

CANADIAN || TODAY PRIMARY CARE

Connaissances, perspectives et prise en charge cliniques des maladies

**NOUVEAUTÉS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE ET LE
TRAITEMENT DE L'ASTHME CHEZ L'ADULTE POUR LES
MÉDECINS DE PREMIÈRE LIGNE**

Alan Kaplan, M.D.

**PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE
DANS LES SOINS PRIMAIRES**

Chih-ho Hong, M.D.

**LE TROUBLE BIPOLAIRE DANS LES SOINS DE SANTÉ
PRIMAIRES : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE**

Lakshmi Yatham, M.D.

LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ EN 2023 : NOUVEAUTÉS

Stephen Glazer, M.D.

**PRISE EN CHARGE CONTEMPORAINE DE LA NPC CHEZ LES
PERSONNES ATTEINTES DE DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 : TOUR
D'HORIZON PRATIQUE POUR LES FOURNISSEURS DE SOINS
PRIMAIRES**

Louis P. Girard, M.D.

TABLE DES MATIÈRES

NOUVEAUTÉS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE ET LE TRAITEMENT DE L'ASTHME CHEZ L'ADULTE POUR LES MÉDECINS DE PREMIÈRE LIGNE **04**

Alan Kaplan, M.D.

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE DANS LES SOINS PRIMAIRES **12**

Chih-ho Hong, M.D.

LE TROUBLE BIPOLAIRE DANS LES SOINS DE SANTÉ PRIMAIRES : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE **18**

Lakshmi Yatham, M.D.

LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ EN 2023 : NOUVEAUTÉS **24**

Stephen Glazer, M.D.

PRISE EN CHARGE CONTEMPORAINE DE LA NPC CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 : TOUR D'HORIZON PRATIQUE POUR LES FOURNISSEURS DE SOINS PRIMAIRES **31**

Louis P. Girard, M.D.

La revue *Canadian Primary Care Today* est publiée trois fois par année en versions anglaise et française.

Libre accès

Canadian Primary Care Today est une revue en libre accès. Cela signifie que l'intégralité de son contenu est consultable gratuitement. À condition que la source soit créditée, les utilisateurs sont autorisés à copier et à distribuer l'intégralité du texte des articles, sauf pour usage commercial.

Licence

© *Canadian Primary Care Today*. Sous licence CC BY-NC-ND 4.0 .

Le contenu de *Canadian Primary Care Today* donne droit à des crédits dans la section 2 (autoapprentissage) du programme de Maintien du certificat. Pour en savoir plus sur la façon dont cette activité s'inscrit dans le programme de Maintien du certificat du Collège royal, veuillez consulter le site Web du Collège royal (<https://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/maintenance-of-certification-program-f>). Pour obtenir un soutien plus personnalisé, veuillez communiquer avec le Centre de services du Collège royal (1 800 461-9598) ou votre responsable local de la formation continue.

Si vous souhaitez contribuer à un prochain numéro de *Canadian Primary Care Today*, veuillez nous écrire à l'adresse suivante : info@catalytichealth.com.

COMITÉ DE RÉDACTION



JAMES KIM
MBBCH, PGDIP

Professeur agrégé de clinique, Département de médecine familiale, Université de Calgary – Comité directeur de Diabète Canada et co-auteur principal, NAFLD Clinical Practice Guidelines – Canadian ADHD Resource Alliance (CADDRA) National Education Committee for ADHD



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

Médecin de famille, Midtown Toronto
Fédération des femmes médecins du Canada, Prix national
Prix national de la santé reproductive, 2016
Conférencière, rédactrice et leader d'opinion sur la santé,
l'immunisation et la contraception



DANIEL NGUI
M.D., CCFP, FCFP

Médecin de famille et directeur médical, Fraser Street Medical, South Vancouver – Professeur clinicien, Département de médecine familiale, Université de la Colombie-Britannique – Co-président, St. Paul's Hospital CME Conference for Primary Care Physicians



JEFFREY HABERT
M.D., CCFP, FCFP

Médecin de famille, Thornhill, Ontario
Professeur adjoint, Département de médecine familiale
et communautaire, Université de Toronto – Coroner
enquêteur, cité de Toronto – Codirecteur, CPD Network

À PROPOS DE L'AUTEUR

Alan Kaplan, M.D.

Le Dr Kaplan est un médecin de famille installé à Aurora, en Ontario. Il est président du Family Physician Airways Group of Canada et vice-président du Respiratory Effectiveness Group. Le Dr Kaplan est également responsable régional des soins primaires pour le cancer dans la région centrale de l'Ontario. Le Dr Kaplan est également chargé de l'enseignement clinique au Département de médecine familiale et communautaire de l'Université de Toronto, membre du comité consultatif médical de l'Association d'hypertension pulmonaire du Canada et membre de la section sur les thérapies respiratoires et le traitement des allergies de Santé Canada. Le Dr Kaplan est l'auteur de 159 articles à comité de lecture et de 127 résumés de conférences.



Affiliations :

Université de Toronto

NOUVEAUTÉS CONCERNANT LA PRISE EN CHARGE ET LE TRAITEMENT DE L'ASTHME CHEZ L'ADULTE POUR LES MÉDECINS DE PREMIÈRE LIGNE

L'asthme est une maladie fréquente; selon les estimations, elle toucherait jusqu'à 18 % de la population mondiale, et les taux augmentent chaque année^{1,2}. Environ 3,8 millions de Canadiens sont atteints d'asthme³, et ces patients continuent de souffrir d'une maladie mal contrôlée ainsi que d'exacerbations. Bien que nous n'ayons jamais eu autant de choix en ce qui concerne les médicaments, les taux de mortalité au Canada n'ont pas diminué. La stratégie médicamenteuse que nous appliquons actuellement n'a pratiquement pas changé depuis des années; elle consiste à utiliser dans un premier temps un anti-inflammatoire, généralement un corticostéroïde inhalé (CSI), pour traiter l'inflammation de type 2 (T2) qui est la plus fréquente. Lorsqu'un CSI procure un contrôle insuffisant, le traitement est souvent intensifié par l'utilisation d'une association CSI/bêta-agoniste à longue durée d'action (BALA), voire par des traitements supplémentaires, par exemple des antagonistes des récepteurs des leucotriènes ou des antagonistes muscariniques à longue durée d'action (AMLA). Les patients atteints d'asthme non contrôlé sont exposés à des risques d'effets délétères. Par conséquent, le contrôle de la maladie et la prévention des exacerbations devraient être des objectifs pour tous les patients⁴.

Contrôle de l'asthme

Notre approche de la prise en charge de l'asthme doit commencer par une évaluation du contrôle de l'asthme à chaque visite. Les toutes dernières lignes directrices canadiennes sur l'asthme recommandent d'évaluer le contrôle de l'asthme en fonction des critères définis dans le **tableau 1**⁵.

Des outils validés permettent de mesurer le contrôle de l'asthme, mais il est essentiel de poser des questions sur les symptômes et les limitations. La fonction pulmonaire doit être optimisée. La plupart des cliniques n'effectuent pas de mesures régulières de l'inflammation.

Lorsque l'asthme d'un patient n'est pas contrôlé, il convient de passer en revue les principes de base de la prise en charge de l'asthme avant d'intensifier le traitement⁶. Le diagnostic d'asthme étant souvent présumé et non posé de manière objective, il doit être confirmé. Le manque d'observance thérapeutique est un problème courant qui influe sur le contrôle de l'asthme, car les patients arrêtent souvent leur traitement de fond lorsqu'ils se sentent mieux. Même lorsqu'ils prennent leurs médicaments, les patients doivent le faire correctement, sinon les principes actifs n'agiront

Symptômes diurnes	maximum deux occurrences par semaine
Symptômes nocturnes	de préférence aucun
Activité physique	non limitée
Exacerbations	aucune
Absentéisme	aucun (en raison de l'asthme)
Besoin d'un médicament de secours	maximum deux par semaine, qu'il s'agisse de BACA ou de budésonide/formotérol
VEMS ou DEP	≥ 90 % de la meilleure performance personnelle
Variation diurne du DEP	≤ 10 à 15 %
Éosinophiles dans les expectorations	≤ 2 à 3 %

Tableau 1 : Critères de définition du contrôle de l'asthme; d'après Yang et al, 2021

VEM : volume expiratoire maximal; DEP : débit expiratoire de pointe; BACA : bêta-agonistes à courte durée d'action

pas sur la zone concernée dans les poumons. Il convient d'identifier les facteurs déclenchants d'inflammation qui peuvent être évités et de prendre en charge les comorbidités susceptibles d'influer sur le contrôle. D'une manière générale, il est préférable d'adopter une approche structurée pour le traitement de ces patients (**tableau 2**).

Le diagnostic d'asthme est basé sur l'anamnèse de symptômes caractéristiques et sur des données probantes de limitation variable du débit expiratoire mise en évidence par un test de réversibilité au bronchodilatateur. Comme l'asthme est une maladie d'expression variable, se manifestant souvent en réaction à des facteurs déclenchants qui ne sont pas forcément toujours constants, d'autres tests peuvent s'avérer nécessaires, par exemple une épreuve de provocation bronchique positive, un test de variabilité excessive lors de la surveillance du DEP, un test de variation excessive du VEMS entre les visites, une mesure de la fraction d'oxyde nitrique dans l'air expiré (FENO)⁷ ou une mesure de l'augmentation significative du VEMS après un traitement par CSI. Il est préférable de confirmer le diagnostic avant l'instauration du traitement de fond afin d'éviter d'administrer un traitement inapproprié ou de passer à côté d'autres diagnostics importants⁸, parce qu'il est souvent plus difficile de poser un diagnostic par la suite. Les résultats des examens cliniques, y compris

ceux de la radiographie du thorax, peuvent être tout à fait normaux, mais néanmoins utiles pour exclure d'autres affections.

Dans les établissements de soins primaires, il existe des obstacles majeurs à l'obtention de résultats de spirométrie⁹. Ces obstacles comprennent le manque d'accès, le manque d'expertise dans la réalisation de la spirométrie, la réticence ou le retard du patient à se rendre dans un centre de référence pour une spirométrie, le manque de temps pendant le rendez-vous avec le clinicien pour réaliser le test puis l'attente d'une nouvelle spirométrie après la bronchodilatation, le manque de confiance dans la capacité à interpréter les résultats de spirométrie, l'absence de rémunération pour la réalisation du test et, plus récemment, des risques infectieux associés à la production d'aérosols pendant la pandémie de COVID-19. Les solutions à ces obstacles pourraient inclure le versement d'une rémunération pour la réalisation d'une spirométrie appropriée et de qualité contrôlée en soins primaires^{10,11}, un soutien pour une interprétation rapide de la spirométrie, des programmes centralisés de spirométrie et la réalisation de la spirométrie le jour même en milieu hospitalier.

La non-observance est reconnue comme l'une des principales raisons de la prise en charge sous-optimale de l'asthme et des mauvais résultats cliniques¹². Les problèmes d'observance peuvent être classés en deux catégories : la non-observance intentionnelle et la non-observance non intentionnelle. Chez les personnes faisant preuve d'une non-observance intentionnelle, il est plus efficace d'adopter une approche visant à éviter la confrontation. Il peut être utile de compléter les commentaires par des remarques telles que « De nombreuses personnes estiment qu'il est difficile de toujours prendre tous leurs médicaments »¹³. Les stratégies de traitement axées sur les symptômes peuvent également contribuer à remédier à la non-observance intentionnelle¹⁴. La non-observance non intentionnelle se caractérise par l'oubli des médicaments

Approche pour les patients atteints d'asthme non contrôlé

1. Confirmer le diagnostic
2. Évaluer l'observance thérapeutique
3. Revoir et améliorer la technique d'inhalation
4. Éviter les facteurs déclenchants
5. Prendre en charge les comorbidités
6. Intensifier le traitement

Tableau 2 : Approche pour les patients atteints d'asthme non contrôlé; d'après Haughney et al, 2008

ou leur prise incorrecte. Définir des rappels, placer les médicaments près de l'endroit où une activité est couramment pratiquée, utiliser des applications mobiles ou simplifier un schéma thérapeutique complexe et ne pas interchanger les dispositifs pourraient résoudre les problèmes de non-observance^{15,16}.

Si le médicament inhalé n'atteint pas les poumons, il n'aura aucun effet. Les erreurs critiques dans la technique d'inhalation, comme le fait de ne pas retirer le capuchon du dispositif ou de ne pas le charger correctement, empêchent le médicament d'atteindre les poumons. D'autres erreurs peuvent comprendre le fait de ne pas coordonner l'inhalation et le déclenchement du dispositif ou même d'expirer dans le dispositif. Une technique d'inhalation précise est essentielle pour le contrôle de l'asthme, même en cas d'observance parfaite. En règle générale, l'aérosol-doseur nécessite des inhalations lentes et profondes pour éviter que le médicament n'atteigne le fond de la gorge, tandis que l'inhalateur de poudre sèche nécessite une inhalation énergique pour que le médicament atteigne les poumons, une raison de plus pour ne pas interchanger les dispositifs. L'utilisation d'un aérosol-doseur avec une chambre d'inhalation dotée d'une valve permet de minimiser les effets secondaires sur les voies aériennes supérieures et d'améliorer le dépôt du médicament dans les poumons¹⁷.

Les facteurs déclenchants de l'asthme sont le tabagisme, qu'il soit actif ou passif, d'autres activités d'inhalation comme le vapotage, le fait de fumer du cannabis et la chicha, les allergènes d'intérieur comme les acariens ou les squames d'animaux domestiques, et les médicaments qui augmentent le risque de bronchospasme, comme les AINS ou les bêta-bloquants⁵. Il est impossible d'éviter totalement les infections virales, mais la vaccination contre la grippe, la COVID-19 et la pneumonie peut s'avérer utile.

Les principales comorbidités, notamment la polyposse nasosinusienne, la rhinite allergique, l'obésité^{16,18}, le reflux gastro-œsophagien (RGO), la dyskinésie des cordes vocales, l'anxiété et la dépression, peuvent contribuer au fardeau des symptômes des voies respiratoires inférieures ou imiter celui-ci. Afin d'assurer une prise en charge optimale, les cliniciens peuvent être appelés à vérifier la présence de ces problèmes chez les patients dont l'asthme n'est pas contrôlé.

Exacerbations de l'asthme

Les exacerbations sont importantes et se produisent, quel que soit le degré de gravité de l'asthme. Chaque épisode augmente le risque de visites non planifiées, d'hospitalisations et de mortalité, ainsi que la perte de fonction pulmonaire²⁰. Il est donc essentiel d'identifier les personnes à haut risque et de mettre en place des stratégies de prévention. Plusieurs facteurs sont clairement associés à un risque accru d'exacerbations de l'asthme (**tableau 3**)²¹.

- **Asthme non contrôlé**
- Absence de CSI en raison d'une mauvaise observance ou d'une technique inappropriée
- Utilisation excessive de BACA
 - » L'utilisation de plus de deux cartouches de BACA par an a été associée à un risque accru d'exacerbations et de mortalité²¹.
- Comorbidités comme l'obésité, la rhino-sinusite, le RGO, les allergies alimentaires et la grossesse, les problèmes psychologiques ou socio-économiques, l'âge avancé
- Expositions aux allergènes, au tabagisme et même à la pollution de l'air
- Faible fonction pulmonaire, en particulier si le VEMS est inférieur à 60 % de la valeur prédite
- Exacerbation sévère subie dans le dernier mois et la dernière année
- Antécédents d'intubation ou d'admission en unité de soins intensifs pour cause d'asthme

Tableau 3 : Facteurs de risque potentiellement modifiables pour les exacerbations; d'après Reddell et al, 2021

Gestion non pharmacologique de l'asthme

La sensibilisation à l'asthme doit fournir des détails sur la physiopathologie de l'asthme, mettre l'accent sur la composante inflammatoire de la maladie, définir les attentes d'un bon contrôle de l'asthme grâce à des évaluations récurrentes et garantir une bonne technique d'inhalation. L'évaluation de l'environnement comprend l'identification et l'évitement des facteurs déclenchants. Cela inclut l'arrêt de la cigarette, du cannabis et de l'inhalation de substances au moyen d'autres méthodes, par exemple le vapotage et la chicha, ainsi que l'identification et l'évitement des allergènes et des irritants, y compris par une éventuelle exposition professionnelle. La sensibilisation de la famille du patient permet d'obtenir de meilleurs résultats²². Les plans d'action contre l'asthme se sont avérés réduire les exacerbations²³. Vous trouverez un exemple de plan d'action contre l'asthme chez l'adulte à fpagc.com/tools-resources. En outre, la pratique d'une activité physique régulière, l'optimisation nutritionnelle, le soutien social ainsi que la vaccination visant à prévenir les infections respiratoires sont des éléments clés de la gestion non pharmacologique de l'asthme.

Prise en charge pharmacologique de l'asthme

Les CSI constituent la principale classe thérapeutique pour le traitement de l'inflammation de l'asthme. L'objectif du traitement par des CSI est d'utiliser la dose efficace la plus faible pour atteindre le contrôle tout en prévenant les exacerbations. Cela permet de parvenir à un équilibre optimal entre l'efficacité et l'innocuité. Lors de l'instauration d'un traitement par des CSI, les symptômes commencent à s'améliorer dans un délai



Figure 1 : Étapes recommandées pour ajuster le traitement pharmacologique afin de permettre un contrôle de l'asthme

de deux semaines²⁵, mais plusieurs mois sont souvent nécessaires pour obtenir un effet complet²⁶. Si la réponse n'est pas optimale et si toutes les approches non pharmacologiques de gestion de l'asthme ont été envisagées, il est recommandé d'ajouter un traitement par un BALA plutôt que d'augmenter la dose de CSI en raison de l'effet de plateau observé dans la courbe dose-réponse à une dose quotidienne équivalente à 200-250 µg de propionate de fluticasone⁵.

Pour intensifier un traitement par CSI à faible dose à l'aide d'un BALA en traitement d'appoint, il est préférable d'utiliser un inhalateur combiné afin d'éviter l'utilisation d'un BALA en monothérapie sans CSI, car celle-ci a été associée à des effets délétères (**figure 1**)²⁷. Le traitement d'appoint doit être adapté aux comorbidités et aux phénotypes des patients²⁸. Il peut inclure des antagonistes des récepteurs des leucotriènes (ARLT), des AMLA, puis des stratégies peuvent être mises en place pour les patients atteints d'asthme sévère. L'immunothérapie peut réduire les symptômes de l'asthme ainsi que le besoin de médicaments contre l'asthme et améliorer l'hyperréactivité bronchique²⁹. Elle peut être particulièrement utile chez les patients souffrant de rhinite allergique concomitante, mais il convient de prendre en compte la possibilité d'effets indésirables locaux ou systémiques, tels que l'anaphylaxie, bien que ceux-ci soient beaucoup moins susceptibles de se produire dans le cas de l'immunothérapie sublinguale que dans celui de l'immunothérapie sous-cutanée. Dans la rhinite allergique, les ARLT jouent également un rôle et peuvent avoir un effet bénéfique supplémentaire chez les asthmatiques obèses¹⁷. Il a été démontré que le traitement par des AMLA est bénéfique pour les patients

en ce qui concerne les exacerbations et la fonction pulmonaire et qu'il ne dépend pas des marqueurs de l'inflammation de type 2³⁰. Le continuum de prise en charge de l'asthme de la Société canadienne de thoracologie (SCT) décrit la méthode d'intensification recommandée pour les traitements.

Nouveautés dans la prise en charge de l'asthme

Traitement de secours

Les BACA se sont imposés comme un traitement de secours pendant de nombreuses années et, dans les anciennes directives de pratique clinique, ils étaient considérés comme la première étape pharmacologique dans la prise en charge de l'asthme. Pendant de nombreuses années, l'utilisation de l'association CSI/BALA comme traitement de secours chez les personnes atteintes d'asthme modéré à sévère était à la fois reconnue comme traitement de secours et préférée à l'utilisation des BACA en raison de la réduction des exacerbations. Toutefois, dans le cas de l'asthme léger, la situation a changé suite à des recommandations publiées par la Global Initiative in Asthma (GINA) en 2019, qui soulignaient les éléments suivants³¹ :

- Le recours excessif aux BACA est dangereux et associé à des exacerbations et à la mortalité.
- Les BACA ne traitent pas l'inflammation; ils ne traitent donc pas le problème sous-jacent.
- La monothérapie par BACA n'est pas recommandée.

La GINA recommandait l'utilisation d'un traitement de

secours à base de CSI afin de garantir l'intensification du traitement de l'inflammation au moment de l'aggravation. Les données recueillies à l'époque soutenaient l'utilisation de l'association CSI/formotérol, car ce traitement de secours a démontré qu'il permet de parvenir à un meilleur contrôle de la maladie par rapport à un BACA seul et qu'il réduit les exacerbations³². Bien qu'étant un bêta-agoniste à longue durée d'action, le formotérol est également un bêta-agoniste à courte durée d'action et peut donc être utilisé comme médicament de secours. Au Canada, le budésonide/formotérol est le seul approuvé pour cette stratégie. Dans l'asthme léger, bien qu'un traitement régulier par des CSI et un plan d'action contre l'asthme seraient probablement plus efficaces que l'utilisation PRN de l'association CSI/formotérol, le traitement symptomatique par CSI/formotérol donne de meilleurs résultats chez les patients ayant des problèmes d'observance, car il tient compte de la propension du patient à prendre ses médicaments lorsqu'il en a besoin. Il existe également des bithérapies par CSI/BACA qui ne sont pas disponibles au Canada^{33,34}.

Les lignes directrices de la SCT continuent de recommander l'ajout de BACA à un traitement régulier par CSI dans l'asthme léger. Toutefois, elles reconnaissent qu'il serait préférable d'utiliser le traitement par l'association CSI/formotérol chez les personnes qui adhèrent moins au traitement. En outre, les lignes directrices soutiennent l'utilisation de BACA en monothérapie chez les asthmatiques très légers, mais uniquement chez les personnes présentant un faible risque d'exacerbations, notamment :

- a) Bon contrôle de l'asthme
- b) Absence d'antécédents d'exacerbations, en particulier au cours de l'année écoulée
- c) Utilisation maximum de deux BACA par an
- d) Personne non fumeuse

En résumé, les BACA peuvent être utilisés en traitement d'appoint à une monothérapie par CSI, avec un traitement de fond par CSI/BALA autre que l'association budésonide/formotérol, ou en complément d'une trithérapie. Toutefois, la monothérapie par BACA n'est pas recommandée.

Trithérapie

Chez les patients qui ne sont pas contrôlés sous bithérapie, il convient d'envisager une intensification du traitement par trithérapie, car il a été démontré qu'elle améliore la fonction pulmonaire et réduit les exacerbations³⁵. Comme évoqué précédemment, il convient de s'assurer que le diagnostic a été

correctement posé et de passer en revue des points fondamentaux comme l'observance, la technique, les comorbidités et les facteurs déclenchants. Il s'agit d'une étape qui peut et doit être réalisée dans le cadre des soins primaires, mais qui devrait peut-être amener le clinicien à considérer que si les patients nécessitent un traitement aussi agressif, ils commencent à répondre aux critères de l'asthme sévère, et qu'il peut être approprié de les orienter vers la prescription d'un biomédicament (voir la section sur l'asthme sévère ci-dessous).

Actuellement, deux trithérapies administrées au moyen d'un seul inhalateur sont disponibles au Canada pour l'asthme. Les cliniciens peuvent également envisager d'ajouter un AMLA à un traitement par l'association CSI/BALA. Cela reviendrait à administrer une trithérapie au moyen de plusieurs inhalateurs. Des données probantes confirment également que les trithérapies administrées au moyen d'un seul inhalateur sont plus efficaces que les trithérapies administrées au moyen de plusieurs inhalateurs en ce qui concerne les taux de persistance des traitements, la fonction pulmonaire³⁶ et l'état de santé³⁷. Deux trithérapies administrées au moyen d'un seul inhalateur sont disponibles au Canada : l'association indacatérol (sous forme d'acétate), glycopyrronium (sous forme de bromure) et furoate de mométasone, qui se présente sous la forme d'une poudre pour inhalation en gélules à enveloppe dure, ainsi que l'association furoate de fluticasone, uméclidinium et vilantérol en poudre sèche pour inhalation par voie orale.

Dangers des corticostéroïdes oraux

Même si les exacerbations sont néfastes, l'impact de la prise de corticoïdes oraux en cure courte est sous-estimé³⁸; elle est associée à des effets indésirables tels que des troubles psychiatriques, l'ostéoporose et les fractures, le diabète, le glaucome, la cataracte, des infections atypiques, voire la mortalité³⁹. Ce risque augmente chez les patients sous corticothérapie à longue cure, qui est utilisée pour permettre un contrôle chez les patients atteints d'asthme plus sévère. Il est important de surveiller ces cures courtes de CSO pour les exacerbations, car même deux cures par an peuvent entraîner un risque important pour le patient.

Asthme sévère

L'asthme sévère se définit comme un asthme nécessitant l'administration de CSI à forte dose et un second traitement de fond⁴⁰. La prévalence de l'asthme persistant et sévère concerne 5 à 10 % de tous les patients asthmatiques. Ces patients consomment proportionnellement une grande partie de toutes les ressources disponibles pour le traitement de l'asthme⁴¹. Dans le cadre des soins primaires, il est important d'identifier les patients susceptibles de connaître une

Outil ReferID pour l'asthme

Utilisez ce guide d'entretien pour identifier rapidement les patients adultes dont l'asthme n'est pas contrôlé et qui requièrent une attention d'urgence ainsi qu'une éventuelle orientation vers un spécialiste.

Si le patient n'est pas contrôlé, réévaluez le contrôle de l'asthme, les options de traitement, l'observance, la technique d'inhalation et les comorbidités (voir la section 2 de cet outil).

Si le patient n'est toujours pas contrôlé (la question est toujours « Oui » à l'une des questions ci-dessous), ce patient pourrait tirer des bénéfices d'une évaluation par un spécialiste.

Si le patient répond « Oui » à l'une de ces questions :

1

☐

Le patient a-t-il effectué au moins 2 cures de corticostéroïdes systémiques (SCS) et/ou a-t-il été sous traitement d'entretien par SCS au cours des 12 derniers mois?

2

☐

Le patient a-t-il eu au moins 2 consultations d'urgence/visites non planifiées pour cause d'asthme au cours des 12 derniers mois?

3

☐

Le patient a-t-il déjà été intubé ou admis en USI (unité de soins intensifs) ou dans une unité de soins pour malades hautement dépendants en raison de son asthme?

4

☐

Le patient a-t-il utilisé au moins 3 BACA (bêta-agonistes à courte durée d'action) par inhalation au cours des 12 derniers mois?

This Refer ID guide has been developed by the PRECISION program of AstraZeneca in collaboration with five asthma experts: Dr. D. Jackson, Dr. J.W.H. Kocks, M. Al-Ahmad, MD, R. del Olmo, MD and Dr. Tan Tze Lee. The content in this guide is based on the 2019-2021 Global Strategy For Asthma Management and Prevention reports: <https://ginasthma.org>. Veeva ID: Z4-22623. Date of preparation: March 2020; Updated May 2021. Date of expiry: 31 March 2022.

Figure 2 : Outil ReferID d'évaluation de la gravité et du contrôle de l'asthme

évolution défavorable (**tableau 3**) et d'identifier ceux qui nécessitent une réévaluation, voire une orientation vers un spécialiste. L'outil ReferID illustré dans la **figure 2** constitue une méthode rapide d'évaluation des patients lors de leur consultation⁴². Les critères de l'asthme sévère sont les suivants : au moins deux exacerbations par an, recours aux CSO deux fois par an ou en entretien, antécédents d'intubation ou d'admission dans une USI et utilisation d'au moins trois BACA par an.

Le médecin de première ligne n'est pas censé intervenir dans le choix ou le suivi du traitement biologique de l'asthme, mais il doit identifier les patients qui pourraient bénéficier de ces traitements et les adresser aux spécialistes appropriés. Les biomédicaments se répartissent actuellement en quatre classes : traitement par anti-IgE, traitement par anti-IL-5, traitement par anti-IL4/13 et traitement par anti-TSLP. Les traitements sont choisis en fonction de l'anamnèse du patient, de sa fonction pulmonaire et de biomarqueurs, par exemple les tests d'allergie, les taux d'IgE sériques, les taux d'éosinophiles dans le sang et les taux de FENO. Ces biomédicaments sont très sûrs et ne perturbent pas la fonction immunitaire de la même manière que les biomédicaments utilisés pour d'autres maladies comme la colite, la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis.

Conclusion

La plupart des patients consultés dans le cadre des soins primaires souffrent d'asthme léger. La prise

en charge de l'asthme s'appuie sur les principes fondamentaux suivants : confirmer le diagnostic, s'assurer de l'observance du traitement et de l'utilisation de la technique d'inhalation appropriée, éviter les facteurs déclenchants et traiter les comorbidités. Ils permettront à vos patients de bien contrôler leur asthme et de prévenir les exacerbations. De nouveaux médicaments de secours qui permettent également de traiter l'inflammation, par exemple l'association CSI/formotérol (actuellement indiquée au Canada), peuvent également aider à prévenir les exacerbations et à éviter le recours excessif à la monothérapie par BACA, qui ne permet pas de traiter l'affection sous-jacente. Dans le cadre des soins primaires, les médecins disposent d'un large éventail d'options thérapeutiques pour maintenir les patients sous contrôle : ils peuvent passer d'un traitement par CSI à un traitement par l'association CSI/BALA, puis à une trithérapie et orienter les patients afin qu'ils puissent recevoir un traitement biologique.

Correspondance :

Alan Kaplan
Courriel : for4kids@gmail.com

Divulgations de renseignements financiers :

Comité consultatif/Bureau des conférenciers :

ALK, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cipla, Covis, GSK, Merck Frosst, Moderna, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi, Teva, Trudell, and Valeo.

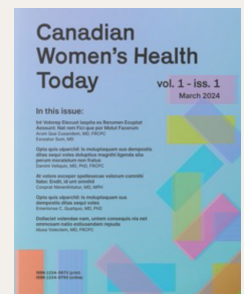
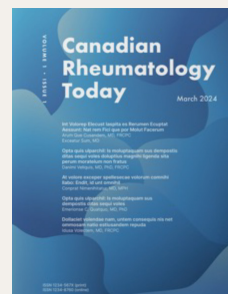
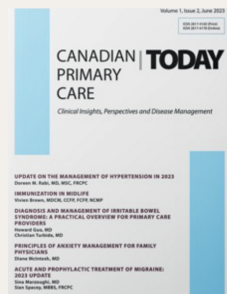
Références:

- Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention. GINA. 2022 May 3. <http://www.ginasthma.org/>
- Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J*. 2020;56(6):2002094. doi:10.1183/13993003.02094-2020
- Asthma Canada. Annual asthma survey report: a snapshot of asthma in Canada. 2021 Nov [accessed 2022 Dec 26]. <https://asthma.ca/wp-content/uploads/2021/11/2021-Annual-Asthma-Survey-Report-3.pdf>
- Caminati M, Vaia R, Furci F, Guarnieri G, Senna G. Uncontrolled asthma: unmet needs in the management of patients. *J Asthma Allergy* 2021;14:457–66. doi:10.2147/JAA.S260604
- Yang CL, Hicks EA, Mitchell P, Reisman J, Podgers D, Hayward KM, Waite M, Ramsey CD. 2021 Canadian Thoracic Society guideline – A focused update on the management of very mild and mild asthma. *Can J Respir Crit Care Sleep Med*. 2021;5(4):205–45. doi:10.1080/2474533.2021.1877043
- Haughney J, Price D, Kaplan A, Chrystyn H, Horne R, May N, Moffat M, Versnel J, Shanahan ER, Hillyer EV, Tunsäter A, Bjerner L. Achieving asthma control in practice: understanding the reasons for poor control. *Respir Med*. 2008;102(12):1681–93. doi:10.1016/j.rmed.2008.08.003
- Loewenthal L, Menzies-Gow A. FeNO in asthma. *Semin Respir Crit Care Med*. 2022;43(5):635–645. doi:10.1055/s-0042-1743290
- Aaron SD, Vandemheen KL, FitzGerald JM, et al. Reevaluation of diagnosis in adults with physician-diagnosed asthma. *JAMA*. 2017;317:269–79. doi:10.1001/jama.2016.19627
- Walters JA, Hansen E, Mudge P, Johns DP, Walters EH, Wood-Baker R. Barriers to the use of spirometry in general practice. *Aust Fam Physician*. 2005;34(3):201–3.
- Yawn BP, Enright PL, Lemanske RF, Israel E, Pace W, Wollan P, Boushey H. Spirometry can be done in family physicians' offices and alters clinical decisions in management of asthma and COPD. *Chest*. 2007;132(4):1162–8.
- Kaplan A, Stanbrook M. Must family physicians use spirometry in managing asthma patients? YES. *Can Fam Physician*. 2010;56(2):126–8.
- Williams LK, Pladevall M, Hi H, et al. Relationship between adherence to inhaled corticosteroids and poor outcomes among adults with asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:1288–93.
- Bender B. Physician-patient communication as a tool that can change adherence. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(1):1–2.
- Bosnic-Anticevich S. Inhaler technique in asthma: how does it relate to patients' preferences and attitudes toward their inhalers? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2017;30(1):42–52. doi:10.1089/jamp.2016.1287.
- Usmani O, Hickey A, Guranlioglu D, Rawson K, Stepanovic N, Siddiqui S, Dhand R. The impact of inhaler device regimen in patients with asthma or COPD. *J Allergy Clin Immunol: In Practice*. 2021;9(8):3033–40. doi:10.1016/j.jaip.2021.04.024
- Kaplan A, Price D. Matching inhaler devices with patients: the role of the primary care physician. *Can Respir J*. 2018;2018:9473051. doi:10.1155/2018/9473051
- McIvor RA, Devlin HM, Kaplan A. Optimizing the Delivery of Inhaled Medication for Respiratory Patients: The Role of Valved Holding Chambers. *Can Respir J*. 2018 Apr 4;2018:5076259. doi: 10.1155/2018/5076259. PMID: 29849831; PMCID: PMC5904796.
- Kaplan A, Kim J. Asthma exacerbations and glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a review of the current evidence. *Pulm Ther*. 2022;8:343–56. doi:10.1007/s41030-022-00203
- Boulet LP. Asthma and obesity. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(1):8–21. doi:10.1111/j.1365-2222.2012.04040.x
- Kaplan A. SABA over-reliance; time for a change. *J Lung Pulm Respir Res*. 2019;6(4):101–2. doi:10.15406/jlpr.2019.06.00217
- Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, Cruz AA, Duijts L, Drazen JM, FitzGerald JM, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J*. 2022;59(1):2102730. doi:10.1183/13993003.02730-2021
- Rhee H, Belyea MJ, Brasch J. Family support and asthma outcomes in adolescents: barriers to adherence as a mediator. *J Adolesc Health*. 2010;47(5):472–8. doi:10.1016/j.jadohealth.2010.03.009
- Gibson PG, Powell H, Wilson A, et al. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 1998;(4):CD001117.
- Hall C, Nici L, Sood S, ZuWallack R, Castro M. Nonpharmacologic Therapy for Severe Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(4):928–35. doi:10.1016/j.jaip.2017.04.030
- Vathenen AS, Knox AJ, Wisniewski A, et al. Time course of change in bronchial reactivity with an inhaled corticosteroid in asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(6):1317–21. doi:10.1164/ajrccm/143.6.1317
- Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(8):836–44. doi:10.1164/rccm.200401-0330C
- Nelson HS, Weiss ST, Bleeker ER, et al. The salmeterol multicenter asthma research trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006;129(1):15–26.
- Vogelberg C, Goldstein S, Graham L, Kaplan A, de la Hoz A, Hamelmann E. A comparison of tiotropium, long-acting β_2 -agonists and leukotriene receptor antagonists on lung function and exacerbations in paediatric patients with asthma. *Respir Res*. 2020;21:19 doi:10.1186/s12931-020-1282-9
- Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Injection allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010;(8):CD001186. doi:10.1002/14651858.CD001186.pub2
- Kaplan A, Chang KL. Tiotropium in asthma – perspectives for the primary care physician. *Postgrad Med*. 2021;133(5):552–64. doi:10.1080/00325481.2020.1816329
- Reddel HK, FitzGerald JM, Bateman ED, Bacharier LB, Becker A, Brusselle G, Buhl R, Cruz AA, Fleming L, Inoue H, et al. GINA 2019: a fundamental change in asthma management. *Eur Respir J*. 2019;53(6):1901046. doi:10.1183/13993003.01046-2019
- Kaplan A. The myth of mild: severe exacerbations in mild asthma: an underappreciated, but preventable problem. *Adv Ther*. 2021;38(3):1369–81. doi:10.1007/s12325-020-01598-2
- Papi A, Canonica GW, Maestrelli P, Paggiaro P, Olivieri D, Pozzi E, Crimi N, Vignola AM, Morelli P, Nicolini G, Fabbri LM; BEST Study Group. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N Engl J Med*. 2007;356(20):2040–52. doi:10.1056/NEJMoa063861
- Chippis BE, Albers FC, Reilly L, et al. Efficacy and safety of as-needed albuterol/budesonide versus albuterol in adults and children aged ≥ 4 years with moderate-to-severe asthma: rationale and design of the randomised, double-blind, active-controlled MANDALA study. *BMJ Open Respir Res*. 2021;8:e001077. doi:10.1136/bmjresp-2021-001077
- Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1198–207. doi:10.1056/NEJMoa1208606
- Gessner C, Kornmann O, Maspero J, et al. Fixed-dose combination of indacaterol/glycopyrronium/mometasone furoate once-daily versus salmeterol/fluticasone twice-daily plus tiotropium once-daily in patients with uncontrolled asthma: A randomised, Phase IIIb, non-inferiority study (ARGON). *Respir Med*. 2020;170:106021. doi:10.1016/j.rmed.2020.106021
- Busse WW, Abbott CB, Germain G, Laliberté F, MacKnight SD, Jung Y, Duh MS, Averell CM. Adherence and persistence to single-inhaler versus multiple-inhaler triple therapy for asthma management. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(11):2904–13.e6. doi:10.1016/j.jaip.2022.06.010
- Price D, Castro M, Bourdin A, Fucile S, Altman P. Short-course systemic corticosteroids in asthma: striking the balance between efficacy and safety. *Eur Respir Rev*. 2020;29(155):190151. doi:10.1183/16000617.0151-2019
- Bleeker ER, Al-Ahmad M, Bjerner L, Caminati M, Canonica GW, Kaplan A, Papadopoulos NG, Roche N, Ryan D, Tohda Y, Yáñez A, Price D. Systemic corticosteroids in asthma: A call to action from World Allergy Organization and Respiratory Effectiveness Group. *World Allergy Organ J*. 2022;15(12):100726. doi:10.1016/j.waojou.2022.100726.
- Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343–73.
- Hekking PP, Wener RR, Amelink M, Zwiderman AH, Bouvy ML, Bel EH. The prevalence of severe refractory asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):896–902.
- Beekman M, Hales J, Al-Ahmad M, del Olmo R, Tan TL. Breaking the vicious circle—the Asthma Referral Identifier (ReferID) tool. *npj Prim Care Respir Med*. 2022;32:40. doi:10.1038/s41533-022-00296-6



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

Chih-ho Hong, M.D., FRCPC

Le Dr Hong est un dermatologue certifié travaillant à Surrey, en Colombie-Britannique. Il dirige une clinique très fréquentée qui est spécialisée dans les soins esthétiques et les études cliniques. Il est professeur adjoint d'enseignement clinique au Département de dermatologie et des sciences de la peau de l'UBC. Ses principaux domaines d'intérêt sont le psoriasis et l'eczéma. En tant que chercheur, il a participé à plus de 160 études sur des traitements en dermatologie et a publié plus de 50 articles à comité de lecture, dont des articles récents dans *le Lancet* et le *New England Journal of Medicine*. Il a donné des conférences locales, nationales et internationales sur les traitements dermatologiques.



Affiliations :

Professeur adjoint de clinique, Université de la Colombie-Britannique

PRISE EN CHARGE ET TRAITEMENT DE LA DERMATITE ATOPIQUE DANS LES SOINS PRIMAIRES

La dermatite atopique (DA) est une maladie inflammatoire chronique de la peau, récidivante et rémittente, caractérisée par un érythème, un œdème, une xérose, des érosions/excoriations, un suintement et des croûtes¹. Elle débute généralement durant l'enfance et souvent au cours de la petite enfance. La maladie peut évoluer en dents de scie et, chez de nombreux patients, elle s'atténue, voire disparaît avec le temps. Les variations saisonnières sont fréquentes, la plupart des patients voyant leurs symptômes s'aggraver en hiver, en particulier au Canada.

La DA est de plus en plus fréquente, son incidence et sa prévalence ayant augmenté au cours des dernières décennies, surtout dans les pays industrialisés². La raison exacte de cette augmentation est inconnue, mais on pense qu'elle est potentiellement liée à des facteurs environnementaux et à l'absence d'exposition à certains pathogènes³. La DA est souvent associée à d'autres troubles « atopiques », tels que l'asthme, les allergies alimentaires médiées par les IgE et la rhinite allergique, mais elle peut également être associée à une rhinosinusite chronique avec ou sans polypes nasaux, à une œsophagite à éosinophiles et à une conjonctivite allergique. La progression des troubles atopiques de la petite enfance à l'âge adulte est connue sous le nom de « marche atopique »⁴.

La présentation clinique et la localisation de la dermatite atopique peuvent varier en fonction de l'âge du patient, de son origine ethnique et de la sévérité initiale de la maladie. Les nourrissons présentent typiquement une DA sur le visage et les surfaces des muscles extenseurs. Les enfants et les adolescents présentent généralement une atteinte des zones de flexion, au niveau du cou, des fosses antécubitales et des fosses poplitées (**figure 1**). Les adultes peuvent présenter une atteinte des zones de flexion, mais une atteinte isolée des paupières, des mamelons et des mains peut également s'observer (**figure 2**).

Le prurit (démangeaisons) est un symptôme caractéristique de la maladie. Historiquement, la DA était désignée sous le nom de « la démangeaison éruptive ». Le prurit est exacerbé par la transpiration, le stress, la chaleur, l'humidité et les vêtements en laine. Les troubles du sommeil sont une conséquence fréquente du prurit et, chez les enfants, les troubles du sommeil s'étendent souvent à d'autres membres de la famille, renforçant ainsi le fardeau de la maladie.

La physiopathologie de la DA est complexe et impliquerait une interaction entre des facteurs génétiques, des anomalies de la barrière cutanée et un dérèglement des voies immunitaires, comme l'illustre la **figure 3**⁵.

La DA est diagnostiquée sur la base de caractéristiques cliniques. De nombreux critères cliniques peuvent

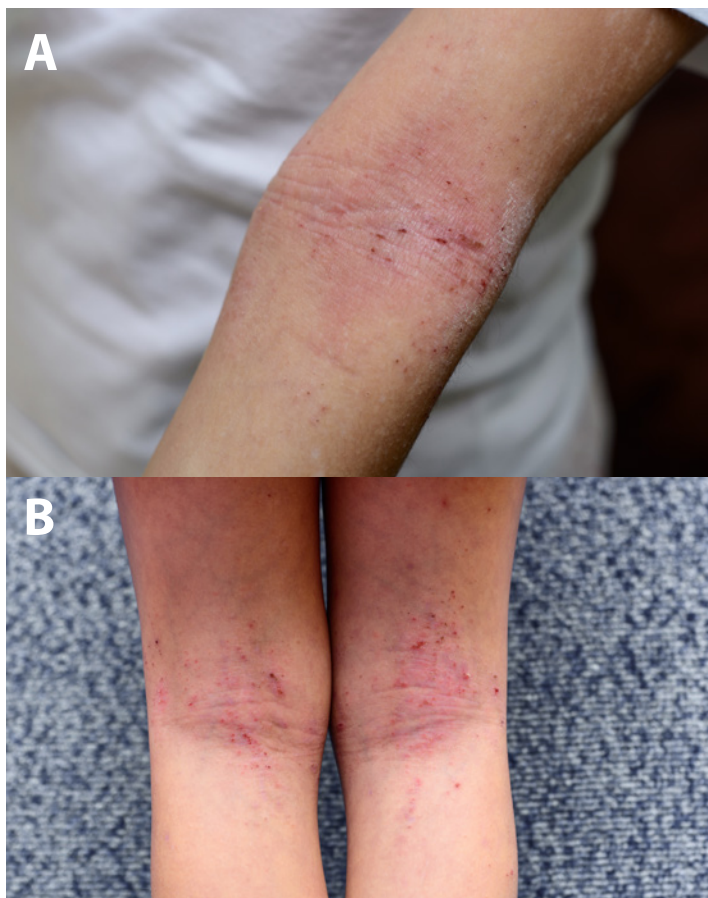


Figure 1. Exemples de dermatite atopique sur l'avant-bras (A) et l'arrière des genoux (B) d'un enfant; extrait de shutterstock.com

être utilisés, tels que les critères de Hanifin et Rajka ou plusieurs modifications de ces critères proposées ultérieurement, mais ces critères conviennent davantage dans un contexte de recherche. Le schéma diagnostique du groupe de travail britannique ou les directives diagnostiques de l'American Academy of Dermatology (AAD) sur la DA sont probablement les plus faciles à utiliser dans la pratique clinique (**tableau 1**)⁶. Les tests diagnostiques supplémentaires, tels que le prélèvement par grattage et la culture fongique, la biopsie cutanée et les analyses sanguines, ne sont nécessaires qu'en cas d'incertitude diagnostique ou d'absence de réponse à un traitement adéquat.

Bien que la DA et les allergies alimentaires s'observent souvent au sein de la même population de patients, les allergies alimentaires sont rarement impliquées dans la physiopathologie de la DA. Par conséquent, la recherche d'une allergie alimentaire chez les patients atteints de DA ne devrait pas relever de la pratique clinique courante. Un test alimentaire en double aveugle contrôlé par placebo constitue le test diagnostique de choix dans les rares cas où l'on pense que la DA a été provoquée par une allergie alimentaire.

Les émollients constituent la pierre angulaire de la thérapie et du traitement d'entretien de la dermatite



Figure 2. Dermatite atopique sur la paupière d'un patient masculin (A) et sur les mains (B); extrait de shutterstock.com

atopique, car ils restaurent et préservent l'intégrité de la barrière cutanée. Ils sont souvent utilisés en association avec des traitements sous ordonnance⁸. Chez les nourrissons, la vaseline peut être utilisée, car elle est peu onéreuse et n'est pas associée à un risque de sensibilisation cutanée. L'acceptabilité cosmétique limite son utilisation chez les enfants plus âgés et les adultes. Tout émollient est préférable à l'absence d'émollient. Un émollient à base de crème est généralement préféré à une lotion. Les émollients contenant des céramides ou d'autres agents renforçant la barrière cutanée peuvent apporter une efficacité supplémentaire par rapport aux crèmes et lotions émollientes traditionnelles. L'utilisation d'émollients non parfumés chez les nourrissons hautement susceptibles de développer une DA peut réduire l'incidence de la DA. D'autres études dans ce domaine sont nécessaires.

Les traitements topiques conviennent à la majorité des patients, d'autant plus que chez la plupart d'entre eux, l'étendue et la gravité de la DA sont limitées. Les corticostéroïdes topiques représentent le pilier de la thérapie et l'utilisation de stéroïdes topiques est étayée par de nombreuses études cliniques. Les effets secondaires des traitements topiques sont bien connus, mais heureusement peu fréquents, en particulier lorsque les agents topiques sont utilisés de manière appropriée.

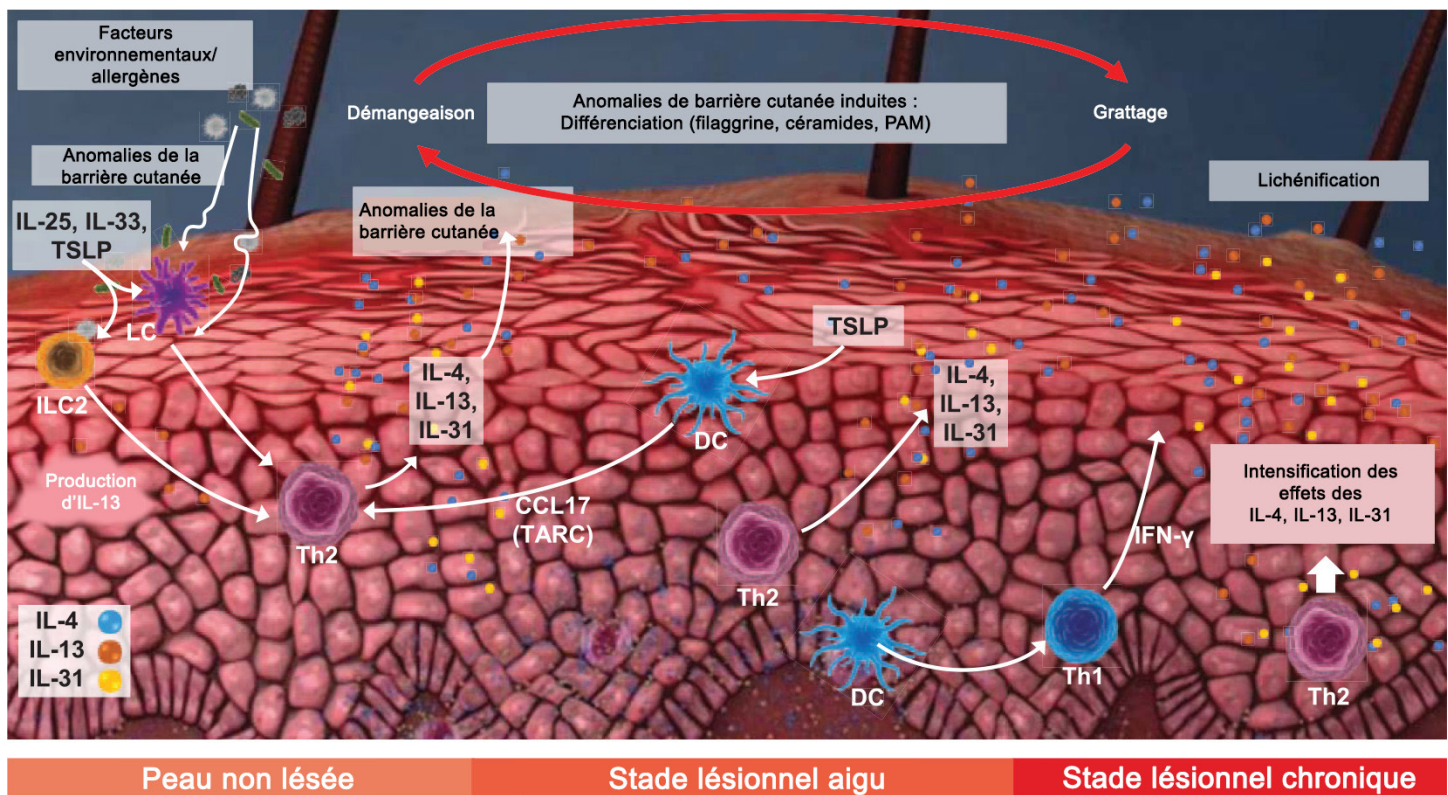


Figure 3. Physiopathologie de la dermatite atopique. (A) La peau non lésionnelle présentant des anomalies de barrière sous-jacentes est susceptible de subir une activation immunitaire sous l'effet de facteurs environnementaux ou d'allergènes. L'activation immunitaire par les cellules immunitaires innées résidentes conduit à une inflammation de type 2, dirigée par les cytokines inflammatoires IL-4, IL-13 et IL-31. (B) L'inflammation de type 2 entraîne une perturbation de la barrière, favorise la poursuite de l'inflammation et augmente les démangeaisons, entraînant des lésions cutanées aiguës. (C) La maladie chronique se caractérise par une intensification de l'effet des cytokines de type 2/Th 2, ainsi que par l'implication de l'inflammation de type Th1, ce qui entraîne une lichénification de la peau. PAM : peptide antimicrobien; CCL17 : ligand de chimiokine 17; CD : cellule dendritique; IFN : interféron; IL : interleukine; ILC2 : cellule lymphoïde innée de type 2; CL : cellule de Langerhans; TARC : chimiokine régulée par le thymus et l'activation (de l'anglais « thymus and activation regulated chemokine »); Th : lymphocyte auxiliaire (de l'anglais « T helper cell »); TSLP : lymphopoïétine stromale thymique (de l'anglais « thymic stromal lymphopoietin »); utilisé avec permission

Les stéroïdes topiques sont classés en différents groupes en fonction de leur puissance d'activité. L'échelle la plus couramment utilisée comporte sept groupes de puissances, allant des stéroïdes topiques ultrapuissants (classe I) aux moins puissants (classe VII)⁹. Pour la plupart des praticiens de soins primaires, il suffit d'être familier avec un stéroïde de faible puissance, comme l'hydrocortisone à 2,5 %, un stéroïde de puissance moyenne, comme la bétaméthasone à 0,1 %, et un stéroïde de forte puissance, comme le propionate de clobétasol à 0,05 %. Un aspect plus important consiste à prescrire une quantité suffisante de médicament. Pour estimer la quantité appropriée de médicament à prescrire, le plus simple est de se baser sur la proportion de la surface corporelle touchée. La main (paume et doigts) du patient représente environ 1 % de sa surface corporelle. Pour chaque 1 % de surface corporelle touchée, il faut 0,5 g du produit pour la couvrir une fois. Par conséquent, un patient dont la surface corporelle touchée par la DA est de 2 % aurait besoin de 2 g par jour en cas d'application 2 f.p.j. Enfin, les stéroïdes topiques peuvent être prescrits sous différentes formes. Tous les

produits topiques énumérés sont disponibles sous forme de crème, de pommade ou de lotion. Les pommades sont généralement plus efficaces, mais moins bien acceptées d'un point de vue cosmétique. Les lotions sont généralement des solutions à base d'alcool conçues pour être utilisées sur des zones pileuses, comme le cuir chevelu, et n'ont pas la consistance des lotions émoussées.

Comme pour tout médicament délivré sur ordonnance, il convient de discuter des avantages et des risques du traitement. Souvent, la discussion concernant les stéroïdes topiques se concentre uniquement sur les risques, ce qui décourage l'observance et l'adhésion thérapeutiques, et perpétue également le sentiment que les stéroïdes topiques sont dangereux.

Pour les patients ayant une « phobie des stéroïdes », ceux pour qui les stéroïdes n'ont pas été efficaces ou ceux qui ont présenté un effet secondaire, des options non stéroïdiennes peuvent être envisagées. À ce jour, deux classes de médicaments non stéroïdiens sont approuvées au Canada et sont utiles pour le traitement

CARACTÉRISTIQUES ESSENTIELLES (doivent être présentes) :
• Prurit
• Eczéma (aigu, subaigu, chronique)
✓ Morphologie typique et schémas spécifiques à l'âge*
✓ Antécédents de maladie chronique ou récidivante
*Les schémas comprennent :
1. Atteinte du visage, du cou et des muscles extenseurs chez les nourrissons et les enfants
2. Lésions actuelles ou antérieures au niveau de zones de flexion, quel que soit le groupe d'âge
3. Pas d'atteinte dans les régions de l'aîne et axillaire
CARACTÉRISTIQUES IMPORTANTES (observées dans la plupart des cas; renforçant le diagnostic) :
• Apparition à un âge précoce
• Atopie
✓ Antécédents personnels et/ou familiaux
✓ Réactivité médiée par l'immunoglobuline E
• Xérose
CARACTÉRISTIQUES ASSOCIÉES (ces associations cliniques aident à suggérer le diagnostic de dermatite atopique, mais sont trop peu spécifiques pour être utilisées à des fins de définition ou de détection de la dermatite atopique dans le cadre de la recherche et des études épidémiologiques) :
• Réactions vasculaires atypiques (par exemple, pâleur du visage, dermographisme blanc, réaction de blanchiment retardée)
• Kératose pileaire/pityriasis alba/paumes hyperlinéaires/ichtyose
• Changements oculaires/périorbitaires
• Autres observations au niveau régional (par exemple, changements périoraux/lésions périauriculaires)
• Accentuation perifolliculaire/lichénification/lésions de prurigo
CONDITIONS EXCLUSIVES (il convient de noter que le diagnostic de dermatite atopique repose notamment sur l'exclusion de certaines affections, telles que) :
• Gale
• Dermatite séborrhéique
• Dermatite de contact (irritative ou allergique)
• Ichtyoses
• Lymphome cutané à cellules T
• Psoriasis
• Dermatoses de photosensibilité
• Immunodéficiences
• Érythrodermie due à d'autres causes

Tableau 1. Caractéristiques à prendre en compte dans le diagnostic des patients atteints de dermatite atopique; d'après de Eichenfeld et al, 2003⁷

de la DA. Les inhibiteurs topiques de la calcineurine (ITC), dont le tacrolimus et le pimécrolimus, sont l'une de ces classes d'agents. Des études ont montré que lorsqu'ils sont utilisés correctement, ces agents peuvent être aussi efficaces que les stéroïdes topiques dans le traitement de la DA. Les patients ressentent souvent des picotements et une sensation de brûlure lors de la première application, en particulier si la peau présente une inflammation aiguë. Les inhibiteurs de la PDE4 sont la seconde classe d'agents. Actuellement, au Canada, le crisaborole est approuvé pour le traitement de la DA légère à modérée. Ce médicament peut, lui aussi, induire des sensations de picotements et de brûlure s'il est appliqué sur une peau très enflammée. La tolérance des ITC et du crisaborole peut être améliorée en utilisant des stéroïdes topiques sur une courte période afin de réduire de manière abrupte l'inflammation aiguë, avant de commencer à utiliser les ITC ou le crisaborole.

Les données relatives à l'utilisation des stéroïdes topiques et des ITC suggèrent que ces deux classes d'agents peuvent être utilisées en traitement d'entretien, en sus de la prise en charge aiguë des poussées de DA. L'application deux fois par semaine de stéroïdes topiques et de médicaments non stéroïdiens s'est avérée efficace en tant que stratégie d'entretien pour réduire les poussées. En outre, l'utilisation proactive de traitements topiques réduit en fait la quantité totale de médicaments topiques utilisés à long terme^{10,11,12}.

De nouveaux agents topiques non stéroïdiens sont actuellement en cours de développement. Aux États-Unis, le ruxolitinib topique, un inhibiteur de Janus Kinase (JAKi), a été autorisé pour le traitement de la DA légère à modérée. Par ailleurs, deux autres agents topiques ont été approuvés aux États-Unis pour le traitement du psoriasis. Le roflumilast topique a été associé à des données favorables de haut niveau en phase III¹³, et le tapinarof topique s'est révélé efficace dans les études de phase II pour la DA¹⁴, l'étude de phase III sur la DA étant toujours en cours.

Il est tout aussi important de prescrire le bon émollient et le bon traitement topique que de fournir des instructions claires (de préférence écrites) sur la manière d'appliquer ces agents. Un plan de traitement de l'eczéma permet de réduire la confusion. Un plan de traitement de l'eczéma d'utilisation facile est disponible sur le site www.eczemahelp.ca. L'étape 1 consiste généralement à prendre un bain avec un nettoyant doux. L'étape 2 comprend l'application de médicaments sur ordonnance sur les zones affectées. Si des agents différents sont utilisés pour des zones anatomiques différentes, cela sera précisé ici à l'étape 2. La troisième étape comprend l'application de l'émollient sur toutes les zones.

Les patients dont l'affection n'est pas contrôlée de manière adéquate par des agents topiques, ou qui récidivent rapidement après un traitement aigu et ne peuvent être pris en charge par un traitement d'entretien, devraient être orientés vers un dermatologue. Les patients qui présentent une forte atteinte de la maladie, mesurée par la surface corporelle atteinte, peuvent également être pris en considération pour l'orientation. Les patients présentant une atteinte de 10 % ou plus de la surface corporelle devraient être orientés vers un spécialiste.

Les patients atteints de DA modérée à sévère ou étendue peuvent être pris en charge par des options thérapeutiques supplémentaires. La photothérapie est un traitement d'appoint utile. Les UVB à bande étroite sont les plus souvent utilisés au Canada dans cette indication. Cependant, l'accès aux services de photothérapie peut être problématique, car ceux-ci se trouvent généralement dans les cabinets de dermatologie, lesquels sont le plus souvent établis dans des zones urbaines ou suburbaines au Canada. La commodité représente un autre problème lié à l'utilisation de la photothérapie, car les traitements, bien que rapides, doivent être effectués 2 à 3 fois par semaine pour obtenir des résultats optimaux.

Les agents immunomodulateurs systémiques, notamment le méthotrexate, la ciclosporine, l'azathioprine ou le mycophénolate mofétil/acide mycophénolique, peuvent être utilisés pour le traitement de la DA; des études limitées montrent au moins une efficacité à court terme pour chacun de ces agents. Les effets secondaires peuvent limiter l'utilisation à long terme de ces traitements.

Depuis 2017, de nouveaux agents systémiques sont disponibles pour le traitement de la DA modérée à sévère. Le dupilumab, un agent biologique qui bloque la signalisation de l'interleukine (IL) 4/13, a été approuvé pour les patients âgés de ≥ 6 ans pour le traitement de la DA et est également approuvé pour le traitement d'autres affections atopiques, notamment l'asthme, l'œsophagite à éosinophiles et la rhinosinusite chronique avec polypes nasaux. Un autre agent biologique, le tralokinumab, qui bloque uniquement l'IL-13, est également approuvé pour le traitement des adultes atteints de la DA. L'un des avantages de l'utilisation des agents biologiques dans le traitement de la DA est leur relative facilité d'utilisation, car aucune surveillance biochimique en laboratoire n'est requise.

De nouveaux agents oraux ont également été approuvés. Ces agents étudiés en profondeur, l'upadacitinib et l'abrocitinib, sont des inhibiteurs hautement sélectifs de la voie JAK-1. JAK-1 est un régulateur important de la signalisation des cytokines pour l'IL-4, l'IL-13, ainsi que d'autres cytokines supposées être à l'origine de

l'inflammation dans la pathogenèse de la DA. Ces deux agents agissent rapidement, les patients signalant un soulagement du prurit en 1 à 2 jours seulement après l'instauration du traitement. L'administration de ces agents requiert un bilan et une surveillance appropriés. Les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de la tuberculose latente et être surveillés afin de détecter toute perturbation transitoire potentielle des paramètres hématologiques et hépatiques. La réactivation du zona est également plus fréquente chez les patients traités par des JAKi systémiques; une vaccination appropriée avec le vaccin contre le zona est généralement requise dans le cadre de la pratique courante.

On n'administrera que rarement des stéroïdes systémiques pour la prise en charge de la dermatite atopique; ils ne doivent être envisagés qu'en tant que traitement de secours, pendant la période où le patient bascule vers un traitement chronique. Le traitement chronique aux stéroïdes oraux ne convient pas pour la prise en charge à long terme de la dermatite atopique¹⁵.

La DA demeure un problème courant dans les services de soins primaires et les cabinets de dermatologie du pays. Le paysage thérapeutique s'est considérablement élargi au cours des dernières années, et la recherche de nouveaux traitements innovants se poursuit afin que les patients puissent obtenir des résultats supérieurs et une meilleure qualité de vie.

Correspondance :

Chih-ho Hong

Courriel : chihho@mail.ubc.ca

Divulgarion de renseignements financiers :

Comité consultatif : Abbvie, Amgen, Arcutis, Bausch Health, Boehringer-Ingelheim, Bristol Meyers Squibb, Celgene, Dermavant, Eli-Lilly, Galderma, GSK, Incyte, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi-Genzyme, Sun Pharma, UCB

Chargés de cours : Abbvie, Amgen, Arcutis, Bausch Health, Boehringer-Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli-Lilly, Galderma, Janssen, Leo Pharma, Novartis, Pfizer, Sanofi-Genzyme, UCB

Essais cliniques : Abbvie, Amgen, Arcutis, Bausch Health, Boehringer-Ingelheim, Bristol Meyers Squibb, Celgene, Cutanea, Dermira, Dermavant, DS Biopharma, Eli Lilly, Galderma, GSK, Incyte, Janssen, Leo Pharma, Medimmune, Merck, Mirimar, Novartis, Pfizer, Regeneron, Sanofi-Genzyme, Regeneron, Roche, UCB

Références:

1. Gooderham MJ, Bissonnette R, Grewal P, Lansang P, Papp KA, Hong CH. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: a consensus document. Section II: tools for assessing the severity of atopic dermatitis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2018 Nov;22(1_suppl):10S-6S.
2. Asher MI, Rutter CE, Bissell K, Chiang CY, El Sony A, Ellwood E, Ellwood P, García-Marcos L, Marks GB, Morales E, Mortimer K. Worldwide trends in the burden of asthma symptoms in school-aged children: Global Asthma Network Phase I Cross-sectional study. *The Lancet*. 2021 Oct 30;398(10311):1569-80.
3. Weiss ST. Eat dirt—the hygiene hypothesis and allergic diseases. *New England Journal of Medicine*. 2002 Sep 19;347(12):930-1.
4. Hill DA, Spergel JM. The atopic march: critical evidence and clinical relevance. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2018 Feb 1;120(2):131-7.
5. Kirchhof MG, Landells I, Lynde CW, Gooderham MJ, Hong CH. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: a consensus document. Section I: pathophysiology of atopic dermatitis and implications for systemic therapy. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2018 Nov;22(1_suppl):6S-9S.
6. Eichenfield LF, et al. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 1. Diagnosis and assessment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(2):338-51.
7. Eichenfield LF, Hanifin JM, Luger TA, Stevens SR, Pride HB. Consensus conference on pediatric atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003 Dec 1;49(6):1088-95.
8. Gooderham M, Lynde CW, Papp K, Bourcier M, Guenther L, Gulliver W, Hong CH, Poulin Y, Sussman G, Vender R. Review of systemic treatment options for adult atopic dermatitis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2017 Jan;21(1):31-9.
9. Gabros Sarah, Trevor A. Nessel, and Patrick M. Zito. Topical corticosteroids. (2018).
10. Faergemann J, Christensen O, Sjövall P, Johnsson A, Hersle K, Nordin P, Edmar B, Svensson Å. An open study of efficacy and safety of long-term treatment with mometasone furoate fatty cream in the treatment of adult patients with atopic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2000 Sep;14(5):393-6.
11. Wollenberg A, Reitamo S, Atzori F, Lahfa M, Ruzicka T, Healy E, Giannetti A, Bieber T, Vyas J, Deleuran M, European Tacrolimus Ointment Study Group. Proactive treatment of atopic dermatitis in adults with 0.1% tacrolimus ointment. *Allergy*. 2008 Jun;63(6):742-50.
12. Weidinger S, Baurecht H, Schmitt J. A 5-year randomized trial on the safety and efficacy of pimecrolimus in atopic dermatitis: a critical appraisal. *British Journal of Dermatology*. 2017; 177(4):999-1003.
13. <https://www.arcutis.com/arcutis-announces-positive-topline-results-from-integument-1-pivotal-phase-3-trial-of-roflumilast-cream-in-atopic-dermatitis-in-adults-and-children-aged-six-years-and-older/>
14. Peppers J, Paller AS, Maeda-Chubachi T, Wu S, Robbins K, Gallagher K, Kraus JE. A phase 2, randomized dose-finding study of tapinarof (GSK2894512 cream) for the treatment of atopic dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019 Jan 1;80(1):89-98.
15. Hong C H, Gooderham MJ, Albrecht L, et al. Approach to the assessment and management of adult patients with atopic dermatitis: a consensus document. Section V: consensus statements on the assessment and management of adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2018;22(1_suppl): 30S-35S.

À PROPOS DE L'AUTEUR

D^r Lakshmi N. Yatham, MBBS, FRCPC, MRCPsych (R.-U.), MBA (cadres)

Lakshmi N. Yatham est professeur, chef du service de psychiatrie et directeur de l'Institute of Mental Health de l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver, au Canada. Il est également responsable régional de la psychiatrie et directeur médical du programme régional de santé mentale et de toxicomanie à Vancouver Coastal Health et Providence Healthcare. Il est titulaire d'un MBA pour cadres en soins de santé de la Sauder School of Business. Le D^r Yatham a occupé des postes de direction au sein d'organisations professionnelles nationales et internationales, notamment en tant que président de l'International Society for Bipolar Disorders, secrétaire de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), et il est désormais président de la WFSBP et rédacteur en chef de la *Revue canadienne de psychiatrie*. Dans les rapports de Clarivate Analytics de 2017 à 2021 et ceux de Thomson Reuters sur les « esprits scientifiques les plus influents du monde en 2014 et 2015 », le D^r Yatham figure parmi les chercheurs les plus cités (publications avec 1 % des citations les plus importantes) en psychiatrie/psychologie dans le monde, sur la base de recherches publiées depuis 2002. Il a reçu de nombreux prix nationaux et internationaux prestigieux pour ses contributions, notamment le prix Mogen Schou décerné par l'International Society for Bipolar Disorders (ISBD) pour l'éducation et la sensibilisation aux troubles bipolaires au niveau international, le prix Heinz Lehman ainsi que la médaille du Canadian College of Neuropsychopharmacology pour ses contributions à la psychopharmacologie, le prix John M Cleghorn d'excellence et de leadership en recherche décerné par l'Association des psychiatres du Canada, le Frank and Kupfer Award de l'ISBD pour ses contributions marquantes et soutenues dans le domaine des troubles bipolaires, le Robert Post Mentorship Award de l'ISBD pour avoir servi de mentor et avoir facilité la carrière de jeunes chercheurs et cliniciens, le Gerald L Klerman Award de la Depression and Bipolar Support Alliance aux États-Unis pour sa contribution significative à l'avancée des causes, du diagnostic et du traitement des troubles de l'humeur et le Colvin Research Prize in Mood Disorders de la Brain and Behaviour Foundation aux États-Unis pour ses contributions exceptionnelles à la recherche sur les troubles de l'humeur. Les domaines d'intérêt du D^r Yatham comprennent la neurobiologie et le traitement des troubles bipolaires. Son index Google Scholar est de 89. Il a publié plus de 400 articles dans des revues internationales à comité de lecture, dont un grand nombre dans des revues à fort impact.



Affiliations :

Professeur et chef du service de psychiatrie
Directeur, Institute of Mental Health
Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

LE TROUBLE BIPOLAIRE DANS LES SOINS DE SANTÉ PRIMAIRES : DIAGNOSTIC ET PRISE EN CHARGE

Introduction

Les médecins de soins primaires jouent un rôle déterminant dans le soutien et la prise en charge médicale des personnes atteintes d'un trouble bipolaire. Il leur incombe, notamment, d'identifier correctement le trouble bipolaire chez les patients qui présentent des symptômes dépressifs dans le cadre de soins primaires ou qui sollicitent une consultation psychiatrique et éventuellement des conseils; d'instaurer un traitement pour les épisodes dépressifs et hypomaniaques; d'évaluer le risque de suicide ou de comportement agressif; d'orienter le patient vers les services d'urgence, si nécessaire; et de fournir des soins d'entretien et une surveillance pour les personnes dont le diagnostic est établi en collaboration avec des collègues psychiatres, ou avec leur soutien consultatif selon les besoins. L'objectif du présent article est de fournir de informations actualisées pour aider les médecins des soins primaires à atteindre les objectifs ci-dessus liés au diagnostic et à la prise en charge des patients atteints d'un trouble bipolaire.

Qu'est-ce que le trouble bipolaire?

Le trouble bipolaire est un type de trouble de l'humeur qui comprend plusieurs sous-types, tels que le trouble bipolaire 1, le trouble bipolaire 2, le trouble cyclothymique et les troubles du spectre bipolaire (classés dans le DSM-5 comme « Autres troubles bipolaires ou apparentés spécifiés ou non spécifiés »). Le trouble bipolaire touche environ 2,4 % de la population¹.

La manie est la caractéristique principale du trouble bipolaire 1. Bien que les épisodes dépressifs majeurs soient fréquents et représentent la plus grande charge de morbidité pour les personnes atteintes d'un trouble bipolaire 1, leur survenue n'est pas nécessaire pour diagnostiquer cette maladie. À l'inverse, un diagnostic de trouble bipolaire 2 requiert la survenue d'au moins un épisode dépressif majeur, en plus d'au moins un épisode d'hypomanie. Les patients qui présentent des symptômes hypomaniaques avec ou sans symptômes dépressifs, mais qui ne répondent pas aux critères du trouble bipolaire 1 ou 2, reçoivent un diagnostic de trouble cyclothymique ou d'autre trouble bipolaire spécifié ou non spécifié, en fonction de la sévérité et de la durée des symptômes. Les implications cliniques de ces derniers diagnostics restent incertaines à ce jour, car il existe peu de traitements spécifiques éprouvés pour la prise en charge des patients souffrant de ces affections.

Le **tableau 1** détaille les critères du DSM-5 pour un épisode maniaque et un épisode dépressif majeur². Outre le fait de présenter un nombre minimal de

symptômes durant la majeure partie de la journée et presque tous les jours pendant au moins une semaine dans le cas d'un épisode maniaque, et pendant deux semaines dans le cas d'un épisode dépressif majeur, ces symptômes doivent être associés à une altération significative du fonctionnement et ne pas être liés aux effets d'une substance ou d'une affection médicale. Alors que l'exigence d'un nombre minimal de symptômes est la même pour un épisode hypomaniaque que pour un épisode maniaque, ces symptômes ne doivent être présents que pendant 4 jours consécutifs pour un épisode hypomaniaque, alors qu'une durée de 7 jours est exigée pour un épisode maniaque, à moins que le patient n'ait été hospitalisé pour de tels symptômes. En outre, les épisodes hypomaniaques ne sont jamais associés à une psychose ni à une altération marquée du fonctionnement, même si une altération du fonctionnement est souvent présente. Environ un tiers des épisodes hypomaniaques/maniaques et dépressifs chez les patients atteints de troubles bipolaires présentent un spécificateur de caractéristiques mixtes³. Les épisodes hypomaniaques/maniaques avec un spécificateur de caractéristiques mixtes sont moins susceptibles de répondre au lithium, tandis que les épisodes dépressifs avec caractéristiques mixtes présentent un risque plus élevé de passage à l'hypomanie ou à la manie sous traitement antidépresseur.

Techniques de dépistage et de diagnostic pour le trouble bipolaire

Les patients présentant des symptômes dépressifs doivent faire l'objet d'un dépistage en vue d'identifier la présence d'éventuels épisodes hypomaniaques/maniaques antérieurs. Le diagnostic de trouble dépressif majeur (TDM) ne doit être posé qu'après avoir exclu le trouble bipolaire. En effet, les patients atteints de troubles bipolaires recherchent généralement de l'aide pour des symptômes dépressifs et pourraient ne pas fournir spontanément des informations concernant des symptômes maniaques antérieurs. Dès lors, en l'absence d'un questionnaire systématique sur les symptômes maniaques antérieurs, ces patients peuvent facilement être diagnostiqués à tort comme souffrant d'un TDM.

Demander aux patients qui sollicitent une aide pour des symptômes dépressifs de remplir un questionnaire sur les troubles de l'humeur (MDQ, *Mood Disorder Questionnaire*) peut les amener à se souvenir de symptômes maniaques antérieurs; ceux qui reconnaissent l'un ou l'autre symptôme peuvent être interrogés plus en détail pour vérifier la survenue d'épisodes antérieurs. Le MDQ est un outil de dépistage et ne doit pas être utilisé pour confirmer un diagnostic.

Critères : Trouble bipolaire 1 — Épisode maniaque	Critères : Trouble dépressif majeur (TDM)
Nom : Trouble bipolaire 1 — Épisode maniaque	Nom : Troubles de l'humeur
Classe : Troubles bipolaires et apparentés	Classe : Troubles dépressifs
A. Une période nettement délimitée d'élévation de l'humeur ou d'humeur expansive ou irritable ou d'une augmentation de l'activité ou de l'énergie orientée vers un but, d'une durée d'au moins 1 semaine et présente la majeure partie de la journée, presque tous les jours (ou n'importe quelle durée si une hospitalisation est nécessaire). B. Pendant la période de perturbation de l'humeur et d'augmentation de l'activité ou de l'énergie, au moins 3 des symptômes suivants (4 symptômes si l'humeur est seulement irritable) doivent être présents à un degré significatif et constituent un changement notable du comportement habituel. 1. Estime de soi exagérée ou idées de grandeur. 2. Besoin réduit de sommeil (p. ex., se sentir reposé après seulement 3 heures de sommeil). 3. Plus grande loquacité que d'habitude ou désir pressant de parler constamment. 4. Fuite des idées ou expérience subjective que les pensées défilent à toute vitesse. 5. Distractibilité (c.-à-d. attention trop facilement attirée par des stimuli externes sans importance ou insignifiants), signalée par la personne ou observée par les autres. 6. Augmentation de l'activité orientée vers un but (soit socialement, au travail ou à l'école, ou sexuellement) ou agitation psychomotrice. 7. Engagement excessif dans des activités qui ont un potentiel élevé de conséquences dommageables (p. ex., la personne se lance sans retenue dans des achats inconsidérés, des conduites sexuelles inconséquentes ou des investissements commerciaux déraisonnables). C. La perturbation de l'humeur est suffisamment sévère pour entraîner une altération marquée du fonctionnement social ou professionnel ou pour nécessiter une hospitalisation (afin d'éviter de se nuire à soi-même ou aux autres), ou il y a présence de caractéristiques psychotiques. D. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., substance donnant lieu à abus, médicament ou autre traitement) ou d'une autre affection médicale. Remarque : Un épisode maniaque qui apparaît au cours d'un traitement antidépresseur (p. ex., des médicaments, une électroconvulsivothérapie), mais qui persiste à un niveau qui rencontre les critères au-delà de l'effet physiologique de ce traitement, est une preuve suffisante pour être considéré comme un épisode maniaque et, par conséquent, justifie un diagnostic de trouble bipolaire 1.	A. Au moins cinq des symptômes suivants ont été présents au cours d'une même période de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur : au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir. A1 Humeur dépressive — signalée par la personne ou observée par les autres (chez les enfants et les adolescents, cela peut être une humeur irritable). A2 Diminution de l'intérêt ou du plaisir pour presque toutes les activités — signalée par la personne ou observée par les autres. A3 Perte ou prise de poids significative (plus de 5 % en un mois) et non intentionnelle, ou diminution/augmentation de l'appétit (chez les enfants, prendre en compte l'absence de prise de poids attendue). A4 Troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie). A5 Changements psychomoteurs (agitation ou ralentissement) suffisamment sévères pour être observables par les autres. A6 Fatigue, épuisement ou faible niveau d'énergie, ou moindre efficacité pour accomplir les tâches routinières. A7 Sentiments de dévalorisation ou de culpabilité excessive, inappropriée ou délirante (pas seulement se faire des reproches ou se sentir coupable d'être malade). A8 Diminution de l'aptitude à penser, à se concentrer ou à prendre des décisions — signalée par la personne ou observée par les autres. A9 Idées de mort récurrentes (pas seulement la peur de mourir), idées suicidaires ou tentatives de suicide. B. Les symptômes provoquent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants. C. L'épisode n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une autre affection médicale.

Tableau 1. Critères du DSM-5 pour l'épisode maniaque et le TDM²

Trouble bipolaire et symptômes bipolaires induits par une substance		Trouble bipolaire et personnalité limite		Trouble bipolaire et TDAH	
Trouble bipolaire	Symptômes bipolaires induits par une substance	Trouble bipolaire	Personnalité limite	Trouble bipolaire	TDAH
• La consommation de cocaïne et d'amphétamines est plus fréquente • L'utilisation de substances est épisodique • Troubles de l'humeur en l'absence de consommation de substances • Présence de symptômes	• La polytoxicomanie est plus fréquente • L'utilisation de substances est continue, dictée par l'accès • Périodes de consommation de substances sans troubles de l'humeur • Absence habituelle de symptômes hypomaniaques/maniaques évidents • Antécédents familiaux de troubles de comportement	• Trouble de l'humeur biphasique • Les symptômes de l'humeur répondent aux critères du trouble dépressif majeur (TDM) • Fonctionnement satisfaisant pendant les périodes euthymiques • Antécédents familiaux de trouble bipolaire	• Trouble de l'humeur dans le spectre dépressif • Souvent, les symptômes de l'humeur n'atteignent pas le seuil défini pour le TDM • Le dysfonctionnement persiste, même durant les périodes euthymiques • Antécédents familiaux de privation et d'abus	• Apparition de symptômes clairement définis après l'âge de 12 ans • Apparition avec une dysthymie ou une dépression • Symptômes généralement épisodiques • Antécédents familiaux de troubles de l'humeur	• Apparition de symptômes clairement définis avant l'âge de 12 ans • Apparition d'un comportement hyperactif ou perturbateur • Les symptômes sont continus • Antécédents familiaux de troubles disruptifs

Tableau 2. Diagnostic différentiel du trouble bipolaire, en particulier chez les jeunes

Les médecins de famille disposent parfois d'un temps limité pour procéder au dépistage chez les patients; il est donc important de poser des questions de dépistage qui permettent de mettre en évidence la présence de symptômes hypomaniaques/maniaques antérieurs chez les patients qui présentent des symptômes dépressifs. Ces questions incluent les suivantes : « Avez-vous déjà connu une période où vous aviez l'impression d'avoir plus d'énergie que d'habitude? »; « Avez-vous déjà eu une période où vous aviez un trop grand nombre de pensées qui défilent à toute vitesse dans votre tête, ou trop d'idées que vous trouviez géniales? »; « Avez-vous déjà eu une période où vous aviez l'impression de pouvoir fonctionner avec moins de sommeil que d'habitude ou d'avoir beaucoup d'énergie alors que vous dormiez moins que d'habitude? » Si le patient répond par l'affirmative à l'une de ces questions, il convient de lui poser des questions complémentaires sur d'autres symptômes afin de vérifier s'il a connu une période distincte d'au moins 4 à 7 jours durant laquelle il a présenté suffisamment de symptômes pour répondre aux critères du DSM-5 définissant un épisode hypomaniaque ou maniaque.

Dans le cadre des diagnostics différentiels, il est important de prendre en compte le trouble bipolaire induit par une substance, le trouble de la personnalité limite (*borderline*) et le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), en particulier chez les jeunes patients présentant des fluctuations de l'humeur, une hyperactivité et un comportement erratique. Le **tableau 2** décrit les caractéristiques spécifiques qui permettent de différencier les diverses affections.

Chez un patient présentant un épisode dépressif, l'absence d'épisode hypomaniaque/maniaque antérieur exclut-elle automatiquement un trouble bipolaire?

Il est important de garder à l'esprit que si le dépistage des antécédents ne révèle pas d'épisodes hypomaniaques/maniaques, cela ne signifie pas nécessairement que le patient souffre d'un TDM. En effet, chez la majorité (environ 70 %) des patients atteints de troubles bipolaires, la dépression est le premier épisode de trouble de l'humeur⁴ qui sera présenté, et ces patients peuvent connaître plusieurs épisodes dépressifs au fil de l'évolution de la maladie avant de présenter leur premier épisode maniaque ou hypomaniaque. Chez ces patients, la présence des caractéristiques suivantes peut suggérer que l'épisode dépressif relève plus probablement d'un trouble lié à la bipolarité que d'un TDM unipolaire : antécédents familiaux de trouble bipolaire; symptômes végétatifs inversés, tels que dormir trop ou manger trop avec des envies de glucides; symptômes psychotiques; première apparition en période post-partum ou à un âge relativement jeune; symptômes d'anxiété épisodiques; ou mauvaise réponse aux antidépresseurs ou agitation sous antidépresseurs⁵. Cette distinction a des conséquences sur le plan thérapeutique, car ces patients peuvent être exposés à un risque plus élevé de passage à l'hypomanie/la manie sous un traitement antidépresseur conventionnel. Par conséquent, si des antidépresseurs sont proposés, les patients doivent être informés de ces risques et il doit leur être conseillé de s'auto-surveiller afin de détecter l'apparition de tout symptôme hypomaniaque/maniaque et de solliciter une aide d'urgence, le cas échéant. En outre, les patients devraient avoir le choix d'utiliser

des traitements dotés d'une efficacité avérée pour la dépression bipolaire et pour le TDM, comme la quétiapine.

Rôle des médecins de soins primaires dans la prise en charge du trouble bipolaire

Quand référer le patient

Les patients atteints de troubles bipolaires présentent un risque de suicide considérablement accru, en particulier au cours des épisodes dépressifs ou lorsque les épisodes d'humeur sont associés à des caractéristiques mixtes⁶. Par conséquent, tout patient souffrant de dépression bipolaire doit être évalué en fonction de son risque de suicide et, en cas d'inquiétude pour la sécurité du patient, il doit être orienté vers les services d'urgence des hôpitaux pour une évaluation plus approfondie et une éventuelle hospitalisation. De même, alors que les patients qui présentent un épisode hypomaniaque ou maniaque léger peuvent être pris en charge en unité ambulatoire, la majorité des patients souffrant d'un épisode maniaque aigu, en particulier ceux manifestant des symptômes psychotiques ou un comportement agressif, devront être hospitalisés pour être stabilisés. S'ils refusent de demander de l'aide de leur plein gré, ils devront peut-être être orientés vers le service des urgences de l'hôpital, en vertu de la Loi sur la santé mentale (Mental Health Act). Si nécessaire, des antipsychotiques atypiques tels que la quétiapine (50 à 300 mg), l'olanzapine (5 à 10 mg), l'asénapine (10 à 15 mg par voie sublinguale) ou la rispéridone (2 mg) peuvent être administrés dans les centres de soins primaires pour contrôler l'agitation et calmer le patient, afin de faciliter l'évaluation et l'orientation vers un service des urgences pour une évaluation plus approfondie et l'administration d'un traitement.

Les comorbidités psychiatriques et liées à la toxicomanie sont fréquentes chez les personnes atteintes de trouble bipolaire. Ces comorbidités entraînent souvent des difficultés diagnostiques qui peuvent justifier une consultation psychiatrique afin de clarifier le diagnostic. D'autres situations peuvent justifier l'orientation d'un patient vers une consultation psychiatrique, notamment pour obtenir un avis sur les options thérapeutiques disponibles dans les cas suivants : (1) Les patients qui ne présentent pas de réponse dans des essais correctement menés avec les agents de première et de deuxième intention recommandés; (2) Les jeunes femmes atteintes de trouble bipolaire qui envisagent une grossesse; et (3) Les patients qui présentent des symptômes syndromiques ou sub-syndromiques de trouble bipolaire malgré l'administration d'un traitement d'entretien.

Options de traitement pour la prise en charge du trouble bipolaire

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont disponibles

pour la prise en charge des patients atteints d'un trouble bipolaire^{7,8}. Ces stratégies sont décrites dans le **tableau 3**. Ces recommandations sont extraites des lignes directrices du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments/ International Society for Bipolar Disorders; la liste a été modifiée pour intégrer les dernières données disponibles depuis la publication de ces lignes directrices.

Ces recommandations sont organisées de manière hiérarchique en tenant compte des preuves de l'efficacité d'un agent pour la phase traitée, de l'efficacité de l'agent pour d'autres phases du trouble bipolaire et du profil d'effets indésirables des agents⁷. L'algorithme de traitement de la dépression bipolaire ci-dessus indique qu'il faut instaurer la quétiapine avant d'envisager la cariprazine. La justification est la suivante : la quétiapine et la cariprazine ont toutes deux démontré leur efficacité dans le traitement de la dépression bipolaire aiguë et de la manie aiguë; toutefois, la quétiapine a également démontré son efficacité dans la prévention tant de la manie que de la dépression, alors qu'aucune donnée n'est disponible pour la cariprazine. Par conséquent, les recommandations de prise en charge préconisent d'instaurer le traitement occupant la place la plus élevée dans la hiérarchie pour chaque phase avant de passer au traitement suivant. Les exceptions à cette règle sont les suivantes : en cas de caractéristiques cliniques spécifiques de l'épisode d'humeur, de préférence du patient concernant le profil d'effets indésirables d'un médicament particulier, ou lorsque des antécédents personnels ou familiaux en matière de réponse ou de non-réponse aux médicaments imposent d'autres choix. Ainsi, si un patient sollicite une aide pour un épisode dépressif bipolaire, la quétiapine doit être instaurée avant d'envisager la cariprazine ou d'autres options thérapeutiques énumérées dans la hiérarchie inférieure.

Le profil des effets indésirables des médicaments psychotropes comprend : le syndrome métabolique; les effets sur les reins, le foie, la thyroïde et le rythme cardiaque; par ailleurs, un examen médical des systèmes et une évaluation de laboratoire comprenant les numérations sanguines de routine, des tests de la fonction hépatique, la TSH, la glycémie à jeun, le profil lipidique, l'azote uréique sanguin et le TFGé devraient être effectués avant de commencer le traitement. Avant de se voir prescrire un traitement médicamenteux, les patients devraient bénéficier de conseils en lien avec le profil des effets indésirables des médicaments et l'importance de l'observance du traitement. Il convient de procéder à des essais médicaux en utilisant des doses adéquates de chaque agent. Si l'on n'observe même pas une amélioration de 20 % après un essai de deux semaines, il y a lieu de rechercher les raisons de l'absence de réponse, qui peuvent inclure une mauvaise observance du traitement, l'inefficacité de l'agent, la

Dépression bipolaire aiguë	Épisode maniaque aigu	Traitement d'entretien
Première intention • Quétiapine • Cariprazine • Lurasidone + lithium ou divalproex • Lithium • Lamotrigine • Lurasidone • Lumatépérone • Traitement d'appoint par la lamotrigine	Première intention • Lithium • Quétiapine avec ou sans SEP • Divalproex • Asénapine avec ou sans SEP • Aripiprazole avec ou sans SEP • Palipéridone (> 6 mg) • Rispéridone avec ou sans SEP • Cariprazine	Première intention • Lithium • Quétiapine avec ou sans SEP • Divalproex • Lamotrigine • Asénapine • Aripiprazole avec ou sans SEP • Aripiprazole une fois par mois
Deuxième intention • Divalproex • Traitement d'appoint par ISRS/bupropion • Électroconvulsivothérapie • Association olanzapine + fluoxétine	Deuxième intention • Olanzapine • Carbamazépine • Olanzapine avec SEP • Lithium + divalproex • Ziprasidone • Halopéridol • Électroconvulsivothérapie	Deuxième intention • Olanzapine • Rispéridone injectable à longue durée d'action, avec ou sans SEP • Carbamazépine • Palipéridone (> 6 mg) • Lurasidone avec SEP • Ziprasidone avec SEP

Table 3. Traitements de première et de deuxième intention pour la manie et la dépression; traitement d'entretien des troubles bipolaires

présence de comorbidités ou la contribution d'autres facteurs. Si l'essai d'un deuxième agent ne permet pas non plus d'obtenir une réponse, il peut être raisonnable de demander un second avis dans le cadre d'une consultation psychiatrique.

Si le lithium ou le divalproex est utilisé pour gérer un trouble bipolaire, les taux sériques devraient être mesurés environ 5 jours après l'atteinte de la dose cible, afin de surveiller les taux sériques minimaux. En général, ces taux sont mesurés environ 12 heures après la dernière dose. Les taux de lithium doivent être maintenus entre 0,6 et 1 mE/L, contre 350 et 700 mMol/L pour les taux de valproate. Si les taux se situent en dehors de ces plages, les doses doivent être ajustées en conséquence. L'administration de valproate doit être évitée chez les jeunes femmes en raison du risque de syndrome des ovaires polykystiques, ainsi que du risque tératogène accru. Si les patients reçoivent un traitement d'entretien par thymorégulateurs, ils doivent être systématiquement interrogés, lors des visites de suivi, sur les effets indésirables, notamment la prise de poids, la polyurie et la polydipsie, l'intolérance au froid et la chute de cheveux. Les taux sériques doivent être contrôlés tous les 6 à 12 mois environ, et des examens de laboratoire supplémentaires doivent être réalisés, si nécessaire. Si la lamotrigine est utilisée, les patients doivent être informés du risque d'éruption cutanée et de syndrome de Steven Johnson, et doivent être invités à surveiller systématiquement l'apparition d'une éruption cutanée et à la signaler s'ils la constatent. En revanche, lors de l'utilisation d'antipsychotiques atypiques pour le traitement en aigu ou le traitement d'entretien du trouble bipolaire, il n'est pas nécessaire de surveiller les taux sériques. Cependant, les patients doivent être surveillés pour l'apparition d'effets indésirables liés au profil de tolérance spécifique de chacun des agents. La

psychoéducation est efficace pour réduire les récives chez les patients souffrant d'un trouble bipolaire, et les patients peuvent être orientés vers des groupes de psychoéducation s'ils sont disponibles.

Correspondance :

D^r Lakshmi Yatham

Courriel : l.yatham@ubc.ca

Divulgence de renseignements financiers :

Comités de conférenciers/consultatif, subventions de recherche :

Alkermes, Allergan, Abbvie, CANMAT, CIHR, Dainippon Sumitomo Pharma, GSK, Intracellular therapies, Lundbeck, Merck, Otsuka, Sanofi, and Sunovion

Références :

1. Merikangas KR, Jin R, He J-P, Kessler RC, Lee S, Sampson NA, et al. Prevalence and Correlates of Bipolar Spectrum Disorder in the World Mental Health Survey Initiative. *Arch Gen Psych*. 2011;68:241-251.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. American Psychiatric Publishing; 2013.
3. Vázquez GH, Lohic M, Cabrera C, Jokic R, Kolar D, Tondo L, Baldessarini RJ. Mixed symptoms in major depressive and bipolar disorders: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018 Jan 1;225:756-760.
4. Daban C, Colom F, Sanchez-Moreno J, Garcia-Amador M, Vieta E. Clinical correlates of first-episode polarity in bipolar disorder. *Compr Psychiatry*. 2006 Nov-Dec;47(6):433-7.
5. Mitchell PB, Goodwin GM, Johnson GF, Hirschfeld RM. Diagnostic guidelines for bipolar depression: a probabilistic approach. *Bipolar Disord*. 2008 Feb;10(1 Pt 2):144-52.
6. Persons JE, Coryell WH, Solomon DA, Keller MB, Endicott J, Fiedorowicz JG. Mixed state and suicide: Is the effect of mixed state on suicidal behavior more than the sum of its parts? *Bipolar Disord*. 2018 Feb;20(1):35-41.
7. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey B, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 Guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disorders*. 2018, Mar;20(2):97-170.
8. Yatham LN, Kennedy SH. Treatment of Mood Disorders. In: Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry* (eds. Kaplan H, Sadock B, Ruiz P). Lippincott Williams and Wilkins, 2017.
9. Yatham LN, Chakrabarty T, Bond DJ, Schaffer A, Beaulieu S, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) recommendations for the management of patients with bipolar disorder with mixed presentations. *Bipolar Disord*. 2021 Dec;23(8):767-788.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Stephen A. Glazer, M.D., FRCPC, FCCP, FAASM

Le Dr Stephen Glazer est titulaire d'une certification en médecine interne et en médecine des soins intensifs de l'Université de Toronto (Ontario). Il est également certifié par l'Ordre des médecins et chirurgiens de l'Ontario en tant que spécialiste de la médecine du sommeil. Il est fortement intéressé par l'évaluation des risques périopératoires. Le Dr Glazer est un chef de file du domaine de la médecine bariatrique au niveau provincial et national. En 2010, il est devenu directeur médical du programme de chirurgie bariatrique et du programme médical du Humber River Hospital, un centre d'excellence dédié à la prise en charge de l'obésité en Ontario. Il est un membre actif du conseil d'administration du Réseau bariatrique de l'Ontario, siégeant à de nombreux sous-comités, notamment en tant que vice-président du groupe de travail sur le programme médical du Réseau bariatrique de l'Ontario. Il contribue à l'établissement des normes de soins pour les patients de l'Ontario qui ont recours à des approches chirurgicales et médicales pour perdre du poids. En 2012, il a été l'un des premiers médecins canadiens à réussir l'examen de certification de l'American Board of Obesity Medicine (ABOM) et il est ambassadeur de l'ABOM. En 2019, le Dr Glazer est devenu président de la Canadian Association of Bariatric Physicians and Surgeons (CABPS), une organisation nationale représentant les spécialistes canadiens qui s'intéressent au traitement de l'obésité afin de maintenir et d'améliorer les normes de soins bariatriques au Canada, en soutenant à la fois les programmes de formation initiale et continue, le développement des connaissances, la recherche et l'élaboration de politiques et l'émergence de nouvelles idées dans les domaines des soins cliniques, de la formation et de la recherche en médecine et en chirurgie bariatriques. Le Dr Glazer participe à de nombreux projets de recherche clinique et à des publications. Il est l'auteur du chapitre sur la prise en charge préopératoire pour la chirurgie bariatrique figurant dans les lignes directrices canadiennes de pratique clinique de l'obésité publiées en 2020. Ce qu'il apprécie le plus, c'est d'enseigner et d'avoir des interactions avec d'autres professionnels de la santé lors des conférences qu'il donne ou lors d'autres activités pédagogiques. Il manifeste un enthousiasme et une passion pour le domaine de la médecine de l'obésité et des soins aux patients souffrant d'obésité et il espère les communiquer aux autres.



Affiliations :

Directeur médical, programme de suivi médical et chirurgical de chirurgie bariatrique
Humber River Hospital
Toronto, Ontario, Canada

Professeur adjoint, Département de médecine
Division Endocrinologie et maladies métaboliques
Université Queen's

Professeur adjoint, Département de médecine interne
Université de Toronto

LA PRISE EN CHARGE DE L'OBÉSITÉ EN 2023 : NOUVEAUTÉS

Prévalence de l'obésité

En 2015, l'Association médicale canadienne (AMC) et d'autres organisations mondiales de santé (l'Organisation mondiale de la Santé [OMS], la World Obesity Federation et l'American Medical Association [AMA]) ont déclaré que l'obésité est une affection chronique, récidivante et rémittente, provoquée par le dépôt de tissus adipeux dans les systèmes d'organes du corps, ce qui entraîne un dysfonctionnement et des effets néfastes sur la santé. De la même manière que d'autres maladies chroniques comme le diabète, l'hypertension ou la coronaropathie, l'obésité doit être prise en charge sur le plan médical.

L'incidence de l'obésité a augmenté de façon spectaculaire au cours des 30 dernières années et nous estimons qu'elle touche actuellement 13 % des personnes de plus de 18 ans dans le monde, soit 650 millions de personnes¹⁻³. En 2021, plus de 8,2 millions (29,2 %) d'adultes canadiens souffraient d'obésité (IMC > 30) et plus de 10 millions (35,5 %) de Canadiens étaient considérés en surpoids (IMC > 25)⁴. En 2017, 30 % des enfants âgés de 5 à 17 ans étaient en surpoids ou obèses⁵. En 2015-2016, la prévalence de l'obésité était plus élevée dans les provinces de l'Atlantique et plus faible au Québec et en Colombie-Britannique⁶. Les données des dix dernières années indiquent que la prévalence de l'obésité chez les adultes et les enfants pourrait s'être stabilisée⁷⁻⁹. L'obésité est l'un des facteurs qui contribuent le plus aux effets néfastes sur la santé; en outre, il s'agit d'un enjeu mondial de santé publique et d'un défi financier, représentant environ 7,1 milliards de dollars de dépenses annuelles directes et indirectes au Canada^{10,11}. La World Obesity Federation a prédit que d'ici 2030, une femme sur cinq et un homme sur sept, soit un milliard de personnes dans le monde, souffriront d'obésité¹².

Facteurs de risque

Des facteurs modifiables et non modifiables participent à la régulation du poids corporel. Les facteurs génétiques jouent un rôle important dans la détermination du poids corporel, en particulier en cas d'IMC élevé. Des anomalies génétiques de la voie de signalisation hypothalamique de la leptine et des mélanocortines ainsi que des mutations génétiques isolées peuvent se produire, de même que des mutations de plusieurs gènes qui peuvent prédisposer une personne à l'obésité. Les voies physiologiques du système neuroendocrinien intervenant dans la faim, la satiété, la récompense et les fonctions exécutives jouent également un rôle important dans la régulation du poids. Des facteurs comportementaux, environnementaux et autres, notamment le microbiome et les médicaments favorisant le poids, jouent également un rôle dans la prise de poids^{13,14}.

La présence d'une adiposité anormale ou excessive contribue à l'apparition de plusieurs maladies qui entraînent une morbidité et une mortalité accrues. L'obésité est un facteur déterminant des maladies cardiovasculaires (MCV), du diabète et du syndrome métabolique. Soixante-six pour cent des cas d'hypertension sont liés à une surcharge pondérale et l'obésité représente 80 à 85 % du risque global de développer un diabète. L'apnée obstructive du sommeil, les troubles musculo-squelettiques comme l'arthrose, la dermatite de stase veineuse, la goutte, les infections cutanées récurrentes, le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), les irrégularités du cycle menstruel, l'infertilité masculine et féminine et les troubles neurologiques, notamment l'hypertension intracrânienne bénigne, les accidents vasculaires cérébraux et la démence ou le dysfonctionnement cognitif, sont associés à l'obésité. En outre, la dépression, l'anxiété et les troubles alimentaires peuvent être liés à l'obésité. Quarante pour cent de tous les patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (SHNA) sont obèses, et le risque de troubles de la vésicule biliaire est multiplié par 3 à 7 chez les personnes dont l'IMC est compris entre 32 kg/m² et 45 kg/m². Environ 20 % de toutes les tumeurs malignes (œsophage, rein, pancréas, côlon, sein ménopausique, endomètre) sont liées à l'obésité, indépendamment des habitudes alimentaires, et sont responsables d'environ 10 % de tous les décès attribuables à un cancer chez les non-fumeurs¹⁵⁻²². L'obésité peut être responsable d'une diminution de l'espérance de vie pouvant aller jusqu'à 14 ans en cas de décès prématuré dû à une maladie cardiovasculaire ou à un cancer^{23,24}. Une perte de poids minimale de 5 à 10 % peut être associée à une amélioration des comorbidités liées à l'obésité, notamment le diabète, l'hypertension, l'hyperlipidémie, la stéatose hépatique inflammatoire, l'apnée du sommeil, l'arthrite, l'incontinence urinaire d'effort, le reflux gastro-œsophagien et le dérèglement hormonal associé au SOPK²⁵.

Modalités de prise en charge pharmacologique

Quels que soient leur taille ou leur poids, toutes les personnes ont besoin d'adopter des habitudes alimentaires saines. Il convient d'utiliser une approche de la thérapie nutritionnelle médicale fondée sur des données probantes pour déterminer les besoins nutritionnels favorisant la santé globale, en encourageant des comportements alimentaires durables et réalistes. Cela permet à la personne de réduire le risque de maladie chronique. Une restriction de l'apport calorique peut permettre une perte de poids sur une courte période de 12 mois ou moins; toutefois, la perte de poids à long terme peut ne pas être durable en raison des mécanismes compensatoires mis en place sur le plan

neurobiologique par l'organisme intervenant dans la régulation des comportements alimentaires et du poids corporel. Il convient de procéder à une évaluation approfondie des carences en micronutriments et de l'état nutritionnel pour chaque patient²⁶. En complément d'une alimentation saine, il est recommandé de pratiquer une activité physique modérée à soutenue pendant au moins 150 minutes par semaine. En outre, il est recommandé d'effectuer au moins deux fois par semaine des exercices de renforcement musculaire pour permettre le maintien du poids, ainsi que d'augmenter modérément la mobilité afin de favoriser le développement de la masse musculaire²⁷. Les stratégies visant à améliorer l'alimentation et l'activité physique, comme la modification du comportement, la thérapie cognitive et les approches basées sur la valorisation, sont d'autres composantes essentielles de la gestion du poids²⁸.

Au Canada, quatre agents pharmacologiques sont approuvés pour la perte de poids et le maintien de celui-ci dans le cadre d'une approche globale et à long terme du traitement de l'obésité. Comme décrit ci-dessus, il convient d'envisager l'utilisation de médicaments parallèlement à l'adoption d'habitudes saines et à une augmentation de l'activité physique. Le recours à la pharmacothérapie peut être indiqué chez les personnes présentant un IMC ≥ 30 kg/m² ou un IMC ≥ 27 kg/m² chez les personnes souffrant de complications liées à l'obésité. Ces complications comprennent l'hypertension, le diabète de type 2 (DT2), l'hyperlipidémie et l'apnée obstructive du sommeil. Il convient d'envisager l'utilisation de médicaments contre l'obésité dès le début de la prise en charge. Après trois mois de traitement pharmacologique, il convient d'arrêter le médicament en l'absence de perte de poids de ≥ 5 %.

L'orlistat (Xenical®, Xedition Pharmaceuticals, Oakville, ON) 120 mg 3 f.p.j. est un dérivé de la lipstatine. Son mode d'action est l'inhibition de la lipase, l'enzyme facilitant l'absorption gastro-intestinale des graisses contenues dans l'alimentation humaine. Ce médicament n'a aucun effet sur la suppression de l'appétit ou la satiété. Les données publiées issues d'études contrôlées à répartition aléatoire ont démontré une perte de poids nette de 2,9 % (sous placebo) avec l'orlistat par rapport aux patients d'un groupe témoin suivant un régime alimentaire hypocalorique et à faible teneur en graisses²⁹. Cinquante-quatre pour cent des patients ont enregistré une perte de poids ≥ 5 % et 26 % d'entre eux ont enregistré une perte de poids ≥ 10 %. L'orlistat est associé à des effets secondaires gastro-intestinaux significatifs, notamment des problèmes de diarrhée, de flatulences et une stéatorrhée, et son utilisation en tant qu'agent thérapeutique a été limitée pour cause d'intolérances.

Le liraglutide (Saxenda®, Novo Nordisk, Plainsboro, NJ) 3 mg injecté par voie sous-cutanée une fois par jour est un agoniste des récepteurs du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). En tant que médicament contre l'obésité, il agit notamment sur le système nerveux central (SNC), entraînant une augmentation de la satiété et une réduction de la sensation de faim tout en réduisant la vidange gastrique. Chez les personnes non diabétiques ou prédiabétiques, les résultats des études cliniques ont montré que le liraglutide permettait d'enregistrer une perte de poids nette de 5,4 % après un an, la perte de poids nette étant ≥ 5 % dans 36,1 % des cas et ≥ 10 % dans 22,5 % des cas³⁰. Les patients prédiabétiques suivis pendant trois ans ont enregistré une perte de poids nette de 4,2 % avec le liraglutide, et un retard multiplié par 2,7 dans l'évolution du prédiabète vers le diabète³¹. Les nausées sont l'effet secondaire le plus fréquemment associé à ce médicament. En outre, des problèmes de constipation ou de diarrhée, des vomissements, un reflux gastrique et des maux de tête peuvent survenir. En outre, il peut y avoir un risque légèrement accru de cholélithiase et de pancréatite³². Le liraglutide est contre-indiqué chez les patients ayant une anamnèse ou des antécédents familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou de néoplasie endocrinienne multiple de type 2.

L'association naltrexone/bupropion (Contrave®, Bausch Health, Laval, QC) 16 mg/180 mg 2 f.p.j. est un antagoniste des récepteurs opioïdes utilisé pour le traitement de la dépendance à l'alcool et aux opioïdes, et un inhibiteur de la recapture de la dopamine et de la norépinéphrine. Le bupropion agit au niveau central en augmentant la production d'hormone mélanostimulante (alpha-MSH) et de bêta-endorphine dans l'hypothalamus. La naltrexone bloque la recapture de l'alpha-MSH. En outre, son influence sur le système de récompense mésolimbique permet de réduire les envies de fumer³³. Après un an, une étude contrôlée à répartition aléatoire a démontré une perte de poids nette de 4,8 %. Trente-deux pour cent des patients présentaient une perte de poids nette ≥ 5 %, et 18 % avaient une perte de poids nette ≥ 10 %³⁴. Les effets secondaires comprennent les nausées, les maux de tête, la constipation ou la diarrhée, les troubles du sommeil et les vertiges. L'association naltrexone/bupropion est contre-indiquée chez les patients dont l'hypertension est mal contrôlée, qui consomment des opioïdes, présentent des troubles convulsifs ainsi qu'une anorexie ou une boulimie. Il convient de faire preuve de prudence avec les médicaments qui abaissent le seuil convulsif ou les médicaments métabolisés par le système enzymatique du cytochrome hépatique CYP2D6. Les repas riches en graisses augmentent l'absorption de ce médicament; il est donc préférable d'éviter les repas riches en graisses pendant le traitement par l'association naltrexone/bupropion³⁵.

Le sémaglutide à 2,4 mg (Wegovy®, Novo Nordisk, Plainsboro, NJ), administré une fois par semaine, est un analogue du GLP-1 à action centrale récemment approuvé dont l'activité est similaire à celle du liraglutide administré une fois par jour : il réduit la sensation de faim et les fringales, et favorise la satiété³⁶. Dans une étude clinique, le sémaglutide à 2,4 mg a démontré une perte de poids nette de 12,5 % sur 68 semaines de traitement. Chez plus de 50 % des participants à l'étude, ≥ 15 % du poids corporel par rapport à 5,0 % pour le placebo a été observée³⁷. Les effets secondaires et les contre-indications du sémaglutide étaient similaires à ceux du liraglutide. Les études démontrent que l'arrêt de ce médicament ou d'autres médicaments contre l'obésité est associé à une reprise de poids significative, ce qui accentue encore le fait que l'obésité est une maladie chronique et récidivante nécessitant un traitement à long terme³⁸.

Des agents thérapeutiques exploitant les toutes dernières connaissances en matière de contrôle du poids et de l'obésité sont en cours de mise au point. Le tirzépatide, un nouvel agoniste des récepteurs du peptide gastrointestinal (GIP) et du GLP-1, administré une fois par semaine, a permis de constater, chez des adultes souffrant d'obésité ou de surpoids et prenant respectivement 5 mg, 10 mg ou 15 mg, une perte de poids moyenne de 15,0 %, 19,5 % et 20,9 %, contre 3,1 % chez ceux prenant un placebo³⁹. Ce médicament n'est actuellement pas disponible au Canada, mais il constituera une option pharmacologique supplémentaire.

Les futurs candidats thérapeutiques potentiels pourraient porter sur des domaines ciblés, notamment la leptine, la ghréline, les découpleurs mitochondriaux et le facteur 15 de différenciation de la croissance. Une meilleure compréhension du système des incrétones, en particulier du GLP-1, du peptide gastrointestinal (GIP) et de l'amyline activant le récepteur du GLP-1 et/ou le récepteur du GIP, est nécessaire. Les sensibilisateurs à la leptine et les agonistes des récepteurs du GLP-1 restent également un axe important de la mise au point de médicaments contre l'obésité.

Modalités de prise en charge chirurgicale

La chirurgie bariatrique/métabolique reste une option chez les patients adultes présentant un IMC ≥ 35 kg/m² et des complications de l'obésité (DT2, hypertension, maladie cardiaque, reflux gastro-œsophagien réfractaire, pseudotumeur cérébrale et apnée obstructive du sommeil), ou chez ceux qui présentent un IMC ≥ 40 kg/m². De récentes lignes directrices préconisent une chirurgie métabolique/bariatrique chez les personnes présentant un IMC ≥ 30 kg/m²⁴⁰. Les contre-indications à la chirurgie bariatrique comprennent

la présence de tumeurs malignes associées à une faible espérance de vie, les maladies psychiatriques évolutives et instables, l'abus d'alcool et de drogues, l'altération des fonctions cognitives entraînant une incapacité à adopter des changements de comportement nécessaires à l'optimisation de la chirurgie bariatrique, ainsi que le tabagisme. Dans la population asiatique, il convient d'envisager une chirurgie bariatrique/métabolique chez les personnes présentant un IMC ≥ 27 kg/m² dans la mesure où le diabète et les maladies cardiovasculaires surviennent à des IMC inférieurs. Bien que l'âge avancé ne constitue pas une contre-indication à la chirurgie, il convient de procéder à une évaluation préopératoire approfondie, y compris une évaluation de la fragilité, qui est un facteur indépendant de risque accru de complications postopératoires⁴¹. Le taux de mortalité globale associée à la chirurgie bariatrique s'élève à 0,01 %.

Au Canada, la chirurgie bariatrique la plus couramment pratiquée est la dérivation gastrique de Roux-en-Y, qui consiste à créer une petite poche gastrique et à contourner le duodénum et le jéjunum proximal. Cette procédure entraîne une diminution de la ghréline, l'hormone de la faim, et une augmentation des hormones PYY, GLP-1 et CCK, qui favorisent la satiété. Cette procédure est associée à une réduction de la surcharge pondérale de 65 à 80 % dans un délai d'un à deux ans. Elle est également associée à des carences en vitamines et en minéraux nécessitant une supplémentation à vie.

La gastrectomie partielle consiste en l'ablation de 75 à 80 % du fundus de l'estomac, ce qui entraîne des changements hormonaux se traduisant par une baisse de la production de ghréline et de leptine. Elle est associée à une réduction de la surcharge pondérale de 55 à 60 % dans un délai d'environ un à deux ans. Une absorption des vitamines et des minéraux due à la perte d'une grande partie de l'estomac, ainsi que des symptômes de reflux peuvent survenir avec cette procédure.

La dérivation biliopancréatique avec switch duodéal est la chirurgie bariatrique la plus agressive. Elle consiste en une gastrectomie partielle avec l'anse biliopancréatique qui rejoint l'anse alimentaire dans une anse commune à une distance proximale d'environ 75 à 150 cm de la valvule iléo-cæcale. En cas de dérivation biliopancréatique avec switch duodéal, une perte de poids moyenne d'environ 80 % de la surcharge pondérale dans un délai de deux ans et une perte de poids plus durable de 71 % sur 20 ans sont observées. Après une dérivation biliopancréatique avec switch duodéal, le taux de rémission du diabète à 20 ans est de 93,4 %⁴². Chez les patients diabétiques nécessitant spécifiquement

	Orlistat	Liraglutide	Naltrexone/bupropion	Sémaglutide
Voie d'administration	Orale	Sous-cutanée	Orale	Sous-cutanée
Dose/fréquence	120 mg 3 f.p.j	3,0 mg/jour	16/180 mg 3 f.p.j.	2,4 mg par semaine
Effet sur le % de perte de poids à un an, sous placebo	-2,9 % ²⁸	-5,4 % ²	-4,8 % ⁵	-12,5 % ¹
Effet sur le poids à long terme, sous placebo	-2,8 kg à 4 ans ⁸	-4,2 kg à 3 ans ³	Non étudié	Non disponible
% de patients enregistrant une perte de poids ≥ 5 % à 1 an	54 % (contre 33 % avec un placebo) ²⁸	63,2 % (contre 27,1 % avec un placebo) ²	48 % (contre 16 % avec un placebo) ⁵	86,4 % (contre 31,5 % avec un placebo) ¹
% de patients enregistrant une perte de poids ≥ 10 % à 1 an	26 % (contre 14 % avec un placebo) ²⁸	33,1 % (contre 10,6 % avec un placebo) ²	25 % (contre 7 % avec un placebo) ⁵	69,1 % (contre 12 % avec un placebo) ¹
% de patients enregistrant une perte de poids ≥ 15 % à 1 an	Non étudié	14,4 % (contre 3,5 % avec un placebo) ²	13,5 % (contre 2,4 % avec un placebo) ³⁶	50,5 % (contre 4,9 % avec un placebo) ¹
Effet sur le maintien de la perte de poids antérieure liée au mode de vie	Reprise de moins de 2,4 kg p/r. au placebo sur 3 ans ⁷	Perte de poids supplémentaire de -6,0 % sous placebo à 1 an ⁴	Non étudié	Non étudié
Contre-indications	• Cholestase • Syndrome de malabsorption chronique • Grossesse, tentative de conception, allaitement	• Anamnèse personnelle ou antécédents familiaux de cancer médullaire de la thyroïde • Anamnèse personnelle de syndrome de NEM2 • Grossesse, tentative de conception, allaitement	• Hypertension non contrôlée • Consommation d'opioïdes • Antécédent ou facteurs de risque de convulsions • Arrêt brutal de la consommation d'alcool • Administration concomitante d'inhibiteurs de monoamine oxydase • Insuffisance hépatique sévère • Insuffisance rénale terminale • Grossesse, tentative de conception, allaitement	• Anamnèse personnelle ou antécédents familiaux de cancer médullaire de la thyroïde • Anamnèse personnelle de syndrome de NEM2 • Grossesse, tentative de conception, allaitement
Effets indésirables fréquents	Selles molles et huileuses, flatulences	Nausée, constipation, diarrhée, vomissements	Nausée, constipation, maux de tête, sécheresse buccale, vertiges, diarrhée	Nausée, diarrhée, constipation, vomissements
Interactions médicamenteuses	• Vitamines liposolubles • Lévothyroxine • Cyclosporine • Anticoagulants oraux • Anticonvulsifs	Peut influencer sur l'absorption des médicaments en raison du ralentissement de la vidange gastrique	Oui : voir le chapitre suivant	Peut influencer sur l'absorption des médicaments en raison d'un éventuel ralentissement de la vidange gastrique

Tableau 1. Pharmacothérapie pour l'obésité⁵⁰

D'après Pedersen SD et al. Lignes directrices canadiennes de pratique clinique de l'obésité chez l'adulte : pharmacothérapie et gestion de l'obésité⁵⁰.

de l'insuline en préopératoire, on constate une rémission complète du diabète 10 ans après l'opération chez 68,1 % d'entre eux, 97 % ayant arrêté les injections d'insuline⁴³. La SADI-S (*single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy*), associant une dérivation duodéno-iléale à anastomose unique et une gastrectomie pariétale, est une autre option favorisant une perte de poids plus importante. Cette technique consiste à fixer l'iléon au duodénum 250 à 300 cm en amont de la valvule iléo-cæcale. Par rapport à la dérivation biliopancréatique avec switch duodénal, le SADI-S est associé à une réduction des graisses et à des carences en nutriments. La perte de poids et la rémission du diabète ont été plus importantes avec la SADI-S par rapport à la dérivation gastrique de Roux-en-Y et à la gastrectomie pariétale⁴⁴.

L'anneau gastrique ajustable a été associé à des complications postopératoires significatives et présente un taux d'échec élevé. Il n'est donc pas recommandé comme intervention chirurgicale pour la perte de poids⁴⁵.

La chirurgie bariatrique est associée à une amélioration de la qualité de vie, à une diminution de 40 % de la mortalité toutes causes confondues, à une diminution de 56 % du taux de mortalité pour cause de coronaropathie, à une diminution de 60 % du taux de mortalité par cancer et à une diminution de 92 % du taux de mortalité liée au diabète. En outre, les maladies liées à l'obésité comme l'hyperlipidémie, l'hypertension, les maladies hépatiques liées à l'adiposité, les douleurs musculo-squelettiques et l'apnée du sommeil connaissent une évolution très favorable après une chirurgie bariatrique⁴⁶. Une rémission du diabète à 3 et 5 ans survient dans respectivement 75 % et 37 % des cas après une dérivation gastrique de Roux-en-Y et dans 37 % et 23 % des cas après une gastrectomie pariétale⁴⁷⁻⁴⁸. Dans l'étude prospective et contrôlée SOS (Swedish Obese Subjects) portant sur 4000 patients ayant subi une chirurgie bariatrique, la perte de poids après 10 ans diminuait de 25 % à la suite d'une dérivation gastrique et de 16 % à la suite d'une gastrectomie pariétale par rapport au poids de référence avant la chirurgie⁴⁹.

Conclusion

L'obésité est une maladie complexe, chronique et récidivante. De nombreux facteurs modifiables et non modifiables participent à la régulation du poids corporel. La présence d'une adiposité anormale ou excessive contribue au dysfonctionnement des organes, ce qui entraîne une morbidité et une mortalité significatives. Il est possible d'envisager des interventions comportementales, une pharmacothérapie et des interventions chirurgicales parallèlement à une évaluation et à des changements dans les habitudes alimentaires et l'activité physique.

Correspondance :

D^r Stephen Glazer

Courriel : drsglazer@gmail.com

Divulgence de renseignements financiers :

Honoraires d'enseignement reçus de Novo Nordisk et Bausch Health

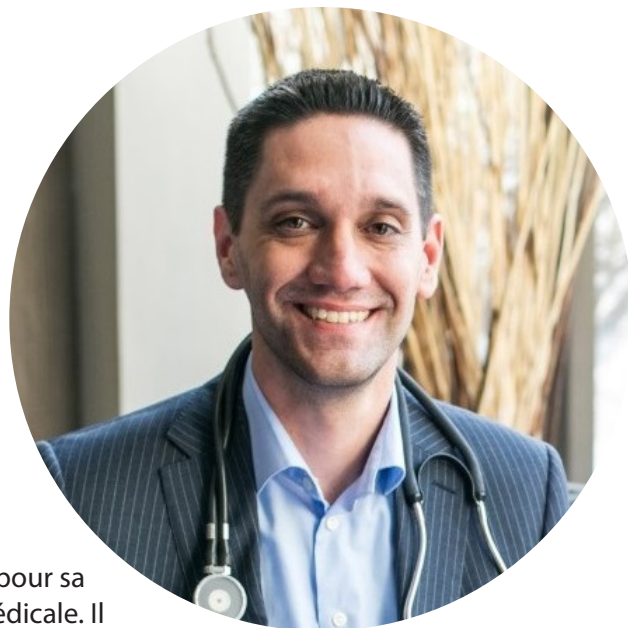
Références

- World Health Organization. Obesity and Overweight. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Published 2018.
- Statistics Canada. Table 13-10-0096-20. Body mass index, overweight or obese, self-reported, adult, age groups (18 years and older). doi:10.25318/1310009601-eng
- Twells LK, Gregory DM, Reddigan J, Midodzi WK. Current and predicted prevalence of obesity in Canada: A trend analysis. *CMAJ Open*. 2014;2(1): E18-E26. doi:10.9778/cmajo.20130016
- <https://www.statista.com/about-us/our-research-commitment/1013/john-elflein>
- <https://www.canada.ca/en.html>
- Public Health Agency of Canada. Obesity in Canada – Snapshot. Figure 2. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/obesity-canada-snapshot.html>. Published 2012.
- Public Health Agency of Canada. Obesity in Canada – Snapshot. Figure 3a and 3b. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/obesity-canada-snapshot.html>. Published 2012.3b. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/obesity-canada-snapshot.html>. Published 2012.
- Statistics Canada. Obesity in Canadian Adults, 2016 and 2017. <https://www150.statcan.gc.ca/n1/en/pub/11-627-m/11-627-m2018033-eng.pdf?st=ltWJ3ou>. Published 2018.
- Rao DP, Krupa E, Do MT, Roberts KC, Jayaraman GC. Childhood overweight and obesity trends in Canada. *Heal Promot Chronic Dis Prev Canada Res Policy Pract*. 2016;36(9):194-198. doi:10.24095/hpcdp.36.9.03
- Anis AH, Zhang W, Bansback N, Guh DP, Amarsi Z, Birmingham CL. Obesity and overweight in Canada: An updated cost-of-illness study. *Obes Rev*. 2010;11(1):31-40. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00579.x
- Public Health Agency of Canada. Obesity in Canada – Health and economic implications. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/health-promotion/healthy-living/obesity-canada/health-economic-implications.html>. Published 2011.
- The World Obesity Atlas 2022, published by the World Obesity Federation,
- Sharma, A. M., & Padwal, R. (2010). Obesity is a sign—over-eating is a symptom: an aetiological framework for the assessment and management of obesity. *Obesity reviews*, 11(5), 362-370.
- Chesi, A., & Grant, S. F. (2015). The genetics of pediatric obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 26(12), 711-721.
- Mathew, B., Francis, L., Kayalar, A., & Cone, J. (2008). Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 21(6), 562-568
- Mokdad, A. H., Ford, E. S., Bowman, B. A., Dietz, W. H., Vinicor, F., Bales, V. S., & Marks, J. S. (2003). Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. *Jama*, 289(1), 76-79.
- Luppino, F. S., de Wit, L. M., Bouvy, P. F., Stijnen, T., Cuijpers, P., Penninx, B. W., & Zitman, F. G. (2010). Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*, 67(3), 220-229.
- Parkin, D. M., Boyd, L., & Walker, L. C. (2011). 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *British journal of cancer*, 105(2), S77-S81.
- Catenacci, V. A., Hill, J. O., & Wyatt, H. R. (2009). The obesity epidemic. *Clinics in chest medicine*, 30(3), 415-444.
- Wang, C., Jackson, G., Jones, T. H., Matsumoto, A. M., Nehra, A., Perelman, M. A., Cunningham, G. (2011). Low testosterone associated with obesity and the metabolic syndrome contributes to sexual dysfunction and cardiovascular disease risk in men with type 2 diabetes. *Diabetes care*, 34(7), 1669-1675.
- Lauby-Secretan, B., Vilahur, N., Bianchini, F., Guha, N., & Straif, K. (2018). The IARC perspective on colorectal cancer screening. *New England Journal of Medicine*, 378(18), 1734-1740.
- Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-565. doi:10.1634/theoncologist.2009-0285
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: Collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-1096. doi:10.1016/S0140-6736(09)60318-4
- Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. *J Am Med Assoc*. 2003;289(2):187-193. doi:10.1001/jama.289.2.187
- Cefalu WT, Bray GA, Home PD, Garvey WT, Klein S, Pi-Sunyer FX, et al. Advances in the science, treatment, and prevention of the disease of obesity: reflections from a diabetes care editors' expert forum. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1567-1582.
- Brown J, Clarke C, Johnson Stoklossa C, Sevenpiper J. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Medical Nutrition Therapy in Obesity Management. Available. Aug. 4, 2020. From: <https://obesitycanada.ca/guidelines/nutrition>.
- Boulé NG, Prud'homme D. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Physical Activity in Obesity Management. Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/physicalactivity>.
- Vallis TM, Macklin D, Russell-Mayhew S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Effective Psychological and Behavioural Interventions in Obesity Management. Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/behavioural>
- Rucker D, Padwal R, Li SK, Curioni C, Lau DC. Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis. *BMJ*. Dec 8 2007;335(7631):1194-9. doi:10.1136/bmj.39385.413113.25
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. Jul 2 2015;373(1):11-22. doi:10.1056/NEJMoa1411892
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized, double-blind trial. *Lancet*. Apr 8 2017;389(10077):1399-1409. doi:10.1016/S0140-6736(17)30069-7
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients with Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Aug 18 2015;314(7):687-99. doi:10.1001/jama.2015.9676
- Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. Jan 2009;17(1):30-9. doi:10.1038/oby.2008.461
- Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Obesity (Silver Spring)*. Jan 2009;17(1):30-9. doi:10.1038/oby.2008.461
- Booth K, Clements JN. Role of Bupropion Plus Naltrexone for the Management of Obesity. *J Pharm Technol*. Jun 2016;32(3):125-132. doi:10.1177/8755122515624220
- Friedrichsen M, Breitschaft A, Tadayon S, Wizert A, Skovgaard D. The effect of semaglutide 2.4 mg once weekly on energy intake, appetite, control of eating, and gastric emptying in adults with obesity. *Diabetes Obes Metab*. Mar 2021;23(3):754-762. doi:10.1111/dom.14280
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. Mar 18 2021;384(11):989-1002. doi:10.1056/NEJMoa2032183
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-1425. doi:10.1001/jama.2021.3224
- Jastreboff AM, et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *The New England Journal of Medicine*. 2022 Jul 21;387(3):206-216 <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206038>
- Eisenberg, D, Shikora SA, Aarts, E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. (2023). 2022 American Society of Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO) indications for metabolic and bariatric surgery.
- Gondal AB, Hsu CH, Zeeshan M, Hamidi M, Joseph B, Ghaderi A. A frailty index and the impact of frailty on postoperative outcomes in older patients after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15(9): 1582-1588.
- Marceau, P., Biron, S., Marceau, S. et al. Long-Term Metabolic Outcomes 5 to 20 Years After Biliopancreatic Diversion. *OBES SURG* 25, 1584-1593 (2015).
- Kapeluto JE, Tchernof A, Masckauchan D, Biron S, Marceau S, Hould FS, Lebel S, Lescelleur O, Julien F, Biertho L. Ten-year remission rates in insulin-treated type 2 diabetes after biliopancreatic diversion with duodenal switch. *Surg Obes Relat Dis*. 2020 Nov;16(11):1701-1712. doi: 10.1016/j.soard.2020.06.052. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32800734.
- Enochs, P., Bull, J., Surve, A., Cottam, D., Bovard, S., Bruce, J., ... & Cottam, S. (2020). Comparative analysis of the single-anastomosis duodenal-ileal bypass with sleeve gastrectomy (SADI-S) to established bariatric procedures: an assessment of 2-year postoperative data illustrating weight loss, type 2 diabetes, and nutritional status in a single US center. *Surgery for Obesity and Related Diseases*, 16(1), 24-33.
- Nguyen NT, Kim E, Vu S, Phelan M. Ten-year outcomes of a prospective randomized trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic gastric banding. *Ann Surg*. 2018;268(1):106-113. doi:10.1097/SLA.0000000000002348
- TD Adames et al. (2007). Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 357: 753-761
- Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 Year follow-up of an open-label, single-center, randomized controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9997):964-973. doi:10.1016/S0140-6736(15)00075-6
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-651. doi:10.1056/NEJMoa1600869
- Sjostrom L, Narbo KL, Sjostrom CED, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 357(8):741-752.
- Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines: Pharmacotherapy for Obesity Management. Available from: <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy>. Version 2, October 21, 2022. Adult Obesity Clinical Practice Guidelines are a living document, with only the latest chapters posted at obesitycanada.ca/guidelines.

À PROPOS DE L'AUTEUR

Louis Girard, M.D, MBT, FRCPC

Le Dr Louis Girard a rejoint la division de néphrologie de l'Université de Calgary en juillet 2010. Il est néphrologue et professeur de médecine clinique. Au sein de la division de néphrologie, le Dr Girard se consacre à l'immunologie clinique et aux maladies infectieuses chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique. Il est le directeur médical de la clinique de la glomérulonéphrite et de l'aphérèse. Il participe activement à des études cliniques. Il est l'auteur de plusieurs publications à comité de lecture, notamment dans le *New England Journal of Medicine*. Le Dr Girard est très dévoué à la formation et a reçu de nombreux prix pour sa contribution à l'enseignement à tous les niveaux de la formation médicale. Il a participé à de nombreuses initiatives nationales de FMC sur le diabète en tant que professeur et est le co-président du sous-comité de la NPC dans le DM2 du Medicine Strategic Clinical Network.



Affiliations :

Département de médecine, Cumming School of Medicine, Université de Calgary, Calgary, Alberta, Canada

PRISE EN CHARGE CONTEMPORAINE DE LA NPC CHEZ LES PERSONNES ATTEINTES DE DIABÈTE SUCRÉ DE TYPE 2 : TOUR D'HORIZON PRATIQUE POUR LES FOURNISSEURS DE SOINS PRIMAIRES

Introduction

Le développement d'une néphropathie chronique (NPC) chez les patients atteints de DT2 (NPC dans le DT2) est une comorbidité fréquente et majeure. Elle est non seulement associée à une maladie rénale progressive et à une insuffisance rénale terminale (IRT), mais aussi à un risque très élevé d'événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ÉCIM) et d'insuffisance cardiaque (IC)^{1,2}. La NPC dans le DT2 est extrêmement coûteuse en termes d'économie de la santé; plus important encore, elle entraîne une réduction significative de la qualité de vie et de la survie des patients³. Depuis plusieurs décennies, il n'existe aucune nouvelle option thérapeutique permettant de traiter le risque cardiorénal résiduel. Les piliers traditionnels de la thérapie comprennent le contrôle de la glycémie avec un objectif d'HgbA1C de 6,5 %, le contrôle de la pression artérielle avec un objectif tensionnel inférieur à 130 mm Hg, ainsi que l'utilisation d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs du SRAA)⁴. Récemment, plusieurs options sont apparues

qui peuvent traiter le risque rénal et cardiovasculaire résiduel chez ces patients, assurant ainsi la protection des organes. Il est important de noter que ces traitements reposent sur de solides essais cliniques randomisés et contrôlés, et qu'ils sont désormais prédominants dans les lignes directrices qui guident la prise en charge de la NPC dans le DT2^{4,5}. Les nouveaux piliers de la protection rénale et cardiovasculaire comprennent les inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (iSGLT-2) et la finérénone, un antagoniste non stéroïdien des récepteurs minéralocorticoïdes (ARM-ns)^{4,5}. Cet article met en lumière les aspects pratiques de ces piliers pour les fournisseurs de soins primaires, en mettant l'accent sur la protection des reins.

Prise en charge de la glycémie

Il a été démontré qu'un contrôle strict de la glycémie réduisait la progression des complications microvasculaires et, en particulier, de la néphropathie diabétique (NPD).⁶ Dans certaines études sur les résultats

à long terme de la NPD, il a également été démontré qu'un contrôle strict de la glycémie réduisait le risque d'IRT⁶. Les objectifs de contrôle glycémique, qui visent généralement un taux d'HgbA1c de 6,5 % pour réduire la progression de la néphropathie, demeurent un pilier central des principales lignes directrices sur le diabète⁴. Il est important de noter que dans les premières études sur le contrôle strict de la glycémie, les avantages étaient contrebalancés par le risque d'hypoglycémie⁶. Toutefois, un contrôle strict de la glycémie peut ne pas comporter le même risque avec les thérapies modernes, car nombre d'entre elles sont associées à un risque d'hypoglycémie nettement plus faible⁷.

Les iSGLT2 sont des agents efficaces pour réduire la glycémie chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire estimé (TFGe) est > 60. D'autres bénéfices comprennent une réduction modeste de la pression artérielle (3 à 4 mm Hg) et une perte de poids modeste (1,5 à 2,0 kg). Il est important de noter que le site d'action des iSGLT2 est situé dans la lumière tubulaire proximale des néphrons et que la délivrance au niveau de ce site dépend de la filtration rénale. Sur le plan pratique, comme leur mode d'action dépend de la filtration rénale, l'efficacité de l'abaissement de la glycémie par les iSGLT2 diminue avec la baisse du TFGe. Chez les patients dont le TFGe est supérieur à 60, une réduction de l'HgbA1C d'environ 0,8 % est attendue. Lorsque le TFGe est inférieur à 45, des réductions de 0,25 % ou moins ont été démontrées. À noter que les propriétés de protection des organes de ces agents demeurent présentes, malgré la perte d'efficacité de l'abaissement de la glycémie⁸⁻¹⁰.

Bien que les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) ne soient pas examinés en détail dans le présent article, car il n'a pas encore été démontré qu'ils induisaient une réduction tangible des événements rénaux, il s'agit d'agents à privilégier dans ce groupe de patients, et ce, pour plusieurs raisons⁵. Les agonistes des récepteurs du GLP-1 représentent des thérapies anti-hyperglycémiques extrêmement efficaces. En outre, ils ont un impact significatif sur la perte de poids (5 % à 10 % du poids corporel), ils ne nécessitent pas d'ajustement de la dose chez les patients atteints de NPC et ils réduisent les ÉCIM dans ce groupe de patients¹¹.

Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (inhibiteurs du SRAA) pour la NPC dans le DT2

Pour placer l'effet des iSGLT2 dans son contexte, il est utile d'examiner l'effet comparatif des agents du traitement standard. Avant l'émergence des iSGLT2, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et

les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (ARA) représentaient le traitement standard de la NPC dans le DT2 et de la NPC albuminurique non diabétique^{4,5}. Les données issues d'essais randomisés menés dans ces populations de patients démontrent une protection attendue du TFG de 0,75 à 1,0 ml/min/an. Le résultat de la réduction de la progression du déclin de la fonction rénale de 0,75 ml/min/an est une référence reconnue qui sert de critère de substitution pour prédire une réduction de l'IRT^{12,13}. Les IECA et les ARA demeurent un pilier de la prise en charge des patients atteints d'une NPC albuminurique^{4,5}.

iSGLT2 : Résultats rénaux pour la NPC dans le DT2

Les iSGLT2 ont fait l'objet de trois essais importants sur les résultats rénaux primaires, qui sont pertinents pour les médicaments disponibles au Canada. Il est important de noter que dans ces trois essais, les patients devaient prendre un IECA ou un ARA (sauf en cas d'intolérance ou de contre-indication), ce qui a entraîné une augmentation de l'utilisation de ces médicaments d'au moins 97 %. Dix autres essais randomisés ont été menés, dans lesquels les résultats rénaux ont été rapportés en tant que résultats secondaires. Une méta-analyse de ces essais met en évidence une réduction du risque relatif de 38 % (RR 0,62; 0,56-0,68) du résultat composite de la progression de la maladie rénale (baisse de > 50 % du TFGe, de l'IRT ou du décès rénal) en faveur de l'utilisation des iSGLT2 chez les patients atteints de DT2¹⁴. En raison de leur mode d'action, une baisse initiale du TFGe allant jusqu'à 30 % est attendue, ce qui ne devrait pas être une source d'inquiétude¹⁵. Sur le plan de l'innocuité, la méta-analyse a démontré une réduction du risque relatif de 21 % (RR 0,79; 0,72-0,88) de l'incidence des atteintes rénales aiguës, ce qui démontre un effet protecteur des iSGLT2 pour ce résultat. L'acidocétose était un événement rare chez les patients atteints de DT2, mais elle survient plus fréquemment (RR 2,19; 1,49-3,04). De plus, l'amputation des membres inférieurs a été plus fréquente chez les patients traités par iSGLT2 (RR 1,15; 1,02-1,30); toutefois, ce phénomène est dû aux résultats d'un essai sur les effets cardiovasculaires et n'a pas été observé dans les autres études¹⁴. Il existe un risque accru d'infections mycosiques génitales chez les patients atteints de DT2 qui reçoivent un traitement par iSGLT2¹⁴.

La pente du TFG est devenue un résultat important dans les essais cliniques. Il s'agit d'une mesure de la diminution du TFG au cours d'une année. On suppose qu'en ralentissant le taux de diminution du TFG, le développement de l'IRT sera retardé¹⁶. Lors de l'examen de la pente du TFG, l'étude CREDENCE, qui incluait uniquement des patients atteints de DT2, a mis en évidence un bénéfice de 2,74 ml/min/an pour la

canagliflozine par rapport aux IECA ou aux ARA seuls⁸. De même, l'étude DAPA-CKD, qui incluait des patients atteints ou non de DT2, a démontré une protection de 1,92 ml/min/an en faveur de la dapagliflozine⁹. L'étude EMPA-KIDNEY, la plus récente à évaluer les résultats rénaux en tant que critère principal, a été menée auprès de patients atteints ou non de DT2. Les patients dont le TFGe était compris entre 20 et 45 ml/min ne devaient pas nécessairement présenter d'albuminurie pour être inclus dans l'essai, alors qu'il s'agissait d'une condition d'inclusion pour les deux autres études. Dans cette étude, une différence de pente de 1,37 ml/min/an a été observée en faveur de l'empagliflozine. Sur la base des données de l'étude, un iSGLT2 peut être instauré à partir d'un TFGe > 20 et poursuivi jusqu'à ce que le patient développe une IRT ou une autre contre-indication¹⁰. Les données ci-dessus établissent clairement les iSGLT2 comme traitement standard pour la protection des reins chez les patients atteints d'une NPC dans le DT2⁵.

iSGLT2 : Résultats supplémentaires pour la NPC dans le DT2

Les patients atteints d'une NPC dans le DT2 présentent un risque élevé d'ÉCIM, d'événements liés à IC et de mortalité. Dans la méta-analyse mentionnée ci-dessus, les iSGLT2 ont été associés à une réduction de 23 % du critère combiné de décès d'origine CV ou d'hospitalisation pour IC (ICH [insuffisance cardiaque hypertensive] RR 0,77; 0,73-0,81) et à une réduction du décès d'origine CV seul (RR 0,86; 0,80-0,92). En outre, une réduction de 12 % de la mortalité toutes causes confondues a été rapportée (RR 0,88; 0,84-0,93)¹⁴. Bien que cela dépasse le cadre de cet article, des bénéfices significatifs ont également été démontrés dans la réduction des événements liés à l'IC chez les patients présentant ou non une IC établie.

iSGLT2 : NPC non diabétique

Les patients atteints de NPC non diabétique ont été étudiés dans le cadre de certaines des études évaluant le rein en tant que critère principal, ainsi que dans d'autres études, telles que celles évaluant l'IC. Lorsque l'on compare les sous-analyses de ces études portant sur des patients atteints ou non de DT2, les résultats bénéfiques sur le plan rénal sont observés dans les deux groupes et, statistiquement, les résultats positifs sont les mêmes que ceux de l'étude globale. La méta-analyse démontre une réduction du risque relatif de 31 % pour le critère rénal principal (RR 0,69; 0,57-0,82), avec une réduction similaire de 34 % pour l'atteinte rénale aiguë (RR 0,66; 0,54-0,61). D'un point de vue cardiovasculaire, chez les patients non atteints de DT2, des bénéfices similaires ont été observés dans la réduction du critère composite (décès d'origine CV ou ICH) et du critère de décès d'origine CV seul, comme chez les patients atteints

de DT2. Le profil d'innocuité est favorable aux iSGLT2 chez les patients atteints de DT2, et semble l'être plus encore chez les patients non atteints de DT2. Ils ne sont pas associés à des problèmes d'amputation, d'hypoglycémie, d'acidocétose ou d'infections mycosiques génitales. Ces données établissent les iSGLT2 comme nouveau traitement standard chez les patients non atteints de DT2, en particulier chez ceux qui présentent une albuminurie^{14,17}. L'analyse de la pente du TFG dans l'étude EMPA-KIDNEY démontre également un bénéfice chez les patients présentant une normoalbuminurie et un TFGe compris entre 20 et 45; cependant, il s'agit d'un groupe à plus faible risque, avec un nombre de patients à traiter (NPT) plus élevé¹⁰.

Finérénone : Résultats pour la NPC dans le DT2

La finérénone constitue le nouveau pilier de la protection rénale fondé sur les lignes directrices⁵. Il est important de comprendre qu'il s'agit d'une nouvelle classe de médicaments, connue sous le nom d'ARM-ns, et qu'elle ne doit pas être considérée comme interchangeable avec les ARM stéroïdiens. La finérénone a été étudiée dans le cadre de deux grands essais randomisés et contrôlés (FIGARO et FIDELIO), conçus pour être étudiés ensemble. L'analyse groupée de ces deux essais, désignée FIDELITY, représente 13 026 patients atteints de DT2, ayant un TFG > 25 et recevant un traitement optimisé par inhibiteurs du SRAA. Les patients ayant un taux de potassium inférieur ou égal à 4,8 étaient admissibles, tout en étant sous traitement optimal par inhibiteurs du SRAA. Comparée au placebo, la finérénone a démontré une réduction de 23 % (RR 0,77; 0,67-0,86) du critère rénal composite principal et une réduction de 20 % (RR 0,80; 0,64-0,99) de l'IRT seule. En outre, on a observé une réduction significative de 14 % des ÉCIM en faveur de la finérénone (RR 0,86; 0,78-0,95). On a également observé une réduction de l'ICH; cependant, les essais formels de phase III menés chez les patients souffrant d'une IC établie ne sont pas encore achevés. La finérénone s'est également avérée sûre, la principale préoccupation étant un taux faible, mais plus élevé que le placebo (1,7 % contre 0,6 %), d'interruption pour cause d'hyperkaliémie¹⁸. Il s'agit donc d'un nouveau traitement protecteur des organes fondé sur des lignes directrices que les fournisseurs de soins primaires devraient intégrer à leur arsenal thérapeutique⁵.

Conclusion

Les iSGLT2 constituent une thérapie fondamentale dans la réduction et la prévention des maladies rénales, ainsi que des événements CV chez les patients avec ou sans DT2. La communauté médicale doit largement mettre en application cette classe de médicaments à leur posologie assurant une protection des organes chez les

patients atteints de NPC, comme cela a été le cas avec les statines dans le passé. Il n'existe pas d'autre classe unique de médicaments contre la NPC qui ait démontré une efficacité comparable dans autant de domaines. En outre, ces médicaments sont sûrs, les effets indésirables étant prévisibles chez les patients atteints de DT2 et presque inexistant chez ceux qui n'en sont pas atteints. L'accès à ces médicaments reste disparate au Canada. Il incombe aux organismes de remboursement publics de faciliter un large accès aux iSGLT2. Une étude canadienne récente suggère que lorsque l'on tient compte des résultats rénaux, les iSGLT2 sont également bénéfiques en termes d'économie de la santé¹⁹. La finérénone a été approuvée au Canada. Elle a démontré des données extrêmement solides pour la protection des reins et du système cardiovasculaire chez les patients atteints de NPC dans le DT2. Ces classes de médicaments, y compris les agonistes des récepteurs du GLP-1, devraient être utilisées systématiquement et en association par les fournisseurs de soins primaires pour traiter de manière optimale le risque résiduel pour les organes chez les patients atteints de NPC dans le DT2.

Correspondance :

D^r Louis Girard

Courriel : lgirard@ucalgary.ca

Divulcation de renseignements financiers :

Le D^r Girard a participé à des événements de FMC et a reçu des honoraires pour ces événements (à la fois en tant que professeur et en tant que conférencier) et des conseils consultatifs pour :

AstraZeneca, Bayer, BI/Lilly et Janssen.

Références

1. Hahr AJ, Molitch ME. Management of diabetes mellitus in patients with CKD: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis.* 2022 May;79(5):728-736.
2. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1607-1618.
3. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020 Feb 29;395(10225):709-733.
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
5. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). *Diabetes Care.* 2022 Dec 1;45(12):3075-3090.
6. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, Holman RR, Woodward M, Reaven P, et al. Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Jun;5(6):431-437.
7. Zhao JZ, Weinhandl ED, Carlson AM, St Peter WL. Hypoglycemia risk with SGLT2 inhibitors or glucagon-like peptide 1 receptor agonists versus sulfonylureas among Medicare insured adults with CKD in the United States. *Kidney Med.* 2022 Jun 26;4(8):100510.
8. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM. CRENDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
9. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
10. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, et al. Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127.
11. Yoshiji S, Minamino H, Tanaka D, Yamane S, Harada N, Inagaki N. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes: A meta-analysis and meta-regression analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jun;24(6):1029-1037.
12. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, Craig JC, Tonelli M, Salanti G, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet.* 2015 May 23;385(9982):2047-56.
13. Collier W, Inker LA, Haaland B, Appel GB, Badve SV, Caravaca-Fontán F, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. Evaluation of variation in the performance of GFR slope as a surrogate end point for kidney failure in clinical trials that differ by severity of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023 Feb 1;18(2):183-192.
14. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022 Nov 19;400(10365):1788-1801.
15. Lytvyn Y, Kimura K, Peter N, Lai V, Tse J, Cham L, et al. Renal and vascular effects of combined SGLT2 and angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2022 Aug 9;146(6):450-462.
16. Collier W, Inker LA, Haaland B, Appel GB, Badve SV, Caravaca-Fontán F, et al. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)*. Evaluation of variation in the performance of GFR slope as a surrogate end point for kidney failure in clinical trials that differ by severity of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2023 Feb 1;18(2):183-192.
17. Mancini GBJ, O'Meara E, Zieroth S, Bernier M, Cheng AYY, Cherney DZJ, et al. 2022 Canadian Cardiovascular Society Guideline for Use of GLP-1 Receptor Agonists and SGLT2 Inhibitors for Cardiovascular Risk Reduction in Adults. *Can J Cardiol.* 2022 Aug;38(8):1153-1167.
18. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, Anker SD, Rossing P, Joseph A, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J.* 2022 Feb 10;43(6):474-484.
19. Yi TW, Atiqzaman M, Zheng Y, Smyth B, Jardine M, Levin A. Findings of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor kidney outcome trials applied to a Canadian chronic kidney disease population: a retrospective cohort study. *Can J Kidney Health Dis.* 2022 Dec 20;9:20543581221145068.

CANADIAN || TODAY PRIMARY CARE

Connaissances, perspectives et prise en charge cliniques des maladies

**PARLEZ À UN COLLÈGUE DE NOTRE
PUBLICATION ET PARTAGEZ NOTRE LIEN
INTERNET SUR VOS MÉDIAS SOCIAUX:**



INSCRIVEZ-VOUS AUX FUTURS NUMÉROS
NUMÉRIQUES OU IMPRIMÉS EN NOUS VISITANT AU :
CANADIANPRIMARYCARETODAY.COM

NOUS LANÇONS UN APPEL AUX AUTEURS! AVEZ-
VOUS UN SUJET QUE VOUS AIMERIEZ LIRE EN 2023?

ÉCRIVEZ-NOUS, PARLEZ-NOUS EN, OU ENVOYEZ-
NOUS UN COURT ABRÉGÉ

INTÉRESSÉ PAR L'ENREGISTREMENT D'UN BALADO?
NOUS VOULONS EXPLORER LES SUJETS AVEC VOUS!

ÉCRIVEZ-VOUS À : INFO@CATALYTICHEALTH.COM