaient pas les schémas actuellement utilisés. Très peu de patientes de l'étude utilisaient la progestérone micronisée, et aucune n'utilisait l'association EC/BZA.²⁰ Il est important de conseiller les patientes sur le manque de données robustes permettant de prédire l'incidence de l'utilisation prolongée de l'HTM sur le risque de cancer du sein.

Résumé

Depuis l'étude WHI, notre compréhension scientifique des risques et des bienfaits de l'HTM a fortement évolué. Nous avons tiré les enseignements suivants :

1. **L'instauration du traitement moins de 10 ans après les dernières règles de la patiente, ou avant l'âge de 60 ans, offre les plus grands avantages avec le moins de risques.**
2. **En l'absence de contre-indications, les femmes présentant un risque CV ou thrombo-embolique veineux accru doivent utiliser un estrogène transdermique à la dose la plus faible pour obtenir un soulagement efficace des symptômes. Si une protection de l'endomètre est nécessaire, il convient d'utiliser de la progestérone micronisée ou un SIU-LNG à 52 mg (hors indication au Canada).**
3. **Les seins denses sont un facteur de risque de cancer du sein. Les femmes dont les seins sont denses doivent utiliser un agent qui n'en augmente pas davantage la densité, tel que l'association EC/BZA ou la tibolone.**
4. **Il n'existe pas de « règle des cinq ans » pour la durée d'utilisation de l'HTM. La nouvelle règle est l'utilisation du traitement approprié, à la dose appropriée, pendant la durée appropriée.**
5. **Bien que l'utilisation à court terme de l'HTM (surtout les options « plus bienveillantes pour le sein ») ne semble pas augmenter le risque de cancer du sein, il n'existe pas de données probantes de qualité relatives aux risques d'un traitement à long terme. Les patientes sont capables de prendre leurs propres décisions quant aux résultats incertains.**
6. **Les effets indésirables les plus courants sont les saignements imprévus et la mastalgie. La réduction de la dose du médicament ou le passage à un agent dont le profil de saignement ou de sensibilité est différent est une option qui pourrait présenter un avantage.**

Correspondance

Dre Denise Black

Courriel : drdsblack@gmail.com

Divulgations financières

Bureau/honoraires des conférenciers : Abbvie, Amgen, Bayer, BioSyent, Société canadienne de la ménopause, Merck, Organon, Pfizer, Searchlight, The Academy.

Honoraires de consultation : Bayer, BioSyent, Duchesnay, Ethical Remedies, Merck, Organon, Pfizer, Searchlight.

Références

1. Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy—where are we now? *Climacteric*. 2021 Jan 2;24(1):3-10.
2. Armeni E, Mili N, Siliogka E, Goulis DG, Lambrinoudaki I. Menopause medical education around the world: the way forward to serve women's health. *Current Opinion in Endocrine and Metabolic Research*. 2022 Aug 5:100387.
3. Yuksel N, Evaniuk D, Huang L, Malhotra U, Blake J, Wolfman W, Fortier M. Guideline no. 422a: menopause: vasomotor symptoms, prescription therapeutic agents, complementary and alternative medicine, nutrition, and lifestyle. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021 Oct 1;43(10):1188-204.
4. Faubion SS, Crandall CJ, Davis L, El Khoudary SR, Hodis HN, Lobo RA, Maki PM, Manson JE, Pinkerton JV, Santoro NF, Shifren JL. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022 Jul 1;29(7):767-94.
5. Baber RJ, Panay N, Fenton AT. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Mar 3;19(2):109-50.
6. Black D. The safety of oral versus transdermal estrogen. *Menopause*. 2020 Nov 1;27(11):1328-9.
7. Kapoor E, Kling JM, Lobo AS, Faubion SS. Menopausal hormone therapy in women with medical conditions. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2021 Dec 1;35(6):101578.
8. Berg WA, Seitzman RL, Pushkin JA. Implementing the National Dense Breast Reporting Standard, Expanding supplemental screening using current guidelines, and the proposed Find It early act. *Journal of Breast Imaging*. 2023 Apr 15:wbad034.
9. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *Journal of the National Cancer Institute*. 2003 Jan 1;95(1):30-7.
10. Jacobson M, Mills K, Graves G, Wolfman W, Fortier M. Guideline No. 422f: Menopause and breast cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2021 Dec 1;43(12):1450-6.
11. Depypere H, Inki P. The levonorgestrel-releasing intrauterine system for endometrial protection during estrogen replacement therapy: a clinical review. *Climacteric*. 2015 Jul 4;18(4):470-82.
12. Kenemans P, Speroff L, International Tibolone Consensus Group. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines: a report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas*. 2005 May 16;51(1):21-8.
13. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G, Azavedo E, Söderqvist G, Mol-Arts M, Barkfeldt J, von Schoultz B. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2002 Apr 1;186(4):717-22.
14. Hammar ML, Van De Weijer P, Franke HR, Pornel B, Von Mauw EM, Nijland EA, TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007 Dec;114(12):1522-9.
15. Archer DF, Lewis V, Carr BR, Olivier S, Pickar JH. Bazedoxifene/conjugated estrogens (BZA/CE): incidence of uterine bleeding in postmenopausal women. *Fertility and Sterility*. 2009 Sep 1;92(3):1039-44.
16. Harvey JA, Pinkerton JV, Barakat EC, Shi H, Chines AA, Mirkin S. Breast density changes in a randomized controlled trial evaluating bazedoxifene/conjugated estrogens. *Menopause*. 2013 Feb 1;20(2):138-45.
17. Black, D. Diagnosis and medical management of premenopausal and postmenopausal bleeding. *Climacteric* 2023;26(3):222-228.
18. Kim SE, Lee DY, Choi D. Tissue-selective estrogen complex for women who experience breast discomfort or vaginal bleeding when on hormone therapy. *Menopause*. 2019 Apr 1;26(4):383-6.
19. Boardman HM, Hartley I, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD002229.
20. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *The Lancet*. 2019 Sep 28;394(10204):1159-68.

À PROPOS DE L'AUTEURE

Gina Lacuesta, M.D., FRCPC

La Dre Gina Lacuesta est allergologue et immunologiste clinique pour adultes et exerce à Halifax Allergy and Asthma Associates à Halifax. Elle est également professeure agrégée à la faculté de médecine de l'Université Dalhousie. La Dre Lacuesta a obtenu son diplôme en médecine à l'Université Memorial de Terre-Neuve, a accompli sa formation en médecine interne à l'Université de Saskatchewan et a bénéficié d'une bourse de recherche dans les domaines de l'allergie et de l'immunologie à l'Université Western Ontario.

Ses centres d'intérêt sont notamment l'angio-œdème héréditaire, les erreurs innées de l'immunité, l'asthme grave et l'urticaire chronique, pour lesquels elle a participé à la recherche clinique.

Affiliations

Halifax Allergy and Asthma Associates
Département de médecine, Université Dalhousie, Halifax, N.-É.



ÉTUDE DE CAS : RHINITE ALLERGIQUE

CAS N° 1

Une femme de 32 ans se présente chez son professionnel de la santé de premier recours avec des antécédents de longue date de congestion nasale intermittente, d'éternuements, de rhinorrhée et de démangeaisons oculaires. Elle se souvient avoir eu ces symptômes à l'école secondaire, mais remarque que son état s'est aggravé au fil des ans. Auparavant, ses symptômes n'apparaissaient qu'en été, mais à présent elle les ressent tout au long de l'année. Elle signale que ses symptômes perturbent son sommeil lorsqu'elle souffre d'une obstruction nasale complète, qu'elle est obligée de se moucher toute la nuit et que ses réveils constants lui laissent une sensation de fatigue. Elle déclare qu'elle a « tout essayé » sur le plan des médicaments en vente libre et que les effets indésirables l'incommodent. Elle demande un test d'allergie et a entendu dire qu'une « piqure » était disponible.

Rhinite et rhinite allergique

La rhinite touche jusqu'à 40 % de la population¹ des États-Unis, et la rhinite allergique est l'étiologie la plus courante.² Comme nous l'avons appris pendant la pandémie de la COVID-19, il est important de différencier la rhinite allergique de la rhinite infectieuse aiguë afin de pouvoir déterminer plus facilement le risque de transmission de l'infection, ainsi que la prise en charge appropriée de l'affection. Aux États-Unis, environ 10 à 30 % des adultes et 40 % des enfants souffrent de rhinite allergique.² Au Canada, la prévalence est estimée à 20 %.³

Il est connu que la rhinite allergique a des degrés variables d'incidence sur la qualité de vie (QdV) des patient(e)s,

avec des répercussions potentielles sur le sommeil qui entraînent de la fatigue, des maux de tête, un manque de concentration et de l'irritabilité.² Les symptômes graves peuvent mener à l'absentéisme à l'école ou au travail, et à une baisse de productivité. Il existe un chevauchement des symptômes de la rhinite allergique et de ceux de la sinusite chronique, de l'asthme, des problèmes dentaires et de l'apnée du sommeil. L'asthme, en particulier, est étroitement associé à la rhinite, avec une réponse inflammatoire combinée des voies respiratoires, ce qui permet d'orienter le diagnostic et le traitement.²

PERLE CLINIQUE : la rhinite est une affection courante dans tous les groupes d'âge et peut avoir un effet significatif sur la QdV des personnes.

Signes et symptômes de la rhinite allergique

Les symptômes de la rhinite allergique comprennent des éternuements, des démangeaisons des voies nasales, une rhinorrhée, une congestion, un écoulement dans l'arrière-nez et une toux, associés à des symptômes conjonctivaux tels que des yeux rouges, larmoyants et qui démangent.⁴

L'examen physique montre une décoloration infraorbitaire, un plissement nasal et des cornets congestionnés de couleur pâle.⁴ Une classification plus ancienne aurait été fondée sur des schémas saisonniers ou perannuels; cependant, il est jugé aujourd'hui plus utile de classer la rhinite allergique en fonction de symptômes intermittents ou persistants, et d'évaluer la gravité selon l'incidence sur la QdV (**Figure 1**).⁴

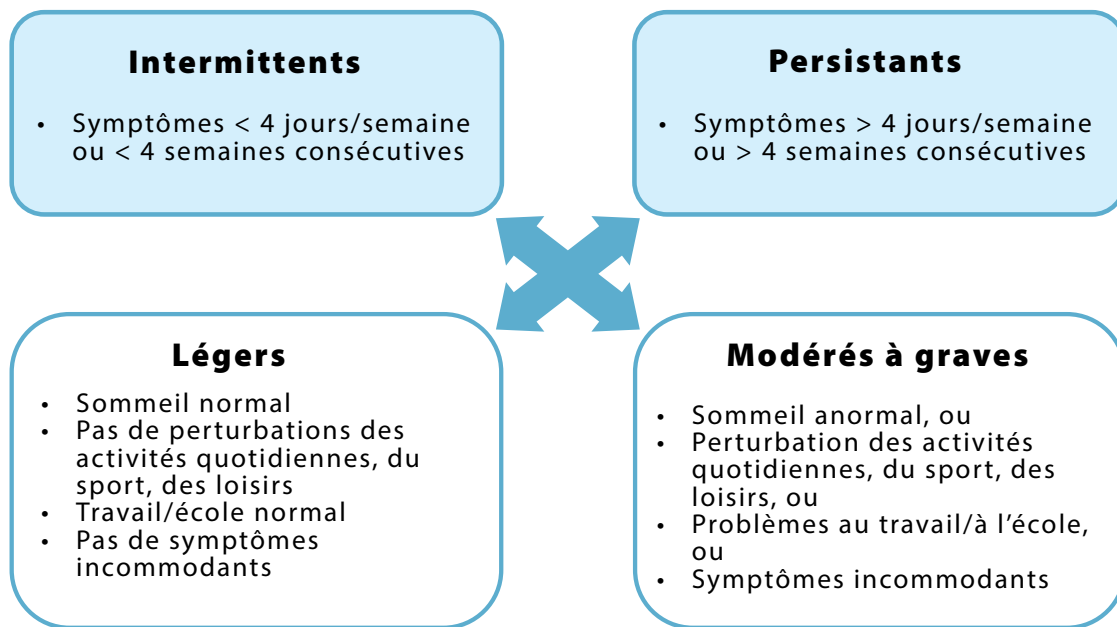


Figure 1. Classification des symptômes de la rhinite allergique.⁴



Figure 2. Le dosage des IgE sériques spécifiques d'allergènes est une analyse sanguine et est utilisé lorsque les tests cutanés d'allergie ne sont pas viables; photo gracieuseté de la Dre Gina Lacuesta.

Les facteurs déclencheurs de l'allergie sont notamment les allergènes intérieurs (animaux, acariens) et extérieurs (pollen, moisissures), ainsi que des facteurs liés à la profession. Le cannabis est un allergène qui a été reconnu depuis peu à la suite de sa récente légalisation.⁵ Il convient de noter que la rhinite allergique coexiste souvent avec une rhinite non allergique, en particulier une rhinite causée par un agent irritant ou une rhinite vasomotrice.

PERLE CLINIQUE : dans le cadre du diagnostic, il y a lieu de tenir compte des tendances saisonnières et de l'environnement domestique, par exemple les animaux, les tapis, l'exposition au cannabis par rapport aux agents irritants tels que la fumée, les parfums, les produits de nettoyage ménagers.

Tests allergiques

Les déclencheurs de l'allergie peuvent être identifiés à partir des antécédents du (de la) patient(e); toutefois, une démonstration objective de la sensibilisation aux IgE doit être effectuée. Cela peut comporter une orientation vers un allergologue pour un test cutané ou un dosage des IgE sériques spécifiques d'allergènes. Les tests cutanés sont pratiques, rapides, économiques et précis lorsqu'ils sont effectués correctement; leur sensibilité et leur spécificité sont respectivement de 80 % à 97 % et de 70 % à 95 %.⁶ Il n'existe aucune contre-indication absolue aux tests cutanés; toutefois, l'interprétation des résultats peut s'avérer difficile chez les patient(e)s très jeunes ou âgé(e)s, ou chez les patient(e)s atteint(e)s d'une affection cutanée, telle qu'un eczéma grave ou un dermographisme. Les médicaments susceptibles de perturber les tests cutanés comprennent les antihistaminiques, les antidépresseurs tricycliques (ADT), les neuroleptiques, les antagonistes des récepteurs H₂ de l'histamine (H₂-bloquants) et l'omalizumab; la prise de ces médicaments doit être interrompue avant les tests cutanés. Le dosage des IgE sériques spécifiques d'allergènes est une analyse sanguine et est utilisé lorsque les tests cutanés d'allergie ne sont pas viables (**Figure 2**).⁶

PERLE CLINIQUE : il faut envisager un test allergique chez tous les patient(e)s présentant des symptômes de rhinite.

Il est toutefois important de garder à l'esprit que la gravité de la rhinite allergique n'est pas déterminée par l'une ou l'autre des méthodes de test allergique susmentionnées. La détermination de la gravité de la rhinite repose sur son incidence sur la QdV du (de la) patient(e) et sur la fréquence des symptômes.

Traitement

La prise en charge de la rhinite allergique peut initialement sembler simple, notamment grâce à la facilité d'accès aux médicaments en vente libre. Toutefois, l'éducation du (de la) patient(e) et les conseils sur les stratégies d'évitement, les choix de médicaments et les techniques thérapeutiques sont essentiels à la réussite du traitement.

Prise en charge non pharmacologique

La prise en charge non pharmacologique représente la phase initiale du traitement de la rhinite allergique et non allergique. Les stratégies visant à éviter les allergènes et les agents irritants pertinents peuvent ne pas être pratiques ou souhaitées par le (la) patient(e), mais elles doivent néanmoins être envisagées.

En ce qui concerne les phanères d'animaux, il est préférable de retirer l'animal de la maison; des stratégies telles que le maintien de l'animal à l'écart de la chambre à coucher et l'utilisation de filtres à air HEPA peuvent s'avérer utiles. En ce qui concerne les acariens, les pratiques recommandées consistent à utiliser des housses de protection contre les acariens sur les matelas et les oreillers, laver hebdomadairement la literie à l'eau chaude, utiliser un séchoir mécanique et éviter la moquette. Le pollen est difficile à éviter; la solution idéale est donc de garder les fenêtres fermées et de minimiser l'exposition à l'extérieur pendant les périodes de pic de pollen. Éviter les agents irritants tels que la fumée de cigarette, les produits de nettoyage agressifs et les parfums aidera à lutter contre la rhinite allergique et non allergique (**Figure 3**).⁴

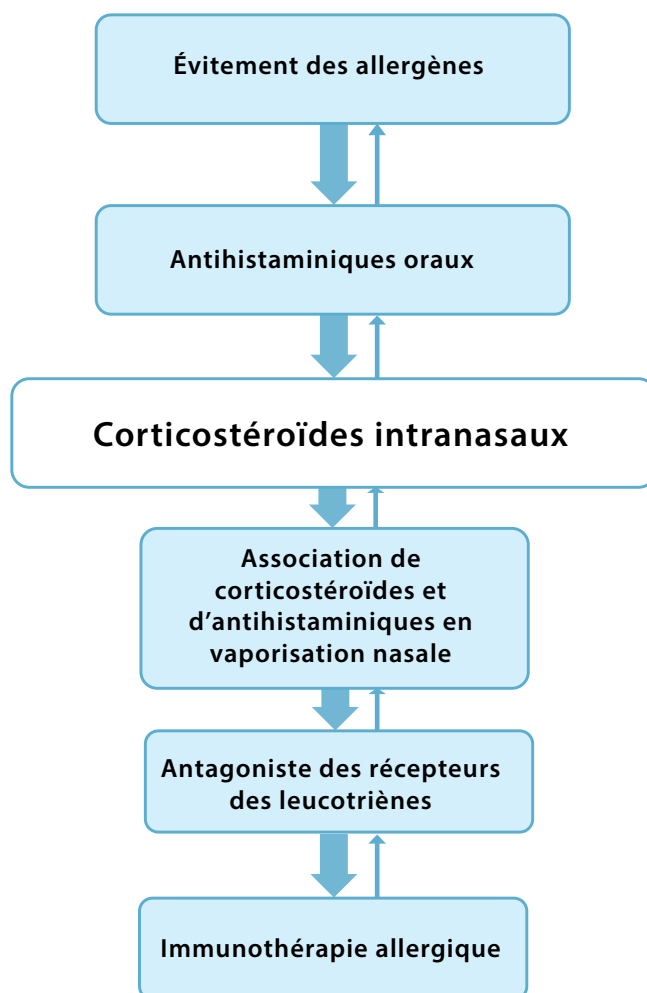


Figure 3. Diagramme des antihistaminiques de deuxième génération disponibles et doses; gracieuseté de la Dre Gina Lacuesta.

	Dose standard pour les adultes	Dose standard pour les enfants
Antihistaminiques oraux (deuxième génération)		
Bilastine (Blexten)	Un comprimé (20 mg) une fois par jour	Pour les enfants ≥ 12 ans : 1 comprimé (20 mg) une fois par jour Non recommandé pour les enfants < 12 ans
Cétirizine (Reactine)	Un à deux comprimés (5 mg) une fois par jour Un comprimé (10 mg) une fois par jour	5 à 10 ml (1 à 2 cuillères à café) une fois par jour (formulation pour enfants)
Desloratadine (Aerius)	Un comprimé (5 mg) une fois par jour	2,5 à 5 ml (0,5 à 1 cuillère à café) une fois par jour (formulation pour enfants)
Fexofénadine (Allegra)	Un comprimé (60 mg) toutes les 12 heures (formulation pour 12 heures)	Un comprimé (120 mg) une fois par jour (formulation pour 24 heures). Actuellement non indiqué pour les enfants < 12 ans
Loratadine (Claritin)	Un comprimé (10 mg) une fois par jour	5 à 10 ml (1 à 2 cuillères à café) une fois par jour (formulation pour enfants)
Rupatadine (Rupall)	Un comprimé (10 mg) une fois par jour	Pour les enfants ≥ 12 ans : 1 comprimé (10 mg) une fois par jour Pour les enfants de 2 à 11 ans dont le poids corporel est compris entre 10 et 25 kg : 2,5 ml (0,5 cuillère à café) une fois par jour Pour les enfants de 2 à 11 ans dont le poids corporel est > 25 kg : 5 ml (1 cuillère à café) une fois par jour

Tableau 1. Aperçu des options de traitements pharmacologiques de la rhinite allergique.⁴

Prise en charge pharmacologique

Plusieurs médicaments de première intention en vente libre sont disponibles pour la prise en charge pharmacologique de la rhinite. La prise de décision partagée joue un rôle majeur pour déterminer si le (la) patient(e) préfère les médicaments par voie orale ou les corticostéroïdes en vaporisation nasale, ainsi que pour évaluer ses attentes quant à la rapidité du soulagement.

Chez la majorité des patient(e)s, il est recommandé d'instaurer un traitement par antihistaminiques de deuxième génération non sédatifs. Ceux-ci sont préférables aux antihistaminiques de première génération dont les effets indésirables sont une sédation, des arythmies cardiaques, une hyperréactivité, et dont la durée d'action est courte. Les antihistaminiques de deuxième génération ont démontré un excellent profil d'innocuité; certains de ces agents disposent de données d'innocuité favorables pendant la grossesse et en pédiatrie.⁷ Ces médicaments peuvent être utilisés au besoin ou quotidiennement, et leur utilisation est guidée par des schémas reposant sur les antécédents du (de la) patient(e) et les résultats des tests cutanés (**Tableau 1**).⁴

PERLE CLINIQUE : les patient(e)s doivent être informé(e)s sur le choix des antihistaminiques non sédatifs simples par rapport aux antihistaminiques pris en association avec des décongestionnants. L'utilisation chronique de décongestionnants peut entraîner de l'hypertension, des palpitations, des troubles du sommeil et des symptômes de rebond.

Si les patient(e)s présentent encore des symptômes après un essai de traitement médical d'au moins quelques semaines, l'ajout d'un corticostéroïde en vaporisation nasale sera efficace dans la plupart des cas : des données cliniques robustes ont montré l'efficacité d'un traitement d'association par rapport aux antihistaminiques seuls (**Tableau 2**).^{4,6} Un apprentissage adéquat de la technique de vaporisation nasale, ainsi qu'un entretien sur l'importance de l'observance à long terme et l'innocuité des corticostéroïdes en vaporisation nasale, sont impératifs pour la réussite du traitement des patient(e)s. De nouvelles associations de stéroïdes et d'antihistaminiques en vaporisation nasale ont montré des avantages par rapport aux corticostéroïdes en vaporisation nasale seuls.⁸ Certains corticostéroïdes en vaporisation nasale sont disponibles en vente libre. Ces produits sont souvent couverts par des régimes d'assurance-médicaments privés ou provinciaux.

Corticostéroïdes intranasaux	Dose standard pour les adultes	Dose standard pour les enfants
Béclométhasone (Beconase)	Une à deux vaporisations (50 µg/vaporisation) dans chaque narine, deux fois par jour	Une vaporisation (50 µg/vaporisation) dans chaque narine, deux fois par jour
Budésonide (Rhinocort)	Deux vaporisations (64 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour ou une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour	Deux vaporisations (64 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour ou une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour (ne pas dépasser 256 µg)
Ciclésone (Omnaris)	Deux vaporisations (50 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour	Non indiqué pour les enfants < 12 ans
Furoate de fluticasone (Avamys)	Deux vaporisations (27,5 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour	Une vaporisation (27,5 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour
Propionate de fluticasone (Flonase)	Deux vaporisations (50 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour ou toutes les 12 h (en cas de rhinite grave)	Une à deux vaporisations (50 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour
Furoate de mométasone (Nasonex)	Deux vaporisations (50 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour	Une vaporisation (50 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour
Chlorhydrate d'olopatadine et furoate de mométasone en vaporisation nasale (Ryaltris)	Deux vaporisations dans chaque narine, deux fois par jour (matin et soir)	Une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour (matin et soir)
Acétonide de triamcinolone (Nasacort)	Deux vaporisations (55 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour	Une vaporisation (55 µg/vaporisation) dans chaque narine, une fois par jour
Association de corticostéroïdes et d'antihistaminiques en vaporisation nasale		
Propionate de fluticasone/chlorhydrate d'azélastine (Dymista)	Une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour	Pour les enfants ≥ 12 ans : Une vaporisation dans chaque narine, deux fois par jour Non recommandé pour les enfants < 12 ans

Tableau 2. Corticostéroïdes en vaporisation nasale.⁴

PERLE CLINIQUE : il faut expliquer aux patient(e)s la technique d'administration adéquate des corticostéroïdes en vaporisation nasale, qui consiste à viser les cornets plutôt que le septum; à renifler doucement la vaporisation pour éviter qu'elle ne coule dans l'arrière-gorge; à utiliser le produit quotidiennement pendant 3 à 4 semaines avant d'évaluer l'efficacité.

La majorité des patient(e)s qui prennent les traitements susmentionnés parviendront à une prise en charge efficace de leur rhinite allergique. Si les symptômes persistent, l'ajout d'antileucotriènes apportera un bienfait à certain(e)s patient(e)s; toutefois, il est difficile de prédire quel(le)s patient(e)s bénéficieront de ce traitement.⁹ Les rinçages de sinus peuvent être bénéfiques, en particulier en cas de complications de sinusite chronique. Notez cependant que les rinçages de sinus peuvent être peu pratiques et inconfortables pour certain(e)s patient(e)s.

Malgré les réussites thérapeutiques indiquées ci-dessus, certain(e)s patient(e)s resteront symptomatiques, pourraient ressentir des effets indésirables du traitement, éprouveront des difficultés à respecter le traitement quotidien, ou pourraient simplement souhaiter se concentrer sur une prise en charge à long terme et

une modification éventuelle de leur allergie. Une désensibilisation peut être indiquée dans de tels cas et il y a lieu d'envisager une orientation vers un allergologue.¹⁰

Immunothérapie allergénique : immunothérapie par voie sous-cutanée (ITSC)

L'immunothérapie allergénique, ou désensibilisation, est utilisée depuis des décennies; elle a été pratiquée bien avant que les antihistaminiques et les corticostéroïdes en vaporisation nasale actuellement disponibles ne soient mis sur le marché.

La désensibilisation consiste à introduire des quantités croissantes d'un allergène pour induire une tolérance. L'immunothérapie par voie sous-cutanée (ITSC) traditionnelle a évolué au fil des ans. Des extraits et des protocoles normalisés ont permis d'améliorer son efficacité, et un grand nombre de patient(e)s peuvent à présent s'attendre à une meilleure maîtrise des symptômes, un moindre besoin de médicaments antiallergiques ou un arrêt complet des médicaments.¹⁰

Selon les allergènes concernés, des ITSC présaisonnières pour l'allergie au pollen ou des ITSC perannuelles pour les allergènes pérennes sont des options de traitement. Les

protocoles d'administration des ITSC peuvent poser des difficultés; ils impliquent des injections hebdomadaires sur plusieurs mois dans le cas des ITSC présaisonnières, ou des injections mensuelles sur plusieurs années dans le cas des ITSC perannuelles. Les effets indésirables peuvent être des réactions locales au point d'injection, des réactions allergiques locales étendues, des réactions systémiques légères ou, très rarement, un choc anaphylactique mortel. Sachant cela, une ITSC doit être administrée dans un environnement préparé pour traiter un choc anaphylactique; une ITSC n'est pas un traitement effectué à domicile. Malgré la difficulté du traitement, de nombreux(e)s patient(e)s choisissent cette option et obtiennent d'excellents résultats. Un traitement de 3 à 5 ans par immunothérapie perannuelle peut souvent mener à une amélioration prolongée, même après l'arrêt du traitement.¹⁰

Immunothérapie allergénique : immunothérapie par voie sublinguale (ITSL)

Diverses options d'immunothérapie sublinguale (ITSL) sont disponibles au Canada depuis 2016. Des comprimés à dissolution rapide sont placés sous la langue et sont absorbés localement. Actuellement, seuls les allergènes des arbres, des graminées, du pollen de l'ambrosie et des acariens sont disponibles; les comprimés contenant plusieurs extraits allergéniques ne sont pas encore disponibles. Les patient(e)s multisensibilisé(e)s nécessitent l'administration de plusieurs doses distinctes au cours de la journée, ce qui peut s'avérer peu commode pour le (la) patient(e). La dose initiale doit être administrée dans un environnement sous surveillance; toutefois, l'avantage pour le (la) patient(e) est que le traitement, bien que quotidien, se poursuivra à domicile. Les effets indésirables sont notamment des démangeaisons, une enflure et une irritation locales et légères dans la bouche, ainsi que des démangeaisons au niveau des oreilles et de la gorge, mais elles sont souvent passagères. De rares cas de dysphagie et d'œsophagite à éosinophiles ont été signalés.^{11,12} Après trois années de traitement par ITSL, les patient(e)s présentaient toujours une amélioration après l'arrêt des comprimés.¹³

PERLE CLINIQUE : un traitement de désensibilisation à domicile est aujourd'hui disponible pour certains allergènes. Il existe plusieurs options pour l'immunothérapie contre l'allergie par inhalation : ITSC pour les allergies présaisonnières et perannuelles; et l'ITSL. Il faut orienter vers un allergologue si le (la) patient(e) ne répond pas au traitement médical, présente des effets indésirables, éprouve des difficultés à respecter le traitement ou souhaite envisager une désensibilisation.

Conclusion

La rhinite allergique est une affection courante qui touche toutes les tranches d'âge. Les patient(e)s ont facilement accès aux médicaments de première intention en vente libre. Toutefois, en présence de symptômes non maîtrisés,

l'identification des allergènes et l'éducation du (de la) patient(e) sur les options et techniques thérapeutiques faciliteront la prise en charge de l'affection. L'efficacité de la désensibilisation s'est améliorée, de même que l'accessibilité des patient(e)s grâce à de nouveaux traitements sublinguaux pris à domicile. Proposer aux patient(e)s atteint(e)s de rhinite allergique des options de traitements plus récentes permettra de diminuer la gravité des symptômes ainsi que leur QdV.

Dans le cas décrit ci-dessus, la consultation avec un allergologue a été suivie par des tests allergiques cutanés; la patiente était positive aux pollens d'arbres et de graminées, ainsi qu'aux acariens. Les mesures d'évitement ont été examinées et la patiente est passée aux corticostéroïdes en vaporisation nasale et à la prise quotidienne d'antihistaminiques. Le suivi de la patiente montre un soulagement des symptômes grâce à ce traitement; toutefois, elle présente encore des symptômes notables au printemps et en été, de mai à juin. Les options de désensibilisation sont examinées et, pour faciliter le traitement, elle choisit de tenter une désensibilisation aux pollens d'arbres et de graminées par des comprimés sublinguaux comme traitement à domicile, en plus des antihistaminiques et des corticostéroïdes en vaporisation nasale tout au long de l'année.

Correspondance

Dre Gina Lacuesta

Courriel : gina.lacuesta@nshealth.ca

Divulguations financières

Honoraires de conférencière : Sanofi, GSK, Astra Zeneca, Amgen, Novartis, CSL Behring, Takeda, BioCryst, Abbvie.

Subvention de recherche : Takeda, Novartis, Astra Zeneca.

Références

1. Small P, Frenkiel S, Becker A, Boisvert P, Bouchard J, Carr S, Cockcroft D, Denburg J, Desrosiers M, Gall R, Hamid Q, Hébert J, Javer A, Keith P, Kim H, Lavigne F, Lemière C, Massoud E, Payton K, Schellenberg B, Sussman G, Tannenbaum D, Watson W, Witterick I, Wright E; The Canadian Rhinitis Working Group. Rhinitis: a practical and comprehensive approach to assessment and therapy. *J Otolaryngol*. 2007;36(Suppl 1):S5–27.
2. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 Feb 1;125(2):S103–15.
3. Keith P, Desrosiers M, Laister T, et al. The burden of allergic rhinitis in Canada, perspectives of physicians and patients in Canada. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. 2012;8:7.
4. Small P, Keith P, Kim H. Allergic rhinitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018;14 (Suppl 2):51.
5. Jackson B, Cleto E, Jeimy S. An emerging allergen: Cannabis sativa allergy in a climate of recent legalization. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2020;16:53. <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00447-9>
6. Dykewicz MS, Wallace DV, Amroll DJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Oct;146(4):721–767.
7. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: Newer generation H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2019 Dec;15(1):1–6.
8. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, Munzel U, Bousquet J. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 May 1;129(5):1282–9.
9. Meltzer EO. Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of "one linked airway disease". *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2000 Feb 1;84(2):176–87.
10. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, Nelson M, Weber R, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Khan DA. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Jan 1;127(1):S1–55.
11. Oralair® Product Monograph. Oakville, ON: Stallergenes Canada Inc.; 2016 Nov 18.
12. Acarizax® Product Monograph. Hørsholm, Denmark: ALK-Abelló A/S; 2017 Apr 28.
13. Greenhawt M, Oppenheimer J, Nelson M, Nelson H, Lockey R, Lieberman P, Nowak-Węgrzyn A, Peters A, Collins C, Bernstein DI, Blessing-Moore J. Sublingual immunotherapy: a focused allergen immunotherapy practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017 Mar 1;118(3):276–82.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Akshay Jain, M.D., FRCPC, FACE, CCD, ECNU, DABIM, DABOM

Le Dr Akshay Jain est le premier médecin canadien à être titulaire d'une triple certification accordée par les Conseils américains en endocrinologie, médecine interne et médecine de l'obésité. Il est le seul Canadien à avoir remporté en 2022 le prix « Rising Star in Endocrinology » décerné par l'AACE (American Association of Clinical Endocrinologists) et à figurer parmi les 25 meilleurs médecins de la liste « 25 Top Rising Stars of Medicine » (2020) de Medscape. Il exerce à Surrey, en Colombie-Britannique. Il parle couramment 6 langues dont l'anglais, l'hindi, le gujarati, le marathi, le marwari et l'urdu. En 2022, il a remporté le prix des 25 meilleurs immigrants canadiens.

Affiliations

TLC Diabetes and Endocrinology, Surrey, C.-B.

Département de l'endocrinologie et du métabolisme, Université de la Colombie-Britannique



REDÉFINIR LES STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LE DIABÈTE DANS LES SOINS PRIMAIRES : QUATRE NOUVEAUX PILERS DE LA PRISE EN CHARGE

Introduction

La prise en charge du diabète de type 2 (DT2) devient probablement l'un des aspects les plus difficiles des soins primaires. Avec des millions de personnes dans le monde qui sont atteintes d'un DT2 et sont exposées à un risque plus élevé de développer beaucoup d'autres maladies chroniques, notamment des maladies cardiovasculaires (MCV) et rénales, il est essentiel que les praticiens en soins de santé primaires du monde entier soient à l'aise face à la prise en charge de cette maladie. Toutefois, pour le médecin de famille très occupé, la prise en charge du DT2 peut prendre un temps considérable en raison des dizaines de médicaments antidiabétiques disponibles, dont beaucoup sont associés à des risques d'effets indésirables tels que l'hypoglycémie.

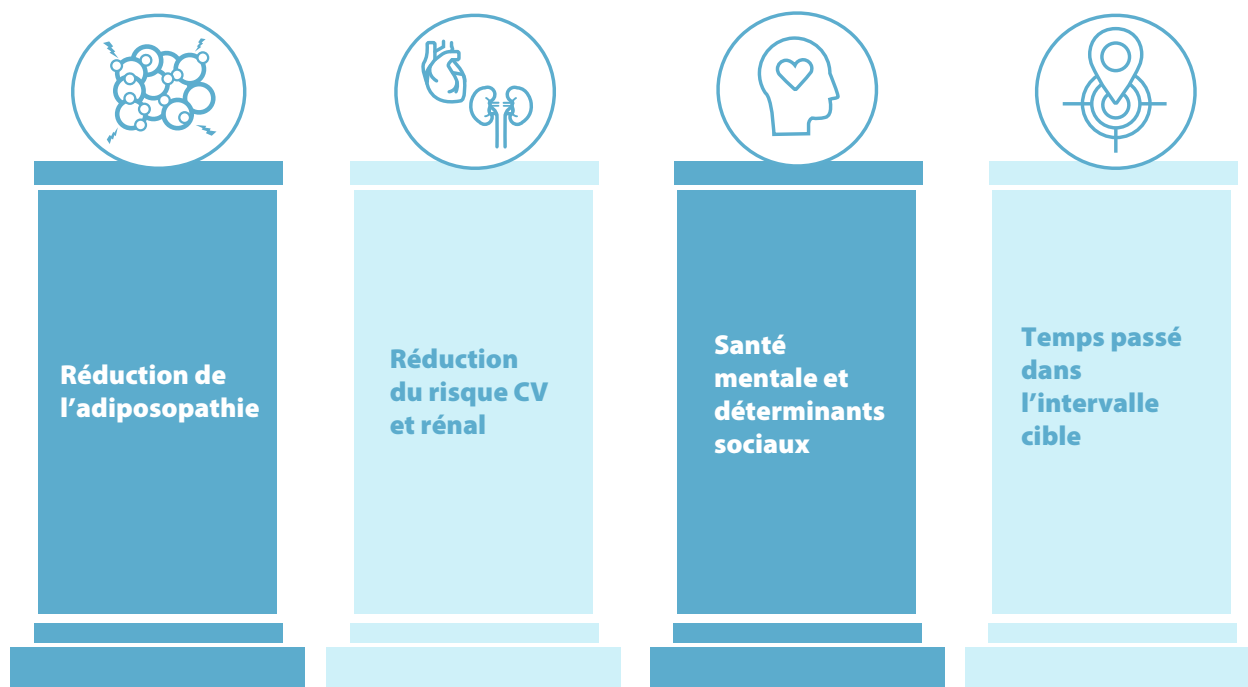
Compte tenu de ce qui précède, je pense qu'il est important de considérer le DT2 sous un angle nouveau. Il est impératif que les cliniciens n'envisagent pas la prise en charge du DT2 comme une simple « gestion de la glycémie », mais au contraire, qu'ils adoptent une approche holistique centrée sur la personne en tenant compte de l'atténuation des complications microvasculaires et macrovasculaires afin de diminuer la morbidité et la mortalité associées à la maladie. Il

me semble qu'en matière de prise en charge de cette maladie, il faut être moins « glucologue » et davantage « diabétologue ». Pour définir cette approche tout en ne perdant pas de vue le praticien en soins de santé primaires très occupé, je suggère de bâtir un rendez-vous avec un patient diabétique sur quatre piliers, qui vont au-delà de la mesure de l'HbA1c en laboratoire (**Figure 1**).

1. Réduire le fardeau de l'adiposopathie

L'obésité est bien connue pour augmenter la résistance à l'insuline. Toutefois, les définitions actuelles de l'obésité sont restrictives, car elles ne prennent en compte que la taille et le poids de la personne. En réalité, c'est l'excès de tissu adipeux (surtout celui qui se dépose dans les viscères et autour d'eux) qui est responsable des affections concomitantes chroniques; ce concept de « tissu adipeux pathologique » est connu sous le nom d'adiposopathie. Nous savons qu'une perte pondérale durable supérieure à 5 % peut mener à une amélioration du contrôle glycémique et des issues cardiovasculaires (CV).¹ En même temps, la probabilité d'obtenir une rémission du diabète est directement proportionnelle à la quantité de poids perdu. Il est essentiel d'inclure dans les stratégies de perte pondérale un traitement médical nutritionnel [idéalement sous la surveillance d'une personne qualifiée telle qu'un(e)

Prise en charge du diabète



Approche centrée sur la personne

Figure 1. Les quatre piliers sur lesquels il faut se concentrer lors d'un rendez-vous avec un patient diabétique, qui vont au-delà de la mesure de l'HbA1c en laboratoire; gracieuseté de Akshay Jain, MD, FRCPC, FACE, CCD, ECNU, DABIM, DABOM.

diététicien(ne) agréé(e)] et une activité physique, en association avec une thérapie comportementale, une pharmacothérapie et/ou une chirurgie bariatrique.^{2,3} Par conséquent, face au patient diabétique idoine, un clinicien devrait idéalement privilégier l'utilisation d'une pharmacothérapie antidiabétique qui n'entraîne pas une prise pondérale, mais favorise au contraire la perte de tissu adipeux excessif. Cela suppose l'utilisation d'agents tels que les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (AR GLP-1) suivis par les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT-2); à cet égard, ils sont nettement plus efficaces que les autres classes de traitements antidiabétiques.^{4,5}

2. Réduire les risques d'événements cardiovasculaires et rénaux

Nous savons que la durée d'exposition à l'hyperglycémie et le mauvais contrôle glycémique sont directement proportionnels à l'augmentation du risque d'événements CV et rénaux. Nous disposons actuellement de données robustes démontrant que l'utilisation d'un traitement par inhibiteur du SGLT-2 peut réduire le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (IC), ainsi que la progression de la néphropathie chez les patients exposés à un risque plus élevé de présenter ces événements. Parallèlement, les traitements par AR GLP-1 et inhibiteurs du SGLT-2 avec des agents

appropriés réduisent le risque de crise cardiaque, d'AVC et d'événements CV chez les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCVAS) avérée. Enfin, le traitement par AR GLP-1 à l'aide d'une pharmacothérapie adéquate est efficace pour la prévention primaire des événements CV chez les personnes diabétiques de plus de 60 ans qui présentent des facteurs de risque supplémentaires. Les lignes directrices établies suggèrent en outre l'utilisation d'une stratégie de réduction du risque CV, notamment par un contrôle approprié de l'hypertension et de la dyslipidémie, l'abandon du tabagisme et l'utilisation d'agents tels que les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) et les statines.

Compte tenu de ce qui précède, nous sommes à présent encouragés à envisager de prescrire aux patients diabétiques exposés à un risque élevé des agents tels que les AR GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT-2 en tant qu'agents modificateurs de la maladie, en raison de leur capacité à réduire le risque de survenue d'événements CV et rénaux.⁶

3. Santé mentale et déterminants sociaux de la santé

Souvent, lors de la prise en charge de maladies telles que le DT2, nous accordons trop d'importance aux paramètres de laboratoire et aux objectifs et négligeons la santé

mentale globale de la personne qui vit avec cette maladie. Le DT2 a des répercussions sur le plan métabolique, mécanique, financier et sur la santé mentale, qui affectent souvent le bien-être général et le contrôle glycémique de la personne concernée. Le fardeau financier résultant des coûts directs (par exemple, le prix des médicaments, des dispositifs, des déplacements pour se rendre aux visites médicales) ainsi que des coûts indirects (par exemple, la perte de journées de travail, la diminution de la productivité, l'incapacité liée au diabète menant au chômage) empêche souvent une personne d'utiliser les médicaments selon les instructions. Ce problème contribue à un contrôle glycémique inadéquat et mène ainsi à un risque accru de complications liées au DT2. Il est donc impératif de tenir compte de la détresse causée par le DT2 ainsi que du fardeau financier de la maladie lors de l'évaluation d'un patient. L'accès aux médicaments est une considération extrêmement importante lors du choix d'une pharmacothérapie appropriée; si l'accès est restreint, il y a lieu d'examiner d'autres solutions.⁷

4. Temps passé dans l'intervalle cible

Le contrôle glycémique reste un pilier majeur de la prise en charge du DT2. Chez les personnes dont le contrôle glycémique reste sous-optimal malgré la prise en compte des trois piliers susmentionnés, il convient d'envisager de réitérer l'éducation sur le diabète avec des modifications du mode de vie, ainsi qu'un renforcement de la pharmacothérapie. Les lignes directrices actuelles préconisent l'utilisation préférentielle d'agents capables d'abaisser la glycémie sans risque de provoquer une hypoglycémie et/ou une prise pondérale. Après une monothérapie par metformine, le traitement comprendrait des AR GIP/GLP-1, des AR GLP-1, des inhibiteurs du SGLT-2 et des inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (par ordre d'importance de leur efficacité à abaisser la glycémie). Le choix des médicaments doit être guidé par les trois piliers susmentionnés, ainsi que par les contre-indications, la tolérabilité du médicament, l'accès au médicament et les préférences du patient. Les cliniciens ont longtemps considéré l'HbA1c comme la référence absolue pour l'évaluation du contrôle glycémique. Toutefois, l'HbA1c est simplement une estimation de la glycémie moyenne et est donc susceptible de ne pas refléter exactement les variations glycémiques d'une personne. Les dispositifs de surveillance continue du glucose (SCG) permettent aujourd'hui d'obtenir une représentation précise de la durée totale pendant laquelle les valeurs glycémiques d'un(e) patient(e) sont restées dans une plage cible prédéfinie (temps passé dans l'intervalle cible). Une diminution du temps passé dans l'intervalle cible est associée à une aggravation des complications microvasculaires.⁸ Et surtout, le temps passé dans l'intervalle cible donne une très bonne compréhension du risque d'hypoglycémie d'une personne. Son association avec un profil glycémique ambulatoire (PGA) permet au clinicien d'élaborer une approche ciblée de l'ajustement

de la pharmacothérapie et de conseiller le (la) patient(e) sur les changements de mode de vie. Ce qui est important est que la personne diabétique peut aussi connaître en permanence ces variations glycémiques, ce qui lui permet d'apporter constamment des modifications qui l'aideront à améliorer son contrôle glycémique. Les dispositifs SCG ne sont pas seulement utiles pour mesurer le glucose sanguin, ils permettent également de modifier le comportement. L'amélioration de l'accès à ces dispositifs peut nous mener à l'avenir à aller au-delà de la simple mesure de l'HbA1c en laboratoire pour évaluer le contrôle glycémique.

Conclusion

S'il se concentre sur chacun des quatre piliers susmentionnés, le praticien en soins de santé primaires très occupé sera en mesure d'élaborer une approche holistique et centrée sur la personne pour la prise en charge du DT2, qui va au-delà du simple rôle de « glucologue ».

Correspondance

Dr Akshay Jain

Courriel : oxyjain@gmail.com

Divulguations financières

Subventions/Soutien à la recherche : Abbott, Amgen, Novo Nordisk.

Bureau/honoraires des conférenciers : Abbott, Acerus, AstraZeneca, Amgen, Bausch Healthcare, Bayer, Boehringer Ingelheim, Care to Know, CCRN, Connected in Motion, CPD Network, Dexcom, Diabète Canada, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Janssen, Master Clinician Alliance, MDbriefcase, Merck, Medtronic, Moderna, Novo Nordisk, Partners in Progressive Medical Education, Pfizer, Sanofi Aventis, Timed Right, WebMD.

Honoraires de consultation : Abbott, Acerus, AstraZeneca, Amgen, Bausch Healthcare, Bayer, Boehringer Ingelheim, Dexcom, Eli Lilly, HLS Therapeutics, Insulet, Janssen, Medtronic, Novo Nordisk, Partners in Progressive Medical Education, PocketPills, Sanofi Aventis, Takeda.

Références :

1. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee; Can J Diabetes. 2018;42 Suppl 1:S124-S129.
2. MacKay D, Chan C, Dasgupta K, Dominy C, Gagner M, Jin S, Kim J, Little JP, MacDonald B, McInnes N, Reichert S. Remission of Type 2 Diabetes: Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group. Canadian Journal of Diabetes. 2022 Dec 1;46(8):753-61.
3. Wharton S, Lau DC, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, Adamo K, Alberga A, Bell R, Boulé N, Boyling E. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020 Aug 4;192(31):E875-91.
4. Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA, Lipscombe L, Eurich Bsp DT, Goldenberg R, Khan N, MacCallum Bscphm L, Shah BR, Simpson Bsp S. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee-2018 Clinical Practice Guidelines, Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. Canadian Journal of Diabetes. 2018;42:S88-103.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Care in diabetes—2023. Diabetes Care. 2023 Jan;46(Supplement_1):S140-57.
6. Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, MacCallum L, Shah BR, Simpson S, Senior PA, Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic glycemic management of type 2 diabetes in adults: 2020 update. Canadian Journal of Diabetes. 2020 Oct 1;44(7):575-91.
7. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group; Robinson DJ, Hanson K, Jain AB, Kichler JC, Mehta G, Melamed OC, Vallis M; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee;; Bajaj HS, Barnes T, Gilbert J, Honshorst K, Houlden R, Kim J, Lewis J, MacDonald B, MacKay D, Mansell K, Rabi D, Sherifali D, Senior P. Diabetes and Mental Health. Can J Diabetes. 2023 Jun;47(4):308-344.
8. Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD, Kollman C, Li Z, Brown AS, Close KL. Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. Diabetes Care. 2019 Mar 1;42(3):400-5.

Volume 1, numéro 3, octobre 2023

ISSN 2817-4186 (imprimé)
ISSN 2817-4194 (en ligne)

CANADIAN || **TODAY** PRIMARY CARE

Connaissances, perspectives et gestion clinique des maladies