


# Mise à jour du protocole médical national et du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe)

Rapport en soutien

Une production de l'Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux (INESSS)

Direction du médicament





# Mise à jour du protocole médical national et du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe)

Rapport en soutien

*Rédigé par*  
Alain Prémont

*Coordination scientifique*  
Mélanie Tardif

*Sous la direction de*  
Sylvie Bouchard

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

## Membres de l'équipe projet

### Auteur principal

Alain Prémont, Pharm., MBA

### Collaboratrice interne

Raphaëlle Curmin, candidate au doctorat en pharmacie

Fawzi Rekkab, candidat au doctorat en pharmacie

Mélanie Charon, B. Soins inf.

### Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

### Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA

### Repérage d'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I.

Flavie Jouandon, *tech. doc.*

### Soutien administratif

Ginette Petit

---

## Équipe de l'édition

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

### Sous la coordination de

Renée Latulippe, M.A.

### Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

---

## Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2019

Bibliothèque et Archives Canada, 2019

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-85181-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2019

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Protocole médical national et modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) dans la prise en charge du risque cardiovasculaire – Mise à jour. Rapport rédigé par Alain Prémont. Québec, Qc : INESSS; 2019. 52 p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

## Comité consultatif

Pour ces travaux, les membres du comité consultatif sont :

**D<sup>re</sup> Sophie Bernard**, endocrinologue, Institut de recherches cliniques (IRC) de Montréal

**M. Fabien Ferguson**, conseiller en soins infirmiers, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale

**D<sup>re</sup> Catherine Hamel**, médecin omnipraticien, Centre local de services communautaires (CLSC) de Châteauguay

**M. Simon Lessard**, Pharm.D., MBA, CRE, CTE, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

**M. Nicolas Noël**, pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal (ICM)

**D<sup>r</sup> Paul Poirier**, cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

**M. Jean-Dominic Rioux**, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Montréal (CHUM)

## Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

**D<sup>r</sup> Paul Farand**, cardiologue, directeur du Service de cardiologie, CHU de Sherbrooke (CHUS)

**M<sup>me</sup> Janick Goyette-Lachance**, infirmière clinicienne, CISSS des Laurentides

## Comité d'excellence clinique UOM-PMNO

Les membres du CEC UOM-PMNO qui ont commenté le protocole médical national et le modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement sont :

**D<sup>r</sup> Pierre Ernst**, pneumologue, Université McGill (président)

**M. Georges-Émile Bourgault**, pharmacien, CIUSSS de la Capitale-Nationale

**D<sup>re</sup> Maryse Cayouette**, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

**M. Benoît Cossette**, chercheur, Université de Sherbrooke

**M<sup>me</sup> Sylvie Desgagné**, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

**D<sup>re</sup> Lucie Deshaies**, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

**D<sup>r</sup> Mathieu Forster**, médecin, certification du Collège des médecins de famille du Canada

**M. Jean-Simon Fortin**, consultant en éthique, Candidat au doctorat en bioéthique, Université de Montréal

**M<sup>me</sup> Karina Gauthier**, pharmacienne, CISSS de Laval

**D<sup>re</sup> Catherine Hamel**, médecin omnipraticien, CLSC Châteauguay (*considérant son engagement dans le projet, elle n'a pas participé aux discussions du CEC-UOMPMNO*)

**M<sup>me</sup> Nancy Lavoie**, IPS en soins de première ligne, CIUSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal — Clinique médicale Désy

**M. Simon Lessard**, pharmacien, pharmacie Gagnon et Lessard (*considérant son engagement dans le projet, il n'a pas participé aux discussions du CEC-UOMPMNO*)

**D<sup>r</sup> Howard Margolese**, médecin spécialiste, Université McGill

**M. David Buetti**, membre citoyen

**M<sup>me</sup> Marie-Josée Gibeault**, membre citoyenne

**M. Jean-François Proteau**, membre citoyen

## **Déclaration de conflits d'intérêts**

Les auteurs de ce rapport et du guide d'usage optimal (GUO) déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce guide. Les membres du comité consultatif qui ont déclaré avoir des conflits d'intérêts sont mentionnés ci-dessous.

**D<sup>r</sup> Paul Poirier** : Financement pour des conférences de formations médicales, organisation de congrès, membre de comités consultatifs pour différentes compagnies dont Abbott Vascular, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Merck, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Valeant. Membre du comité des lignes directrices canadiennes des lipides.

**D<sup>re</sup> Sophie Bernard**, Perception de fonds ou honoraires en tant que responsable clinique des lipides : Activités ajustement des hypolipidémiants; conférencière; entrevue et révision d'article sur l'hypercholestérolémie familiale, financement à l'organisation pour des essais cliniques : Akcea Therapeutics, Amgen, Boehringer Ingelheim, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi et finalement à titre de membre de comités aviseurs: Akcea Therapeutics, Amgen, Novo Nordisk, Sanofi, Valeant.

## **Responsabilité**

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier. Les annexes n'ont pas fait l'objet d'une révision linguistique.

# TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ .....	I
SUMMARY .....	III
SIGLES ET ABRÉVIATIONS .....	V
INTRODUCTION .....	1
1. MÉTHODOLOGIE .....	4
1.1. Question d'évaluation .....	4
1.2. Méthodes de collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels .....	8
1.3. Processus délibératif .....	9
1.4. Validation par les pairs .....	10
1.5. Mise à jour du PMN .....	10
2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS .....	11
3. RÉSULTATS .....	12
3.1. Directives .....	12
3.2. Conduite thérapeutique pour l'ajustement .....	19
3.3. Suivi de la médication .....	26
3.4. Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une exploration .....	40
3.5. Autres modifications apportées en fonction des gabarits en vigueur .....	41
DISCUSSION .....	47
CONCLUSION .....	49
RÉFÉRENCES .....	50

## Liste des tableaux

Tableau 1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion des documents .....	6
--	---



# RÉSUMÉ

## Introduction

En réponse à l'ampleur de la problématique actuelle entourant l'incidence des maladies cardiovasculaires (MCV), les guides de pratique clinique appuyés par des données probantes recommandent l'usage des agents pharmacologiques hypolipémiants de la classe des statines selon le risque de MCV. L'usage des statines doit par ailleurs s'accompagner d'une observance et de la persistance quant aux saines habitudes de vie (alimentation, activité physique et perte de poids). Ces moyens pharmacologiques et non pharmacologiques permettent de diminuer les taux sériques de LDL (*Low Density Lipoprotein*, ou lipoprotéines de faible densité) et le risque de MCV à la fois dans un contexte de prévention primaire et de prévention secondaire. La diminution du risque de MCV requiert donc une prise en charge globale par une équipe interprofessionnelle, et ce, en collaboration avec le patient. Cette prise en charge est facilitée par l'application d'une ordonnance, collective ou individuelle, par des professionnels habilités qui ont les compétences nécessaires à son exécution.

Considérant que les versions actuelles du protocole médical national (PMN) et du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement (OIA) des hypolipémiants cessent d'être en vigueur en septembre 2019 et dans un souci d'arrimage avec les travaux antérieurs menés par l'Institut en 2017, la Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), à la suite d'un exercice de priorisation, a demandé à l'INESSS de mettre à jour les documents précités.

## Méthodologie

Une revue systématique de guides de pratique clinique (GPC), de consensus d'experts, de conférences consensuelles, de lignes directrices et de tout autre document présentant des recommandations cliniques a été menée en respectant les normes de l'INESSS pour actualiser la littérature issue des travaux antérieurs. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre septembre 2016 (dernière mise à jour) et mars 2019. Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences réglementaires nord-américaines, des agences d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels associés au thème des travaux. Des ouvrages de références cliniques ont aussi été consultés.

Les bibliographies des publications retenues ont été examinées pour répertorier d'autres documents pertinents.

## Résultats

La recherche d'information a permis de répertorier 1 784 documents, parmi lesquels deux GPC ont été retenus. Ces GPC proviennent des États-Unis, soit du US Preventive Services Task Force et de l'American Heart Association and American College of Cardiology. Le GPC de la Société canadienne de cardiologie a aussi été retenu à titre

contextuel et de comparaison, bien qu'il soit antérieur à la période de recherche [Anderson *et al.*, 2016]. Deux consensus ont aussi été sélectionnés pour répondre à la question de la gestion des effets indésirables [Newman *et al.*, 2019; Mancini *et al.*, 2016] et un manuel de référence pour mettre à jour les signes et symptômes de l'hépatotoxicité. Enfin, l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* ainsi que les outils cliniques publiés en 2017 par l'INESSS ont servi d'arrimage pour l'ensemble de l'information.

Conformément à l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire*, publié en 2017 par l'INESSS, les GPC examinés intègrent l'ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) dans le concept plus large de la gestion du risque cardiovasculaire qui donne sa juste place à la promotion des saines habitudes de vie. Parmi les autres changements apportés au PMN et à l'OIA, il faut noter la possibilité d'ajuster les statines à la baisse au besoin et l'ajout d'options possibles dans l'OIA pour modifier le traitement en cas de non-atteinte des cibles ou d'intolérance musculaire à une statine. Les consensus américain et canadien concernant la gestion des effets indésirables ont enfin permis de préciser l'algorithme décisionnel sur la gestion de l'intolérance aux statines et d'y ajouter notamment l'hépatotoxicité.

## **Conclusion**

La réalisation de cette mise à jour du protocole médical national et du modèle d'ordonnance individuelle d'ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) est fondée sur de l'information clinique et des recommandations de pratique clinique tirées de la littérature, lesquelles ont été bonifiées par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens ainsi que par des aspects contextuels. Au terme d'une analyse impliquant la triangulation des données provenant de ces différentes sources, la mise à jour a permis de déterminer la pertinence de maintenir, de retirer ou de modifier l'information parue dans la version précédente ou d'y ajouter de nouveaux renseignements, lorsque cela s'est avéré nécessaire. Les changements effectués dans le cadre du processus de mise à jour favoriseront l'amélioration du suivi conjoint et, ultimement, celle de l'expérience de soins de la personne qui prend un ou des hypolipémiants pour diminuer son risque cardiovasculaire.

# SUMMARY

## Introduction

Given the extent of the current problem posed by the incidence of cardiovascular disease (CVD), evidence-based clinical practice guidelines recommend the use of lipid-lowering pharmacologic agents from the class of statins according to the patient's CVD risk. Statin use must also be accompanied by adherence to and persistence with healthy life habits (diet, physical activity and weight loss). These pharmacological and nonpharmacological modalities reduce serum LDL (low-density lipoprotein) levels and the CVD risk in both the primary and secondary prevention context. Reducing the CVD risk therefore requires global management by a multidisciplinary team, this in collaboration with the patient. Such management is facilitated by the use of a collective or individual prescription by authorized health professionals who have the necessary qualifications to execute it.

Considering that the current versions of the national medical protocol (NMP) and the individual adjustment prescription (IAP) template for lipid-lowering agents will cease to be in effect in September 2019, and in the interest of consistency with work INESSS did previously in 2017, the Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) of the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), following a prioritization exercise, asked INESSS to update the above-mentioned protocol and template.

## Methodology

A systematic review of clinical practice guidelines (CPGs), expert consensus statements, consensus conference reports, guidance documents and other publications containing clinical recommendations was conducted in accordance with INESSS's standards to update the literature from its previous work. The literature search was limited to items published between September 2016 (last update) and March 2019. A manual literature search was carried out by consulting the websites of North American regulatory agencies and health technology assessment agencies, as well as those of government agencies and professional orders and associations associated with the topic of this work. Clinical reference works were consulted as well.

The bibliographies of the selected publications were examined for other relevant items.

## Results

The information search identified 1,784 items, of which two CPGs were selected. These CPGs are from the United States, specifically, the US Preventive Services Task Force and the American Heart Association and American College of Cardiology. The Canadian Cardiovascular Society's CPG was selected as well for contextual and comparative purposes, even though it predates the search period [Anderson *et al.*, 2016]. In addition, two consensus statements were selected to address the issue of adverse effect management [Newman *et al.*, 2019; Mancini *et al.*, 2016], and a reference manual was selected for the purpose of updating the signs and symptoms of hepatotoxicity. Lastly,

the report entitled *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* and clinical tools published by INESSS in 2017 served to harmonize all the information.

Like the report entitled *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire*, published by INESSS in 2017, the CPGs examined incorporate the adjustment of lipid-lowering agents (statins and ezetimibe) into the broader concept of cardiovascular risk management, which gives due importance to promoting healthy life habits. Other changes to the NMP and IAP include the option of adjusting statins downward if necessary and the addition of possible options in the IAP for modifying the treatment in the event of failure to achieve the targets or of muscle intolerance to a statin. The American and Canadian consensus statements on adverse effect management has finally made it possible to define the decision algorithm for managing statin intolerance and to specifically include in it hepatotoxicity.

## **Conclusion**

This updating of the national medical protocol and the individual adjustment prescription template for lipid-lowering agents (statins and ezetimibe) is based on clinical data and clinical practice recommendations from the literature, which have been enhanced with experiential knowledge from different experts and clinicians and with contextual information. Following an analysis involving the triangulation of data from these different sources, the update enabled us to determine the appropriateness of maintaining, removing or modifying the information in the previous version or adding new information, when this proved necessary. The changes made as part of the update will help improve the joint follow-up and, ultimately, the care experience of the person taking one or more lipid-lowering agents to reduce their cardiovascular risk.

## SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
CC	Comité consultatif
CDPNOA	Comité directeur des protocoles nationaux et des ordonnances associées
CEC	Comité d'excellence clinique
CHU	Centre hospitalier universitaire
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CK	Créatinine kinase
CLSC	Centre local de services communautaires
CMQ	Collège des médecins du Québec
CV	Cardiovasculaire
DFGe	Calcul du débit de filtration glomérulaire estimé
DIE	<i>diebus</i> : une fois par jour
DNSSI	Direction nationale des soins et services infirmiers
EI	Effets indésirables
e-CPS	<i>electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
FDA	Food and Drug Administration
GMF	Groupe de médecine familiale
GPC	GPC
GUO	Guide d'usage optimal
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HF	Hypercholestérolémie familiale
HV	Habitudes de vie
ICM	Institut de cardiologie de Montréal
IM	Infarctus du myocarde
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRC	Institut de recherches cliniques

IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
LDC	Lignes directrices canadiennes
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> , ou lipoprotéines de faible densité
LSN	Limite supérieure normale
MCV	Maladie cardiovasculaire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
OCN	Ordonnance collective nationale (2016)
OIA	Ordonnance individuelle d'ajustement (2019)
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
IPS	Infirmière praticienne spécialisée
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
PM	Protocole médical (2016)
PMN	Protocole médical national (2019)
PIPO	Population, intervention, professionnels/personnes, objectifs
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RRI	Risque relatif instantané ( <i>Hazard Ratio</i> [HR])
TG	Triglycérides
UOM	Usage optimal du médicament
USPSTF	US Preventive Services Task Force

# INTRODUCTION

## Problématique

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la deuxième principale cause de décès au Canada, et ce, chaque année depuis les années 2000 [Statistique Canada, 2018]. Les MCV englobent plusieurs maladies, dont la cardiopathie ischémique athérosclérotique, qui peut se manifester par de l'angine ou par un infarctus du myocarde, la maladie cérébrovasculaire, qui peut se manifester par un accident vasculaire cérébral, et les maladies vasculaires ischémiques périphériques athérosclérotiques, ces dernières se traduisant par un blocage dans la circulation des membres inférieurs (mauvaise circulation). Plusieurs facteurs de risque peuvent contribuer à augmenter le risque de MCV chez les individus, notamment l'âge, le sexe masculin, l'obésité (indice de masse corporelle [IMC] et tour de taille), le statut tabagique, l'hypertension artérielle et le diabète [Anderson *et al.*, 2016].

En réponse à l'ampleur de la problématique actuelle entourant l'incidence des MCV, les guides de pratique clinique (GPC) appuyés par des données probantes recommandent l'usage des agents pharmacologiques hypolipémiants de la classe des statines selon le risque de MCV, et selon les valeurs et préférences des individus lorsque informés des avantages et préjudices potentiels [Anderson *et al.*, 2016]. L'usage des statines doit également s'accompagner de l'observance et de la persistance concernant de saines habitudes de vie (alimentation, activité physique et perte de poids). Ces moyens pharmacologiques et non pharmacologiques permettent notamment de diminuer les taux sériques de LDL (*Low Density Lipoprotein*, ou lipoprotéines de faible densité) et de réduire le risque de MCV à la fois dans un contexte de prévention primaire et de prévention secondaire [Anderson *et al.*, 2016]. La diminution du risque de MCV requiert donc une prise en charge globale par une équipe interprofessionnelle, et ce, en collaboration avec le patient.

Cette prise en charge interprofessionnelle est facilitée par l'application de la loi 90 qui a modifié le Code des professions et ainsi instauré un nouveau partage des champs d'exercice professionnel et des activités réservées dans le domaine de la santé. Certaines de ces activités sont toutefois conditionnelles à l'obtention d'une ordonnance, soit collective, soit individuelle.

## Contexte de l'amorce des travaux

Depuis 2014, le ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) a confié à l'INESSS le mandat d'héberger et de mettre à jour les protocoles médicaux nationaux (PMN) et les modèles d'ordonnance en vigueur, et la réalisation d'autres *de novo* découlant d'un exercice de priorisation par le comité directeur ministériel. Le 1<sup>er</sup> mai 2017, le Collège des médecins du Québec (CMQ) publiait son *Guide sur les ordonnances collectives* [CMQ, 2017]. Le règlement dans ce guide prévoit l'obligation de se référer intégralement aux protocoles médicaux publiés par l'INESSS lorsque l'ordonnance réalisée au sein d'un établissement porte sur une condition clinique visée par un tel protocole.

Considérant que :

- les versions actuelles du PMN sur l'ajustement des hypolipémiants et des analyses de laboratoire pour le suivi du risque cardiovasculaire, ainsi que du modèle d'OIA (OIA) associé, cessent d'être en vigueur en octobre 2019 ;
- l'INESSS a publié en 2017 un avis et des outils cliniques sur la diminution du risque cardiovasculaire;
- et que de nouvelles lignes directrices ont été publiées depuis 2016;

La Direction nationale des soins et services infirmiers (DNSSI) du MSSS, suivant un exercice de priorisation, a demandé à l'INESSS de mettre à jour les documents précités.

## Objectifs

Ces travaux avaient pour objectif :

- d'apprécier les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité des versions en vigueur;
- d'actualiser le contenu pour refléter les plus récentes recommandations, selon les valeurs et préférences des individus lorsque informés des avantages et préjudices potentiels, publiées par des sociétés savantes et des agences d'évaluation, y compris l'information provenant de l'avis de l'INESSS intitulé *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* [INESSS, 2017a] ;
- de revoir le format et la configuration des différentes sections du PMN et de l'OIA en fonction des modèles maintenant en usage à l'INESSS depuis 2019.

**Livrables**

- PMN
- Modèle d'OIA
- Rapport en soutien

**Aspect exclus**

La recherche de la littérature sur l'ajustement des statines et de l'ézétimibe chez les femmes enceintes, les femmes qui allaitent et les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale a été exclue des présents travaux, de même que l'ajustement des autres hypolipémiants.

# 1. MÉTHODOLOGIE

La méthodologie proposée pour réaliser le PMN respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions d'évaluation ont été formulées selon les aspects à documenter dans le protocole et dans l'OIA. Pour répondre à chacune d'elles, une mise à jour de la littérature scientifique parue depuis la réalisation, par l'INESSS, du PMN et de l'ordonnance collective nationale (OCN) de 2016 ainsi que des travaux de 2017 a été réalisée. L'analyse de l'information a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique québécoise, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, et sur le savoir expérientiel des différentes parties prenantes consultées.

## 1.1. Question d'évaluation

Les questions d'évaluation ont été formulées, de manière générale, en tenant compte des éléments du modèle PIPOH, soit la population à qui s'adresse l'intervention, les interventions d'intérêt, les professionnels à qui s'adressent les travaux, les paramètres d'intérêt (*outcomes*) ainsi que le milieu et le contexte clinique de l'intervention (*healthcare setting*).

### PMN

Les recommandations de bonnes pratiques cliniques relatives à la prise en charge du risque cardiovasculaire et à l'ajustement des hypolipémiants ont-elles évolué depuis 2016 et les travaux de 2017? Plus particulièrement, est-ce que de nouvelles recommandations ou informations cliniques ont été publiées depuis concernant :

1. La prise en charge initiale, à savoir
  - a. Les étapes préalables à la prescription d'un hypolipémiant que le prescripteur autorisé doit avoir suivies?
  - b. Les particularités et l'information à connaître concernant la prescription initiale d'une statine ou de l'ézétimibe selon les caractéristiques de la personne (indications, catégories d'intensité de statines en fonction des catégories de risque, contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses les plus significatives)?
2. Les éléments à considérer lors de l'appréciation de la condition de santé au moment du suivi pour l'ajustement de la médication, s'il y a lieu?
3. Les analyses de laboratoire recommandées concernant l'ajustement des statines (et de l'ézétimibe, si pertinent), les marqueurs lipidiques à considérer, leur fréquence et les situations cliniques justifiant leur requête?
4. Les modalités de l'ajustement posologique?
5. Les indications pour lesquelles des avantages ont été démontrés quant à l'ajout de l'ézétimibe à une statine comparativement à la statine seule?

6. La conduite en cas de symptômes musculaires ou hépatiques depuis le début de la prise des statines?
7. Les rappels, les consignes et l'information à transmettre au patient?
8. Les situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une exploration supplémentaire?

## **OIA**

9. La situation clinique ou la clientèle visée par l'OIA de 2016 est-elle encore juste?
10. Les situations qui constituent des contre-indications à l'application de l'OIA de 2016 requièrent-elles des modifications?
11. Les cibles thérapeutiques à considérer par le professionnel habilité lors de l'ajustement et présentes dans la version de 2016 nécessitent-elles des changements?
12. Est-ce qu'un prescripteur autorisé pourrait, dans le cadre d'une OIA destinée à un professionnel habilité, prévoir des options alternatives pour ajouter ou substituer un traitement dans le cas où la cible ne serait pas atteinte, de la présence d'effets indésirables intolérables ou de l'apparition d'une contre-indication en cours de traitement? Le cas échéant, quels seraient les enjeux à considérer?
13. Les limites ou situations pour lesquelles une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire dans la version 2016 sont-elles encore justes? Quelles sont celles requérant :
  - c. De faire appel au prescripteur autorisé qui a rédigé l'OIA?
  - d. De diriger la personne vers le prescripteur autorisé qui a rédigé l'OIA?
  - e. De diriger la personne vers un milieu hospitalier pour obtenir une consultation d'urgence?

### **1.1.1. Stratégie de recherche d'information scientifique**

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (bibliothécaire). Cette stratégie est présentée à l'annexe A du document des annexes complémentaires à ce rapport. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed, Embase et *Evidence-based Medicine Reviews* (EBM Reviews). La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre septembre 2016 et mars 2019. Pour cette mise à jour, seule la recherche des guides de pratique clinique, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices et de tout autre document présentant des recommandations cliniques a été actualisée. Les publications en français et en anglais ont été retenues.

Une recherche manuelle de la littérature a également été effectuée en consultant les sites Web des agences et des organismes d'évaluation des technologies de la santé ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux, d'associations ou d'ordres professionnels associés

à la thématique des travaux. Particulièrement, il a été vérifié si des mises à jour des documents utilisés lors de l'élaboration du PMN et du modèle de l'OIA de 2016 avaient été publiées.

Les documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, dont la Food and Drug Administration (FDA) et Santé Canada, ont été également consultés au besoin. Les monographies officielles des médicaments homologués par Santé Canada ont été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties (e-CPS)*. Des ouvrages de référence clinique ont aussi été consultés pour compléter les renseignements cliniques nécessaires au PMN.

Les bibliographies des publications retenues ont été examinées pour répertorier d'autres documents pertinents. Les experts et cliniciens membres du comité consultatif ont aussi été invités à partager toute publication jugée pertinente aux travaux.

### 1.1.2. Critères de sélection des documents

La sélection a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessus. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse. Les raisons d'une inclusion ou d'une exclusion ont été inscrites dans un fichier avec la qualification des références. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA [Moher *et al.*, 2009] illustrant le processus de sélection des documents a été présenté en annexe du rapport. Les critères de sélection pour chacune des questions sont présentés dans le tableau 1.

**Tableau 1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion des documents**

Critères d'inclusion	
Population	Personne âgée de 18 ans et plus pour qui la décision de prescrire un hypolipémiant pour diminuer son risque cardiovasculaire a été prise.
Intervention	Hypolipémiants (statines, ézétimibe)
Professionnels visés/type de publication	Première et deuxième lignes Guides de bonne pratique clinique
Paramètres d'intérêt ( <i>outcomes</i> )	Généralité sur la prise en charge du risque cardiovasculaire et le début de la prise d'une statine ou de l'ézétimibe Modalités d'ajustement (posologie et intervalle) Examens et analyses de laboratoire, et leur fréquence Effets indésirables Conduite en cas de symptômes musculaires et hépatiques présumément causés par la prise de statines Contre-indications et précautions Interactions médicamenteuses Éléments de suivi Cibles thérapeutiques
Milieu et contexte clinique ( <i>health care setting</i> )	Ambulatoire
Type de publication	Guide de bonnes pratiques cliniques
Année de publication	Septembre 2016 à mars 2019

Critères d'exclusion	
Professionnels visés/type de publication	Troisième et quatrième lignes Personne âgée de moins de 18 ans Femme enceinte ou qui allaite
Paramètres d'intérêt ( <i>outcomes</i> )	Le bilan sanguin de routine
Qualité méthodologique	GPC dont la qualité méthodologique est jugée insuffisante après application de la grille d'évaluation AGREE II

### 1.1.3. Évaluation de la qualité méthodologique des documents

L'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été faite de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'outil d'évaluation de la qualité méthodologique AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) a été utilisé pour évaluer la qualité des documents comportant des recommandations [Brouwers *et al.*, 2010].

La qualité méthodologique des GPC, des lignes directrices ou de tout autre document présentant des recommandations cliniques n'a été évaluée que si les auteurs avaient élaboré *de novo* des recommandations ou adapté celles d'autres organisations. Par conséquent, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée si des auteurs avaient adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations. La qualité méthodologique des ouvrages de référence cliniques n'a pas été évaluée, de même que celle des études incluses dans l'analyse des auteurs des GPC retenus.

### 1.1.4. Extraction

L'extraction de l'information clinique et des recommandations a été effectuée par un professionnel scientifique à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents pour en assurer la validité. Les extractions ont été validées par un deuxième professionnel scientifique et elles peuvent être consultées à l'annexe F du document « Annexes complémentaires au rapport en soutien ».

### 1.1.5. Analyse et synthèse de l'information et des recommandations cliniques issues de la littérature

L'information clinique a été résumée sous la forme d'une synthèse descriptive. Les recommandations tirées des documents retenus, appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été extraites dans des tableaux pour pouvoir les comparer et reconnaître les similarités et les différences.

## **1.2. Méthodes de collecte de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels**

### **1.2.1. Information contextuelle**

L'information contextuelle a été recueillie par le biais de :

- Lois et règlements :
  - *Loi modifiant la Loi sur la pharmacie (Loi 41)*
  - *Règlement sur les normes relatives aux ordonnances faites par un médecin*
  - *Règlement sur certaines activités professionnelles qui peuvent être exercées par une infirmière et un infirmier*
- Le guide intitulé *Les ordonnances individuelles faites par un médecin – Guide d'exercice* [CMQ, 2016]
- Le guide intitulé *Loi 41 – Guide d'exercice : les activités réservées aux pharmaciens* [CMQ et OPQ, 2013]

### **1.2.2. Savoirs expérientiels**

#### **1.2.2.1. Comités de l'INESSS**

##### **1.2.2.1.1. Comité consultatif**

Un comité consultatif a été mis sur pied pour accompagner l'INESSS dans ses travaux. Ce comité a pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. La composition de ce comité est présentée dans les pages liminaires du présent rapport.

##### **1.2.2.1.2. Comité d'excellence clinique en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances**

Le comité d'excellence clinique (CEC) en usage optimal du médicament – protocoles médicaux nationaux et ordonnances (UOM-PMNO) a contribué aussi aux travaux en formulant des commentaires et en indiquant des enjeux cliniques et organisationnels. Ce comité a pour mandat d'assurer la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des produits de l'INESSS. Sa composition est présentée dans les pages liminaires du présent rapport.

### **1.2.3. Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles**

Toute personne appelée à collaborer à ce dossier a déclaré les intérêts personnels qui pouvaient la placer dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnels ou autres. Elle a également déclaré les différentes activités professionnelles ou les rôles qui pouvaient la

placer dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration a été faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations remplies par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par la Direction du médicament. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion qui ont été appliquées, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles ont été divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport, par souci de transparence.

#### **1.2.4. Analyse et synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels tirés des consultations**

La contribution des parties prenantes a été documentée en utilisant des fiches d'interaction ainsi que des comptes rendus de réunion consignés dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information sur la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi qui a été effectué. Les consultations de groupes ont de plus été enregistrées avec l'accord des participants. Les méthodes de consultation et de délibération privilégiées et le processus décisionnel qui a mené aux conclusions ont aussi été documentés.

### **1.3. Processus délibératif**

Le choix du contenu et l'élaboration du PMN et du modèle d'OIA ont été faits avec le comité consultatif. Ainsi, pour chaque question d'évaluation, un tableau mettant en parallèle 1) l'information clinique ou les recommandations de bonnes pratiques cliniques, 2) l'information contextuelle, 3) les savoirs expérientiels, et 4) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet à la suite de l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif.

Les membres du comité ont par la suite échangé dans un processus délibératif informel en vue d'élaborer ces documents. Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les documents finaux, soit en délibéré ou par courriel, selon le degré de divergence des opinions initiales. Le contenu a été retenu s'il avait l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information/recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée.

Le contenu a été élaboré en considérant la qualité de la preuve scientifique, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers et l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique au Québec.

Le processus d'élaboration des documents a requis également d'examiner, avec le comité consultatif, la portée de leur application à la population cible et les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles.

À la suite des rencontres, le PMN, le modèle d'OIA et le rapport en soutien ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires. Les documents ont ensuite été présentés aux lecteurs externes puis aux membres du CEC-PMNO. Un retour par courriel vers les membres du comité consultatif a été fait lorsque des changements au contenu étaient proposés par d'autres parties prenantes, dont les membres du CEC-PMNO et les lecteurs externes, pour vérifier la pertinence de reformuler ou non les directives.

#### **1.4. Validation par les pairs**

Le PMN, le modèle d'OIA et le rapport en soutien ont été envoyés à deux lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis en fonction de leur expertise et de leur engagement dans le domaine concerné et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec; leur nom et leur affiliation sont présentés dans les pages liminaires du présent document.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet et intégrés dans le rapport final, le cas échéant.

#### **1.5. Mise à jour du PMN**

Une évaluation de la pertinence de mettre à jour le PMN sera effectuée minimalement tous les quatre ans pour permettre une révision du protocole avant cinq ans.

## 2. DESCRIPTION DES DOCUMENTS RETENUS

La recherche d'information a permis de répertorier 1 784 documents, parmi lesquels deux GPC ont été retenus; ils sont de qualité méthodologique jugée acceptable<sup>1</sup> selon l'évaluation avec la grille AGREEII, [Grundy *et al.*, 2019; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016]. Ces GPC proviennent des États-Unis, soit de l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016] et de l'American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) [Grundy *et al.*, 2019]. Le diagramme de flux et les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique de ces documents sont présentés respectivement aux annexes B et C du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

Le GPC de la Société canadienne de cardiologie (SCC) a aussi été retenu à titre contextuel et comme élément de comparaison, bien qu'il soit antérieur à la période de la recherche [Anderson *et al.*, 2016]. Il avait tout de même été évalué dans cadre des travaux de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* [INESSS, 2017a] Dans la mesure où ce document ne concorde pas avec les critères méthodologiques déterminés par l'équipe AGREE, sa qualité méthodologique était faible.

Deux consensus d'experts ont aussi été retenus pour répondre à la question portant sur la gestion des effets indésirables [Newman *et al.*, 2019; Mancini *et al.*, 2016]. Leur qualité méthodologique n'a pas été évaluée puisque la méthodologie employée ne respecte pas les critères d'une GPC tels que définis par l'équipe AGREE.

Pour les symptômes et signes d'une hépatite aigüe (hépatotoxicité), un ouvrage de référence clinique a été consulté [Orfanidis, 2017]. Sa qualité méthodologique n'a pas été évaluée.

Pour répondre à la question portant sur l'ézétimibe, la sous-analyse de l'étude d'IMPROVE-IT a été consultée, mais la qualité méthodologique de ce document n'a pas été évaluée puisqu'il est inclus dans le GPC de l'AHA/ACC.

Enfin, l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* publié en 2017 par l'INESSS a servi d'arrimage pour l'ensemble du contenu du PMN et de l'OIA [INESSS, 2017a].

Les caractéristiques et l'information extraite de l'ensemble des documents retenus sont présentées aux annexes E et F du document d'annexes complémentaires à ce rapport.

---

<sup>1</sup> Jugement basé principalement sur les éléments à évaluer dans le domaine de la rigueur d'élaboration.

## 3. RÉSULTATS

Les résultats sont présentés en fonction des questions d'évaluation. La synthèse met en perspective l'information clinique et les recommandations extraites de la littérature scientifique consultée, des travaux antérieurs menés par l'INESSS sur la diminution du risque cardiovasculaire ainsi que l'information contextuelle et les savoirs expérientiels recensés lors des consultations avec les parties prenantes. L'information clinique et les recommandations présentées dans le PMN et le modèle d'OIA découlent de l'exercice de triangulation des données qui a été réalisé principalement avec les membres du comité consultatif.

### 3.1. Directives

#### 3.1.1. Généralités sur le traitement

Le contenu de la section « Indication » qui apparaissait en 2016 dans l'OIA apparaît maintenant au début de la section « Directives » du PMN, sous la forme d'un encadré contenant des généralités sur la prise en charge initiale. En effet, les renseignements qu'elle contenait concernaient des décisions et des actions entreprises préalablement au début du suivi conjoint.

Les parties prenantes avaient mentionné que la mise à jour du PMN et du modèle d'OIA devrait se faire l'écho des travaux qui avaient mené à la publication de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* et des outils associés [INESSS, 2017a]. À cet égard, les membres du comité consultatif (CC) conviennent que les « Généralités sur la prise en charge initiale », tirées de l'avis précité, résument bien les étapes de prise en charge préalables à la prescription d'un hypolipémiant et devraient être reprises intégralement au début du protocole.

Ces principes sont les suivants :

- La prescription d'un hypolipémiant à dose optimale comme option pour diminuer le risque cardiovasculaire est faite préférentiellement dans le cadre d'une prise de décision partagée qui inclut :
  - une évaluation du risque cardiovasculaire global de la personne en tenant compte de l'ensemble de l'information recueillie (histoire, facteurs de risque, examen physique, analyses de laboratoire, calcul du risque cardiovasculaire sur 10 ans);
  - la présentation à la personne des différentes options de traitement en discutant des risques et des avantages;
    - une discussion sur la modification des habitudes de vie de la personne pour diminuer son risque cardiovasculaire avant (et allouer du temps pour optimiser les habitudes de vie) ou en combinaison avec la prescription d'un hypolipémiant;

- l'établissement d'objectifs de traitement qui tiennent compte des valeurs et préférences de la personne;
  - o la détermination des valeurs de suivi de l'effet des hypolipémiants et de la modification des habitudes de vie sur le bilan lipidique (annexe I).
- Lorsqu'il est décidé d'amorcer un traitement pharmacologique, les statines sont le traitement à privilégier parmi les hypolipémiants, mais elles ne devraient pas être prescrites au détriment d'une modification favorable des habitudes de vie.

Ces principes directeurs demeurent en conformité avec les lignes directrices récemment mises à jour par l'AHA/ACC et l'USPSTF. Par ailleurs, selon les membres du comité consultatif, il est pertinent de rappeler quelques messages clés qui se trouvent dans les outils cliniques préalablement publiés par l'INESSS, à savoir que :

- Les intensités de traitement plus élevées devraient être réservées en prévention secondaire. Les autres hypolipémiants ou agents (p. ex. anti-PCSK9) sur le marché devraient être utilisés à une étape subséquente du traitement, au besoin.
- La prescription d'une dose aux deux jours à l'amorce d'une statine en prévention primaire n'est pas conseillée.
- Chez les personnes âgées de plus de 75 ans, non-fragilisées, si la décision d'amorcer un traitement avec une statine a été prise, une dose de faible à modérée est préférable aux doses élevées comme traitement de première intention pour cette clientèle, particulièrement dans un contexte de prévention primaire.

Enfin, l'observance et la persistance au traitement devraient être discutées avant son amorce puisqu'elles sont garantes du succès de tout traitement. Par ailleurs, la nature particulière non symptomatique d'un taux de cholestérol plus élevé que les limites supérieures normales (LSN) en opposition aux effets indésirables des statines peuvent favoriser la non-observance et la non-persistance des patients au traitement. L'insistance des professionnels de la santé pour bien faire comprendre les avantages à long terme peuvent aider le patient dans son processus d'observance et de persistance relativement à sa médication.

## GENERALITES SUR LE TRAITEMENT

- La prescription d'un hypolipémiant à dose optimale comme option pour diminuer le risque cardiovasculaire est faite préférentiellement dans le cadre d'une prise de décision partagée qui inclut :
  - une évaluation du risque cardiovasculaire global de la personne en tenant compte de l'ensemble de l'information recueillie (histoire, facteurs de risque, examen physique, analyses de laboratoire, calcul du risque cardiovasculaire sur 10 ans);
  - la présentation à la personne des différentes options de traitement en discutant des risques et des avantages;
    - une discussion sur la modification des habitudes de vie de la personne pour diminuer son risque cardiovasculaire avant (et allouer du temps pour optimiser les habitudes de vie) ou en combinaison avec la prescription d'un hypolipémiant;
  - l'établissement d'objectifs de traitement qui tiennent compte des valeurs et préférences de la personne;
    - la détermination des valeurs de suivi de l'effet des hypolipémiants et de la modification des habitudes de vie sur le bilan lipidique (annexe I).
- Lorsqu'il est décidé d'amorcer un traitement pharmacologique, les statines sont le traitement à privilégier parmi les hypolipémiants, mais elles ne devraient pas être prescrites au détriment d'une modification favorable des habitudes de vie.
  - ! Les intensités de traitement plus élevées devraient être réservées en prévention secondaire (section 3.2). Les autres hypolipémiants ou agents (p. ex. anti-PCSK9) sur le marché devraient être utilisés à une étape subséquente du traitement, au besoin.
  - ! La prescription d'une dose aux deux jours à l'amorce d'une statine en prévention primaire n'est pas conseillée.
  - ! Chez les personnes âgées de plus de 75 ans, non-fragilisées, si la décision d'amorcer un traitement avec une statine a été prise, une dose de faible à modérée (section 3.2.1) est préférable aux doses élevées comme traitement de première intention pour cette clientèle, particulièrement dans un contexte de prévention primaire.

Pour de l'information complémentaire, se référer aux [Algorithmes de prévention du risque cardiovasculaire](#) de l'INESSS.

### 3.1.1.1. Valeurs de suivi lipidiques pour les indications de traitement

La prémisse du PMN est que la prise de décision concernant le choix du traitement approprié et des cibles à atteindre est faite par le prescripteur en amont de l'ajustement. C'est pourquoi l'information à cet égard a été déplacée en annexe du PMN.

Par souci de cohérence avec les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017, des mises en garde importantes ont été ajoutées avant le tableau des cibles lipidiques, de même qu'un lien vers l'outil de décision partagée rendu disponible en 2019 par l'INESSS pour faciliter la prise de décision partagée lors de l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Les cibles lipidiques présentées dans le tableau, qui étaient illustrées dans la version de 2016, sont celles recommandées dans le consensus de la SCC [Mancini *et al.*, 2016]. Il a toutefois été précisé que ces valeurs pourraient être appelées à changer en 2020, avec la publication des nouvelles lignes directrices de la SCC, puisque d'autres sociétés savantes

comme l'AHA/ACC ont réintroduit une valeur seuil de LDL de 1,8 mmol/L en prévention secondaire [Grundy *et al.*, 2019]. Ces nouvelles lignes directrices canadiennes ne seront toutefois pas disponibles avant la publication des présents travaux. Ainsi, pour éviter une certaine confusion, aucun changement n'a été apporté aux cibles lipidiques, mais une précision sur l'évolution de ces recommandations a été ajoutée en note de bas de tableau.

Par ailleurs, il a été mentionné que les cibles alternatives étaient peu connues en première ligne et que les cliniciens ne savaient pas toujours comment interpréter les résultats des non-HDL. Il a donc été proposé d'ajouter une note pour indiquer que les cibles alternatives (non-HDL et Apo B) sont des prédicteurs plus sensibles des taux sanguins de cholestérol athérogène et peuvent mettre au jour un risque résiduel, notamment lorsque les triglycérides (TG) élevés ne permettent pas le calcul du taux de LDL, car elles tiennent également compte du cholestérol contenu dans d'autres lipoprotéines que les LDL. Les valeurs de suivi lipidiques se trouvent en annexe dans le PMN, et la note concernant la particularité de ce cas (que les valeurs de suivi lipidiques alternatives [non-HDL et Apo B] sont des prédicteurs plus sensibles) est reprise dans les situations cliniques particulières. De plus, les Apo-B sont retirés de l'OIA et les non-HDL sont placés hors encadré. Ces éléments visuels ont pour objectif de ne pas faire la promotion de ces marqueurs dans les demandes d'analyse.

## ANNEXE I INDICATIONS DE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

Associer le profil lipidique à une évaluation du risque cardiovasculaire à l'aide d'un calculateur de risque (p. ex. outil de décision partagée de l'INESSS, Framingham).

- ! *Un bilan lipidique au-dessus des valeurs seuils n'est pas un résultat à considérer de façon isolée dans la décision d'amorcer un traitement pharmacologique. Envisager de refaire un bilan pour corroborer le premier résultat après une approche intensive permettant la modification des habitudes de vie.*
- ! *Un HDL bas et des TG élevés sont associés à un risque cardiovasculaire plus élevé. Toutefois, les données actuellement disponibles ne permettent pas hors de tout doute (études de sous-groupe seulement) de conclure que l'intervention pharmacologique sur ces paramètres diminue le risque cardiovasculaire.*

INDICATIONS DE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE		VALEURS DE SUIVI LIPIDIQUES
Prévention primaire	<p>Risque élevé : <b>Framingham <math>\geq 20\%</math></b></p> <p>Risque intermédiaire : <b>Framingham <math>\geq 10\%</math> et <math>&lt; 20\%</math> ET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ LDL <math>\geq 3,5</math> mmol/L OU</li> <li>▪ Non-HDL <math>\geq 4,3</math> mmol/L OU</li> <li>▪ Apo B <math>\geq 1,2</math> g/L OU</li> <li>▪ Homme <math>&gt; 50</math> ans, femme <math>&gt; 60</math> ans ET présence d'un facteur de risque cardiovasculaire parmi les suivants : HDL bas, intolérance au glucose, tour de taille élevé, tabagisme, hypertension artérielle</li> </ul>	<p>LDL <math>&lt; 2,0</math> mmol/L <b>OU</b> <math>\downarrow</math> LDL <math>&gt; 50\%</math></p> <p>Cibles alternatives<sup>2</sup> : Non-HDL <math>&lt; 2,6</math> mmol/L <b>OU</b> Apo B <math>&lt; 0,8</math> g/L</p>
Conditions cliniques nécessitant un traitement avec une statine	<p><b>Signes cliniques d'athérosclérose</b> (maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou vasculaire périphérique)</p> <p>OU</p> <p><b>Anévrisme de l'aorte abdominale</b> (diamètre supérieur à 3 cm)</p> <p>OU</p> <p><b>Diabète ET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\geq 40</math> ans OU</li> <li>▪ <math>\geq 30</math> ans ET durée <math>&gt; 15</math> ans (type 1) OU</li> <li>▪ Complications microvasculaires</li> </ul> <p>OU</p> <p><b>Insuffisance rénale chronique</b> (<math>\geq 50</math> ans, durée <math>&gt; 3</math> mois) ET</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ DFGe <math>&lt; 60</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> OU</li> <li>▪ Ratio albumine/créatinine <math>&gt; 3</math> mg/mmol</li> </ul>	<p><math>\downarrow</math> LDL <math>&gt; 50\%</math></p>
	<b>LDL <math>\geq 5,0</math> mmol/L</b> (y compris l'hypercholestérolémie familiale exclue du présent protocole)	$\downarrow$ LDL $> 50\%$
<p>1. Ces cibles sont celles recommandées par la SCC 2016. Elles sont sujettes à changement en 2020, à l'exemple d'autres sociétés savantes qui visent une diminution des LDL jusqu'à 1,8 mmol/L.</p> <p>2. Les cibles alternatives, en intégrant le cholestérol contenu dans d'autres lipoprotéines que les LDL, sont des prédicteurs plus sensibles et peuvent mettre à jour un risque cardiovasculaire résiduel, notamment lorsque les taux élevés de TG ne permettent pas le calcul du taux de LDL.</p> <p>Abréviations : APO-B : apolipoprotéine B; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; HDL : lipoprotéine de haute densité; LDL : lipoprotéine de faible densité; non-HDL : cholestérol total – HDL.</p>		

### 3.1.2. Appréciation de la condition de santé au moment de l'ajustement

Dans cette nouvelle section du PMN, qui remplace celle sur les précautions particulières, certains éléments du suivi doivent être pris en considération au moment de l'appréciation de la condition de santé à l'occasion de la consultation pour l'ajustement du traitement. Ces ajouts sont, notamment : 1- l'optimisation des habitudes de vie et l'indication des moyens pour y arriver, 2- la survenue de changements propres au patient, qui pourraient influencer sur le traitement ou la pertinence clinique, 3- la consommation de nouveaux médicaments ou produits naturels à risque d'interaction avec les hypolipémiants prescrits, 4- la stabilité des autres conditions qui pourraient augmenter le risque cardiovasculaire, et 5- l'analyse des effets indésirables qui auraient pu survenir depuis l'amorce du traitement ou le dernier ajustement. L'argumentaire qui a servi à établir les directives sur le suivi est présenté à la section 3.3 du rapport.

Gagnant en popularité, la diète à teneur élevée en lipides et faible en glucides, aussi nommée diète cétogène, n'est pas sans impact sur le bilan lipidique, du moins dans les premiers mois de sa mise en application. En effet, des études semblent démontrer que cette diète fait augmenter les taux sanguins de lipoprotéines de haute densité (HDL) et celles de faible densité (LDL) alors que les triglycérides diminuent [Rosenbaum *et al.*, 2019; Kosinski et Jornayvaz, 2017]. L'impact de cette diète sur les événements cardiovasculaires demeure méconnu en raison du manque de recul et des limites méthodologiques publiées. Toutefois, considérant l'influence de cette diète sur le bilan lipidique et puisque l'ajustement des hypolipémiants se base en partie sur l'atteinte de cibles lipidiques, il a été suggéré de rappeler dans le PMN l'importance de se renseigner sur les modifications apportées à l'optimisation des saines habitudes de vie. Par ailleurs, une note dans le tableau des analyses de laboratoire a aussi été ajoutée pour sensibiliser les professionnels de la santé à l'effet potentiel de cette diète sur le profil lipidique.

Il a été discuté de la pertinence de ramener, dans cette section, tous les éléments de la section « Suivi des patients prenant des hypolipémiants », mais les membres du comité consultatif estiment que ce serait trop d'information à présenter en début de PMN et qu'il vaut mieux rester concis et y faire référence.

- S'assurer de l'optimisation des saines habitudes de vie et s'enquérir des modifications apportées (section 4.2).
- Documenter les changements récents qui pourraient influencer sur le traitement ou la pertinence de ce dernier.
  - Se renseigner sur la consommation de nouveaux médicaments et de produits naturels à risque d'interaction potentielle avec les statines ou l'ézétimibe (annexe II).
- Vérifier les autres conditions qui pourraient augmenter le risque cardiovasculaire (section 4.3).
- Analyser et objectiver les effets indésirables qui auraient pu survenir (section 4.5).

### 3.1.3. Analyses de laboratoire relatives à l'ajustement des hypolipémiants

Il est rapporté par les membres du comité consultatif que les utilisateurs apprécient le tableau déjà présent dans cette section du PMN, puisque celui-ci présente les analyses

qu'il sera pertinent d'effectuer selon le contexte. Le tableau est bien fait et il évite la multiplication des demandes de tests de laboratoire. L'information sur les analyses concernant la créatine kinase (CK), la créatinine (calcul du débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe), l'hémoglobine glyquée (HbA1c), la thyroïdostimuline (TSH) et l'alanine aminotransférase (ALT) est conforme aux travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire*, même si ces analyses y étaient considérées comme « à envisager » [INESSS, 2017a].

En conformité avec le nouveau gabarit des PMN, des directives ont été formulées et ajoutées pour guider et aider le lecteur : à prendre connaissance des résultats des analyses de laboratoire effectuées avant le début du traitement; à prévoir les analyses de laboratoire requises à l'ajustement de la médication.

L'American Heart Association et l'American College of Cardiology recommandent un suivi 4 à 12 semaines après le début du traitement ou l'ajustement du dosage, et tous les 3 à 12 mois ensuite [Grundy *et al.*, 2019], alors que l'USPSTF ne formule pas de recommandation à cet égard. Les membres du comité consultatif précisent qu'un suivi aux 4 à 6 semaines, jusqu'à la diminution des LDL attendue en fonction de l'intensité du traitement prescrit, est suffisant et permet un ajustement assez rapide du dosage. C'est pourquoi aucune modification n'a été apportée à cet égard dans la version 2019.

Concernant les résultats du bilan lipidique, il a été mentionné de se conformer aux recommandations que l'INESSS a publiées en 2017, à savoir de refaire le bilan lipidique à jeun ou de mesurer l'Apo-B lorsque le taux sérique de triglycérides est supérieur à 4,5 mmol/L, et de penser au syndrome métabolique en présence d'obésité abdominale lorsque la valeur des triglycérides est supérieure ou égale à 1,7 mmol/L [INESSS, 2017b]. Bien que la créatine kinase permette de déterminer une valeur de base avant l'introduction d'une statine, elle ne fait pas partie des analyses de routine à demander lors du suivi, et trop de personnes subissent ces tests inutilement [INESSS, 2017b]. Les membres du comité consultatif sont en accord avec la proposition de ne doser les niveaux sériques de créatine kinase qu'en présence de symptômes musculaires, d'autant plus que les niveaux de créatinine sont souvent normaux et qu'ils ne sont pas un indicateur absolu. Une note de bas de tableau a été ajoutée pour préciser quand demander un dosage de la créatine kinase.

Enfin, malgré une discussion à propos du test d'urine qui pourrait être utile pour exclure une dyslipidémie secondaire à une néphropathie, il n'y a pas de mention dans les guides de pratique clinique retenus relativement à l'utilisation routinière des tests d'urine, sauf chez les diabétiques puisque l'albuminurie en augmente grandement le risque [Grundy *et al.*, 2019; INESSS, 2017a; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016]. Les membres du comité consultatif sont d'avis de ne pas ajouter ces tests puisque cette population particulière fait l'objet d'un autre PMN. De plus, l'ajout de ce type d'information dans le présent protocole pourrait faire augmenter inutilement le nombre des demandes d'analyse.

- Prendre connaissance des résultats des analyses de laboratoire effectuées avant le début du traitement.
- Prévoir les analyses de laboratoire nécessaires à l'ajustement.

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement		Aux 4 à 6 semaines jusqu'à l'obtention de la diminution des LDL attendue (cible) en fonction de l'intensité du traitement prescrit	Si symptômes
Bilan lipidique <sup>(1)</sup> (à jeun ou non)	3 mois <sup>(2)</sup>	√ <sup>(4)</sup>	√ <sup>(4)</sup>	
ALT		√		√ <sup>(6)</sup>
CK		(5)		√ <sup>(7)</sup>
Créatinine (calcul du DFGe)		√		
HbA <sub>1c</sub>	12 mois <sup>(3)</sup>	√		
TSH		√		

1. Une diète à teneur élevée en lipides et faible en glucides peut influencer sur le profil des lipides sanguins (↑des HDL, ↑LDL, ↓ des TG) (p. ex. diète cétogène).
2. Les résultats d'analyses, si effectuées dans les 3 derniers mois, peuvent être utilisés.
3. Les résultats d'analyses, si effectuées dans les 12 derniers mois, peuvent être utilisés.
4. Si TG > 4,5 mmol/L, refaire le bilan lipidique **à jeun** (et sans alcool depuis 48 h), **ou** utiliser les non-HDL, ou mesurer l'Apo-B pour évaluer le traitement. Des TG ≥ 1,7 mmol/L combinés à l'obésité abdominale peuvent évoquer un syndrome métabolique.
5. Bien que les CK prétraitement aux statines donnent une valeur de base permettant la comparaison en cas de besoin, un trop grand nombre de personnes subissent des tests inutilement. Tester seulement en présence de symptômes musculaires, d'autant plus que les CK sont souvent normales et ne sont pas un indicateur absolu.
6. Hépatotoxicité : p. ex. fatigue ou faiblesse inhabituelle, perte d'appétit, douleur abdominale, urine foncée, ictère.
7. Myopathie : p. ex. douleur, sensibilité, crampes, faiblesse musculaire.

Abréviations : ALT : alanine aminotransférase; CK : créatine kinase; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé; HbA<sub>1c</sub> : hémoglobine glyquée; HDL : lipoprotéine de haute densité; LDL : lipoprotéine de faible densité; non HDL : cholestérol total – HDL; TG : triglycéride; TSH : hormone thyroïdienne.

## 3.2. Conduite thérapeutique pour l'ajustement

### 3.2.1. Principes généraux

En conformité avec les travaux effectués en 2017, les principes généraux relatifs à l'ajustement apparaissant dans les algorithmes en prévention du risque cardiovasculaire sont intégrés au PMN [INESSS, 2017b], à savoir qu'il n'est pas nécessaire de diminuer d'emblée la dose chez les plus de 75 ans traités en prévention secondaire s'ils tolèrent bien la statine, toujours administrer une statine à la dose maximale tolérée, dans des conditions cliniques particulières, et éviter généralement les autres hypolipémiants.

- Si la dose de statine est bien tolérée, il n'est pas nécessaire de la diminuer d'emblée chez les personnes de plus de 75 ans qui la prennent en prévention secondaire.
- Privilégier l'atteinte d'une dose maximale tolérée d'une statine plutôt que d'introduire un autre hypolipémiant.

### 3.2.2. Information générale sur les statines et l'ézétimibe

Même si la décision d'entreprendre l'administration de la statine et d'ajouter ou non l'ézétimibe a été prise dans le cadre de la décision partagée, les cliniciens consultés étaient d'avis qu'il était intéressant de maintenir l'information générale sur ces médicaments dans le protocole, mais que celle-ci pouvait se trouver en annexe (contre-indications, précautions, effets indésirables les plus fréquents, interactions médicamenteuses les plus significatives), à l'exception de celle sur l'intensité des traitements en fonction des catégories de risque. Puisque cette information était issue principalement des monographies, aucune modification au contenu de la version 2016 n'a été requise.

#### INFORMATION COMPLÉMENTAIRE SUR LES STATINES ET L'ÉZÉTIMIBE (ANNEXE II DU PMN)

L'information présentée ci-après n'est pas exhaustive.

#### CONTRE-INDICATIONS MÉDICAMENTEUSES ET PRÉCAUTIONS

	STATINES	ÉZÉTIMIBE
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents de réaction allergique à la statine</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> <li>• Maladie hépatique évolutive grave ou élévation persistante et inexplicquée du taux sérique de transaminases hépatiques (&gt; 3 fois la limite supérieure normale)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédents de réaction allergique à l'ézétimibe</li> <li>• Grossesse ou allaitement</li> </ul>
Précautions	Consommation régulière de grandes quantités d'alcool	Maladie hépatique évolutive grave ou élévation persistante et inexplicquée du taux sérique de transaminases hépatiques (> 3 fois la limite supérieure normale)

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES LES PLUS SIGNIFICATIVES

L'information présentée ci-après n'est pas exhaustive.

À l'occasion de tout ajout ou de toute modification au profil pharmacologique, le potentiel d'interaction médicamenteuse doit être évalué. Au besoin, consulter les références appropriées et/ou un pharmacien.

INTERACTIONS LES PLUS SIGNIFICATIVES		
STATINES	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarone</li> <li>• Antifongiques de type « azole » (p. ex. fluconazole, itraconazole, kétoconazole)</li> <li>• Bloquants des canaux calciques (p. ex. amlodipine, diltiazem, vérapamil)</li> <li>• Cyclosporine</li> <li>• Fibrates (en particulier le gemfibrozil)</li> <li>• Inhibiteurs de la protéase (p. ex. lopinavir, nelfinavir, siméprévir)</li> <li>• Macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine)</li> <li>• Niacine</li> </ul>	Effet : ↑ de la concentration plasmatique des statines métabolisées par le cytochrome P450 3A4 <sup>1</sup> ou effet myotoxique additif
	Jus de pamplemousse en grande quantité (> 1 L/jour) <sup>1</sup>	
	Warfarine	Effet : ↑ du risque de saignement
ÉZÉTİMIBE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclosporine</li> <li>• Fibrates</li> <li>• Niacine</li> </ul>	Effet : ↑ de la concentration plasmatique de l'ézétimibe ou toxicité additive

<sup>1</sup>Atorvastatine, lovastatine et simvastatine.

### 3.2.4. Intensité de traitement et catégories de risque

La version 2016 du PMN contenait un tableau indiquant le dosage des statines. Pour faire écho aux travaux de 2017 et soutenir les cliniciens, ce tableau a été bonifié en mettant en parallèle les sous-groupes cibles pour chacun des dosages des statines (selon leur efficacité à diminuer les LDL) et en y ajoutant le traitement d'appoint par l'ézétimibe en prévention secondaire lorsqu'il n'était pas possible d'optimiser la statine en fonction de l'atteinte des objectifs et valeurs de suivi fixés.

Les sous-groupes cibles ont été tirés de travaux effectués sur le sujet en 2017 [INESSS, 2017a]. Les recommandations de l'AHA/ACC publiées en 2018 ne diffèrent pas significativement de celles publiées en 2013. Ces dernières avaient été prises en considération pour l'élaboration de la version 2016 du PMN concernant les hypolipémiants, sauf pour ce qui est de l'inclusion, pour une statine à dosage élevé, des patients âgés de 40 à 75 ans sans diabète et avec un risque cardiovasculaire sur 10 ans qui serait supérieur ou égal à 20 % (I, A) [Grundy *et al.*, 2019]. Le GPC de l'USPSTF présente pour sa part des recommandations qui sont également catégorisées en fonction de l'intensité des traitements par statines. Par contre, ces deux guides de pratique clinique diffèrent sur un point principal : les statines de faible dosage sont proposées par l'USPSTF comme option de traitement pour le même sous-groupe cible

pour lequel l'AHA/ACC recommande des statines de dosage modéré (l'AHA/ACC n'a pas de recommandation pour les statines de faible dosage) [Grundy *et al.*, 2019; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016]. Considérant que ces recommandations sont conformes aux résultats des travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de l'INESSS sur des indications pour choisir le dosage de la statine, ce tableau est ajouté [INESSS, 2017a]. La sélection initiale du dosage visé de la statine avait été établie dans les travaux de l'INESSS de 2017, et aucune donnée ne vient à l'encontre de ces balises :

- Toujours utiliser une statine à la dose maximale tolérée, dans des conditions cliniques particulières : hypercholestérolémie familiale (HF), preuve clinique d'athérosclérose, maladie rénale chronique, anévrisme de l'aorte abdominale, diabète ( $\geq 40$  ans,  $\geq 30$  ans et 15 ans de durée [type 1]), complication microvasculaire [Anderson *et al.*, 2016], et éviter généralement les autres hypolipémiants, sauf dans certaines circonstances, dont l'HF.
- En prévention primaire dans les circonstances où aucune condition clinique particulière augmentant le risque cardiovasculaire n'est présente et lorsque tout a été mis en œuvre pour accompagner le patient dans l'atteinte de ses objectifs de modification de ses habitudes de vie, il peut être raisonnable d'offrir une statine à dosage modéré et fixe choisie avec le patient, sans ajustement en fonction de cibles de LDL [INESSS, 2017a].

Les membres étaient en accord avec le fait que l'intensité du traitement avec des statines détermine le potentiel de diminution (%) des LDL qui est attendu chez un utilisateur adhérent à plus de 80 % à son traitement et qu'elle peut être choisie en fonction du potentiel de diminution préétabli des LDL. De plus, outre la sélection de la statine en fonction du dosage souhaité, les membres du comité consultatif ont rapporté que certains cliniciens préfèrent une augmentation progressive du dosage du traitement en suivant les valeurs sanguines des LDL pour que le patient puisse prendre conscience des effets des statines sur son bilan lipidique. Les documents consultés ne se prononcent pas sur cette pratique mais, selon l'expérience clinique des membres du comité consultatif, celle-ci semble augmenter l'observance et la persistance au traitement par les statines.

L'avis de l'INESSS sur les statines précise que l'ézétimibe n'est généralement administrée qu'en prévention secondaire, lorsqu'il n'est pas possible d'optimiser la statine en fonction de l'atteinte des objectifs et valeurs de suivi fixés [INESSS, 2017b].

L'AHA/ACC recommande l'ajout d'ézétimibe en prévention secondaire, dans les cas d'hypercholestérolémie sévère sans atteinte d'un seuil de LDL à 2,6 mmol/L et chez les patients diabétiques [Grundy *et al.*, 2019]. L'USPSTF n'a pas formulé de recommandation à cet égard [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016].

Bien qu'ils soient d'accord pour maintenir cette indication de l'ézétimibe, les membres du comité consultatif mentionnent que son efficacité sur les événements cardiovasculaires n'a été prouvée comme étant statistiquement significative que dans la sous-analyse de l'étude IMPROVE-IT, et ce, uniquement en prévention secondaire chez les personnes atteintes de diabète et chez les 75 ans et plus. Les auteurs de cette étude mentionnent

toutefois que, bien que l'avantage de l'ajout de l'ézétimibe à la simvastatine ait été globalement modeste chez les patients sans diabète, des réductions significatives des événements cardiovasculaires ont été notées entre les groupes avec et sans ézétimibe parmi ceux qui présentaient un risque élevé d'événements cardiovasculaires en raison d'un âge avancé ou d'un score de risque élevé [Giugliano *et al.*, 2018]. Les réductions relatives les plus importantes chez les patients atteints de diabète en terme de risque relatif instantané (RRI) concernaient l'infarctus du myocarde (IM) (24 %) (RRI 0,76; IC à 95 %, 0,66 à 0,88,  $p = 0,028$ ) (412 vs 317 IM) et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (39 %) (RRI, 0,61; IC à 95 %, 0,46 à 0,82,  $p = 0,031$ ) (117 vs 72 AVC) [Giugliano *et al.*, 2018]. Comme l'ézétimibe est efficace pour diminuer les LDL et qu'il est généralement administré en prévention secondaire lorsque les cibles ne sont pas atteintes, puisque sans efficacité prouvée pour diminuer la MCV au-delà de cette population, il a été suggéré par les membres du comité consultatif de maintenir le sous-groupe cible suivant :

- Prévention secondaire, chez les personnes ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires, en association avec une statine comme traitement d'appoint lorsque la diminution escomptée des LDL n'est pas obtenue, malgré l'optimisation de la statine et des habitudes de vie, chez les personnes qui présentent des signes cliniques d'athérosclérose avérés (prévention secondaire). L'efficacité de l'ézétimibe sur les événements cardiovasculaires n'a été rapportée que dans une sous-analyse d'IMPROVE-IT chez des personnes atteintes de diabète et chez celles de 75 ans et plus, en prévention secondaire (efficacité statistiquement significative en prévention secondaire, l'infarctus du myocarde (24 %) et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (39 %))

Les membres du comité consultatif ont également suggéré d'ajouter une note de bas de tableau précisant les populations chez qui l'efficacité clinique a été prouvée. Concernant l'efficacité de l'ajout de l'ézétimibe pour la diminution des LDL, les membres du comité consultatif mentionnent qu'une diminution d'environ 18 % des LDL est généralement obtenue, alors que l'étude IMPROVE-IT rapporte une diminution des LDL de 23 % à 24 % (lorsque l'ézétimibe est ajouté à une statine) [Giugliano *et al.*, 2018].

Enfin, bien que l'utilisation de termes plus inclusifs que « prévention secondaire » ait été préconisée dans les travaux effectués en 2017, les membres du comité consultatif sont d'avis que la notion de prévention secondaire devrait être réintroduite dans le sous-groupe cible des fortes intensités, et ce, même si cette catégorie est déjà comprise dans le libellé « conditions particulières », pour que ce terme très souvent employé en pratique apparaisse explicitement dans les travaux. Une définition des termes « prévention primaire » et « prévention secondaire » a été ajoutée en note de bas de tableau.

- L'intensité du traitement aux statines détermine le potentiel de diminution (%) des LDL qui est attendu chez une personne qui adhère à plus de 80 % du traitement.
- L'ézétimibe est généralement prescrit en association avec une statine comme traitement d'appoint lorsque la diminution escomptée des LDL n'est pas obtenue, malgré l'optimisation de la statine et des habitudes de vie, chez les personnes qui présentent des signes cliniques d'athérosclérose avérés (prévention secondaire)<sup>7</sup>.

#### INTENSITÉ DU TRAITEMENT EN FONCTION DE LA CATÉGORIE DE RISQUE<sup>(1)</sup>

	Intensité	Médicament	Catégorie de risque
Traitement de première intention <b>STATINES</b>	FORTES (↓ LDL ≥ 50 %)	Atorvastatine 40 <sup>(2)</sup> 80 mg Rosuvastatine 20 <sup>(3)</sup> , 40 mg	Prévention secondaire <sup>(4)</sup> et autres conditions cliniques particulières <sup>(5)</sup>
	MODÉRÉE (↓ LDL 30 à 50 %)	Atorvastatine 10, 20 mg Fluvastatine 40 mg BID ou 80 mg DIE (formulation à libération prolongée) Lovastatine 40 <sup>(2)</sup> 80 mg Pravastatine 40, 80 mg Rosuvastatine 5, 10 <sup>(2)</sup> mg Simvastatine 20, 40 mg	Prévention primaire <sup>(6)</sup> dans les circonstances où aucune condition clinique particulière <sup>(5)</sup> n'augmente le risque cardiovasculaire
	FAIBLE (↓ LDL < 30 %)	Fluvastatine 20, 40 mg Lovastatine 20 mg Pravastatine 10, 20 mg Simvastatine 5, 10 mg	Lorsque représente la plus haute dose tolérée
Traitement d'appoint (ajout)	(↓ LDL jusqu'à 23 %)	Ézétimibe 10 mg	Prévention secondaire <sup>(4)</sup> lorsqu'il n'est pas possible d'optimiser la statine en fonction de l'atteinte des objectifs et cibles fixés <sup>(7)</sup>

1. Sauf pour l'hypercholestérolémie familiale, peu de preuves sont associées à des avantages sur le plan cardiovasculaire pour les autres classes d'hypolipémiants (fibrates, chélateurs de l'acide biliaire, niacine).
2. Posologie maximale recommandée si insuffisance rénale grave (DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
3. Posologie maximale recommandée chez une personne d'origine asiatique.
4. Prévention secondaire : chez les personnes qui ont des antécédents d'événements cardiovasculaires.
5. Conditions cliniques particulières : hypercholestérolémie familiale (HF), preuve clinique d'athérosclérose, maladie rénale chronique, anévrisme de l'aorte abdominale, diabète (40 ans et plus, 30 ans et plus et 15 ans de durée [type 1], complication microvasculaire).
6. Prévention primaire : chez les personnes sans antécédents d'événements cardiovasculaires.
7. L'efficacité de l'ézétimibe sur les événements cardiovasculaires n'a été rapportée que dans une sous-analyse d'IMPROVE-IT chez des personnes atteintes de diabète et chez celles de 75 ans et plus, en prévention secondaire (efficacité statistiquement significative en prévention secondaire, l'infarctus du myocarde (24 %) et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (39 %)).

### 3.2.5. Modalités d'ajustement

La littérature consultée indique que l'information concernant les modalités d'ajustement n'a pas évolué depuis 2016.

Le tableau *Modalités de titration posologique pour la classe des statines*, maintenant nommé *Modalités d'ajustement*, est jugé utile et apprécié par les usagers selon les membres du comité consultatif. Ceux-ci rapportent cependant que les usagers trouvent la flèche d'ajustement unidirectionnelle (des doses les plus faibles vers les doses les plus

fortes) contradictoire par rapport à l’algorithme de gestion des effets indésirables, qui propose au besoin la diminution de la posologie des statines. Les membres du comité consultatif suggèrent ainsi de remplacer les flèches d’ajustement unidirectionnelles par des flèches bidirectionnelles.

Pour compléter cette information, les membres du comité consultatif ont proposé d’indiquer, à titre informatif, l’efficacité sur les niveaux de LDL d’une augmentation ou d’une diminution de la dose des statines ou de l’ézétimibe pour connaître d’avance l’effet possible sur la valeur de suivi lipidique. En effet, les membres du comité rapportent que le fait de doubler ou de diviser par deux la dose des statines produit un effet de 6 % sur les niveaux de LDL, alors que l’ajout de l’ézétimibe peut produire une diminution des niveaux de LDL qui peut aller jusqu’à 23 %. Enfin, ce type de note serait aussi, selon les membres du comité consultatif, un endroit opportun pour transmettre le message que les demi-augmentations sont inutiles puisque ces doses intermédiaires n’ont qu’un effet de 3 % sur les niveaux de LDL [SCC, 2012]. Cette connaissance de l’effet escompté des augmentations ou des réductions du dosage permettrait ainsi d’introduire une précision pour expliquer comment ajuster les doses en fonction des résultats d’analyse et selon le pourcentage d’atteinte de la cible. Par la suite, le fait de présenter à nouveau une requête pour un bilan lipidique de 4 à 6 semaines après la modification de l’hypolipémiant laisserait le temps d’atteindre le potentiel d’effet de la statine sur les LDL et de recevoir les résultats pour le prochain ajustement six semaines après le changement.

- Ajuster les hypolipémiants en fonction des résultats des analyses de laboratoire et selon les modalités du tableau ci-dessous.
- Rédiger à nouveau une requête pour un bilan lipidique de 4 à 6 semaines après la modification de l’hypolipémiant.

MODALITÉS D’AJUSTEMENT POSOLOGIQUE INTERVALLE D’AJUSTEMENT : AUX 6 À 8 SEMAINES		
Médicaments		Modalités d’ajustement posologique <sup>(1)</sup>
Traitement de première intention STATINES <sup>(2)</sup>	Atorvastatine	10 ↔ 20 ↔ 40 <sup>(3)</sup> ↔ 80 mg PO DIE
	Fluvastatine	20 mg PO DIE ↔ 40 mg PO DIE ↔ 40 mg PO BID OU 80 mg (formulation à libération prolongée) PO DIE
	Lovastatine	20 ↔ 40 <sup>(3)</sup> ↔ 80 mg PO DIE
	Pravastatine	10 ↔ 20 ↔ 40 ↔ 80 mg PO DIE
	Rosuvastatine	5 ↔ 10 <sup>(3)</sup> ↔ 20 <sup>(4)</sup> ↔ 40 mg PO DIE
	Simvastatine	5 ↔ 10 ↔ 20 ↔ 40 mg PO DIE
Traitement d’appoint <sup>(5)</sup> (ajout)	Ézétimibe	10 mg PO DIE

1. Certaines associations médicamenteuses limitent la dose maximale de statine à administrer (consulter l'annexe II).
2. Doubler ou diviser en deux la dose d'une statine ne modifie que de 6 % le taux de LDL (éviter les doses intermédiaires qui n'ont qu'un effet de 3 %).
3. Posologie maximale recommandée si insuffisance rénale grave (DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
4. Posologie maximale recommandée chez une personne d'origine asiatique.
5. L'ajout de l'ézétimibe à une statine peut engendrer une diminution des LDL jusqu'à 23 %.

### 3.3. Suivi de la médication

Peu d'éléments mettent l'accent sur le suivi du patient dans la version de 2016 du PMN, outre ce qui concerne les effets indésirables.

Les membres du comité consultatif estiment qu'il est important de recadrer la prise d'hypolipémiants dans son contexte de prise en charge globale du risque cardiovasculaire, intégrant les habitudes de vie, mais, comme la prise en charge globale et les habitudes de vie relèvent possiblement de l'application d'autres protocoles, les membres du comité sont d'avis de présenter ici uniquement les principaux éléments pertinents, de façon succincte, sans entrer dans les détails du suivi complet des habitudes de vie.

Des directives pour expliquer la section et guider les utilisateurs ont été ajoutées en conformité avec les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017 [INESSS, 2017b].

- Prévoir les modalités de la prochaine rencontre de suivi.
- Faire le suivi et l'ajustement des hypolipémiants en tenant compte de la prise en charge du risque cardiovasculaire global, qui devrait inclure d'optimiser avec une équipe interprofessionnelle les habitudes de vie (par une approche intensive lorsque la condition clinique de l'utilisateur le permet) et la prise en charge des conditions qui font augmenter le risque cardiovasculaire. Ainsi :
  - Réévaluer périodiquement avec l'équipe interprofessionnelle l'atteinte des objectifs fixés (section 4.1).
  - Documenter les habitudes de vie et les modifications apportées (section 4.2).
  - Documenter les changements récents qui pourraient influencer sur le traitement ou la pertinence de ce dernier.
  - Objectiver les effets indésirables qui auraient pu survenir.
    - Rédiger une requête pour des analyses relatives à la présence d'effets indésirables.
    - Ajuster les hypolipémiants au besoin (section 4.5.1).
  - À la réception des résultats du bilan lipidique, si les résultats sont anormaux :
    - Vérifier l'observance du traitement et la persistance (section 4.4).
    - Rechercher les causes de dyslipidémie secondaire (section 4.3) et se renseigner sur l'adoption d'une alimentation à teneur élevée en lipides et faible en glucides (p. ex. diète cétogène).
    - Ajuster les hypolipémiants au besoin (section 3.3).

### 3.3.1. Objectifs de traitement et cibles

Le tableau de cette section est tiré des travaux effectués dans le cadre de l'avis sur les statines de 2017. Il permet de promouvoir le processus de décision partagée avec le patient pour fixer des objectifs de traitement et des cibles personnalisés auxquels le patient se dit prêt à adhérer. [L'outil de décision partagée](#) de l'INESSS, disponible depuis 2019, peut aider à soutenir cette démarche alors que la feuille de suivi destinée au patient peut l'aider à compiler ses choix [INESSS, 2019a; INESSS, 2019b]. Les guides de pratique clinique retenus pour les présents travaux sont en accord avec ces éléments [Grundy *et al.*, 2019; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016].

Les membres du comité consultatif suggèrent toutefois d'ajuster certains éléments. Notamment, en raison de la consommation croissante de cannabis et du sentiment de banalisation qui peut être créé par sa légalisation depuis 2018 – un sentiment qui pourrait par ailleurs être généralisé aux autres drogues de rue – la consommation de drogue devrait être documentée dans le suivi des habitudes de vie et permettre ainsi de sensibiliser le patient aux conséquences négatives de cette consommation, particulièrement sur le risque cardiovasculaire. En effet, il a été rapporté par un des membres du comité qu'un « joint » peut représenter, en termes d'effet négatif sur le cœur, l'équivalent de la consommation de sept cigarettes [Poirier, 2018]. Les guides retenus n'abordaient pas la consommation de cannabis [Grundy *et al.*, 2019; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016] mais le site Web de Santé Canada [2018] comporte beaucoup de renseignements sur le sujet. De plus, les membres du comité consultatif préfèrent parler de temps d'activité physique plutôt que de sédentarité, et ajouter la notion de gestion du stress.

En ce qui concerne le choix des cibles lipidiques en fonction du risque cardiovasculaire, il est fait par le prescripteur. Conformément au nouveau gabarit des protocoles médicaux, les renseignements de cette nature sont présentés en annexe (section 3.1.1.1, annexe I du PMN).

#### OBJECTIFS DE TRAITEMENT ET CIBLES

Les objectifs de traitement et cibles sont personnalisés avec le patient dans un processus de décision partagée. [L'outil de décision partagée](#) de l'INESSS peut aider à soutenir cette démarche et la [feuille de suivi](#) peut permettre de compiler les choix.

- l'arrêt tabagique (y compris les drogues de rue et le cannabis)
- la consommation modérée d'alcool
- le temps d'activité physique
- la perte de poids
- le tour de taille
- 80 % d'observance et de persistance à la statine prise en continu pendant plusieurs années
- une alimentation comprenant un nombre de fruits et légumes conforme aux recommandations de la nutritionniste/Guide alimentaire Canadien
- le sommeil (temps et qualité)
- le niveau de stress et sa gestion

### 3.3.2. Habitudes de vie

Dans la version de 2016 du PMN, une phrase relevée dans la section sur les précautions particulières rappelait que la modification des habitudes de vie fait partie d'une prise en charge globale de la dyslipidémie pour prévenir les événements cardiovasculaires.

En conformité avec les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire*, l'ajustement des hypolipémiants a été replacé dans son contexte global de gestion du risque cardiovasculaire, en donnant plus d'importance à l'élément de prévention [INESSS, 2017b]. Concernant l'ajout portant sur l'alimentation, voir la section 3.1.3. Les membres du comité consultatif sont en accord avec les énoncés tirés des travaux effectués dans le cadre de l'avis sur les statines.

#### OPTIMISER LES SAINES HABITUDES DE VIE

- La modification des habitudes de vie (y inclus le type d'alimentation) a des effets sur la santé globale qui vont au-delà de ceux obtenus par l'usage des statines ou autres hypolipémiants. Il est donc préférable de cibler des résultats selon les objectifs établis avec la personne dans le plan d'action et non en fonction d'une valeur cible de LDL.
- L'optimisation des saines habitudes de vie peut s'échelonner sur plusieurs semaines/mois et être faite en collaboration avec différents professionnels de la santé :
  - médecin
  - infirmière
  - pharmacien
  - diététiste/nutritionniste
  - spécialiste de l'activité physique (p.ex. kinésiologue)
- Il peut être plus facile de choisir un seul aspect à modifier à la fois pour favoriser l'observance et la persistance au traitement.
- La réévaluation du risque cardiovasculaire après une certaine période (avec les valeurs initiales du bilan lipidique) est conseillée pour montrer à la personne les avantages du changement de ses habitudes de vie.
- Questionner la personne sur ses habitudes de prise de suppléments alimentaires et médicamenteux.

### 3.3.3. Conditions qui font augmenter le risque cardiovasculaire

En conformité avec les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire*, les membres du comité consultatif suggèrent d'ajouter un tableau dans les éléments de suivi pour optimiser la prise en charge des conditions qui font augmenter le risque cardiovasculaire [INESSS, 2017b].

Ces membres sont toutefois d'avis de retirer la gestion de l'aspirine de ce tableau puisque, tel que rapporté par l'AHA/ACC, les résultats des essais ARRIVE, ASCEND et ASPREE ont modifié l'équilibre entre l'avantage de la prise d'aspirine et le risque de saignement. Aujourd'hui, l'aspirine à faible dose fait l'objet d'une recommandation IIB – en général : non; occasionnellement : oui. Spécifiquement, l'aspirine pourrait être envisagée pour la prévention primaire chez les adultes de 40 à 70 ans qui sont à risque cardiovasculaire élevé, mais pas à risque de saignement accru. Une recommandation

particulière indique que l'aspirine ne devrait pas être administrée de routine aux patients de plus de 70 ans et à ceux, quel que soit leur âge, qui présentent un risque élevé de saignement [Grundy *et al.*, 2019].

#### OPTIMISER LA PRISE EN CHARGE DES CONDITIONS CLINIQUES QUI FONT AUGMENTER LE RISQUE CARDIOVASCULAIRE

Contrôler les causes de la dyslipidémie secondaire, traitées avant l'amorce du traitement hypolipémiant, et exclure au besoin les comorbidités *de novo*. Se tourner vers les lignes directrices pour le plan de traitement et contrôler aussi, notamment :

- hypertension artérielle
- diabète

#### 3.3.3.1. Causes de dyslipidémie secondaire

En conformité avec les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017, les membres du comité consultatif proposent d'ajouter un tableau indiquant les causes de la dyslipidémie secondaire dans les éléments de suivi pour optimiser la prise en charge des conditions qui font augmenter le risque cardiovasculaire [INESSS, 2017b]. Ils proposent aussi de préciser, dans le titre du tableau, les marqueurs touchés par les causes de la dyslipidémie, soit les LDL, les HDL ou les TG.

Dans la version de 2016 du PMN, ce tableau était adapté du GPC de l'AHA/ACC publié en 2013. Celui-ci a donc été mis à jour conformément aux GPC retenus, dont la mise à jour de 2018 de l'AHA/ACC, pour inclure les nouvelles molécules disponibles sur le marché, qui pourraient avoir une incidence sur les LDL, HDL et TG [Grundy *et al.*, 2019].

L'amiodarone a été retirée de la liste des causes de dyslipidémie puisqu'elle n'a pas d'effet direct sur les lipides, et les nouvelles molécules suivantes ont été ajoutées : antipsychotiques atypiques, cyclophosphamide, interféron, L-asparagine, rosiglitazone et tacrolimus [Grundy *et al.*, 2019]. Aussi, bien que l'anorexie soit absente du GPC de l'AHA/AAC, les membres du comité consultatif jugent pertinent de maintenir ce trouble dans cette liste en raison des bouleversements sur le bilan lipidique qui peuvent en résulter. Une discussion a aussi évalué si les thiazolidinediones, autres que la rosiglitazone, devaient être ajoutées à cette liste. Celles-ci n'ont toutefois pas été ajoutées puisqu'elles ont peu d'effet sur les marqueurs lipidiques selon l'opinion des membres, et malgré ce qui est mentionné dans les monographies.

Enfin, les membres du comité consultatif précisent que l'hypothyroïdie primaire, tout autant que secondaire, a un effet sur les lipides et qu'il faut donc rechercher au besoin les causes de l'hypothyroïdie secondaire.

Les membres du comité consultatif sont en accord avec ce tableau mis à jour.

CAUSES* DE DYSLIPIDÉMIE (LDL, HDL, TG) SECONDAIRE	
<ul style="list-style-type: none"><li>• anorexie</li><li>• hypothyroïdie primaire ou secondaire</li><li>• maladie obstructive du foie</li><li>• mauvaises habitudes de vie (p. ex. alimentation riche en gras saturés, tabac, sédentarité, obésité abdominale)</li><li>• syndrome néphrotique</li><li>• certains médicaments :<ul style="list-style-type: none"><li>- acide rétinoïque</li><li>- antipsychotiques atypiques</li><li>- bêta-bloquants (sauf carvedilol, nébivolol)</li><li>- cyclophosphamide</li><li>- cyclosporine</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- diurétiques</li><li>- estrogènes</li><li>- glucocorticoïdes</li><li>- interféron</li><li>- inhibiteurs de la protéase</li><li>- L-asparaginase</li><li>- raloxifène</li><li>- rosiglitazone</li><li>- séquestrants de l'acide biliaire</li><li>- stéroïdes anabolisants</li><li>- sirolimus</li><li>- tamoxifène</li><li>- tacrolimus</li></ul>

\* Adaptées de Grundy *et al.*, 2019.

### 3.3.4. Observance et persistance à la prise de la médication

En conformité avec les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017, les membres du comité consultatif proposent d'ajouter un tableau concernant les principaux messages portant sur le soutien de l'observance et de la persistance à la prise de la médication [INESSS, 2017b].

Les membres du comité consultatif sont d'avis que cette section diminuerait le risque de traiter un patient qui dispose seulement de l'atteinte des valeurs de suivi préétablies pour les marqueurs lipidiques comme objectif de traitement. Ils sont toutefois d'avis qu'il faudrait préciser la première mention de la section pour outiller le professionnel de la santé à propos du type de question à poser, notamment en ajoutant une précision sur le nombre de doses oubliées au cours du mois et les raisons de ces oublis.

Les membres du comité consultatif précisent dans la dernière mention de la section qu'il n'est pas nécessaire de suivre systematiquement les valeurs de LDL après l'atteinte des cibles souhaitées.

## OBSERVANCE ET PERSISTANCE

La personne doit être interrogée directement pour savoir si elle prend ses médicaments (p. ex. nombre de doses oubliées au cours du dernier mois, et les raisons de l'oubli). Au besoin, la personne peut rédiger un journal de prise de la médication.

La personne doit être sensibilisée à la nécessité de l'observance et de la persistance relativement à sa thérapie médicamenteuse pendant plusieurs années, voire à vie, pour obtenir les avantages escomptés.

Bien qu'il ne soit pas nécessaire de suivre systématiquement les valeurs de LDL après l'obtention des valeurs de suivi préétablies, ces analyses de laboratoire peuvent s'intégrer, au besoin, au suivi de l'observance et de la persistance au même titre que la réévaluation du risque cardiovasculaire et/ou de l'âge cardiovasculaire.

### 3.3.5. Effets indésirables

Les effets secondaires apparaissant dans les deux tableaux de la version de 2016 du PMN ont été regroupés et les autres considérations sur les médicaments ont été déplacées en annexe du protocole. Cette annexe, tirée des travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017, a été ajoutée à la demande des membres du comité consultatif pour compléter l'information sur les effets indésirables présentée au cœur du protocole et dans le but d'éviter de laisser penser que ces effets sont fréquents [INESSS, 2017b].

En conformité avec les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017, les membres du comité consultatif proposent d'ajouter un message général de suivi qui mentionnerait : recenser, lors des visites de suivi, les effets indésirables rapportés par la personne depuis l'amorce du traitement, qui pourraient être reliés à la statine et interférer avec le traitement en empêchant son optimisation ou en entraînant son arrêt; et rester attentif aux effets indésirables qui sont plus fréquents chez les personnes âgées [INESSS, 2017b].

Les membres du comité consultatif soulignent l'importance de mentionner que, même s'il est question dans le tableau des effets indésirables les plus fréquents, cette fréquence est tout de même très rare dans le cas des statines. À cet égard, il a été suggéré d'ajouter une note de référence à l'annexe *Effets indésirables des statines et leurs fréquences* tirée des travaux effectués dans le cadre de l'avis sur les statines de 2017 [INESSS, 2017b]. L'information de ce tableau concorde toujours avec l'information extraite des guides de pratique clinique retenus [Grundy *et al.*, 2019; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016].

- Recenser, à l'occasion des visites de suivi, les effets indésirables rapportés par la personne depuis l'amorce du traitement, qui pourraient être liés à la statine et interférer avec le traitement en empêchant son optimisation ou en entraînant son arrêt.
  - demeurer vigilant quant aux symptômes musculaires et/ou à ceux compatibles avec une hépatotoxicité aigüe.
- Rester attentif aux effets indésirables qui sont plus fréquents chez les personnes âgées.
- Demeurer à l'affût des facteurs de risque qui peuvent accentuer les effets indésirables des statines.

EFFETS INDÉSIRABLES		
Effets indésirables	Statines <sup>1</sup>	Ézétimibe
plus fréquents	Myalgie	Fatigue, malaises digestifs
plus rares	↑ des transaminases hépatiques Particulier aux statines : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myosite, ↑ des enzymes musculaires</li> </ul>	↑ des transaminases hépatiques Myalgie <sup>2</sup>

1. Voir l'annexe II pour un tableau plus détaillé des effets indésirables des statines et leur fréquence.
2. De rares cas de myopathie ont été rapportés chez des personnes utilisant l'ézétimibe, conjointement ou non avec une statine, indépendamment du lien de causalité avec le médicament.

## EFFETS INDÉSIRABLES LES PLUS FRÉQUENTS DES STATINES

### RISQUES ET AVANTAGES DES THÉRAPIES

#### LES EFFETS INDÉSIRABLES RAPPORTÉS LES PLUS FRÉQUENTS

- céphalées (7,7%)
- diarrhée (4,5%)
- douleur abdominale/crampes (3,3%)
- nausées/vomissements (3,3%)
- flatulences (3,0%)
- rash/prurit (3,0%)
- constipation (2,7%)
- vertiges (2,3%)
- brûlures d'estomac (2,2%)
- insomnie (1,9%)
- paresthésie (1,0%)
- plus grave mais moins de 1%,
  - myalgie
  - hépatique
  - rhabdomyolyse
  - apparition de diabète de type

#### Effets indésirables de moins de 1%

#### Risque des statines exprimé en risque relatif et risque absolu : statines vs placebo<sup>1</sup>

Événements	Type de risque	Statines <sup>1</sup>	
		Toutes intensités <sup>2</sup>	Intensité élevée <sup>2</sup>
Myalgie	ARR	2 %	- 5 %
	AAR/1000	0	- 3
Hépatique	ARR	90 %	57 %
	AAR/1000	+ 3 %	+ 4
Rhabdomyolyse	ARR	21 %	- 36 %
	AAR/1000	0	0
Apparition de diabète de type 2	ARR	9 %	25 %
	AAR/1000	+ 4	+ 6

#### Risque des statines exprimé en risque relatif et risque absolu : Forte intensité versus faible<sup>1</sup>

Effet indésirable	Type de risque	Atorvastatine 80 vs 20 mg <sup>2</sup>	Simvastatine 80 vs 20 mg <sup>3</sup>
Hépatique	ARR	762 %	—
	AAR/1000	+ 13 (de 1 à 101 de plus)	—
Rhabdomyolyse	ARR	—	315 %
	AAR/1000	—	+ 5 (de 2 à 10 de plus)

1 À partir de la revue systématique avec méta-analyse d'essais contrôlés à répartition aléatoire du NICE (National Institute for Health and Care Excellence).

2 Suivi de 5 ans.

3 Suivi de 7 ans.

**AAR** : augmentation absolue du risque; **ARR** : augmentation relative du risque.

Tiré de Risques et avantages des thérapies. 2017. Disponible à :

[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Algo\\_statines/Prevcardioavec/PrevRisqueCV-avec-algo\\_16.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Algo_statines/Prevcardioavec/PrevRisqueCV-avec-algo_16.pdf).

### 3.3.5.1. Syndromes musculaires

Les définitions de ce tableau dans la version de 2016 du protocole sont basées sur les travaux de la SCC publiés en 2013 et elles sont similaires aux définitions proposées par Mancini et collaborateurs en 2016 [Anderson *et al.*, 2016; Mancini *et al.*, 2016]. Dans son consensus sur les effets indésirables, l'AHA-ACC mentionne que la terminologie employée pour décrire les effets indésirables musculaires des statines varie selon les auteurs, les essais cliniques et les consensus d'experts [Newman *et al.*, 2019]. La terminologie de l'AHA-ACC diffère de celle employée par la SCC [Grundy *et al.*, 2019; Anderson *et al.*, 2016]. Les autres documents consultés n'abordent pas la question [Grundy *et al.*, 2019; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016].

Parmi les symptômes musculaires sévères, l'AHA/ACC définit la rhabdomyolyse avec des concentrations de créatinine kinase supérieures à 10 fois la limite supérieure normale et une atteinte rénale comme une condition qui doit recevoir une attention médicale immédiate [Grundy *et al.*, 2019], alors que le consensus sur la gestion des effets indésirables de la AHA/ACC définit la rhabdomyolyse comme une forme grave de myopathie, avec des concentrations de créatinine kinase typiquement supérieures à 40 fois la limite supérieure normale et pouvant provoquer une myoglobulinurie et une insuffisance rénale aiguë [Newman *et al.*, 2019]. La myopathie, pour sa part, est définie comme une douleur ou une faiblesse musculaire inexplicée accompagnée d'une concentration de créatinine kinase supérieure à 10 fois la limite supérieure normale [Newman *et al.*, 2019]. Les membres du comité consultatif proposent d'ajouter ces valeurs à l'algorithme. Une mesure de créatinine kinase à plus de 10 fois la limite supérieure normale ou deux mesures consécutives à plus de 5 fois la limite supérieure normale sont aussi des situations qui doivent alerter le praticien en raison d'une suspicion de rhabdomyolyse [Armitage *et al.*, 2019 2103; Anderson *et al.*, 2013 1571].

Les membres du comité consultatif estiment que les myalgies causées par les statines sont parfois confondues avec les douleurs arthropathiques (tel que mentionné à la section 2.6.5.1) et qu'une note de bas de tableau devrait être ajoutée à cet égard pour maintenir des définitions des syndromes musculaires qui concordent avec celles de la SCC et éviter la confusion.

SYNDROMES MUSCULAIRES <sup>1</sup>	
Syndrome	Définition
<b>Myopathie</b>	Terme général associé aux syndromes musculaires.
<b>Myalgie</b>	Condition associée à des symptômes musculaires (p. ex. douleur, sensibilité, crampes). CK sous la limite supérieure normale (LSN).
<b>Myosite</b>	Condition habituellement associée à des symptômes musculaires (p. ex. douleur, sensibilité, crampes, faiblesse). CK augmentée au-dessus de la LSN.
<b>Rhabdomyolyse</b>	Forme grave et très rare de myosite. Caractérisée par une importante douleur musculaire, une nécrose des muscles et une myoglobinurie. Complication possible : insuffisance rénale aiguë. CK significativement augmentée au-dessus de la LSN.

1. Envisagées : d'autres causes de symptômes musculaires, comme un trouble neuromusculaire sous-jacent, une myalgie rhumatismale, une carence sévère en vitamine D ou, très rarement, une myosite nécrosante à médiation immunitaire.

### 3.3.5.2. Hépatotoxicité

Dans la version de 2016 du PMN, seule une note de bas de tableau dans la section « Analyses de laboratoire pour le suivi de la dyslipidémie » abordait l'hépatotoxicité, en précisant les signes et symptômes suivants : fatigue ou faiblesse inhabituelle, perte d'appétit, douleur abdominale, urine foncée, ictère. Les membres du comité consultatif estiment toutefois qu'il serait important d'ajouter un tableau sur les symptômes typiques et signes de l'hépatite aiguë dans le cadre du suivi des effets indésirables pour en guider la recherche.

Aucune note à cet égard n'apparaît dans les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017, ni dans les guides de pratique clinique consultés [Grundy *et al.*, 2019; Anderson *et al.*, 2016; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016] ou dans les articles consensuels de la SCC et de l'AHA/ACC portant plus spécifiquement sur les effets indésirables (EI) [Newman *et al.*, 2019; Mancini *et al.*, 2016]. On trouve toutefois dans le consensus sur la gestion des effets indésirables de l'AHA/ACC une phrase mentionnant que : *les élévations des transaminases reflètent la libération d'enzyme par les hépatocytes, mais ne concernent pas spécifiquement une fonction hépatique altérée ou une lésion hépatocellulaire, ce qui nécessiterait la démonstration d'altérations de l'albumine, du temps de prothrombine ou de la bilirubine directement* [Newman *et al.*, 2019].

Enfin, après consultation du manuel Merck version Web, les membres du comité consultatif sont d'accord pour présenter dans cette section les symptômes et signes généraux les plus pertinents, peu spécifiques mais utiles aux cliniciens [Orfanidis, 2017].

Une augmentation des transaminases hépatiques ALT à un niveau supérieur à trois fois la limite supérieure normale chez les patients symptomatiques est une raison pour explorer davantage la question [Newman *et al.*, 2019; Mancini *et al.*, 2016] alors que, chez les patients asymptomatiques, les ALT se normalisent habituellement avec une diminution de la dose ou en changeant de statine [Mancini *et al.*, 2016]. Le consensus sur la gestion des effets indésirables de l’AHA/ACC recommande de ne pas refaire des dosages de l’ALT après le début d’un traitement avec une statine [Newman *et al.*, 2019], recommandation qui concorde avec la pratique québécoise. Le PMN ne devrait ainsi aborder que les cas symptomatiques. Enfin, la SCC recommande de cesser d’administrer la statine et de faire une évaluation plus poussée en présence de symptômes hépatiques [Mancini *et al.*, 2016]. Les membres sont d’accord avec cette ligne de conduite.

SYMPTÔMES TYPIQUES ET SIGNES D’UNE HÉPATITE AIGÛE	
Symptômes	Signes
Fièvre ou sueurs en fin de journée	Augmentation des ALT
Perte d’appétit et amaigrissement	Augmentation de la bilirubine
Nausées	
Malaises abdominaux (surtout du côté droit)	
Peau et conjonctive jaunâtres	
Urine foncé (de la couleur du thé)	

### 3.3.5.3. Facteurs de risque d’effets indésirables des statines

Concernant les principaux facteurs de risque d’effets indésirables (EI) avec les statines, le tableau a été ajusté conformément au consensus de la SCC, plus particulièrement sur la gestion de ces effets [Mancini *et al.*, 2016]. Ainsi, l’« âge supérieur à 70 ans » a été remplacé par « âge supérieur à 80 ans ». Il a aussi été précisé « (< 18,5 kg/m<sup>2</sup>), » à « un faible IMC, frêle » conformément à l’information trouvée sur le site Web de la [Chaire de recherche sur l’obésité de l’Université Laval, une référence](#) suggérée par les membres du comité consultatif.

## PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES AVEC LES STATINES

Abus d'alcool	Exercice physique excessif
Âge > 80 ans	Hypothyroïdie
Antécédent de toxicité musculaire associée à la prise d'une autre statine	Insuffisance rénale
Antécédent personnel ou familial de troubles musculaires héréditaires	Insuffisance hépatique
Chirurgie et traumatisme	Interaction médicamenteuse avec les statines (annexe II)
Diabète avec stéatose hépatique	Maladie neuromusculaire
Dose élevée de statines	Personne d'origine asiatique
État de santé fragile	Utilisation concomitante d'un fibraté (en particulier le gemfibrozil) ou de niacine
Faible IMC (< 18,5 kg/m <sup>2</sup> ), constitution frêle/fragilité	

### 3.3.5.4. Conduite en cas d'effets indésirables des statines

Trois énoncés apparaissaient dans cette section de la version 2016 du PMN. Cette section a toutefois été remodelée pour mieux refléter les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017 [INESSS, 2017b], travaux qui concordent avec l'information extraite des guides de pratique clinique retenus. L'AHA/ACC mentionne, lors de l'apparition de symptômes musculaires avec la prise de statines : d'évaluer les symptômes, les autres causes possibles et les facteurs prédisposants (I, A); de cesser la prise de la statine jusqu'à l'amélioration des symptômes; de « rechallenger » avec une dose diminuée, de changer d'agent ou de changer de régime posologique et rester attentif à la réapparition des symptômes (I, B-R). Chez les patients avec un risque cardiovasculaire augmenté : de traiter avec la dose de statine maximale tolérée; et chez ceux avec risque cardiovasculaire augmenté et symptômes musculaires sévères ou récurrents avec statine, de considérer le traitement avec une autre classe d'hypolipémiant (IIa, B-R) [Grundy *et al.*, 2019].

Les membres du comité consultatif indiquent toutefois que les myalgies causées par les statines sont parfois confondues avec les douleurs arthropathiques. Comme ce point n'est pas traité dans les guides de pratique clinique retenus [Grundy *et al.*, 2019; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016] et que les documents consultés concernant les effets indésirables n'établissent pas de lien entre les statines et les douleurs arthropathiques [Newman *et al.*, 2019; Peeters *et al.*, 2015; Mansi *et al.*, 2013], les membres du comité consultatif suggèrent d'ajouter une note plus générale qui rappellerait d'envisager d'autres causes des symptômes musculaires, comme un trouble neuromusculaire sous-jacent, notamment une myalgie rhumatismale, une carence sévère en vitamine D [Kosinski *et al.*, 2018] ou, très rarement, une myosite nécrosante à médiation immunitaire, comme il est mentionné dans le consensus de l'American Heart Association [Newman *et al.*, 2019].

Dans la gestion des effets indésirables, les membres du comité consultatif mentionnent qu'il est préférable de ne pas administrer la simvastatine lors d'un changement de statine, celle-ci provoquant habituellement plus d'effets indésirables [Grundy *et al.*, 2019; FDA,

2011]. Il ne faudrait par contre pas donner trop d'importance à cette note pour éviter que des patients traités à la simvastatine et qui la tolèrent voient leur traitement changé pour une autre statine. Les guides de pratique clinique retenus ne font pas mention de cet élément [Grundy *et al.*, 2019; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016].

- Vérifier objectivement les symptômes musculaires ou hépatiques en mesurant respectivement la CK et l'ALT sous statine (section 3).
- Tenter un court arrêt suivi d'une réintroduction, une diminution de la dose ou une substitution (statine différente<sup>2</sup>) pour tenter d'établir un lien de causalité entre la statine et la manifestation des symptômes.
  - Bien qu'un arrêt d'une semaine de la statine permette généralement de se faire une idée, il est parfois nécessaire de poursuivre son arrêt au-delà de cette période, ou de refaire des périodes « arrêt-réintroduction » quelques fois pour voir disparaître les effets indésirables.

*Les douleurs musculaires ne sont pas souvent associées à une élévation de la CK.*

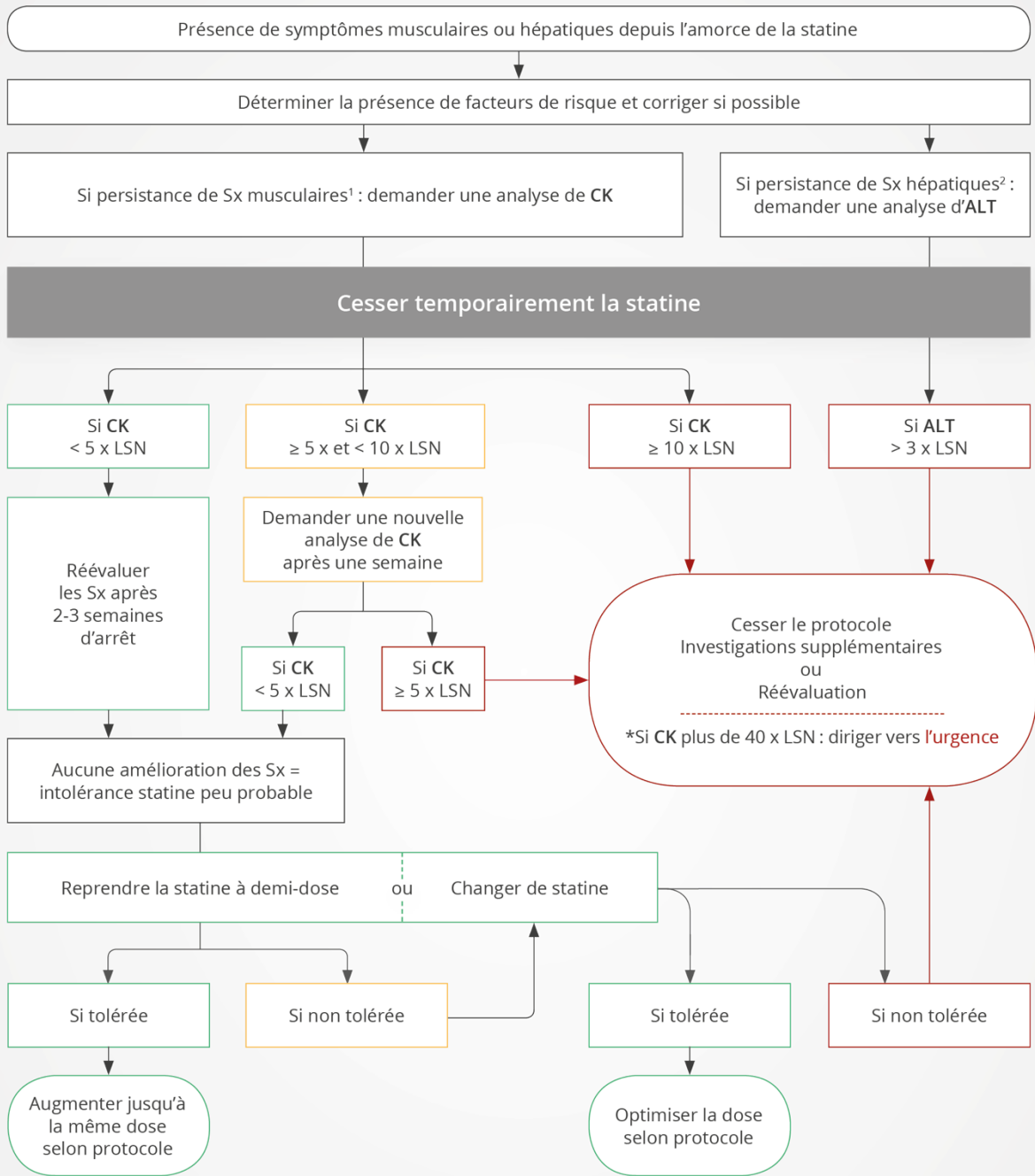
À la demande des membres du comité consultatif, la gestion de l'hépatotoxicité, symptomatique, a été ajoutée à l'algorithme de la version 2016 du PMN. Dans cette version, la valeur seuil de créatinine kinase était à 3 en conformité avec la monographie la plus prudente sur les statines. Toutefois, les membres du comité sont d'avis que cette valeur est trop basse et ils proposent d'inscrire au protocole des valeurs similaires à celles indiquées dans le consensus de la SCC [Mancini *et al.*, 2016].

Concernant les CK, il est précisé dans le consensus sur la gestion des effets indésirables de l'AHA/ACC qu'une valeur de CK à plus de 40 fois la limite supérieure normale constitue un signal d'alarme qui peut suggérer de la myoglobinurie et de l'insuffisance rénale aiguë [Newman *et al.*, 2019]. Le consensus canadien place un seuil de 50 fois la limite supérieure normale comme niveau sanguin sévère de créatinine kinase et mentionne que les effets indésirables peu fréquents de la rhabdomyolyse (myoglobinurie et insuffisance rénale aiguë) doivent certainement être suspectés si la créatinine est à un niveau élevé (la CK est > 40 à 50 fois la LSN) et en cas de douleur musculaire sévère, en particulier si elle est associée à de la faiblesse [Mancini *et al.*, 2016]. La valeur seuil de 40 fois la limite supérieure normale de CK est retenue par les membres pour signal d'alarme.

Les membres du comité consultatif ajoutent qu'une concentration de triglycérides à plus de 10 mmol/L est un facteur de risque important de développer une pancréatite. Les documents retenus ne mentionnent pas cet élément, mais sur le site Web d'Elsevier on peut lire : « L'hypertriglycéridémie, qu'elle soit primitive ou secondaire, est la cause la plus fréquente de pancréatite aiguë, surtout lorsque le taux de triglycérides dépasse 10 g/l » [Bec-Roche et Fredenrich, 2008].

---

<sup>2</sup> Ne pas privilégier la simvastatine.



#### Légende

ALT : Transaminase

CK : Créatine kinase

LSN : Limite supérieure normale

Sx : Symptômes

<sup>1</sup> p. ex. douleur, sensibilité, crampes, faiblesse

<sup>2</sup> p. ex. fatigue ou faiblesse inhabituelle, perte d'appétit, douleur abdominale, urine foncée, ictère

### 3.4. Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une exploration

Les différentes mises en garde et l'apparition, en cours de traitement, de contre-indications aux médicaments ont été regroupées ici pour former cette nouvelle section du PMN. Cette section se veut la base pour définir les limites ou situations pour lesquelles une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire dans l'OIA.

Les membres du comité consultatif mentionnent que tous les facteurs qui augmentent le risque d'effets indésirables ou de non-atteinte des cibles créent des situations qui exigent une attention particulière. Le maintien d'effets indésirables intolérables malgré la conduite décrite précédemment (section 3.4.5.4) mérite un examen attentif et, dans certains cas, une réévaluation de la médication puisque c'est un des facteurs qui est un frein à l'observance et à la persistance au traitement. D'ailleurs, toute inobservance régulièrement notée devrait être explorée pour comprendre pourquoi l'usager ne prend pas le traitement tel que prescrit. Dans un tel cas, la personne n'obtient pas les avantages escomptés concernant la diminution de son risque cardiovasculaire.

La non-obtention des valeurs lipidiques de suivi avec l'hypolipémiant prescrit et optimisé, en fonction de l'intensité du traitement (LDL inférieur à 5 mmol/L), est aussi une situation qui mérite une attention particulière ou une exploration supplémentaire. Selon les cliniciens consultés, en cas de suspicion d'hypercholestérolémie familiale (LDL  $\geq$  5mmol/L) lorsque les causes secondaires sont exclues, il est important de considérer un dépistage chez les frères et sœurs, parents et enfants ainsi que chez des parents aux 2<sup>e</sup> et 3<sup>e</sup> degrés des personnes qui ont reçu un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale. Les travaux effectués en 2017 sont utiles à cet égard [INESSS, 2017b].

L'ajout de l'effondrement des LDL (taux sanguin pratiquement nul), élément de suspicion d'un cancer, a été abordé. Toutefois, le caractère rare de cet élément dans le cadre d'une OIA, la présence dans l'ordonnance d'une indication plus générale d'en référer au prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance (ou le répondant) lorsque les valeurs de LDL sont en dehors des cibles et l'absence de cette notion dans les guides de pratique clinique retenus expliquent que cet ajout n'a pas été fait dans cette section. Par contre, toute détérioration de l'état de santé depuis l'amorce du traitement devrait conduire à une réévaluation, dont celle de la pertinence clinique de maintenir l'hypolipémiant selon la condition et l'espérance de vie de la personne qui suit ce traitement. Ces situations ont été regroupées dans le PMN selon qu'elles demandent une attention particulière ou réévaluation et qu'elles demandent des investigations supplémentaires

Dans l'OIA, ces différentes situations sont généralement présentées en trois sous-sections distinctes, selon l'action à exercer : faire appel au prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance (ou le répondant); diriger le patient vers le prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance (ou le répondant); diriger le patient vers un milieu hospitalier pour une consultation en urgence.

Enfin, lorsque la durée prévue de l'ordonnance est dépassée, le professionnel habilité devrait alors diriger la personne vers une consultation avec le prescripteur autorisé.

#### Attention particulière ou réévaluation

- Apparition d'une réaction allergique à l'hypolipémiant prescrit
- Détérioration de l'état de santé
- Grossesse ou allaitement en cours de traitement
- Inobservance de la prise de la statine régulièrement notée
- Présence de causes de dyslipidémie secondaire
- Présence de facteurs de risque d'effets indésirables sous statine (p. ex. antécédent personnel ou familial de troubles musculaires héréditaires)
- Présence d'effets indésirables

#### Investigations supplémentaires

- Non-obtention des valeurs de suivi lipidiques (LDL inférieur à 5 mmol/L)
  - Des LDL supérieurs ou égaux à 5 mmol/L avec une exclusion des causes secondaires de dyslipidémie (dépistage [d'hypercholestérolémie familiale](#) selon histoire familiale suggestive<sup>1</sup>)
- Marqueurs alternatifs (non-HDL ou ApoB) hors cibles malgré des LDL dans les limites des valeurs cibles (il existe un risque cardiovasculaire résiduel dont on doit tenir compte)
- Élévation des CK à plus de 10 fois la limite supérieure normale (LSN) (ou 2 résultats supérieurs à 5 fois la LSN) : suspicion de rhabdomyolyse
- Maladie hépatique évolutive grave ou élévation persistante et inexplicée du taux sérique de transaminases hépatiques (plus de 3 fois la LSN)
- TG supérieur à 4,5 mmol/L (LDL non calculable; se référer au non-HDL ou Apo B si disponible) :
  - supérieur à 5,6 mmol/L : risque de pancréatite
  - supérieur à 10 mmol/L : risque important de pancréatite

### 3.5. Autres modifications apportées en fonction des gabarits en vigueur

Tout d'abord, le format et la présentation des différentes sections du PMN et du modèle d'OIA ont été revus en fonction des gabarits maintenant en usage à l'INESSS. Par ailleurs, certains ajustements ont été requis dans un souci d'harmonisation et de cohérence avec les autres protocoles et outils cliniques produits par l'INESSS.

#### 3.5.1. Titre du PMN et du modèle d'OIA

Étant donné qu'un niveau élevé de cholestérol n'est pas nécessairement une pathologie et doit être vu dans une perspective globale d'évaluation du risque cardiovasculaire [INESSS, 2017a], il a été décidé de remplacer le terme « dyslipidémie » de la version 2016 par « ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) ».

De plus, en raison de la nature des actes délégués dans le cadre du suivi conjoint avec un professionnel habilité, le titre de l'OIA est plus précis en incluant à la fois l'ajustement des hypolipémiants et la prescription des analyses de laboratoire dans la prise en charge du risque cardiovasculaire.

PMN	OIA
Ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) dans la prise en charge du risque cardiovasculaire	Ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) et initiation d'analyses de laboratoire dans la prise en charge du risque cardiovasculaire

Pour éviter que les personnes qui reçoivent d'autres hypolipémiants, en plus d'une statine ou de l'ézétimibe, soient exclues de l'OIA, il a été suggéré par les membres du comité consultatif de décrire de façon plus générale la situation clinique ou la clientèle pertinente en précisant l'âge de la population.

### 3.5.2. Contre-indications à l'application du PMN et de l'OIA

Cette section, qui était absente de la version 2016 du PMN, a été ajoutée compte tenu du gabarit maintenant en usage à l'INESSS. Elle contient généralement des situations pour lesquelles les recommandations sur la prise en charge d'une maladie concernant des populations particulières diffèrent de celles visées par le PMN ou encore des contre-indications absolues relatives à l'ensemble de la classe de médicament visée.

Dans le cadre de l'ajustement des statines et de l'ézétimibe, le fait d'avoir moins de 18 ans ainsi que la grossesse et l'allaitement sont considérés par les membres du comité consultatif comme des contre-indications à l'application du PMN. Compte tenu de la complexité de la prise en charge des médicaments multiples souvent observée dans les cas d'hypercholestérolémie familiale, notamment les anti-PCSK9, puisque cette population est prise en charge en bas âge et que l'ajustement de la statine a été fait depuis longtemps, il a été convenu d'inclure l'hypercholestérolémie familiale aux contre-indications à l'application de ce PMN.

En plus des contre-indications à l'application du protocole, il a été décidé avec les membres du comité consultatif de maintenir l'insuffisance rénale chronique (ajustement des doses) et l'insuffisance hépatique grave (contre-indication à l'usage des statines) dans les contre-indications à l'application de l'OIA, comme dans la version 2016, puisque ces situations requièrent un suivi par un prescripteur autorisé en raison des particularités liées à l'ajustement et que ces cas sont relativement rares dans la population.

PMN	OIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>Grossesse ou allaitement.</li> <li>Hypercholestérolémie familiale (HF).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Contre-indications à l'application du PMN (628 005).</li> <li>Insuffisance rénale chronique avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) inférieur à 20 ml/minute/1,73 m<sup>2</sup>.</li> <li>Insuffisance hépatique grave.</li> </ul>

### **3.5.3. Professionnels ou personnes habilités visés par l'ordonnance**

En 2016, cette section précisait le type de professionnel habilité visé par l'ordonnance. Or, selon le Collège des médecins du Québec, ce choix appartient non pas à l'INESSS, mais aux établissements et aux prescripteurs autorisés et il dépend des ressources disponibles dans le milieu. Une note a été ajoutée dans le modèle d'OIA pour préciser que les prescripteurs qui souhaitent rédiger une ordonnance à partir de ce modèle doivent spécifier, dans cette section, le ou les professionnels qui pourront exécuter cette ordonnance. Par ailleurs, il y est également mentionné que le professionnel habilité visé par cette ordonnance doit s'assurer d'avoir les compétences nécessaires pour l'exécuter (p. ex. formation).

### **3.5.4. Intention ou cible thérapeutique**

L'indication du traitement, sa durée et la cible thérapeutique ont été ajoutées sans changement dans la section « Intention ou cible thérapeutique » pour la compléter. Toute cette information se trouvait, en 2016, dans le formulaire d'adhésion (lequel constituait alors l'OIA) ou dans le formulaire de liaison (lequel est destiné au pharmacien communautaire). Comme le formulaire d'adhésion servait à individualiser l'ordonnance collective en 2016, celui-ci a été aboli à l'occasion des présents travaux de mise à jour parce qu'un modèle d'ordonnance individuelle a été élaboré. Aussi, l'INESSS ne produira plus de formulaires de liaison propres à chacune des pathologies pour lesquelles un protocole médical national d'ajustement est produit, mais bien un modèle de formulaire de liaison non spécifique à une situation clinique particulière, à moins que ce dernier ne soit incompatible avec la situation clinique visée. Ainsi, l'information clinique essentielle pour le professionnel habilité qui effectue le suivi conjoint de l'ajustement, contenue dans le formulaire d'adhésion ou dans le formulaire de liaison de 2016, a entièrement été intégrée dans l'OIA.

### **3.5.5. Identification du médicament**

Cette section de l'OIA, qui faisait partie, en 2016, du formulaire d'adhésion, a été ajoutée lors de la mise à jour et elle comprend des renseignements sur le nom du médicament, la posologie actuelle et la durée prévue du traitement. Cette information doit se trouver dans l'ordonnance individuelle de manière que le professionnel habilité puisse connaître le contexte et les conditions actuelles d'utilisation de l'hypolipémiant individualisées selon la personne.

Pour ce modèle d'OIA, les membres du comité consultatif ont discuté pour savoir si le prescripteur autorisé qui rédige l'ordonnance pouvait prévoir l'ajout d'ézétimibe, si indiqué<sup>3</sup>, ou une autre option de traitement en cas de valeurs de suivi non atteintes. Cela éviterait notamment des consultations dans ce contexte, et le patient pourrait être pris en

---

<sup>3</sup> Pour les patients avec des antécédents de maladie cardiovasculaire (prévention secondaire) : si, malgré une bonne adhésion au traitement et l'absence d'effets secondaires à l'hypolipémiant initialement prescrit, l'optimisation de cet hypolipémiant ne permet pas l'atteinte des objectifs (intentions) et des cibles thérapeutiques.

charge par un professionnel habilité à la suite de l'appréciation de sa condition de santé. De même, l'anticipation d'une statine alternative en cas d'apparition d'une contre-indication ou d'intolérance à celle initialement prescrite et dont la gestion ne permet pas de la tolérer a aussi été discutée. Les cliniciens consultés ont estimé que cette option était envisageable si le professionnel habilité avait les compétences requises, et ce, dans la mesure où cela reste adaptable pour les prescripteurs qui souhaiteraient revoir les patients pour chacun de ces cas de figure. Dans le modèle d'OIA, des boîtes à cocher selon l'intention du prescripteur autorisé ont donc été prévues à cet effet.

AJUSTEMENT DU TRAITEMENT INITIAL	
<p style="text-align: center;"><u>Statine</u></p> <p>Nom de la molécule : _____</p> <p>Posologie actuelle (à la date du début du suivi conjoint) : _____</p> <p>Dose maximale : _____</p> <p>Durée prévue de cette ordonnance : _____</p>	<p><u>Ézétimibe en combinaison avec la statine, le cas échéant, et en prévention secondaire uniquement :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Ézétimibe 10 mg DIE PO</p> <p>Durée prévue de cette ordonnance : _____</p>
OPTIONS POSSIBLES POUR MODIFIER LE TRAITEMENT (À COCHER) <sup>4</sup>	
NON-OBTENTION DES VALEURS DE SUIVI LIPIDIQUES	
<p><u>Statine alternative d'intensité plus élevée à la suite de l'appréciation de la condition de santé, y compris les analyses de laboratoire :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Changer pour cette statine et aviser le prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance</p> <p>Nom de l'hypolipémiant : _____</p> <p>Posologie initiale : _____</p> <p>Dose maximale : _____</p> <p>Durée prévue de cette ordonnance : _____</p> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; margin-left: 400px;">           Particularités pour la pharmacie            Quantité : _____            Renouvellement : _____         </div>	
<b>OU</b>	
<p><input type="checkbox"/> Faire appel au prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance</p> <p><u>Hypolipémiant (ézétimibe) à ajouter à la statine, le cas échéant<sup>5</sup>, en prévention secondaire uniquement et à la suite de l'appréciation de la condition de santé, y compris les analyses de laboratoire :</u></p> <p><input type="checkbox"/> Ajouter à la statine l'ézétimibe 10 mg DIE PO et aviser le prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance</p> <div style="border: 1px solid gray; padding: 5px; margin-left: 400px;">           Particularités pour la pharmacie            Quantité : _____            Renouvellement : _____         </div>	
<b>OU</b>	

<sup>4</sup> Afin que le médicament puisse être servi, faire parvenir cette ordonnance à la pharmacie.

<sup>5</sup> Pour les patients avec des antécédents de maladies cardiovasculaires (prévention secondaire) : si, malgré une bonne adhésion et l'absence d'effets indésirables à l'hypolipémiant initialement prescrit, l'optimisation de cet hypolipémiant ne permet pas l'atteinte des objectifs (intentions) et des cibles thérapeutiques. Seules les sous-analyses de IMPROVE-IT ont révélé une efficacité statistiquement significative en prévention secondaire, l'infarctus du myocarde (24 %) et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (39 %) chez les personnes atteintes de diabète et les plus de 75 ans.

Ne pas ajouter l'ézétimibe et diriger le patient vers le prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance

**APPARITION D'UNE CONTRE-INDICATION OU D'UNE INTOLÉRANCE MUSCULAIRE À LA STATINE INITIALE**

Statine alternative à la suite de l'appréciation de la condition de santé, y compris les analyses de laboratoire et une tentative de gestion de l'intolérance (le cas échéant)

Changer pour cette statine différente et aviser le prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance

Nom de l'hypolipémiant : \_\_\_\_\_

Posologie initiale : \_\_\_\_\_

Dose maximale : \_\_\_\_\_

Durée prévue de cette ordonnance : \_\_\_\_\_

Particularités pour la pharmacie

Quantité : \_\_\_\_\_

Renouvellement : \_\_\_\_\_

**OU**

Faire appel au prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance

### 3.5.6. Communication avec un prescripteur autorisé

Selon les parties prenantes consultées, l'utilisation des ordonnances individuelles d'ajustement de 2016 semblait être associée à des enjeux de communication et d'applicabilité – par exemple les problèmes de communication de l'information entre les différentes personnes concernées et la difficulté d'obtenir le soutien d'un collègue lorsque le médecin traitant est absent et que des décisions thérapeutiques doivent être prises ont été mentionnés.

Pour tenter de répondre aux enjeux soulevés, une phrase concernant la communication avec le prescripteur autorisé a été ajoutée aux directives à ce sujet contenues dans le précédent modèle d'ordonnance de 2016. Elle indique de prévoir les modalités de communication entourant l'absence du prescripteur qui a rédigé l'ordonnance pour répondre au professionnel habilité en cas de besoin ou lorsqu'une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire. De plus, la phrase concernant la désignation du répondant en l'absence du prescripteur qui a rédigé l'ordonnance a été modifiée de manière à couvrir toutes les possibilités.

#### OIA

En cas de problèmes ou lorsqu'une consultation avec le prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance est obligatoire, prévoir les modalités de communication entourant l'absence de cette personne pour répondre au professionnel habilité.

Dans une clinique médicale ou un groupe de médecine de famille (GMF), en l'absence du prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance, le répondant est l'infirmière praticienne spécialisée (IPS) ou le médecin assigné aux consultations sans rendez-vous ou tout autre IPS ou médecin présent sur place. En établissement, le répondant est l'IPS ou le médecin présent au service ou le médecin de garde assigné.

### 3.5.7. Documentation

Cette section de l'ordonnance a été revue en fonction du modèle maintenant en usage lorsque les ordonnances individuelles d'ajustement sont produites par l'INESSS.

## OIA

Remplir le formulaire de liaison pour le pharmacien communautaire. S'il y a lieu, consulter le modèle disponible dans la section « Protocoles médicaux nationaux et ordonnances associées » sur le site Web de l'INESSS.

### 3.5.8. Identification du prescripteur qui a rédigé l'ordonnance

Cette section a été ajoutée lors de la mise à jour de l'ordonnance. Elle vise à regrouper l'information sur le prescripteur autorisé qui a rédigé l'OIA.

## OIA

Nom, prénom :

Numéro de permis d'exercice :

Nom de l'établissement ou du milieu clinique :

Adresse de correspondance :

Numéro de téléphone :

Signature :

# DISCUSSION

## Principaux constats

Comparativement à la version de 2016 du *PMN — Ajustement des hypolipémiants et analyses de laboratoire pour le suivi de la dyslipidémie*, quelques modifications concernant le contenu clinique ont été effectuées dans la présente mise à jour. Parmi les modifications qu'il est important de souligner, mentionnons :

- l'arrimage avec la philosophie qui sous-tend l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* et les outils cliniques assortis publiés en 2017 par l'INESSS, qui indique de ne pas promouvoir l'idée qu'un niveau de cholestérol élevé est nécessairement une maladie, mais plutôt d'intégrer l'ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) dans le concept plus large de gestion du risque cardiovasculaire qui donne une juste place à la promotion des saines habitudes de vie;
- la possibilité d'ajuster la statine à la baisse au besoin en changeant les flèches du tableau sur les modalités d'ajustement pour des flèches bidirectionnelles;
- l'ajout d'options possibles dans l'OIA pour modifier le traitement en cas de non-atteinte des cibles, de l'apparition d'une contre-indication ou d'intolérance musculaire à la statine initialement prescrite.

Par ailleurs, la notion d'hépatotoxicité aigüe a été intégrée à l'algorithme décisionnel sur la gestion de l'intolérance aux statines, alors que le format et la présentation des différentes sections du PMN et de l'OIA ont été revus en fonction des modèles maintenant en usage lorsque des protocoles médicaux et des modèles d'ordonnance sont produits par l'INESSS. Le formulaire de liaison de 2016 a été aboli. L'INESSS dispose maintenant d'un canevas général qui s'applique aux ordonnances individuelles d'ajustement indépendamment de la situation clinique.

## Force et limites

La revue systématique des guides de pratique clinique repose sur une méthodologie rigoureuse qui comprend une recherche systématique de la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse des conclusions. Certaines limites de la présente évaluation doivent toutefois être signalées. À la suite de la recherche documentaire, seulement deux documents dont la qualité méthodologique, évaluée à l'aide de la grille AGREE II, a été jugée suffisante ont été retenus. Ces deux guides s'appuyaient sur une revue systématique et, comme ils ont tous deux été produits aux États-Unis, les populations qu'ils ciblent sont comparables à celles du Canada. Dans le but de considérer la pratique courante canadienne et québécoise, les lignes directrices de la SCC ont également qu'antérieure à la période de recherche et que la qualité évaluée, selon les critères de la grille AGREE II, soit faible. Par ailleurs, la qualité méthodologique des études primaires qui ont servi à élaborer les

recommandations des guides de pratique clinique retenus n'a pas été réévaluée par l'INESSS.

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et pour fournir de l'information contextuelle et expérientielle nécessaire à la mise à jour du PMN et de l'OIA est formé de professionnels qui représentent la majorité des professionnels touchés par ces recommandations — un médecin de famille, un infirmier et des pharmaciens, en plus d'un cardiologue et d'une endocrinologue. Les membres pratiquent dans différentes régions sociosanitaires, dont Québec, Montréal, Saint-Jérôme, Châteauguay et Sherbrooke.

### **Impact clinique**

L'ordonnance collective, l'OIA ou d'amorce de traitement sont des outils qui favorisent l'interdisciplinarité, ce qui permet d'optimiser la prestation en assurant des soins de qualité aux patients. Le médecin ou l'infirmière praticienne spécialisée (IPS) peuvent ainsi se concentrer sur les activités qu'ils sont les seuls à pouvoir exercer.

La mise à jour du PMN et du modèle d'OIA des hypolipémiants devrait répondre aux enjeux soulevés relativement aux versions de 2016 et ainsi limiter les barrières à l'application, le tout en favorisant le travail interprofessionnel.

## CONCLUSION

La réalisation de cette mise à jour du protocole médical national et de l'ordonnance individuelle *Ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe)* est fondée sur de l'information clinique et des recommandations de pratique clinique tirées de la littérature et de travaux antérieurs menés par l'INESSS sur la diminution du risque cardiovasculaire, lesquelles ont été bonifiées par le savoir expérientiel de différents experts et cliniciens consultés ainsi que par de l'information contextuelle répertoriée. Au terme d'une analyse impliquant la triangulation des données provenant de ces différentes sources, la mise à jour a permis de déterminer la pertinence de maintenir, de retirer ou de modifier l'information ou les recommandations publiées dans la version précédente ou d'en ajouter lorsque cela s'est avéré nécessaire. Les changements apportés dans le cadre du processus de mise à jour favoriseront l'amélioration du suivi conjoint et, ultimement, celle de l'expérience de soins de la personne qui prend un ou des hypolipémiants pour diminuer son risque cardiovasculaire.

## RÉFÉRENCES

- Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016;32(11):1263-82.
- Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2013;29(2):151-67.
- Armitage J, Baigent C, Barnes E, Betteridge DJ, Blackwell L, Blazing M, et al. Efficacy and safety of statin therapy in older people: A meta-analysis of individual participant data from 28 randomised controlled trials. *Lancet* 2019;393(10170):407-15.
- Bec-Roche M et Fredenrich A. Hypertriglycéridémie : le risque de pancréatite aiguë. *Médecine des maladies métaboliques* 2008;2(6):608-11.
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FA, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2016;316(19):1997-2007.
- Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ* 2010;182(18):E839-42.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Les ordonnances collectives – Guide d'exercice. Montréal, Qc : CMQ; 2017. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2017-05-01-fr-ordonnances-collectives.pdf>.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Les ordonnances individuelles faites par un médecin – Guide d'exercice. Montréal, Qc : CMQ; 2016. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2016-10-03-fr-ordonnances-individuelles-faites-par-un-medecin.pdf>.
- Collège des médecins du Québec (CMQ) et Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ). Loi 41 – Guide d'exercice : les activités réservées aux pharmaciens. Montréal, Qc : CMQ et OPQ; 2013. Disponible à : [https://www.opq.org/doc/media/1954\\_38\\_fr-ca\\_0\\_guide\\_exercice\\_activites\\_reservees\\_pharmacien.pdf](https://www.opq.org/doc/media/1954_38_fr-ca_0_guide_exercice_activites_reservees_pharmacien.pdf).
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2011. Disponible à : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-new-restrictions-contraindications-and-dose-limitations-zocor>.
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: Results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137(15):1571-82.

- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018  
 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on  
 the management of blood cholesterol: A report of the American College of  
 Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.  
 Circulation 2019;139(25):e1082-143.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Calculatrice - Statines,  
 hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire. Québec, Qc : INESSS; 2019a.  
 Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-  
 statines-hypolipemians-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html](https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-statines-hypolipemians-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Feuille de suivi -  
 Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire. Québec, Qc :  
 INESSS; 2019b. Disponible à :  
[https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-statines-  
 hypolipemians-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html](https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-statines-hypolipemians-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Statines,  
 hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire. Rapport rédigé par Alain  
 Prémont, Karine Lejeune, Michel Rossignol et Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS;  
 2017a. Disponible à :  
[https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS-  
 AvisStatines.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Medicaments/INESSS-AvisStatines.pdf).
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Statines,  
 hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire [site Web présentant l'avis, les  
 annexes et les algorithmes]. Québec, Qc : INESSS; 2017b. Disponible à :  
[https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-statines-  
 hypolipemians-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html](https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-statines-hypolipemians-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html).
- Kosinski C et Jornayvaz FR. Effects of ketogenic diets on cardiovascular risk factors: Evidence  
 from animal and human studies. Nutrients 2017;9(5):517.
- Kosinski C, Tran C, Kuntzer T, Rodondi N, Collet TH. Symptômes musculaires associés aux  
 statines : quelle prise en charge en 2018 ? Rev Med Suisse 2018;14(596):462-9.
- Mancini GB, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, prevention  
 and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Consensus  
 Working Group update (2016). Can J Cardiol 2016;32(7 Suppl):S35-65.
- Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM. Statins and musculoskeletal conditions,  
 arthropathies, and injuries. JAMA Intern Med 2013;173(14):1-10.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and  
 meta-analyses: The PRISMA statement. BMJ 2009;339:b2535.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin safety and  
 associated adverse events: A scientific statement from the American Heart Association.  
 Arterioscler Thromb Vasc Biol 2019;39(2):e38-e81.

- Orfanidis N-T. Examens complémentaires du foie et de la vésicule biliaire [site Web]. Le Manuel MSD – Version pour professionnels de la santé. Kenilworth, NJ : Merck and Co., Inc.; 2017. Disponible à : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/exploration-des-troubles-h%C3%A9patiques-et-biliaires/examens-compl%C3%A9mentaires-du-foie-et-de-la-v%C3%A9sicule-biliaire> (consulté le 15 juin 2019).
- Peeters G, Tett SE, Conaghan PG, Mishra GD, Dobson AJ. Is statin use associated with new joint-related symptoms, physical function, and quality of life? Results from two population-based cohorts of women. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(1):13-20.
- Poirier P. Effets indésirables cardiovasculaires de la marijuana : ce que les professionnels de la santé doivent savoir. Québec, Qc : Université Laval; 2018. Disponible à : [https://www.coeurpoumons.ca/fileadmin/documents/professionnels/cardiologie/Coeur\\_et\\_Cannabis\\_Poirier\\_P..pdf](https://www.coeurpoumons.ca/fileadmin/documents/professionnels/cardiologie/Coeur_et_Cannabis_Poirier_P..pdf).
- Rosenbaum M, Hall KD, Guo J, Ravussin E, Mayer LS, Reitman ML, et al. Glucose and lipid homeostasis and inflammation in humans following an isocaloric ketogenic diet. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27(6):971-81.
- Santé Canada. Effets du cannabis sur la santé et risques liés au cannabis [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/droques-medicaments/cannabis/effets-sante.html>.
- Société canadienne de cardiologie (SCC). Lignes directrices sur la dyslipidémie. 2012 mise à jour. Ottawa, ON : SCC; 2012.
- Statistique Canada. Les principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge [site Web]. Ottawa, ON : Statistique Canada; 2018. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310039401>.

*Institut national  
d'excellence en santé  
et en services sociaux*

Québec 

#### Siège social

2535, boulevard Laurier, 5<sup>e</sup> étage  
Québec (Québec) G1V 4M3  
418 643-1339

#### Bureau de Montréal

2021, avenue Union, 12<sup>e</sup> étage, bureau 1200  
Montréal (Québec) H3A 2S9  
514 873-2563

[inesss.qc.ca](http://inesss.qc.ca)

