

Canadian Diabetes & Endocrinology Today

Comment appliquer les lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur l'obésité aux personnes atteintes de diabète de type 2

Sue D. Pedersen, M.D.,
FRCPC, DABOM

Prise en considération des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique diabétique

Taylor Lougheed, M.D.

Rémission du diabète de type 2 : une vue d'ensemble

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

Utilisation des insulines biosimilaires en 2023

Sarah Monsonogo, M.D., FRCPC

Traitement de la NAFLD comme une complication du diabète de type 2 à l'aide de techniques évolutives de diagnostic et de prise en charge

Harpreet S. Bajaj, M.D., MPH, FACE

Table des matières

Comment appliquer les lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur l'obésité aux personnes atteintes de diabète de type 2	5
Sue D. Pedersen, M.D., FRCPC, DABOM	
Prise en considération des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique diabétique	11
Taylor Lougheed, M.D.	
Rémission du diabète de type 2 : une vue d'ensemble	17
Akshay Jain, M.D., FRCPC, FACE, CCD, ECNU, DABOM	
Utilisation des insulines biosimilaires en 2023	21
Sarah Monsonogo, M.D., FRCPC	
Traitement de la NAFLD comme une complication du diabète de type 2 à l'aide de techniques évolutives de diagnostic et de prise en charge	27
Harpreet S. Bajaj, M.D., MPH, FACE	

Canadian Diabetes & Endocrinology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais.

Pour contribuer à un numéro prochain, contactez-nous à info@catalytichealth.com.
Nos lignes directrices de soumission et nos politiques de rédaction sont disponibles sur le site Web de la revue, canadiandiabetesandendocrinologytoday.com.

Pour vous inscrire à Canadian Diabetes & Endocrinology Today et à d'autres revues en libre accès publiées par Catalytic Health, veuillez visiter catalytichealth.com/cdet.

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

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

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

© 2023 Canadian Diabetes & Endocrinology Today. Autorisé sous la licence CC BY-NC-ND 4.0.

Le comité de rédaction



**Robyn Houlden
M.D., FRCPC**

Professeure et directrice, Division d'endocrinologie et métabolisme, Université Queen's
Consultante, Endocrinologie adulte, Kingston Health Sciences Centre
Médecin-conseil sur le diabète, Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service (COMPUS), Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé (ACMTS)
Groupe consultatif clinique, eConsult et eReferral, Ministère de la santé de l'Ontario
Présidente, Lignes directrices de pratique clinique 2018, Diabète Canada



**Jill Trinacty
BSc (Hons), M.D., FRCPC, ABOM**

Chargée de cours, Université d'Ottawa
Endocrinologue, LMC Ottawa, Bariatric Medical Institute et Bruyère Continuing Care
Vice-présidente, Section d'endocrinologie, Association médicale de l'Ontario



**Sara Stafford
MDCM, FRCPC**

Endocrinologue, Fraser River Endocrinology & Surrey Memorial Hospital
Responsable du site d'enseignement clinique, SMH Endocrinology, Division d'endocrinologie de Fraser Health
Professeure adjointe de clinique, Université de la Colombie-Britannique
Membre de la direction de la section professionnelle, Diabète Canada
Directrice médicale, Carrier Sekani Family Services Mobile Diabetes Clinic

AMÉLIORATION DÉMONTRÉE DE LA MAÎTRISE GLYCÉMIQUE SOUS RYBELSUS®

RYBELSUS® 14 mg a entraîné¹ :



RÉDUCTION DU TAUX D'A1C P/R AU DÉPART

- 1,3 % p/r à 0,8 % avec Januvia® 100 mg ($p < 0,0001$)¹
- Les deux + MET ± SU à 26 semaines; taux initial moyen d'A1C 8,3 % (RYBELSUS® 14 mg; n = 465) et 8,3 % (Januvia® 100 mg; n = 467)



RÉDUCTION DU POIDS P/R AU DÉPART

- 3,1 kg p/r à 0,6 kg avec Januvia® 100 mg ($p < 0,001$; 2^e critère d'évaluation)¹
- Les deux + MET ± SU à 26 semaines; poids corporel initial moyen 91,2 kg (RYBELSUS® 14 mg; n = 465) et 90,9 kg (Januvia® 100 mg; n = 467)

RYBELSUS® n'est pas indiqué pour la perte de poids.

RYBELSUS® (comprimés de sémaglutide) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à un programme d'exercice afin d'améliorer la maîtrise de la glycémie chez les adultes atteints de diabète sucré de type 2, en monothérapie lorsque la metformine est jugée inappropriée en raison d'une intolérance ou de contre-indications, en association avec d'autres produits médicinaux pour le traitement du diabète (voir la section sur les essais cliniques dans la monographie de produit pour connaître les populations de patients et les associations médicamenteuses testées)¹.

Usage clinique :

RYBELSUS® n'est pas indiqué pour le diabète de type 1 ni pour le traitement de l'acidocétose diabétique. L'utilisation de RYBELSUS® n'est pas indiquée chez les enfants. Une plus grande sensibilité de certaines personnes âgées ne peut être écartée. L'expérience thérapeutique chez les patients âgés de ≥ 75 ans est limitée.

Contre-indications :

- Hypersensibilité à RYBELSUS® ou à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du contenant
- Antécédents personnels ou familiaux de carcinome médullaire de la thyroïde ou adénomateuse pluriendocrinienne de type 2
- Grossesse ou allaitement

Mises en garde et précautions les plus importantes :

Risque de tumeurs des cellules C de la thyroïde : Le sémaglutide provoque des tumeurs des cellules C de la thyroïde de façon proportionnelle au traitement, à des expositions cliniquement pertinentes, chez des rats et des souris des deux sexes. On ignore si le sémaglutide peut causer des tumeurs des cellules C de la thyroïde chez l'humain. On doit informer les patients du risque de tumeurs de la thyroïde et les renseigner sur leurs symptômes.

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Hypoglycémie lors de l'utilisation concomitante de sécrétagogues de l'insuline ou d'insuline
- Conduite de véhicules et utilisation de machines
- Effets CV : augmentation de la fréquence cardiaque, allongement de l'intervalle PR
- Pancréatite
- Hypersensibilité
- Rétinopathie diabétique : surveiller les patients ayant des antécédents de la maladie afin de détecter toute aggravation
- Insuffisance rénale : la présence d'effets indésirables GI graves justifie une surveillance de la fonction rénale; des cas d'insuffisance rénale aiguë et d'aggravation d'une insuffisance rénale chronique ont été signalés
- Fertilité
- Insuffisance hépatique

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie de produit au RYBELSUSPM-F.ca pour obtenir plus de renseignements sur les réactions indésirables, les interactions médicamenteuses et les renseignements posologiques, qui n'ont pas été mentionnés dans cette publicité.

Vous pouvez aussi obtenir la monographie de produit en composant le 1-800-465-4334.



Scannez ce code QR ou visitez
le Rybelsus.ca pour voir
une vidéo sur RYBELSUS® et
découvrir des ressources utiles
pour vous et vos patients!

* La signification clinique comparative n'a pas été établie. Adapté de la monographie de RYBELSUS®¹; Rosenstock J, et al., 2019; voir la méthodologie de l'étude ci-dessous (PIONEER 3). AR du GLP-1 : agoniste du récepteur du glucagon-like peptide-1, CV : cardiovasculaire, GI : gastro-intestinal, MET : metformine; SU : sulfonylurée.

Références : 1. Monographie de RYBELSUS® (comprimés de sémaglutide). Novo Nordisk Canada Inc., 30 mars 2020. 2. Rosenstock J, et al. Effect of additional oral sémaglutide versus sitagliptin on glycated hemoglobin in adults with type 2 diabetes uncontrolled with metformin alone or with sulfonylurea: The PIONEER 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2019.

Un essai à double insu de 78 semaines visant à comparer l'efficacité et l'innocuité de RYBELSUS® et de Januvia®. Au total, 1864 patients atteints de diabète de type 2 ont été répartis aléatoirement de manière à recevoir soit RYBELSUS® 3 mg (n = 466), RYBELSUS® 7 mg (n = 465), RYBELSUS® 14 mg (n = 465) ou de la sitagliptine 100 mg (n = 467) une fois par jour, tous en association avec la metformine seule ou la metformine et une sulfonylurée. Le critère d'évaluation principal était la variation du taux d'A1C constatée à la semaine 26 par aux valeurs initiales.



Toutes les marques de commerce et les marques déposées sont la propriété de leurs propriétaires respectifs. RYBELSUS® est une marque déposée de Novo Nordisk AS, utilisée sous licence par Novo Nordisk Canada Inc.
Novo Nordisk Canada Inc., tél. : 905-629-4222 ou 1-800-465-4334. www.novonordisk.ca
© 2022 Novo Nordisk Canada Inc. CA22RYB00025F



Comment appliquer les lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur l'obésité aux personnes atteintes de diabète de type 2

Sue D. Pedersen, M.D., FRCPC, DABOM

À propos de l'auteure



La Dre Pedersen est spécialisée en endocrinologie et métabolisme, et diplomate certifiée de l'ABOM (Conseil américain en médecine de l'obésité). Elle a accompli sa formation d'endocrinologue à l'Université de Calgary en 2005 et gère une vaste clientèle dans son cabinet d'endocrinologie à la clinique C-ENDO (diabète et endocrinologie) à Calgary. Elle est l'auteure principale du chapitre traitant de la pharmacothérapie dans les lignes directrices canadiennes de pratique clinique sur l'obésité de 2020 et 2022. Elle est également membre du comité d'experts chargé des lignes directrices de pratique clinique 2018 de Diabète Canada et a participé à la rédaction du chapitre sur la gestion du poids. Elle est chercheuse principale de plusieurs études sur la pharmacothérapie du diabète et de l'obésité, et co-auteure de nombreuses publications y afférentes. Elle possède un site Web de renseignements publics sur l'obésité et le diabète, destiné aux professionnels de la santé et aux patients (www.dr.sue.ca).

Affiliations

C-ENDO Diabetes & Endocrinology Clinic

Environ 90 % des personnes atteintes de diabète de type 2 (DT2) sont en surpoids ou obèses. La gestion du poids est donc une problématique clinique très pertinente dans cette population de patients. Toutefois, les études sur le traitement de l'obésité chez les personnes atteintes de DT2 montrent systématiquement que ces personnes perdent moins de poids que les non-

diabétiques. Les raisons pour lesquelles les personnes diabétiques ont plus de difficulté à perdre du poids sont nombreuses. Certains médicaments peuvent entraîner une prise de poids, tout comme une prise de poids peut survenir en raison de l'arrêt de la glycosurie associée à l'hyperglycémie après l'obtention d'un bon contrôle glycémique. Les complications du diabète

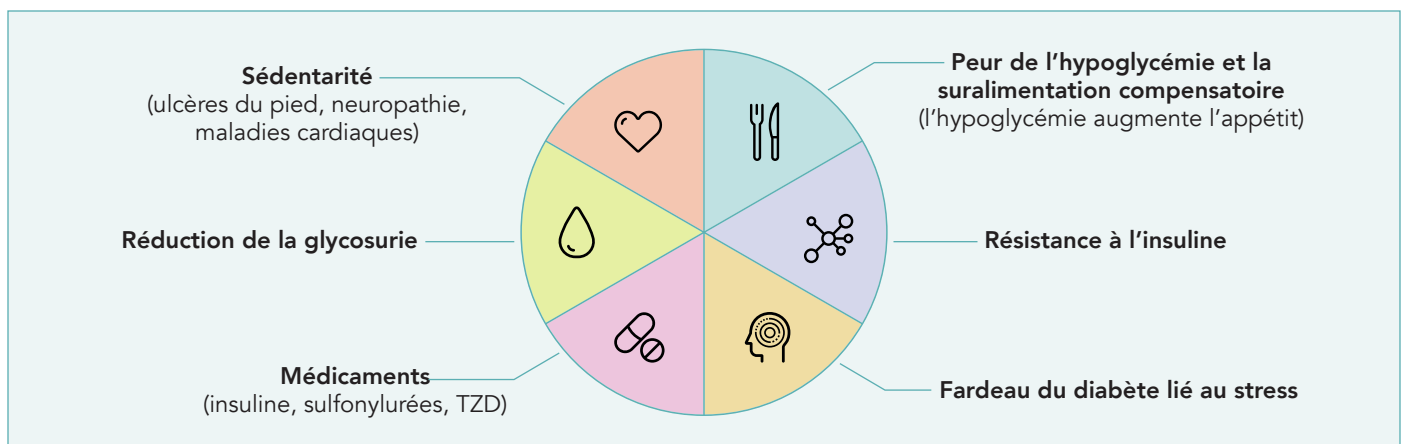


Figure 1 : Raisons pour lesquelles la perte de poids peut être plus difficile chez les personnes atteintes de diabète.^{1,2,3,4} TZD : thiazolidinédione

peuvent limiter l'activité physique. L'hypoglycémie peut mener à une prise de poids, non seulement parce qu'un traitement de l'hypoglycémie nécessite l'ingestion de glucides, mais aussi parce que certains patients peuvent consommer plus de calories que nécessaire pour

prévenir une hypoglycémie (« grignotage préventif ») ou consommer plus d'aliments pour compenser la crainte d'une hypoglycémie. Le stress et le fardeau du diabète peuvent également conduire à une alimentation émotionnelle. La résistance à l'insuline est en outre souvent mentionnée comme un facteur susceptible d'entraver la perte de poids, bien que les mécanismes qui entrent en jeu soient mal compris.

Une perte de poids est associée à une amélioration de diverses comorbidités liées à l'obésité, notamment la glycémie. Chez les personnes présentant un prédiabète, une perte pondérale d'un seul kilo est associée à une réduction de 16 % du risque relatif de développement d'un DT2.⁵ Une perte pondérale d'environ 15 % par rapport au poids initial, obtenue à l'aide d'une intervention sur le mode de vie, peut permettre la rémission du DT2,⁶ en particulier lorsque celui-ci est de courte durée. Quoique ces données relatives aux interventions sur le mode de vie soient encourageantes, la grande majorité des personnes qui perdent du poids grâce à ces interventions ne sont pas capables de maintenir durablement cette perte pondérale en raison de la biologie naturelle, qui favorise une reprise de poids par une augmentation de la ghréline, une réduction de la sécrétion des hormones de satiété et

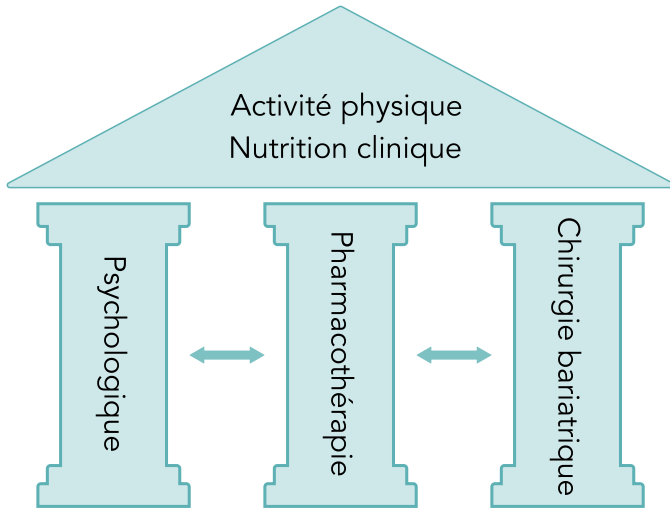


Figure 2 : Les trois piliers de la prise en charge de l'obésité sur lesquels s'appuient la nutrition clinique et l'activité physique.

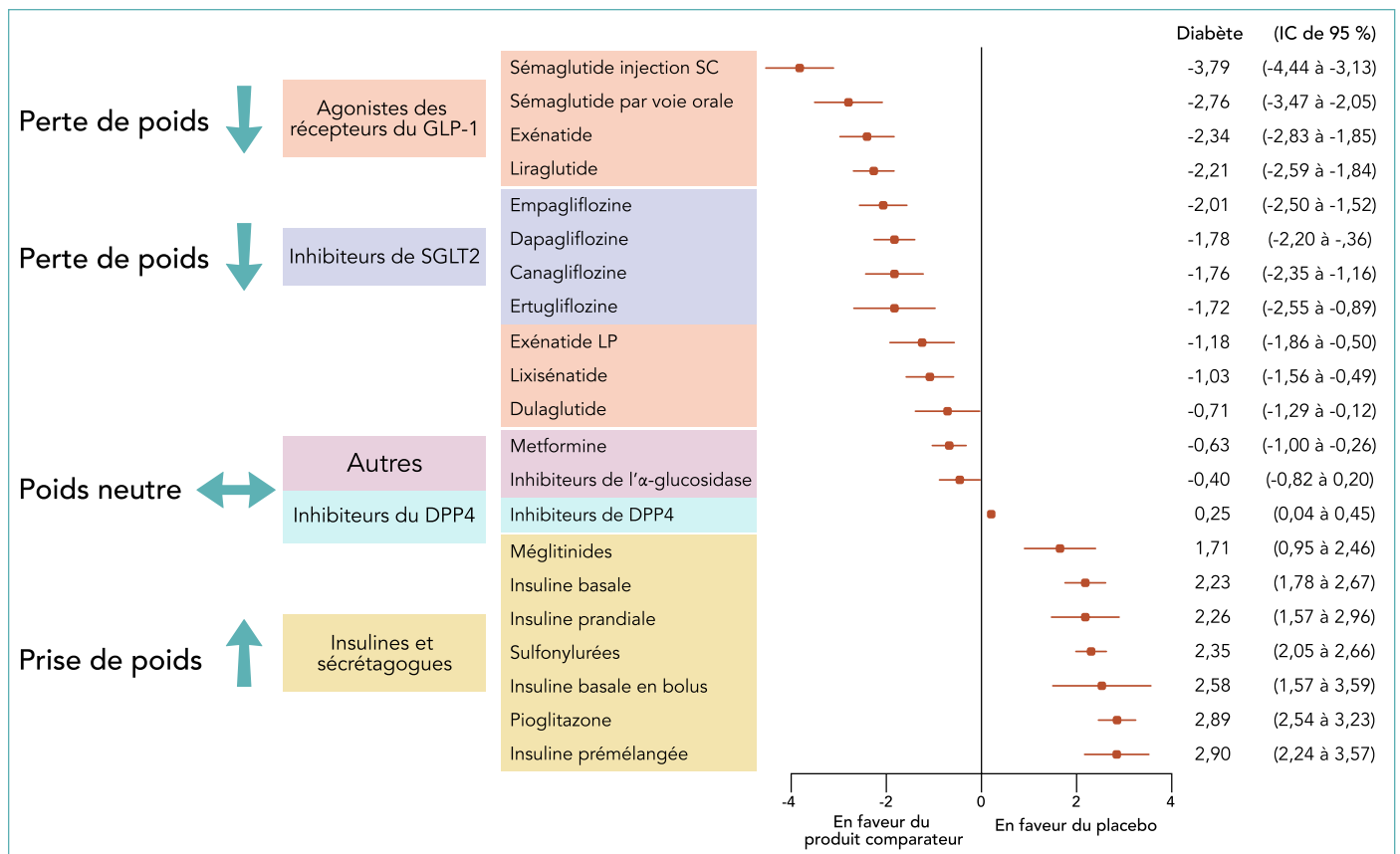


Figure 3 : Effets des agents hypoglycémisants sur le poids corporel : méta-analyse en réseau de 394 études. Adaptée de Kakotrichi P et al.¹³

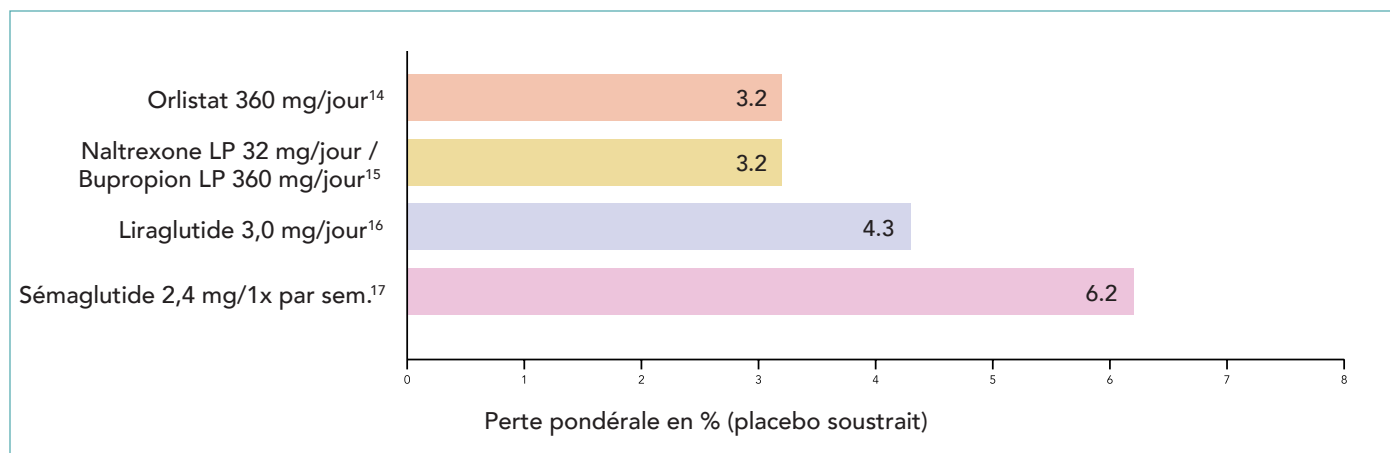


Figure 4 : Efficacité de la pharmacothérapie approuvée contre l'obésité chez les personnes atteintes de diabète de type 2. Toutes les différences de traitement concernant la pharmacothérapie de l'obésité étaient significatives, $p < 0,001$ par rapport au placebo.^{14,15,16,17} LP : libération prolongée

une diminution des dépenses énergétiques au repos.⁷ Un autre obstacle est la difficulté potentielle de mise en œuvre de ces interventions dans le cadre de la pratique clinique réelle.

Que recommandent donc les lignes directrices canadiennes sur l'obésité pour les personnes atteintes de DT2?

Les trois piliers de la prise en charge de l'obésité sur lesquels s'appuient la nutrition clinique et l'activité physique sont le soutien psychologique, la pharmacothérapie et/ou la chirurgie bariatrique (**Figure 2**).

Les lignes directrices canadiennes sur l'obésité recommandent de choisir un traitement parmi ces piliers en fonction des besoins de chaque patient. Les approches reposant sur le mode de vie, qui comprennent la nutrition clinique et l'activité physique, ne sont pas suffisantes en tant que telles; au contraire, les piliers thérapeutiques facilitent l'adhésion à des modes de vie plus sains.⁸

Nutrition clinique

Il existe de nombreuses approches nutritionnelles qui peuvent améliorer la glycémie avec ou sans une légère perte de poids.⁹ Ces approches sont notamment le régime alimentaire méditerranéen, une alimentation végétarienne, la consommation d'aliments à faible index glycémique, le régime alimentaire DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) destiné à réduire l'hypertension artérielle, et l'intégration de légumineuses (par exemple, les haricots), de légumes et de noix dans la consommation nutritionnelle habituelle. Il est recommandé de personnaliser les

schémas nutritionnels afin de garantir qu'ils répondent aux valeurs et aux préférences individuelles, et qu'ils sont sécuritaires, efficaces et adéquats sur le plan nutritionnel, culturellement acceptables et abordables pour une adhérence à long terme. Il est recommandé d'envisager des interventions intensives sur le mode de vie qui ciblent une perte de poids de 7 à 15 % afin d'augmenter la probabilité de rémission du DT2.⁹

Activité physique

Les méta-analyses montrent invariablement des améliorations des taux d'hémoglobine A1C (HbA1c) après une activité physique structurée ou supervisée, constituée d'exercices aérobiques et/ou d'endurance chez les personnes atteintes de DT2, même en l'absence d'une perte pondérale.¹⁰ De nombreuses études ont démontré que l'exercice, associé ou non à des interventions diététiques, peut réduire le risque de DT2 de 38 à 58 % chez les personnes présentant un prédiabète.¹¹

Pharmacothérapie

Selon les lignes directrices canadiennes sur l'obésité, il faut tenir compte de l'effet d'une pharmacothérapie hypoglycémisante sur le poids lors du choix des médicaments les plus appropriés pour le contrôle de la glycémie.¹² Outre leur effet sur l'amélioration du contrôle de la glycémie, les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du co-transporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2) sont associés à une perte pondérale. D'autres agents tels que la metformine, les inhibiteurs de DPP-4 et l'acarbose n'entraînent généralement pas de perte de poids. L'insuline, les

sécrétagogues de l'insuline et les thiazolidinédiones (TZD) sont associés à une prise de poids. Comme les agonistes des récepteurs du GLP-1 et les inhibiteurs du SGLT2 visent les objectifs concomitants de perte pondérale, de contrôle de la glycémie et de protection cardio-rénale, ils devraient être une priorité pour le traitement du DT2.

Lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'un changement comportemental visant à améliorer la santé, la pharmacothérapie de l'obésité peut faciliter la gestion du poids, améliorer le contrôle de la glycémie et réduire le besoin d'administrer d'autres médicaments hypoglycémisants chez les personnes présentant à la fois un DT2 et un IMC ≥ 27 kg/m².¹²

La **Figure 4** illustre l'efficacité des pharmacothérapies approuvées contre l'obésité pour parvenir à perdre du poids chez les personnes atteintes de DT2 (après avoir soustrait les résultats du groupe sous placebo). Cette représentation montre une comparaison indirecte des traitements et n'est pas issue d'études comparatives. Les lecteurs doivent noter que les patients diffèrent sur le plan du traitement de fond hypoglycémiant, de la durée du DT2, et d'autres facteurs démographiques et morbides importants.

L'orlistat est un inhibiteur de la lipase pancréatique qui inhibe l'absorption des graisses ingérées, et de ce fait, entraîne une perte calorique. Une méta-analyse portant sur des patients obèses atteints de DT2 a montré que les patients traités par 120 mg d'orlistat 3 fois par jour pendant 6 ou 12 mois présentaient une réduction significativement plus importante des taux d'HbA1c par rapport aux patients sous placebo (0,74 % par rapport à 0,31 %, respectivement).¹⁸ La perte de poids moyenne dans le groupe recevant l'orlistat était de 3,8 kg, par rapport à une perte de 1,4 kg chez les patients du groupe sous placebo. La raison principale de l'amélioration du contrôle glycémique obtenue avec l'orlistat est la perte de poids.

Le liraglutide est un agoniste des récepteurs du GLP-1 qui agit sur le système nerveux central. Il déclenche la satiété et diminue la sensation de faim, tout en induisant un effet transitoire de ralentissement de la vidange gastrique.^{19,20} Le liraglutide est approuvé pour le traitement du DT2 à une dose de 1,2 mg ou de 1,8 mg par jour, avec une efficacité quasi-maximale pour la réduction de l'HbA1c à la dose de 1,8 mg. Il est approuvé pour la prise en charge durable de l'obésité, à une dose de 3,0 mg par jour pour les personnes atteintes ou non de DT2. Chez les personnes obèses atteintes de DT2 traitées par 0 à 3 médicaments oraux, l'étude clinique à répartition aléatoire SCALE a démontré que le liraglutide à 3,0 mg, administré dans le cadre d'un changement comportemental visant à améliorer la santé, entraînait

une réduction du poids correspondant à une perte pondérale de 6,0 %, par rapport à une perte de 4,7 % lors de l'utilisation de liraglutide à 1,8 mg et de 2,0 % chez les patients sous placebo à 56 semaines.²¹ Les taux d'HbA1c ont été réduits de 1,3 % dans le groupe ayant reçu le liraglutide à 3,0 mg, de 1,1 % dans le groupe ayant reçu le liraglutide à 1,8 mg et de 0,3 % dans le groupe ayant reçu le placebo.

L'association naltrexone/bupropion est approuvée pour la prise en charge de l'obésité sous forme d'un comprimé contenant une combinaison des 2 médicaments. Agissant sur le système nerveux central, cette association induit la satiété et diminue les fringales.²² Utilisée dans le cadre de changements comportementaux visant à améliorer la santé chez des adultes présentant un IMC de 27 à 45 kg/m² et un DT2 traité par des agents oraux ou un régime alimentaire, l'association naltrexone/bupropion a permis aux patients d'obtenir une réduction pondérale de 5 % par rapport au poids initial, contre 1,8 % pour le groupe sous placebo, et une réduction des taux d'HbA1c supérieure à 0,5 % par rapport au groupe sous placebo. La variation des taux d'HbA1c était corrélée à la variation du poids corporel.

Le sémaglutide est un agoniste des récepteurs du GLP-1 qui agit sur le système nerveux central pour induire la satiété et le rassasiement, réduire la sensation de faim et diminuer les fringales.²³ Le sémaglutide est approuvé pour le traitement du DT2 à une dose de 0,5 mg, de 1,0 mg ou de 2,0 mg par semaine et, à une dose de 1,0 mg, son efficacité thérapeutique est pratiquement maximale pour réduire les taux d'HbA1c. Le sémaglutide est approuvé au Canada pour la prise en charge durable de l'obésité, à une dose de 2,4 mg par semaine, chez les personnes atteintes ou non de DT2. Chez les personnes en surpoids ou obèses, dont le DT2 est uniquement traité par des agents oraux ou des interventions comportementales visant à améliorer la santé, le sémaglutide à 2,4 mg associé à un changement de comportement a entraîné une perte de poids supérieure à 9,6 % après 68 semaines, par rapport à une perte de 7,0 % avec la dose de 1,0 mg et de 3,4 % dans le groupe sous placebo. La réduction des taux d'HbA1c était de 1,6 % sous sémaglutide à 2,4 mg, de 1,5 % sous sémaglutide à 1,0 mg et de 0,4 % sous placebo.

Chirurgie bariatrique

La chirurgie bariatrique combinée au meilleur traitement médical peut être envisagée chez les personnes présentant un IMC ≥ 40 kg/m², ou un IMC ≥ 35 kg/m² associé à un DT2, pour induire un contrôle et une rémission du DT2, au lieu de proposer la

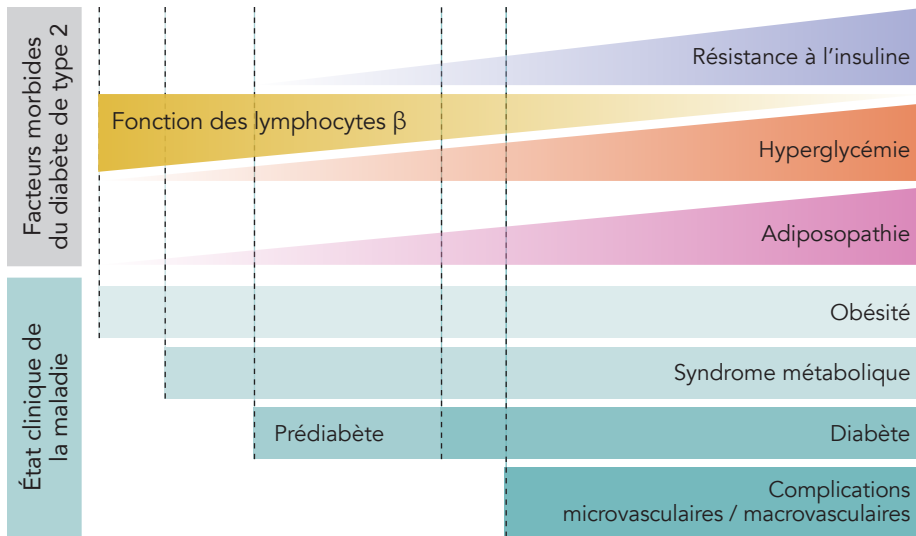


Figure 5 : La prise en charge de l'obésité perturbe la progression du DT2.²⁸

meilleure prise en charge médicale seulement.²⁴ La chirurgie bariatrique doit également être envisagée chez les patients dont le DT2 est mal contrôlé et qui présentent une obésité de classe I (IMC entre 30 et 35 kg/m²)¹⁰ malgré une prise en charge médicale optimale. Dans des groupes de patients ayant subi une dérivation gastrique de Roux-en-Y et une commutation duodénale (aussi appelée Switch duodénal), on a signalé des taux de rémission du diabète respectivement de 79 % et 95 % après trois ans par rapport à l'absence de réponse lors d'une intervention médicale seule. Selon les données à long terme d'une étude contrôlée à répartition aléatoire, 29 % des patients ayant subi une dérivation gastrique de Roux-en-Y et 23 % des patients ayant subi une gastrectomie partielle ont maintenu des taux d'HbA1c de 6,0 % ou moins au bout de 5 ans, avec ou sans prise de médicaments antidiabétiques, par rapport à 5 % des patients ayant uniquement reçu un traitement médical intensif.²⁵ Les facteurs prédictifs de la rémission du diabète sont notamment un taux sérique préopératoire de peptide C plus élevé, un âge plus jeune, une durée de diabète plus courte et aucun besoin d'une insulinothérapie

avant l'intervention.²⁶ Chez les personnes qui présentent une rémission du diabète, il est important d'effectuer un dépistage systématique de la maladie tout au long de leur vie, car une récurrence du diabète est fréquente.

Le traitement précoce de l'obésité perturbe l'histoire naturelle du DT2

La prise de poids, l'adiposité centrale et la résistance à l'insuline, qui mènent finalement à l'hyperglycémie, sont généralement présentes des dizaines d'années avant le diagnostic d'un DT2. Comme le montre la **Figure 5**, le traitement dans les premières années de l'obésité offre la possibilité de prévenir les comorbidités liées à une adiposité excessive. Au stade du syndrome métabolique, le traitement de l'obésité vise à résoudre ce syndrome et à prévenir le prédiabète. Au stade de prédiabète, les objectifs potentiels de la prise en charge de l'obésité comprennent la rémission du prédiabète et la prévention du DT2, tandis que si la même intervention est réalisée après l'apparition du DT2, les objectifs du traitement ciblent le contrôle de la glycémie, voire la rémission du DT2.

Après la survenue de complications liées au diabète, l'objectif est de traiter ou de prévenir l'évolution de ces complications, en plus du contrôle de la glycémie.

Bien que le traitement de l'obésité présente des avantages à tous les stades, la prise en charge précoce de l'obésité permet de perturber l'histoire naturelle du DT2, et c'est pourquoi la gestion du poids doit commencer dès que possible dans le continuum des maladies métaboliques.

Puisque la plupart des patients atteints de diabète de type 2 bénéficieront d'une approche de la prise en charge du diabète qui cible le poids, les lignes directrices 2022 de l'American Diabetes Association (ADA) et de l'Association européenne pour l'étude du diabète (EASD) ont été actualisées afin de privilégier la gestion du poids, le contrôle de la glycémie et la protection cardio-rénale dans leur algorithme pharmacothérapeutique du diabète²⁷ — un ajout important au paradigme de traitement!

Perles cliniques

- Lorsqu'une modalité thérapeutique de gestion du poids est adoptée chez une personne atteinte du DT2, il est important d'envisager toute réduction nécessaire de l'insuline ou des sécrétagogues permettant d'éviter une hypoglycémie.
- Au fur et à mesure que le poids diminue, il peut être nécessaire de réduire d'autres médicaments (p. ex., médicaments antihypertenseurs, hormonothérapie thyroïdienne pour l'hypothyroïdie), et ces paramètres doivent être surveillés.
- Chez tout patient qui bénéficie d'une rémission du diabète de type 2 ou du prédiabète, quelle que soit la modalité

de traitement, il est essentiel de réévaluer régulièrement le contrôle glycémique afin de dépister toute récurrence.

Divulgations financières

Honoraires : Abbott, AstraZeneca, Bausch, Bayer, Boehringer, Dexcom, HLS, Janssen, Lilly, Novo Nordisk, Merck, Pfizer, Sanofi

Conseils consultatifs : Abbott, AstraZeneca, Bausch, Bayer, Boehringer, Dexcom, HLS, Janssen, Lilly, Novo Nordisk, Merck, Sanofi

Soutien à la recherche clinique : AstraZeneca, Boehringer, Lilly, Novo Nordisk, Pfizer, Prometic, Sanofi

Références

- Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes: causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(6):799-812.
- Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care.* 2015;38(6):1161-72.
- Pi-Sunyer FX. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1526-7.
- Krenke J, Tan T, Bloom S. Treating the obese diabetic. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013;6(2):171-83.
- Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009;374(9702):1677-86.
- Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet.* 2018;391(10120):541-51.
- Lau DCW, Wharton S. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: the science of obesity. *Obesity Canada.* 2020 Aug 4 [updated 2021 Mar 29]. <https://obesitycanada.ca/guidelines/science>.
- Wharton S, Lau DCW, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ.* 2020;192(31):E875-91. Appendix 2, 2020 clinical practice guidelines: 5As framework for obesity management in adults.
- Brown J, Clarke C, Johnson Stoklossa C, Sievenpiper J. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: medical nutrition therapy in obesity management. *Obesity Canada.* 2022 Oct 21.
- Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2011;305(17):1790-9.
- Boulé NG, Prud'homme D. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: physical activity in obesity management. *Obesity Canada.* 2020 Aug 4 [updated 2021 Mar 29; accessed 2022 Oct 30]. <https://obesitycanada.ca/guidelines/physicalactivity>.
- Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: pharmacotherapy for obesity management. *Obesity Canada.* 2022 Oct 21 [accessed 2022 Oct 30]. <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy>.
- Kakotrichi P, Karagiannis T, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, Manolopoulos A, et al. Comparative effects of medications for type 2 diabetes on body weight: a systematic review and network meta-analysis of 394 trials. Poster presented at: EASD 2020. 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes; 2020 Sept 21–25. Abstract 535.
- Berne C, et al. A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with Type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med.* 2005;22(5):612-8.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, Klassen P, Fujioka K; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4022-9.
- Garvey WT, Birkenfeld AL, Dicker D, Mingrone G, Pedersen SD, Satynganova A, et al. Efficacy and safety of liraglutide 3.0 mg in individuals with overweight or obesity and type 2 diabetes treated with basal insulin: the SCALE insulin randomized controlled trial. *Diabetes Care.* 2020;43(5):1085-93.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971-84.
- Jacob S, Rabbia M, Meier MK, Hauptman J. Orlistat 120 mg improves glycaemic control in type 2 diabetic patients with or without concurrent weight loss. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11(4):361-71.
- Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88.
- Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying—long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14(6):531-8.
- 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.* 2015;314(7):687-699.
- Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, et al. Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity. *Obes (Silver Spring).* 2009;17(1):30-39.
- 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.* 2021;23(3):754-62.
- Biertho L, Hong D, Gagner M. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: bariatric surgery: surgical options and outcomes. *Obesity Canada.* 2020 Aug 4 [updated 2021 Apr 14; accessed 2022 Aug 28]. <https://obesitycanada.ca/guidelines/surgeryoptions>.
- 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.
- Wharton S, Pedersen SD, Lau DCW, Sharma AM. Weight management in diabetes. *Can J Diabetes.* 2018;42 Suppl 1:S124-9.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753-86.
- Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet.* 2022;399(10322):394-405.

Prise en considération des cannabinoïdes dans le traitement de la douleur neuropathique périphérique diabétique

Taylor Lougheed, M.D.

À propos de l'auteur



Le Dr Taylor Lougheed est un médecin de famille, urgentiste, spécialiste de la médecine sportive et des cannabinoïdes. Il vit et exerce à North Bay, en Ontario. Il a accompli ses études de médecine à l'Université Queen's, sa résidence en médecine familiale à l'Université de Toronto, et sa résidence en médecine d'urgence et compétences avancées à l'Université d'Ottawa. Médecin expérimenté dans le domaine des cannabinoïdes, il possède un cabinet où il propose des consultations et se concentre sur les affections réfractaires complexes touchant toutes les tranches d'âge. Il a donné plus de 100 conférences universitaires sur les cannabinoïdes. Le Dr Lougheed est professeur adjoint à l'École de médecine du Nord de l'Ontario et à l'Université d'Ottawa.

Affiliations

Section de la médecine d'urgence, Northern Ontario School of Medicine
Département de médecine familiale, Université d'Ottawa

Introduction

La douleur neuropathique périphérique diabétique (DNPD) est une complication majeure du diabète qui peut avoir une incidence marquée sur la qualité de vie,¹ peut entraîner une augmentation des symptômes dépressifs² et peut être difficile à traiter en raison des effets indésirables des médicaments.³ La recherche d'options thérapeutiques d'appoint pour la douleur neuropathique chronique, notamment les cannabinoïdes à usage médical, suscite donc de plus en plus d'intérêt. Bien que la pathogenèse de la DNPD ne soit pas entièrement comprise, des données probantes indiquent qu'une hyperglycémie persistante contribue à plusieurs processus menant à des lésions vasculaires, à une augmentation du stress oxydatif, et à la libération de radicaux libres et de molécules pro-inflammatoires^{4,5} — tous ces facteurs pouvant être à l'origine de symptômes de la DNPD, dont la douleur.

Les cannabinoïdes et le système endocannabinoïde

Le système endocannabinoïde (SEC) est omniprésent dans l'organisme humain. Il est associé

à diverses voies systémiques, notamment celles qui interviennent dans les crises épileptiques, l'humeur, les nausées, le sommeil et la douleur. Les récepteurs cannabinoïdes, tels que le récepteur CB1, sont très présents dans le système nerveux central, où ils représentent la forme la plus courante des récepteurs couplés à la protéine G, ainsi que dans le système nerveux périphérique, habituellement dans les terminaisons nerveuses sympathiques.⁶ L'emplacement et la densité des récepteurs font du SEC une cible thérapeutique potentielle intéressante pour le traitement de la douleur neuropathique.

La plante *Cannabis sativa* est la source la mieux connue de substances chimiques cannabinoïdes, dont les deux plus courantes sont le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD). Le THC a derrière lui une longue tradition d'utilisation médicinale et spirituelle dans diverses cultures, et plus généralement de substance récréative aux effets psychoactifs. Les effets indésirables sont notamment la tachycardie, l'hypotension, la fatigue, les changements d'appétit, l'anxiété, la psychose, et les troubles du jugement et de la coordination. Le CBD lui-même n'a pas d'effets psychoactifs récréatifs et son utilisation a récemment été suggérée dans un large éventail d'utilisations

Produit sur ordonnance	Teneur en THC et CBD	Présentation approuvée par Santé Canada
Nabilone	THC synthétique disponible en gélules de 0,25 mg, 0,5 mg et 1 mg	Nausées et vomissements induits par la chimiothérapie
Nabiximols	Extrait végétal sous forme d'atomiseur et administré par voie oromucosale, contenant 2,7 mg de THC et 2,5 mg de CBD par pulvérisation	Spasticité liée à la sclérose en plaques (SEP), utilisation secondaire pour le traitement symptomatique d'appoint de la douleur neuropathique dans la SEP; douleur liée au cancer
Produits soumis à une autorisation	Teneur en THC et CBD	Présentation approuvée par Santé Canada
Herbe de cannabis, y compris les gélules, les huiles comestibles, les huiles topiques et les produits de vaporisation	Rapports variables. Les présentations courantes sous forme d'huile comprennent : <ul style="list-style-type: none"> • Teneur dominante en CBD dans un rapport 1:20 • Rapport équilibré 1:1 • Teneur dominante en THC dans un rapport 20:0 	Aucun; le cannabis à usage médical est réglementé, mais n'a pas d'indication spécifique approuvée

Tableau 1 : Formes légales des cannabinoïdes à usage médical au Canada.

cliniques potentielles, notamment en raison de ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes.⁷

Quoique le CBD soit généralement bien toléré, certains effets indésirables courants sont la fatigue ou la sédation, la diarrhée et les changements d'appétit ou de poids.⁸ Le THC et le CBD sont tous deux métabolisés par le cytochrome P450 et pourraient donc entraîner de possibles interactions médicamenteuses.

Les cannabinoïdes à usage médical au Canada

Au Canada, les cannabinoïdes à usage médical peuvent être divisés en produits délivrés sur ordonnance et produits soumis à une autorisation (**Tableau 1**). Au Canada, l'usage du cannabis est officiellement légalisé à des fins médicales depuis 2001 et à des fins récréatives depuis 2018.

Les cannabinoïdes à usage médical délivrés sur ordonnance sont dotés d'un numéro d'identification de médicament (DIN), doivent être prescrits et sont délivrés en pharmacie. Ces produits font l'objet d'un processus d'approbation des médicaments de Santé Canada.

Les produits soumis à une autorisation sont réglementés par la *Loi sur le cannabis*, mais n'ont pas de numéro DIN et ne peuvent donc pas être prescrits, mais sont plutôt autorisés. Le patient est ensuite inscrit auprès d'un producteur agréé (une entreprise titulaire d'une licence légale lui permettant de produire

et de vendre des produits de cannabis extraits de plantes à des fins médicales). Les produits sont commandés en ligne et livrés directement au patient par le biais du système postal. Ces produits peuvent prendre la forme d'articles à base d'herbe séchée destinés à la combustion et à l'inhalation, d'articles de vaporisation, d'huiles destinées à être ingérées ou appliquées par voie topique, de gélules et de divers produits comestibles. Ils sont réglementés par Santé Canada, mais ne sont pas spécifiquement approuvés pour une indication particulière. En raison de la vaste hétérogénéité des souches végétales et des produits, associée à des restrictions réglementaires et légales historiques, il y a très peu d'études cliniques contrôlées à répartition aléatoire ayant évalué les cannabinoïdes à usage médical.

Cannabinoïdes à usage médical et la douleur neuropathique

Historiquement, les cannabinoïdes n'étaient habituellement pas recommandés pour le traitement de la douleur neuropathique pour des raisons de légalité, de manque de données probantes ou de préoccupations quant aux risques liés à leur utilisation. Au cours de la dernière décennie, de nombreuses organisations et associations ont analysé la façon dont la documentation évoluait et ont publié des lignes directrices actualisées positionnant les cannabinoïdes

Organization	Rôle des cannabinoïdes
Société canadienne de la douleur, 2014 ⁹	3 ^e intention
Fédération européenne de la douleur (EFIC), 2018 ¹⁰	3 ^e intention
Association allemande de la douleur, 2019 ¹¹	3 ^e intention
Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), chapitre français, 2020 ¹²	Peu concluant en raison du manque de données probantes de haute qualité.
American Academy of Neurology (AAN), 2022 ¹³	Commentaire limité sur le nabilone : « probablement plus susceptible de soulager la douleur que le placebo ».

Tableau 2 : Résumé des associations et organisations internationales, et recommandations récentes sur les cannabinoïdes pour la douleur neuropathique.

comme un traitement de troisième intention pour la douleur neuropathique chronique (**Tableau 2**).

Les analyses qui ont permis l'élaboration de ces lignes directrices actualisées ont généralement évalué un petit nombre d'études cliniques existantes de meilleure qualité, souvent dans le cadre de l'utilisation des cannabinoïdes à usage médical délivrés sur ordonnance. Alors qu'il existe une profusion d'études sur l'animal qui démontrent l'efficacité prometteuse des cannabinoïdes pour la douleur neuropathique, le nombre d'études cliniques menées chez l'être humain demeure limité. Le résumé ci-dessous décrit plusieurs études récentes qui n'ont pas été incluses dans certaines des analyses précédentes.

- Une petite étude menée auprès de 17 patients souffrant de douleurs radiculaires lombaires chroniques a été publiée en 2018. Les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir une huile à base de THC ou un placebo sous forme d'huile. Le groupe recevant le THC a présenté un soulagement statistiquement significatif de la douleur perçue.¹⁴
- Une petite étude menée auprès de 29 patients atteints de neuropathie périphérique a été publiée en 2020. Les participants ont été répartis aléatoirement pour recevoir une huile topique à base de CBD ou un placebo, avec la possibilité

d'une permutation du traitement après 4 semaines. Le groupe recevant le CBD a démontré une réduction statistiquement significative de la douleur intense et aiguë, mais pas de la douleur profonde. Aucun effet indésirable n'a été observé pendant la période d'étude.¹⁵

- Deux examens des données en situation réelle issues du registre en ligne allemand de la douleur ont été publiés en 2019 et en 2022 :
 - Une publication portait sur une étude ouverte de 12 semaines menée auprès de 800 patients ayant reçu un traitement d'appoint sous forme d'un atomiseur contenant une association de THC et de CBD dans un rapport équilibré, administré par voie oromucosale pour les douleurs chroniques réfractaires et intenses. L'étude a conclu que le traitement était bien toléré et efficace, en particulier contre la douleur neuropathique.¹⁶
 - Une publication portant sur une comparaison rétrospective en situation réelle entre l'efficacité d'un traitement oral à base de THC et l'efficacité d'un traitement à base d'une association de THC et de CBD dans un rapport équilibré, administré par voie oromucosale. Chaque groupe comprenait 337 patients. L'étude a conclu à l'efficacité des deux traitements, mais l'association THC:CBD dans un rapport équilibré semblait être plus efficace et mieux tolérée.¹⁷

Il ne fait aucun doute que des études plus vastes et de haute qualité sont nécessaires pour combler le manque de connaissance en matière d'efficacité, de sélection des souches/des produits, de sélection des patients, de dosage/posologie et d'innocuité à long terme.

Considérations pratiques pour l'autorisation

La décision d'instaurer un traitement par cannabinoïdes (sur ordonnance ou soumis à une autorisation) doit être prise au cas par cas dans le cadre d'une décision commune et en fonction des caractéristiques de santé personnelles des patients, des interactions médicamenteuses potentielles, des risques d'effets indésirables, de la gravité des symptômes et de la réponse aux traitements initiaux, ainsi que du confort et de l'expertise du clinicien.

Autorisation

Les deux éléments requis pour qu'un patient puisse commander des produits de cannabis à usage médical sont l'autorisation fournie par le clinicien et l'inscription directe du patient auprès d'un producteur titulaire d'une licence. L'autorisation doit comporter

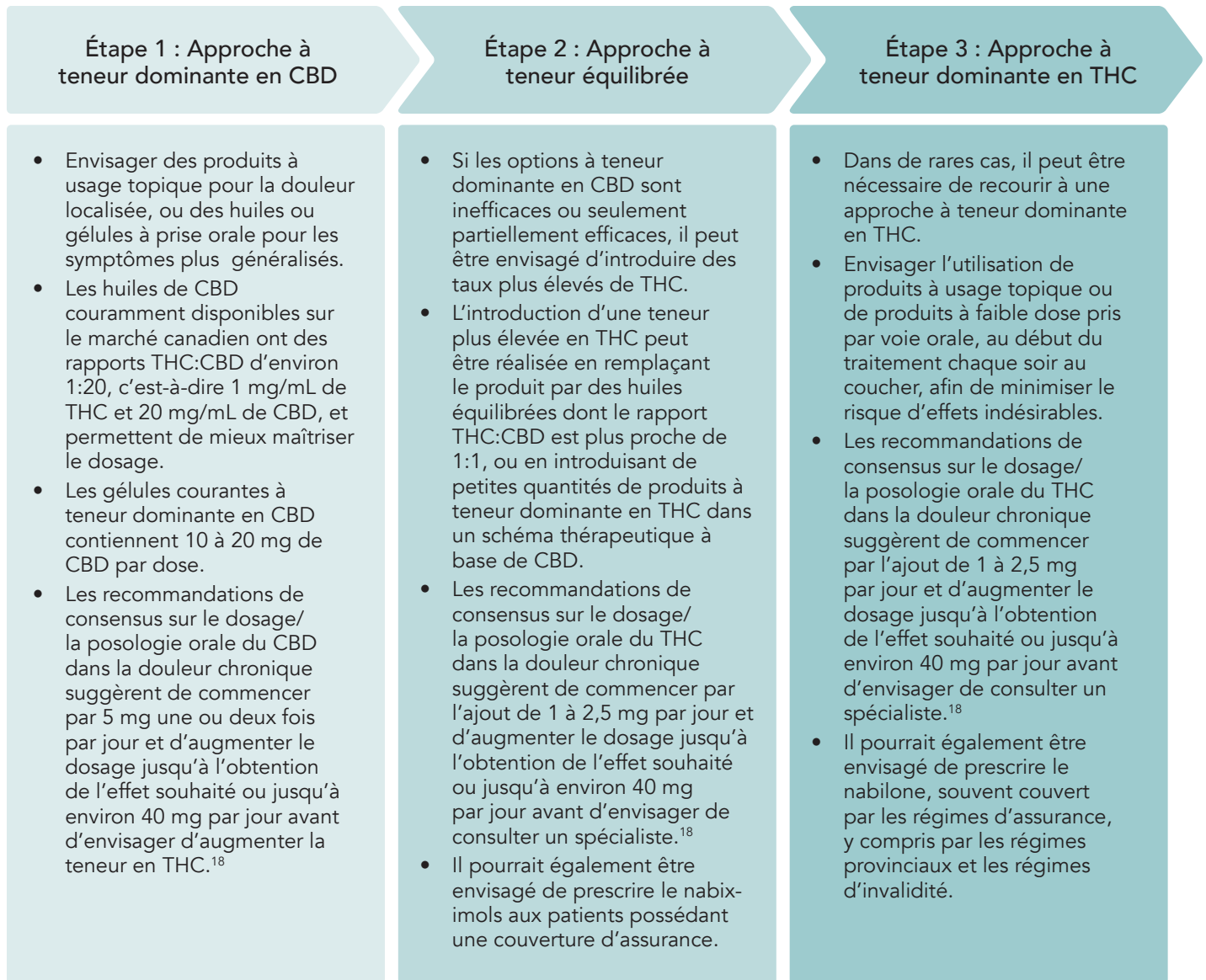


Figure 1 : Considérations posologiques par étapes. Modifiée de Bhaskar et al, 2021.¹⁸

le nom et la date de naissance du patient; la quantité d'équivalent d'herbe de cannabis séchée par jour (qui est traitée comme un quota mensuel pour les besoins de la commande); la durée de l'autorisation (jusqu'à un maximum de 12 mois) et le nom du clinicien, son numéro de licence médicale, son adresse professionnelle et sa signature. De nombreux organismes de réglementation provinciaux recommandent d'indiquer une limite de THC dans les autorisations.

Titration

Historiquement, le dosage du cannabis à usage médical dépendait du clinicien, mais au fil de l'évolution de l'expérience clinique et de la recherche dans ce domaine, la tendance s'oriente de plus

en plus vers des lignes directrices élaborées par consensus reposant sur l'expertise et la recherche. Les recommandations récemment publiées concernant le dosage/la posologie du cannabis à usage médical pour traiter la douleur chronique, qui ont été élaborées par une équipe internationale au moyen d'une méthode de Delphes modifiée,¹⁸ en sont un bon exemple. Elles ont été modifiées afin de formuler des considérations posologiques simples par étapes (**Figure 1**).

Options de délivrance des produits

Par le passé, seuls les produits à base d'herbe de cannabis séchée pouvaient être vendus légalement au Canada. Au fil du temps, une large gamme de produits a été développée et approuvée, notamment des options

Options de délivrance des produits

Les crèmes et huiles à usage **topique** deviennent une option de plus en plus viable et peuvent contribuer à réduire les effets indésirables systémiques. Le fait que la nature lipophile des cannabinoïdes réduise l'absorption transdermique et le rapport coût-efficacité a toujours été un sujet de préoccupation.

Les huiles ou les gélules ingérées **par voie orale** sont généralement recommandées pour les symptômes chroniques en raison de leur facilité de dosage et de prise, ainsi que de leur durée d'action prolongée. Elles sont également plus accessibles aux patients qui n'ont pas d'antécédents de tabagisme ou de vaporisation.

Les options destinées à l'**inhalation**, telles que le cannabis fumé ou vaporisé, permettent une absorption rapide et un dosage facile par les patients, mais sont associées à une durée de séjour plus courte et à des variations plus importantes des taux de cannabinoïdes dans le sang. Bien que ces produits représentent une option pour certains patients, notamment ceux souffrant de douleurs aiguës nécessitant un traitement rapide, ils sont moins souvent recommandés dans le cadre de symptômes chroniques. Le tabagisme et les autres méthodes de combustion ne sont pas recommandés en raison des risques pour la santé.

Tableau 3 : Considérations générales sur les différents mécanismes d'administration.

topiques, des huiles ou des gélules à ingérer par voie orale, et des produits de vaporisation. Bien que les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ne soient pas systématiquement disponibles pour chaque produit, certaines considérations d'ordre général s'appliquent pour chaque option (**Tableau 3**).

Résumé

Les cannabinoïdes à usage médical représentent une option d'appoint importante pour les patients présentant des symptômes persistants et inconfortables de DNP. Ils sont de plus en plus mentionnés comme option de traitement de troisième intention pour la douleur neuropathique. Tant les produits délivrés sur ordonnance que les produits soumis à une autorisation sont disponibles au Canada; mais, à l'heure actuelle, les options à teneur dominante en CBD ne sont disponibles que par le biais d'une autorisation. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour

mieux définir les options optimales de délivrance des produits, les souches et les rapports THC:CBD, le dosage/la posologie et les données d'innocuité à long terme.

Correspondance

Dr Taylor Lougheed
Courriel : tlougheed@nosm.ca

Divulgations financières

Honoraires : Ontario College of Family Physicians, Société internationale d'oncologie pédiatrique (SIOP), l'Université Queen's, l'Université d'Ottawa, Centre hospitalier pour enfants de l'est de l'Ontario, Aleafia Health, Spectrum Therapeutics, Beacon Medical et HEXO.

Conseils consultatifs : Syqe Medical, Spectrum Therapeutics, Sanofi.

Références

1. Van Acker K, Bouhassira D, De Bacquer D, Weiss S, Matthys K, Raemen H et al. Prevalence and impact on quality of life of peripheral neuropathy with or without neuropathic pain in type 1 and type 2 diabetic patients attending hospital outpatients clinics. *Diabetes Metab J.* 2009 Jun 1;35(3):206-213. doi:10.1016/j.diabet.2008.11.004
2. Alghafri RM, Gatt A, Formosa C. Depression symptoms in patients with diabetic peripheral neuropathy. *Rev Diabet Stud.* 2020 Jul 30;16(1):35-40.
3. Rosenberg CJ, Watson JC. Treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Prosthet Orthot Int.* 2015 Feb;39(1):17-28. doi:10.1177/0309364614542266
4. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm.* 2020 Apr;127(4):589-624. doi:10.1007/s00702-020-02145-7
5. Etienne I, Magalhães LV, Cardoso SA, de Freitas RB, de Oliveira GP, Palotás A, et al. Oxidative stress markers in cognitively intact patients with diabetic neuropathy. *Brain Res Bull.* 2019 Aug 1;150:196-200.
6. Zou S, Kumar U. Cannabinoid receptors and the endocannabinoid system: signaling and function in the central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 13;19(3):833.
7. Atalay S, Jarocka-Karpowicz I, Skrzydlewska E. Antioxidative and anti-inflammatory properties of cannabidiol. *Antioxidants.* 2019 Dec 25;9(1):21. doi:10.3390/antiox9010021
8. Iffland K, Grotenhermen F. An update on safety and side effects of cannabidiol: a review of clinical data and relevant animal studies. *Cannabis and cannabinoid research.* 2017 Jun 1;2(1):139-154.
9. Moulin DE, Boulanger A, Clark AJ, Clarke H, Dao T, Finley GA, et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management.* 2014 Nov 1;19(6):328-335.
10. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krcevski-Skvarc N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain.* 2018 Oct;22(9):1547-1564.

11. Petzke F, Karst M, Gastmeier K, Radbruch L, Steffen E, Häuser W. Ein Positionspapier zu medizinischem Cannabis und cannabisbasierten Medikamenten in der Schmerzmedizin. *Der Schmerz*. 2019 Oct;33(5):449-465.
12. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176:325–352. doi:10.1016/j.neurol.2020.01.361
13. Price R, Smith D, Franklin G, Gronseth G, Pignone M, David WS, et al. J. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology*. 2022 Jan 4;98(1):31-43. doi:10.1212/wnl.0000000000013038
14. Weizman L, Dayan L, Brill S, et al. Cannabis analgesia in chronic neuropathic pain is associated with altered brain connectivity. *Neurology*. 2018;91(14):e1285-e1294.
15. Xu DH, Cullen BD, Tang M, Fang Y. The Effectiveness of topical cannabidiol oil in symptomatic relief of peripheral neuropathy of the lower extremities. *Curr Pharm Biotechnol*. 2020;21(5):390-402.
16. Ueberall MA, Essner U, Mueller-Schwefe GH. Effectiveness and tolerability of THC: CBD oromucosal spray as add-on measure in patients with severe chronic pain: analysis of 12-week open-label real-world data provided by the German Pain e-Registry. *J Pain Res*. 2019;12:1577.
17. Ueberall MA, Essner U, Silván CV, Mueller-Schwefe GH. Comparison of the effectiveness and tolerability of nabiximols (THC: CBD) oromucosal spray versus oral dronabinol (THC) as add-on treatment for severe neuropathic pain in real-world clinical practice: retrospective analysis of the German pain e-registry. *J Pain Res*. 2022;15:267.
18. Bhaskar A, Bell A, Boivin M, Briques W, Brown M, Clarke H, et al. Consensus recommendations on dosing and administration of medical cannabis to treat chronic pain: results of a modified Delphi process. *J Cannabis Res*. 2021 Dec;3(1):1-2. doi:0.1186/s42238-021-00073-1

Rémission du diabète de type 2 : une vue d'ensemble

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

À propos de l'auteur



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

Affiliations

Division d'endocrinologie et du métabolisme, Université de la Colombie-Britannique
TLC Diabetes and Endocrinology, Surrey, Colombie-Britannique

Introduction

Dans ma pratique, l'une des questions les plus fréquentes que mes patients atteints de diabète de type 2 (DT2) me posent est celle-ci : « Comment puis-je me débarrasser de cette maladie? »

Le principal sujet de discussion des praticiens concernant le DT2 est la nature chronique et irréversible de cette maladie. Toutefois, depuis peu, le nombre croissant de données probantes disponibles fait naître de nouveaux espoirs quant à la rémission du diabète.

Le besoin de rémission

Le diabète est l'une des affections dont la prise en charge est la plus coûteuse dans le secteur médical. Le fardeau mondial des coûts médicaux liés au diabète devrait s'élever à 1028 milliards de dollars d'ici 2030 et à 1054 milliards de dollars d'ici 2045.¹

Le diabète est actuellement la 15^e cause la plus fréquente de réduction de l'espérance de vie;² les populations défavorisées sur le plan socio-économique et exposées à un risque élevé sont plus affectées que la population générale.³

Le diabète touche des millions de Canadiens; selon les dernières données, environ 10 % des adultes canadiens ont reçu un diagnostic de diabète. De plus,

en combinaison avec le diabète non diagnostiqué ou le prédiabète, la prévalence augmente et atteint environ 30 %.⁴ Le coût de la prise en charge du diabète comprend à la fois les coûts directs (y compris le coût des médicaments, des fournitures nécessaires aux tests, des visites aux fournisseurs de soins de santé) et les coûts indirects (dont la perte de jours de travail, la diminution de la productivité au travail, la diminution de la productivité chez les chômeurs, l'handicap associé au diabète menant au chômage et les décès prématurés attribués au diabète en raison de la perte de main-d'œuvre). Ce qui précède ne tient même pas compte des ramifications sur la santé mentale qui résultent du diagnostic, ainsi que de la prise en charge continue d'une maladie chronique telle que le diabète. Il est donc très clair que la rémission du diabète peut comporter des avantages considérables d'un point de vue bio-psycho-socio-économique.

Définition de la rémission

Selon les dernières lignes directrices de pratique clinique (LDPC) de Diabète Canada, la rémission du diabète de type 2 est définie comme l'atteinte des seuils spécifiés d'hémoglobine glyquée (A1c) sans l'utilisation de médicaments antihyperglycémiques pendant au moins 3 mois. La rémission vers la forme

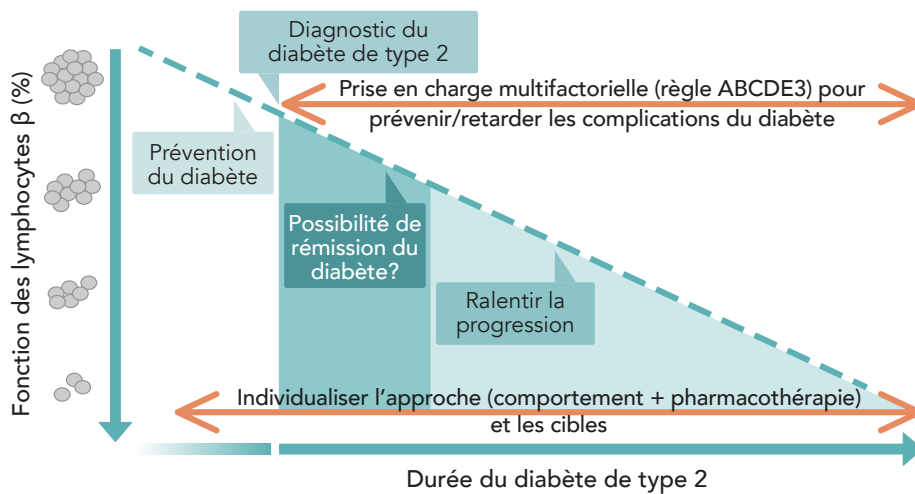


Figure 1 : Objectifs et approches possibles du diabète de type 2.

Réimpression du Canadian Journal of Diabetes, Vol 46, no. 8, Jin et al, Remission of Type 2 Diabetes: User's Guide, p.762-774 (2022), avec la permission d'Elsevier.

prédiabétique est définie comme étant un taux d'A1c compris entre 6,0 % et 6,4 %; la rémission vers des concentrations normales de glucose est définie comme étant un taux d'A1c inférieur à 6,0 %.⁵

Bien qu'il existe des modalités telles que la greffe de cellules d'îlots de Langerhans pour le diabète de type 1, il est important de noter que le présent article porte sur la rémission du diabète de type 2, qui est plus clairement établie dans un ensemble croissant de données probantes scientifiques.

Qui peut obtenir une rémission?

Selon l'étude sur le diabète UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study), la fonction des lymphocytes B d'une personne au moment du diagnostic du DT2 a diminué d'environ 50 %.⁶ Ensuite, le déclin de la fonction des cellules β se poursuit à un rythme annuel d'environ 4 % à 7 %.⁷

La probabilité d'obtenir une rémission est plus élevée chez les personnes qui ont reçu récemment un diagnostic de diabète et est inversement proportionnelle au nombre d'années écoulées depuis le diagnostic. Les

personnes qui prennent peu d'antihyperglycémiant, à faibles doses, et parviennent à un contrôle glycémique satisfaisant sont également plus susceptibles d'obtenir une rémission que les personnes prenant des doses très élevées d'insuline ou plusieurs antihyperglycémiant. Les LDPC indiquent que la rémission peut être envisagée chez les personnes atteintes de DT2 qui souhaitent tenter une rémission, qui n'ont pas de troubles alimentaires ou mentaux importants, qui n'ont pas d'indication impérieuse pour la prise d'un ou de plusieurs antihyperglycémiant en vue d'un bienfait rénal ou cardiovasculaire, et peuvent prendre part à des interventions comportementales liées à la santé (restriction calorique, exercices physiques) avec ou sans chirurgie bariatrique.⁵

Comment obtenir la rémission

La réponse succincte à la question essentielle « Comment obtenir une rémission? » est la suivante : principalement par une perte pondérale saine. Toutefois, cela peut ne pas être facilement réalisable. Parmi les diverses

recommandations des LDPC sur la rémission du diabète, seules 2 d'entre elles obtiennent le Grade A, Niveau 1A. Toutes deux impliquent une perte de poids : chirurgie bariatrique pour les personnes chez qui elle est appropriée et régime hypocalorique aboutissant à une perte pondérale avec ou sans augmentation importante de l'activité physique.⁵

Chirurgie bariatrique

De nombreuses données sont à l'appui d'une amélioration significative du contrôle glycémique grâce à la chirurgie bariatrique, avec des résultats favorables tant au niveau de la perte pondérale consécutive à la chirurgie que des effets indépendants du poids, notamment : l'activation des hormones gastro-intestinales qui influent sur la sécrétion d'insuline; la modification de la vitesse et du site d'absorption des nutriments; l'augmentation de la communication entre l'intestin et le cerveau concernant les préférences et le comportement alimentaires; et la modification des acides biliaires et des bactéries qui influencent la sensibilité périphérique à l'insuline et le contrôle glycémique.⁸

Les LDPC recommandent la chirurgie bariatrique pour les personnes atteintes de diabète et présentant un IMC ≥ 35 . Toutefois, les lignes directrices actuelles de l'American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) sur la chirurgie bariatrique préconisent la chirurgie pour les personnes atteintes d'une maladie métabolique et présentant un IMC de 30 à 34,9 kg/m². Et surtout, les lignes directrices recommandent de reconsidérer les seuils d'IMC chez les personnes d'origine asiatique, de sorte qu'une chirurgie métabolique et bariatrique devrait être proposée aux personnes dont l'IMC est de 27,5 kg/m².⁹

Régimes alimentaires hypocaloriques

La majorité des données relatives à l'apport nutritionnel faible en calories associé à une intervention comportementale sont limitées par le manque de robustes essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) dont le critère d'évaluation principal prédéfini était spécifiquement la rémission du diabète.

Toutefois, les résultats de quatre ECRA importants (DiRECT, DIADEM-I, U-TURN et LookAHEAD) ont été déterminants pour proposer les mesures suivantes : régimes alimentaires hypocaloriques (800 à 850 kcal/jour) composés de substituts de repas pendant une période de trois à cinq mois afin d'obtenir une perte pondérale supérieure à 15 kg, suivis d'une réintroduction d'aliments structurés et d'une augmentation de l'activité physique pour maintenir la perte de poids. Ces mesures s'appliquent aux adultes, hormis les femmes enceintes, dont l'IMC se situe entre 27 et 45 kg/m², qui sont atteints de DT2 depuis moins de 6 ans, dont le taux d'hémoglobine A1c est inférieur à 12 %, et qui n'utilisent pas d'insuline.⁵ Un énoncé de position formulé récemment par Diabète Canada reconnaît que les régimes alimentaires à faible teneur en glucides favorisent la perte de poids, améliorent la capacité d'atteindre les cibles glycémiques et/ou réduisent l'utilisation potentielle de traitements antihyperglycémiques.

Afin de limiter le risque de reprise de poids, il est recommandé de formuler un plan diététique personnalisé pour chaque patient atteint de DT2 avec l'aide d'un diététicien. La probabilité de rémission du diabète est directement proportionnelle au degré de perte de poids. Les données sur une perte pondérale supérieure à 15 kg sont particulièrement fiables. La méthodologie de l'essai DiRECT, en particulier, était très pratique dans sa conception, l'intervention ayant lieu au niveau des soins primaires. Les patients ont suivi un plan constitué de substituts de repas contenant environ 850 kcal/jour pendant un maximum de 20 semaines, suivi d'une phase de réintroduction des aliments de 2 à 8 semaines, puis d'une phase de maintien de la perte pondérale comprenant des instructions pour augmenter l'activité physique. Près de 46 % des personnes ont pu obtenir et maintenir une rémission après un an; 35,6 % ont maintenu une rémission après deux ans. Chez les patients qui ont obtenu une rémission suivie d'une rechute, il existe une forte corrélation avec la reprise de poids.¹⁰

Analyses cliniques visant à établir la rémission du diabète de type 2

Étant donné que la définition de la rémission est surtout fondée sur les paramètres de l'hémoglobine A1c, la surveillance de l'A1c est essentielle pour établir la rémission. Si les paramètres A1c sont estimés non fiables, les experts suggèrent d'utiliser des critères secondaires qui peuvent inclure : l'atteinte de seuils de glycémie à jeun (SGJ) à deux occasions distinctes (SGJ ≤ 6 mmol/L pour une rémission vers des niveaux de glucose normaux; ou de 6,1 à 6,9 mmol/L pour une rémission vers un prédiabète). L'autre solution consiste à atteindre les deux seuils de tolérance d'hyperglycémie provoquée par voie orale (ou test HGPO) (à la fois glycémie à jeun [comme ci-dessus] et glycémie après 2 heures de 7,7 mmol/L ou moins pour une rémission vers des niveaux de glucose normaux ou de 7,8 à 11,0 mmol/L pour une rémission vers un prédiabète). Il est recommandé d'effectuer les tests de rémission en laboratoire (paramètres A1c ou, si ceux-ci ne sont pas fiables, SGJ et glycémie après 2 heures par HGPO) trois et six mois après l'arrêt de tout traitement antihyperglycémique.

Après l'atteinte des critères de rémission, il est nécessaire d'effectuer des tests destinés à évaluer la persistance de la rémission par rapport à une rechute au moins tous les six mois.⁵

Rémission par rapport à suppression

À mon avis, il est essentiel d'insister auprès des personnes atteintes de diabète sur le fait que la rémission n'est pas synonyme de suppression du diabète. Le mot suppression prend souvent le sens de « définitif », suggérant qu'une rechute ne peut pas survenir. Toutefois, en cas d'aggravation de la santé métabolique, une rechute du DT2 est aussi possible. Par conséquent, le fait d'insister sur ce fait contribuera à motiver les personnes à poursuivre le maintien des changements de mode de vie qui ont permis la rémission.

Autres approches de prise en charge du diabète

Il est clair que la perte de poids est l'un des aspects les plus fondamentaux de la rémission du diabète. Selon les données épidémiologiques, près de 80 % des personnes atteintes de diabète sont obèses ou en surpoids.¹¹ L'évolution des connaissances sur l'obésité parmi les praticiens a permis de comprendre que, parallèlement aux modifications fondamentales du mode de vie requises (modification de la nutrition et activité physique), il existe trois piliers de la

prise en charge de l'obésité : la psychologie, la chirurgie bariatrique et la pharmacothérapie.¹² La pharmacothérapie est particulièrement importante dans le contexte de la rémission du diabète. Puisque l'obésité est une maladie chronique, la plupart des personnes obèses qui suivent une pharmacothérapie pour la gestion du poids continueront à en avoir besoin à long terme. L'arrêt de ces médicaments est souvent associé à une reprise de poids.

De nombreux traitements approuvés pour la prise en charge de l'obésité (notamment les inhibiteurs de la lipase, les agonistes des récepteurs du GLP-1) sont également approuvés pour la prise en charge du DT2; toutefois, dans certains cas, les doses peuvent différer.

Au moment de la rédaction du présent article, la FDA américaine examine la possibilité d'autoriser un traitement par co-agoniste des récepteurs du GIP et du GLP-1 (déjà autorisé pour la prise en charge du DT2) pour la prise en charge de l'obésité. Comme l'obésité nécessite un traitement de longue durée, les personnes qui prennent ces agents peuvent ne pas répondre à la définition de la rémission du diabète, même si leur taux d'hémoglobine A1c se situe dans la plage normoglycémique et que leur poids cible a été atteint. Il est nécessaire de formuler des recommandations supplémentaires sur la manière de caractériser les patients déjà atteints de DT2, chez qui la perte pondérale est adéquate grâce à une pharmacothérapie pour l'obésité et que la glycémie est normale. À ce stade, il n'est pas certain que ces patients puissent être considérés en rémission du diabète.

Conclusion

Le concept de rémission du DT2, auparavant unimaginable, est désormais un objectif accessible, tout au moins pour certaines personnes atteintes de cette maladie. Il est extrêmement important de tenir compte de cet objectif thérapeutique afin de réduire les ramifications bio-psycho-socio-économiques de cette affection de plus en plus courante. Selon les données actuelles, la rémission du diabète pourrait être une possibilité distincte chez les personnes ayant reçu un diagnostic relativement récent, dont le taux d'hémoglobine A1c est inférieur à 12 %, et qui sont aptes à subir une intervention chirurgicale et/ou de changer de comportement en matière de santé afin de parvenir à une perte de poids durable de plus de 15 kg.

Correspondance

Dr Akshay Jain

Courriel : oxyjain@gmail.com

Divulgations financières

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

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

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

Références

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. 10th edition. Brussels: International Diabetes Federation. 2021. [accessed 2022 May 22]. <https://www.diabetesatlas.org>.
2. Wang H, Naghavi M, Allen C, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1459-1544.
3. Spencer Bonilla G, Rodriguez-Gutierrez R, Montori VM. What we don't talk about when we talk about preventing type 2 diabetes-addressing socioeconomic disadvantage. *JAMA Intern Med* 2016;176(8):1053-1054.
4. Canadian Diabetes Cost Model. Ottawa: Diabetes Canada; 2016.
5. MacKay D, Chan C, Dasgupta K, Dominy C, Gagner M, Jin S, et al. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Steering Committee: Remission of Type 2 Diabetes: Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Working Group. *Can J Diabetes*. 2022 Dec;46(8):753-761.
6. UKPDS Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44(11):1249-1258.
7. Wysham C, Shubrook J. Beta-cell failure in type 2 diabetes: mechanisms, markers, and clinical implications. *Postgrad Med* 2020;132(8):676-686.
8. Albaugh VL, Axelrod C, Belmont KP, Kirwan JP. Physiology reconfigured: how does bariatric surgery lead to diabetes remission? *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2023 Mar;52(1):49-64.
9. Eisenberg D, Shikora SA, Aarts E, Aminian A, Angrisani L, Cohen RV, et al. 2022 American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS) and International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO): Indications for Metabolic and Bariatric Surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2022 Dec;18(12):1345-1356.
10. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7(5):344e55.
11. Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes: the relation of obesity and age of onset. *Diabetes Care*. 2001 Sep;24(9):1522-1527.
12. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020 Aug 4;192(31):E875-E891.

Utilisation des insulines biosimilaires en 2023

Sarah Monsonogo, M.D., FRCPC

À propos de l'auteure



La Dre Sarah Monsonogo est originaire de Montréal et a obtenu son diplôme de docteur en médecine à l'Université McGill de Montréal. En 2017, elle a accompli son programme de résidence en médecine interne à l'Université d'Ottawa et est demeurée à Ottawa pour y terminer sa résidence en endocrinologie et métabolisme en 2020. Par la suite, Dre Monsonogo s'est installée à Toronto et exerce actuellement en qualité d'endocrinologue en milieu communautaire, tant dans le cadre des soins ambulatoires qu'hospitaliers. Elle s'intéresse à l'endocrinologie générale, et tout particulièrement au diabète de type 2 et à l'obésité, ainsi qu'au diabète gestationnel.

Affiliations

LMC Diabetes & Endocrinology, Vaughan, Ontario
Réseau de santé de Scarborough

Introduction

Un biosimilaire est un médicament qui est très semblable à un médicament biologique. Il a été démontré qu'il ne présente aucune différence cliniquement significative avec le médicament de référence, malgré des différences mineures dans les composants cliniquement inactifs. Étant donné l'augmentation des taux de diabète et des coûts pour le système de santé canadien, l'utilisation d'insulines biosimilaires vise à diminuer le coût des produits biologiques. Le présent article passe en revue les produits biosimilaires disponibles approuvés au Canada (**Tableau 1**), les études évaluant l'innocuité et l'efficacité, ainsi que les avantages et les préoccupations possibles concernant le passage aux insulines biosimilaires.

Contexte

L'histoire et le développement de l'insuline sont en constante évolution. Depuis sa découverte en 1921, l'insuline a évolué au fil de plusieurs événements marquants, notamment l'utilisation de la technologie recombinante pour permettre la production de grandes quantités d'insuline en 1977.¹

Cette version synthétique de l'insuline a été appelée « insuline humaine » pour la distinguer de l'insuline d'origine animale. Les étapes suivantes

comprennent la mise au point de l'insuline à action rapide dans les années 1990, suivie de l'insuline à action prolongée au début des années 2000. La technologie permettant le développement de l'insuline à un niveau commercial a continué à évoluer. La première insuline biosimilaire, l'insuline glargine, a été approuvée au Canada en 2015.

Les médicaments biologiques sont de grosses molécules dérivées d'organismes vivants et sont produits au moyen de la biotechnologie.²

Dès l'expiration du brevet d'un médicament biologique, les fabricants peuvent produire une nouvelle version du médicament appelée biosimilaire. Les biosimilaires sont souvent confondus avec les médicaments génériques et pourtant, ils diffèrent des médicaments génériques de plusieurs façons. En raison de la complexité du processus de fabrication, la structure moléculaire d'un biosimilaire n'est pas identique à celle de son médicament biologique de référence, tandis que les médicaments génériques contiennent les mêmes ingrédients médicamenteux. Les économies sur les biosimilaires sont un peu moins importantes que celles d'un médicament générique, car le coût de leur mise au point est plus élevé. Avant de donner l'approbation, Santé Canada doit évaluer si le médicament biosimilaire est réellement similaire à son médicament de référence, et s'assurer que les études cliniques démontrent une efficacité et une innocuité comparables.³ Le processus d'approbation est plus

Molécule d'insuline	Marque de référence (fabricant)	Insuline biosimilaire (fabricant)
Insuline glargine 100 u/mL	Lantus® (Sanofi) <ul style="list-style-type: none"> • flacons de 10 mL • stylo jetable prérempli de 3 mL : Lantus® SoloSTAR® • cartouches de 3 mL : ne doivent être utilisées qu'avec <ul style="list-style-type: none"> • JuniorSTAR® (paliers d'augmentation de la dose de 0,5 unité) • CliKSTAR® • AllStar Pro™ • Également disponible à une concentration de 300 u/mL sous les présentations Toujeo® SoloSTAR® et DoubleSTAR® 	Basaglar® (Eli Lilly) <ul style="list-style-type: none"> • Disponible uniquement à la concentration de 100 u/mL • cartouches de 3 mL • stylo prérempli de 3 mL KwikPen®
		Semglee® (Mylan) <ul style="list-style-type: none"> • Disponible uniquement à la concentration de 100 u/mL • stylos préremplis jetables de 3 mL
Insuline lispro 100 u/mL	Humalog® (Eli Lilly) <ul style="list-style-type: none"> • flacons de 10 mL • flacons de 3 mL • stylos préremplis jetables de 3 mL KwikPen® • stylos préremplis Junior KwikPen® (paliers d'augmentation de la dose de 0,5 unité) de 3 mL • Également disponible sous la présentation Humalog® 200 u/mL KwikPen® (stylo prérempli de 3 mL) 	Admelog® (Sanofi) <ul style="list-style-type: none"> • Disponible uniquement à la concentration de 100 u/mL • flacons de 10 mL • cartouches de 3 mL • stylos préremplis jetables de 3 mL SoloSTAR®
Insuline aspartate 100 u/mL	NovoRapid® (Novo Nordisk) <ul style="list-style-type: none"> • flacons de 10 mL • cartouches de 3 mL Penfill® • stylos jetables de 3 mL NovoRapid® FlexTouch® 	Trurapi® (Sanofi) <ul style="list-style-type: none"> • stylos jetables Trurapi® SoloSTAR® • cartouches de 3 mL • Les cartouches Trurapi® ne doivent être utilisées qu'avec les stylos suivants : <ul style="list-style-type: none"> • JuniorSTAR® (paliers d'augmentation de la dose de 0,5 unité) • AllStar PRO® (paliers d'augmentation de la dose de 1 unité)
		Kirsty® (Mylan) <ul style="list-style-type: none"> • flacons de 10 mL • stylos préremplis jetables de 3 mL

Tableau 1 : Insulines biosimilaires disponibles approuvées au Canada.

strict que celui des médicaments génériques, mais il est moins complexe que celui requis pour l'approbation d'un nouveau médicament.

Une solution de choix à la hausse des coûts des soins de santé

Au Canada, le diabète est la principale cause de cécité, d'insuffisance rénale terminale, de maladies cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux et d'amputations. Il y a environ 11 millions de personnes atteintes d'un prédiabète ou du diabète au Canada.

Le coût pour le système de santé national s'élève à environ 3 milliards de dollars par an.³ Heureusement, les médicaments biologiques comme l'insuline sont plus facilement disponibles que par le passé, mais leur coût est devenu une préoccupation majeure. La disponibilité de versions plus récentes d'un produit biologique accroît la concurrence et diminue ainsi le coût. Non seulement l'accès aux biosimilaires permettra aux patients de se procurer les médicaments biologiques à un prix plus abordable, lorsque ces derniers seront accessibles à plus grande échelle, ils contribueront également à réduire le fardeau financier

du système de santé canadien et permettront de maximiser les ressources prévues pour les soins de santé.

Certaines provinces ont élaboré une politique de transition pour élargir l'utilisation des insulines biosimilaires; l'Ontario deviendra la septième province canadienne à adopter prochainement cette politique. Les insulines biosimilaires commencent à être inscrites dans les listes de médicaments publics au lieu de leurs médicaments biologiques de référence, ce qui a des répercussions sur certains régimes d'assurance privés. Le Programme de médicaments de l'Ontario (PMO) est l'un des plus importants régimes publics d'assurance-médicaments au Canada. Selon Biosimilaires Canada, la mise en place d'une politique de transition en Ontario entraînerait des économies de coûts d'environ 160 millions de dollars par an.⁴

Les insulines biosimilaires sont tout aussi sûres et efficaces

Santé Canada applique des normes réglementaires similaires à celles des autres médicaments biologiques lors de l'autorisation d'un médicament biosimilaire. En 2010, Santé Canada a approuvé la première filière d'évaluation de l'innocuité et de l'efficacité des biosimilaires.² Le processus commence par la réalisation d'études structurelles et fonctionnelles approfondies, suivies d'études cliniques menées chez l'être humain. D'une manière générale, la filière est orientée vers la caractérisation analytique (études *in vitro*); toutefois, il existe peu d'études cliniques comparant les biosimilaires à leurs médicaments biologiques de référence.⁵ Les programmes d'études cliniques et les exigences spécifiques concernant les données diffèrent selon chaque produit. L'approbation d'un biosimilaire repose sur l'ensemble des données probantes fournies à Santé Canada, y compris les études comparatives structurelles et fonctionnelles ainsi que les études cliniques. Les autorités sanitaires peuvent choisir d'imposer ou d'interdire la réalisation de certaines études afin d'établir au cas par cas l'efficacité des biosimilaires.

Après l'approbation, les biosimilaires reçoivent un numéro d'identification de médicament (DIN) unique. Santé Canada surveille l'innocuité des biosimilaires en menant des études de pharmacovigilance et en examinant les rapports sur les effets indésirables. Malgré leur approbation par Santé Canada, les biosimilaires ne sont pas considérés comme équivalents à leur médicament de référence et leur interchangeabilité varie selon les provinces. L'interchangeabilité d'un médicament désigne la capacité d'un pharmacien à remplacer un médicament par un autre sans l'intervention

du prescripteur.² Les études cliniques à répartition aléatoire ont démontré une efficacité et une innocuité des insulines biosimilaires comparables à celles de leur insuline de référence chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2 (**Tableau 2**).⁶⁻¹⁴

Les résultats cliniques ont été mesurés en termes de variation du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) par rapport à la valeur initiale. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux médicaments. Les analyses de sous-groupes ont également démontré un contrôle glycémique et une innocuité comparables lors du passage d'une insuline de référence à une insuline biologique.⁶⁻¹⁴ Le risque d'hypoglycémie, d'immunogénicité et d'autres effets indésirables des biosimilaires était comparable à celui des insulines de référence. L'exposition à un médicament biologique est associée à un risque théorique de réaction du système immunitaire et de développement d'anticorps susceptibles de diminuer l'efficacité du médicament. En réalité, la présence d'anticorps n'a aucune incidence clinique réelle; elle est toutefois toujours importante à noter et nécessite une surveillance. Des études qui démontrent l'absence de différences cliniquement significatives anticipées sur le plan de l'immunogénicité sont nécessaires. Santé Canada impose également aux fabricants d'élaborer un « plan de gestion des risques » comprenant des paramètres stricts de pharmacovigilance en vue de la surveillance post-approbation d'un biosimilaire. Lors d'un examen systématique de l'insuline biosimilaire par rapport aux insulines de référence, tous les médicaments étudiés ont été associés à une proportion similaire de patients développant des anticorps dans les groupes qui recevaient des biosimilaires et les groupes qui recevaient les médicaments de référence.^{15,16}

Considérations cliniques et lignes directrices pratiques

Les monographies des biosimilaires mentionnent des indications similaires à celles de leurs insulines de référence, ce que confirment les études cliniques précitées (**Tableau 2**). Les données sur des sous-populations particulières, notamment les femmes enceintes et les enfants, sont toutefois insuffisantes.³ Les insulines biosimilaires ont démontré une innocuité comparable dans les pompes à insuline,¹⁷ mais à l'heure actuelle, seul Admelog® (Sanofi, Bridgewater, New Jersey) est disponible en format de flacon adapté aux pompes au Canada. L'utilisation de Trurapi® (Sanofi, Bridgewater, New Jersey) n'est pas encore indiquée pour usage avec les pompes.

La faible différence de structure de la molécule biosimilaire suscite des préoccupations théoriques

Étude	Type d'étude	Caractéristiques des patients	Taille de l'échantillon	Critère d'évaluation principal	Résultats principaux
ELEMENT 1 ⁶	Étude prospective, ouverte menée, en groupes parallèles	Patients atteints de diabète de type 1 avec HbA1C < 11 %, traités par insuline basale en bolus	N=267 Lantus® N=268 Basaglar®	Variation des taux d'HbA1C à la semaine 24	Basaglar® n'était pas inférieur à Lantus® en termes de variation des taux d'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 24
ELEMENT 2 ⁷	Étude en double insu, à répartition aléatoire	Patients atteints de diabète de type 2 n'ayant jamais été traités par insuline, ou déjà traités par Lantus® et par ≥ 2 ADO, avec taux d'HbA1c < 11 %	N=380 Lantus® N=376 Basaglar®		
SORELLA 1 ⁸	Étude ouverte à répartition aléatoire, menée en groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 1 avec utilisation concomitante d'insuline glargine	N=253 Admelog® N=254 Humalog®	Réduction des taux d'HbA1C à la semaine 26	Admelog® n'était pas inférieur à Humalog® en termes de variation des taux d'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 26
SORELLA 2 ⁹	Étude multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire et à 2 groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 2 avec utilisation concomitante d'insuline glargine	N= 253 Admelog® N= 252 Humalog®		
GEMELLI 1 ¹⁰	Étude ouverte à répartition aléatoire, menée en groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 1 ou de type 2 avec utilisation concomitante d'insuline glargine	N=296 NovoRapid® N=301 Trurapi®	Réduction des taux d'HbA1C à la semaine 26	Trurapi® n'était pas inférieur à NovoRapid® en termes de variation des taux d'HbA1c entre le début de l'étude et la semaine 26
INSTRIDE 1 ¹¹	Étude multi-centrique, ouverte, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 1 avec utilisation concomitante d'insuline lispro	N=278 Lantus® N=280 Semglee®	Variation des taux d'HbA1C à la semaine 24	Semglee® n'était pas inférieur à Lantus® en termes de réduction des taux d'HbA1C à la semaine 24
INSTRIDE 2 ¹²	Étude multi-centrique, ouverte, à répartition aléatoire et à groupes parallèles	Adultes atteints de diabète de type 2 avec utilisation concomitante d'insuline lispro	N=283 Lantus® N=277 Semglee®	Variation des taux d'HbA1C à la semaine 24	

Tableau 2 : Études évaluant l'innocuité et l'efficacité.

quant à l'innocuité et à l'immunogénicité. Malgré des études favorables démontrant une efficacité et une innocuité comparables, les médecins et les patients peuvent éprouver une certaine hésitation à passer à un biosimilaire. L'incertitude liée au fait que les biosimilaires sont des molécules non identiques limite leur utilisation à grande échelle.¹⁸ En conséquence, une sensibilisation accrue des patients et des fournisseurs de soins de santé vis-à-vis des insulines biosimilaires peut permettre de lutter contre les idées fausses, d'accroître le niveau de confort des prescripteurs et d'aider les patients à prendre des décisions thérapeutiques.¹⁹

Diabète Canada appuie l'utilisation des insulines biosimilaires comme première option de traitement pour les patients n'ayant jamais reçu d'insuline s'il existe un avantage financier. Toutefois, cet organisme ne recommande pas de politiques de transition obligatoires élaborées au niveau gouvernemental. Le passage à une insuline biosimilaire devrait être une décision partagée entre le patient et son fournisseur de soins de santé.³ Diabète Canada recommande de soutenir les patients dont le contrôle glycémique risque d'être plus instable en raison d'un changement d'insuline. La littérature montre que la modification d'un plan de traitement efficace peut perturber les patients et avoir des répercussions psychologiques. Les études cliniques ont démontré que l'effet nocebo (lorsque les attentes négatives du patient à l'égard d'un traitement entraînent un effet plus préjudiciable de ce traitement que celui qu'il aurait autrement) peut influencer sur la façon dont le patient perçoit un médicament et ses résultats. Les patients peuvent associer des symptômes non spécifiques au nouveau médicament, qui pourrait alors être perçu comme inefficace et mener à des taux plus élevés d'abandon du traitement.¹⁹ Avant de passer à une insuline biosimilaire, il est donc important que les prescripteurs discutent du passage avec le patient, et qu'ils lui offrent soutien et conseils permettant une transition positive.

Un changement d'insuline requiert une surveillance attentive de la glycémie. En théorie, le dosage et le titrage de l'insuline sont les mêmes lors de l'instauration ou du passage à une insuline biosimilaire. Tout effet indésirable lié à une insuline biosimilaire doit être signalé dans le cadre de la pharmacovigilance.

L'utilisation du dispositif d'injection doit être examinée avant de faire passer un patient à un biosimilaire (par exemple, stylos préremplis par rapport à des cartouches d'insuline). Les dispositifs d'injection des insulines biosimilaires sont disponibles dans le format du fabricant au lieu de celui de son insuline de référence. Les patients peuvent avoir une préférence

quant au type de dispositif utilisé, ce qui peut influencer sur leur niveau de confort lorsqu'ils l'utilisent.

En outre, la probabilité d'erreurs de prescription et de délivrance est plus élevée lorsque la disponibilité des différentes versions d'une insuline est accrue. Il est important de prescrire des produits de marque afin d'éviter la substitution automatique ou la confusion de la part des pharmaciens.²⁰

Résumé

Les insulines biosimilaires sont similaires, mais non identiques à leur insuline de référence et ne sont pas nécessairement interchangeables. Les études évaluant leur innocuité et leur efficacité ont démontré qu'elles sont comparables à l'insuline de référence et que leurs schémas posologiques sont identiques. Les biosimilaires ont facilité l'accès des patients aux traitements biologiques et sont plus abordables. De nombreux payeurs provinciaux ont élaboré des politiques sur les biosimilaires afin d'accroître l'utilisation des insulines biosimilaires et de réduire les coûts des soins de santé. Le passage involontaire à un biosimilaire peut avoir des répercussions sur la façon dont le patient perçoit son contrôle glycémique. Par conséquent, la sensibilisation aux biosimilaires et les conversations efficaces à leur sujet sont indispensables pour répondre aux besoins individuels des patients.

Correspondance

Dre Sarah Monsonogo

Courriel : sarah.monsonogo@lmc.ca

Divulgations financières

L'auteure n'a aucun intérêt financier à divulguer.

Références

1. Tibaldi JM. Evolution of insulin: from human to analog. *Am J Med.* 2014 Oct;127(10 Suppl):S25-38.
2. Fact Sheet: Biosimilar Biologic Drugs. Health Canada. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/brgtherap/activit/fs-fi/fs-fi_seb-pbu_07-2006-eng.php.
3. Diabetes, Biologic Drugs, and Biosimilar Insulins: A Position Statement. Diabetes Canada, 2020.
4. Keon, J. "Op-ed: The case for an Ontario biosimilar switching policy." Biosimilars Canada, November 2021. <https://biosimilarscanada.ca/news/news-releases>.
5. Joshi SR, et al. Biosimilars and interchangeable biosimilars: facts every prescriber, payor, and patient should know. *Insulins perspective. Expert Opin Biol Th.* 2022:1-12.
6. Blevins, TC, et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the

- ELEMENT 1 study. *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(8):726-733.
7. Rosenstock J, et al. Similar efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine and insulin glargine (Lantus®) in patients with type 2 diabetes who were insulin-naïve or previously treated with insulin glargine: a randomized, double-blind controlled trial (the ELEMENT 2 study). *Diabetes Obes Metab* 2015;17(8):734-741.
 8. Garg SK, et al. Efficacy and safety of biosimilar SAR342434 insulin lispro in adults with type 1 diabetes also using insulin glargine—SORELLA 1 study. *Diabetes Technol Ther.* 2017;19(9):516-526.
 9. Derwahl, K-M, et al. Efficacy and safety of biosimilar SAR342434 insulin lispro in adults with type 2 diabetes, also using insulin glargine: SORELLA 2 study. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(1): 49-58.
 10. Garg, S K, et al. Efficacy and safety of insulin aspart biosimilar SAR341402 versus originator insulin aspart in people with diabetes treated for 26 weeks with multiple daily injections in combination with insulin glargine: a randomized open-label trial (GEMELLI 1). *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(2):85-95.
 11. Blevins, TC, et al. Efficacy and safety of MYL-1501D vs insulin glargine in patients with type 1 diabetes after 52 weeks: results of the INSTRIDE 1 phase III study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(8): 1944-1950.
 12. Blevins, TC, et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes after 24 weeks: results of the phase III INSTRIDE 2 study. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(1): 129-135.
 13. Shah, V N, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of insulin aspart biosimilar SAR341402 compared with originator insulin aspart in adults with diabetes (GEMELLI 1): a subgroup analysis by prior type of mealtime insulin. *Diabetes Ther.* 2021;12.2:557-568.
 14. Blevins TC, Barve A, Raiter Y, Aubonnet P, Athalye S, Sun B, et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in people with type 1 diabetes mellitus: Results of the INSTRIDE 3 phase 3 switch study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Mar;22(3):365-372.
 15. Tieu C, Lucas EJ, DePaola M, Rosman L, Alexander GC. Efficacy and safety of biosimilar insulins compared to their reference products: A systematic review. 2018. *PLoS ONE* 13(4):e0195012
 16. Yang, L-J, et al. Efficacy and immunogenicity of insulin biosimilar compared to their reference products: a systematic review and meta-analysis. *BMC Endocr Disord.* 2022;22(1):1-11.
 17. Thrasher J, et al. *Diabetes technol Ther.* 2020;22(9): 666-673.
 18. Wilsdon T, et al. Biosimilars: a global roadmap for policy sustainability. Charles River Associates. 2022.
 19. Rezk MF, Pieper B. Treatment outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. *Rheumatol Ther.* 2017 Oct 14;4(2):209-18.
 20. Morris Dd. Biosimilar insulins: an in-depth guide. *J Diabetes Nurse.* 2022;26(1):1-9.

Traitement de la NAFLD comme une complication du diabète de type 2 à l'aide de techniques évolutives de diagnostic et de prise en charge

Harpreet S. Bajaj, M.D., MPH, FACE

À propos de l'auteur



Le Dr Harpreet Singh Bajaj est endocrinologue et directeur médical de la recherche endocrinienne et métabolique chez LMC Soins de Santé/ Recherche Centricité au Canada. Le Dr Bajaj a participé à un programme de bourses de recherche en endocrinologie au centre médical universitaire Cleveland Clinic à Cleveland, dans l'Ohio, et a obtenu son diplôme de médecine à l'Université de Delhi, en Inde, puis une maîtrise en santé publique (épidémiologie) à l'Université d'État de New York, à Albany, dans l'état de New York. Le Dr Bajaj est coauteur de publications dans d'importantes revues médicales spécialisées dans les domaines de la prévention du diabète et de la prise en charge des complications, de l'obésité et de la réduction des risques cardiovasculaires. Il est le chercheur principal du PCPD, le Programme canadien de prévention du diabète, qui est le fruit d'une collaboration à l'échelle nationale entre LMC et Diabète Canada, et dont le financement est assuré par l'Agence de la santé publique du Canada. Le Dr Bajaj est actuellement président du comité directeur des lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada.

Affiliations

LMC Diabetes & Endocrinology, Brampton, Ontario

Introduction

Plusieurs faits épidémiologiques critiques mettent en relief le besoin urgent de traiter la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD pour non-alcoholic fatty liver disease) dans le diabète de type 2 (DT2) :

1. La NAFLD est la maladie hépatique la plus courante au Canada et touche environ un Canadien sur quatre.^{1,2}
2. La NAFLD devrait devenir la principale indication de greffe du foie d'ici 2025.³
3. Les personnes atteintes de DT2 sont les plus exposées au risque d'évolution d'une maladie hépatique vers la NAFLD; le DT2 est le principal facteur prédictif de la fibrose hépatique et de la mortalité liées à la NAFLD.^{4,5}

Dans une perspective clinique, ces faits sont illustrés par le cas fictif suivant : une femme de race blanche âgée de 45 ans, teetotaliste, atteinte de DT2 et présentant un indice de masse corporelle (IMC)

de 32 kg/m², sans complications microvasculaires ou macrovasculaires, a reçu un diagnostic fortuit de « stéatose hépatique » lors d'une échographie abdominale. Les taux de transaminases (ASAT et ALAT) étaient dans les limites de la normale. Elle a reçu la recommandation de perdre du poids et de surveiller son taux d'hémoglobine glyquée (A1c). Douze ans plus tard, elle a présenté une hématomérose et la biopsie du foie a confirmé une cirrhose au stade terminal ainsi qu'un carcinome hépatocellulaire. Une greffe de foie a été prévue alors qu'elle était âgée de 59 ans.

Malgré les trois faits bien établis qui viennent d'être mentionnés et une abondance de cas similaires à celui présenté ici, la NAFLD n'est à l'heure actuelle pas traitée comme une complication du DT2 dans le cadre des soins habituels du diabète. Cette surprenante omission clinique est principalement due aux raisons suivantes :

1. La NAFLD ne s'inscrit pas dans le tableau classique des complications microvasculaires ou macrovasculaires du DT2 qui sont traditionnellement enseignées dans les

programmes de médecine de premier cycle, de résidence et de formation professionnelle continue.

2. Aux stades précoces, la NAFLD est asymptomatique (silencieuse), avec des taux d'enzymes hépatiques et d'autres résultats de tests de la fonction hépatique qui sont tous normaux. Chez la majorité des cas, le diagnostic clinique est établi à un stade avancé de fibrose, de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire.
3. La biopsie du foie, la méthode de référence absolue pour le diagnostic de la NAFLD, est une procédure effractive, qui peut ne pas être facilement accessible à tous les patients et comporte plusieurs limitations.
4. Les méthodes non effractives de diagnostic de la NAFLD, notamment les tests de biomarqueurs et les modalités d'imagerie, continuent d'évoluer et les algorithmes de dépistage ne sont pas encore normalisés.
5. La plupart des méthodes de dépistage non effractives de la NAFLD ne sont pas facilement accessibles aux Canadiens, car elles sont limitées ou ne bénéficient pas de la couverture d'un régime d'assurance-maladie provincial.
6. Il n'existe actuellement aucune ligne directrice au Canada pour le dépistage de la NAFLD dans le cadre du DT2.
7. Aucun traitement pharmacologique de la NAFLD n'est approuvé par Santé Canada.
8. Les connaissances cliniques sur la NAFLD sont insuffisantes chez la majorité des médecins et des professionnels de santé paramédicaux canadiens.⁶

Les changements de paradigmes

Heureusement, la majorité des difficultés cliniques qui viennent d'être évoquées sont en passe d'être surmontées. Les associations médicales du monde entier préconisent désormais le dépistage systématique de la NAFLD chez les personnes atteintes de DT2, car le rapport coût-efficacité de cette approche s'avère avantageux.⁷⁻¹⁰ Simultanément, il existe une progression du consensus sur les algorithmes non effractifs utilisés pour le dépistage de la NAFLD, associés à de récents résultats positifs des traitements ciblant la NAFLD.

Voici quelques-unes des caractéristiques cliniques les plus pertinentes de la NAFLD dans le DT2 (physiopathologie, terminologie, épidémiologie, diagnostic et traitement) dont les professionnels de la santé, y compris les endocrinologues et autres spécialistes du diabète, devraient être au courant.

Définition, physiopathologie et terminologie de la NAFLD

La NAFLD est définie comme une accumulation de graisse intra-hépatique (stéatose) dans plus ou moins 5 % des hépatocytes, en l'absence de consommation excessive d'alcool (moins de 20 g/jour pour les femmes et moins de 30 g/jour pour les hommes). La NAFLD se caractérise par une accumulation de graisse dans le foie susceptible d'entraîner une inflammation et une fibrose (formation de cicatrices) menant à des lésions irréversibles, à une cirrhose, et finalement, à un carcinome hépatocellulaire. Outre les manifestations hépatiques potentiellement mortelles, la NAFLD est associée à un risque accru de maladies cardiovasculaires, de cancers extra-hépatiques et de néphropathies.^{7,9}

La NAFLD est une maladie évolutive qui englobe deux entités histologiques distinctes :

1. Stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) : affection caractérisée par une histologie relativement bénigne et par une stéatose hépatique sans signe évident de lésions hépatocellulaires.
2. Stéatohépatite non alcoolique (SHNA) : processus pathologique plus grave caractérisé par une stéatose accompagnée d'une inflammation lobulaire et d'une ballonnisation des hépatocytes (mort cellulaire), avec ou sans fibrose (stades F1 à F4 déterminés par une biopsie du foie).

Évolution du diagnostic et des parcours de soins cliniques thérapeutiques interdisciplinaires

Le **Figure 1** illustre une feuille de route pour le diagnostic de la NAFLD liée au DT2, et souligne la nécessité d'une approche interdisciplinaire où il incombe aux équipes de soins primaires et de soins du diabète de dépister les cas. L'orientation vers le service d'hépatologie (ou de gastro-entérologie, selon les possibilités d'accès locales) doit être envisagée dans le cas de difficultés diagnostiques ou pour le dépistage et la prise en charge des complications hépatiques chez les personnes exposées à un risque élevé de SHNA.

Au sein des équipes de soins primaires et de soins du diabète, le calcul du FIB-4 (indice de fibrose reposant sur 4 facteurs : âge, taux d'ASAT, taux d'ALAT et numération plaquettaire) peut être intégré aux dossiers médicaux électroniques (DME) afin de dépister et de classer les personnes en fonction de leur risque (faible, intermédiaire ou élevé) de développer une SHNA (disponible sur www.hepatitisc.uw.edu/page/clinical-calculators/fib-4).

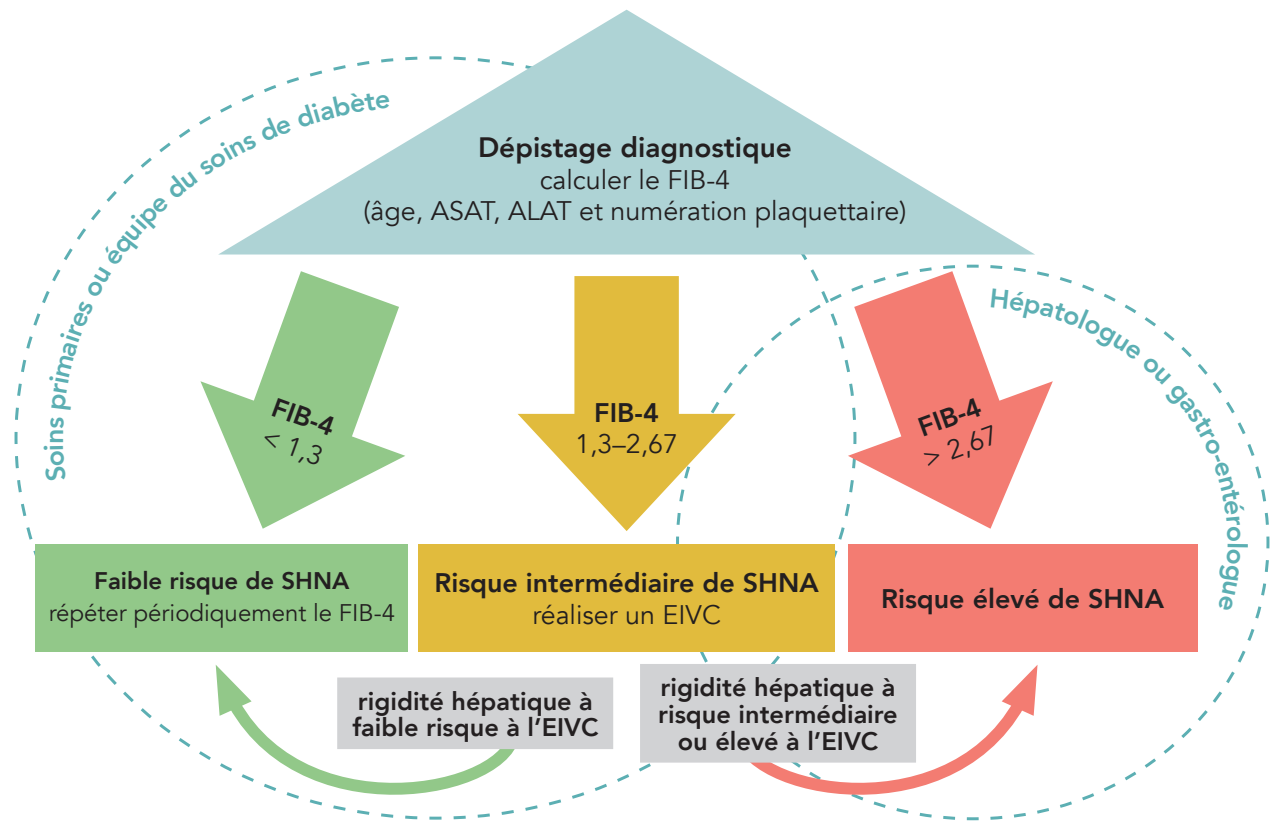


Figure 1 : Parcours interdisciplinaire pour l’intégration du dépistage de la NAFLD dans la pratique clinique chez les personnes atteintes de DT2. FIB-4 : indice de fibrose reposant sur 4 facteurs; ALAT : alanine transaminase; ASAT : aspartate transaminase; EIVC : élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée. Avec l’aimable autorisation de Harpreet Bajaj, M.D.

Pour les personnes présentant un risque intermédiaire selon le FIB-4, une élastographie impulsionnelle à vibration contrôlée (EIVC, par exemple FibroScan®) peut être réalisée dans un deuxième temps dans des centres de diagnostic ou d’hépatologie communautaires pour évaluer davantage le risque de SHNA. Une EIVC < 8 kPa est souvent associée à une rigidité hépatique à faible risque, tandis qu’une EIVC ≥ 12 kPa est probablement un signe de rigidité hépatique à risque élevé de développement d’une SHNA avec fibrose.

Dans la mesure où aucune pharmacothérapie pour la NAFLD ou la SHNA n’est approuvée par Santé Canada, les changements de comportement en matière de santé qui mettent l’accent sur la perte de poids¹¹ et l’abstinence de l’alcool demeurent les pierres angulaires de la prise en charge clinique. Certaines personnes atteintes de NAFLD et de DT2 accompagné d’un IMC élevé pourraient bénéficier d’une chirurgie bariatrique.¹²

Les essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA) ont démontré que certains médicaments anti-hyperglycémiques, par exemple les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1),¹³ les

inhibiteurs du cotransporteur de sodium-glucose de type 2 (SGLT2)^{14,15} et la pioglitazone,¹⁶ permettent d’inverser la stéatose hépatique et ralentissent la progression de la fibrose. Toutefois, aucun effet de ces médicaments antidiabétiques sur l’inversion de la fibrose n’a été observé dans ces études menées sur le court terme.

Récemment, les analyses intermédiaires de deux vastes essais à répartition aléatoire sur des traitements ciblant la SHNA, l’un évaluant l’acide obéticholique¹⁷ (un analogue semi-synthétique des acides biliaires) et l’autre évaluant le resmétirom (un agoniste sélectif du récepteur des hormones thyroïdiennes ciblant le foie), ont montré des résultats positifs quant au principal critère d’évaluation de l’amélioration de la fibrose (1 stade ou plus) sans aggravation de la SHNA. Ces résultats positifs pourraient mener prochainement à l’approbation réglementaire de ces produits et d’autres nouvelles classes de médicaments contre la SHNA.

Résumé

La NAFLD est une complication prévalente, et pourtant sous-diagnostiquée, du DT2. Les méthodes

de diagnostic non effractive et le consensus concernant les algorithmes de dépistage de la SHNA continuent d'évoluer rapidement. On s'attend à ce que les tests de biomarqueurs, par exemple l'indice FIB-4, deviennent bientôt la norme pour le dépistage de la NAFLD chez les personnes atteintes de DT2, tout comme l'utilisation du rapport albumine-créatinine urinaire pour le dépistage des néphropathies. De vastes essais à répartition aléatoire évaluant des médicaments contre la SHNA, y compris les antihyperglycémiques et les traitements ciblant le foie, sont en cours et ouvrent la voie à l'approbation réglementaire d'options thérapeutiques dans un proche avenir. Partout au Canada, il est nécessaire de déployer d'urgence tous les efforts de collaboration visant à la sensibilisation afin de combler les lacunes demeurant encore dans le secteur des soins cliniques, et permettre aux professionnels de la santé de commencer à évaluer et à prendre en charge la NAFLD en tant que complication non microvasculaire et non macrovasculaire courante du DT2.

Correspondance

Dr Harpreet S. Bajaj

Courriel : harpreet.bajaj@lmc.ca

Divulgations financières

Subventions/Soutien à la recherche : Amgen, Anji, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Canadian Institutes of Health Research (CIHR), Eli Lilly, Kowa, New Amsterdam, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Public Health Agency of Canada (PHAC), Sanofi

Honoraires des conférenciers : American Diabetes Association (ADA), Canadian Diabetes & Endocrinology Today, Canadian Hypertension Education Program (CHEP+), Canadian Society of Endocrinology & Metabolism (CSEM), Emirates Diabetes & Endocrine Society (EDES), Endocrine Society, International Diabetes Federation (IDF), LMC Physicians Inc., Medscape, Center for Advanced Clinical Solutions, Windsor Heart Institute

Références

1. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*. 2016;64(1):73-84.
2. Swain MGR, Patel, K, Sebastiani, G, et al. NAFLD Disease Burden - Canada, 2019-2030: a modeling study. *CMAJ Open* 2020. 8(2):E429-36.
3. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology* 2015;148:547-555.
4. Dulai PS, Singh S, Patel J, et al. Increased risk of mortality by fibrosis stage in nonalcoholic fatty liver disease: Systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2017;65:1557-1565.
5. Loomba, R, Abraham, M, Unalp, A, et al. Association between diabetes, family history of diabetes, and risk of nonalcoholic steatohepatitis and fibrosis. *Hepatology* 2012;56:943-951.
6. Sebastiani GR, Swain, MG, Patel, K. A Canadian survey on knowledge of non-alcoholic fatty liver disease among physicians. *Canadian Liver Journal* 2021;4(2):82-92.
7. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328-357.
8. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019;42:S1-S2.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
10. Kanwal F, Shubrook JH, Adams LA, et al. Clinical care pathway for the risk stratification and management of patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2021;161(5):1657-1669.
11. Koutoukidis DA, Koshiaris C, Henry JA, et al. The effect of the magnitude of weight loss on non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism* 2021;115:154455.
12. Baldwin D, Chennakesavalu M, Gangemi A. Systematic review and meta-analysis of Roux-en-Y gastric bypass against laparoscopic sleeve gastrectomy for amelioration of NAFLD using four criteria. *Surg Obes Relat Dis* 2019;15:2123-2130.
13. Newsome PN, Buchholtz K, Cusi K, et al. A placebo controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2021;384:1113-1124.
14. Eriksson JW, Lundkvist P, Jansson PA, et al. Effects of dapagliflozin and n-3 carboxylic acids on non-alcoholic fatty liver disease in people with type 2 diabetes: a double-blind randomised placebo-controlled study. *Diabetologia* 2018;61:1923-1934.
15. Kahl S, Gancheva S, Straßburger K, et al. Empagliflozin effectively lowers liver fat content in well-controlled type 2 diabetes: a randomized, double-blind, phase 4, placebo controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43:298-305.
16. Musso G, Cassader M, Paschetta E, et al. Thiazolidinediones and advanced liver fibrosis in nonalcoholic steatohepatitis: a meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2017;177:633-640.
17. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;394(10215):2184-2196.
18. Madrigal Pharmaceuticals Inc. Madrigal announces additional positive results from the pivotal Phase 3 MAESTRO-NASH clinical trial of Resmetirom for the treatment of NASH with liver fibrosis. *Globe Newswire*. 6 Jan 2023 [accessed 18 Feb 2023]. <https://www.globenewswire.com/news-release/2023/01/06/2584391/0/en/Madrigal-Announces-Additional-Positive-Results-from-the-Pivotal-Phase-3-MAESTRO-NASH-Clinical-Trial-of-Resmetirom-for-the-Treatment-of-NASH-with-Liver-Fibrosis>.



canadiandiabetesandendocrinologytoday.com

Canadian Diabetes & Endocrinology Today est publiée trois fois par année en français et en anglais sous les termes de la licence Creative Commons Attribution - Pas d'utilisation commerciale – Pas de modification. 4.0 International (CC BY-NC-ND 4.0) par Catalytic Health à Toronto, Ontario, Canada.

© 2023 Canadian Diabetes & Endocrinology Today.

