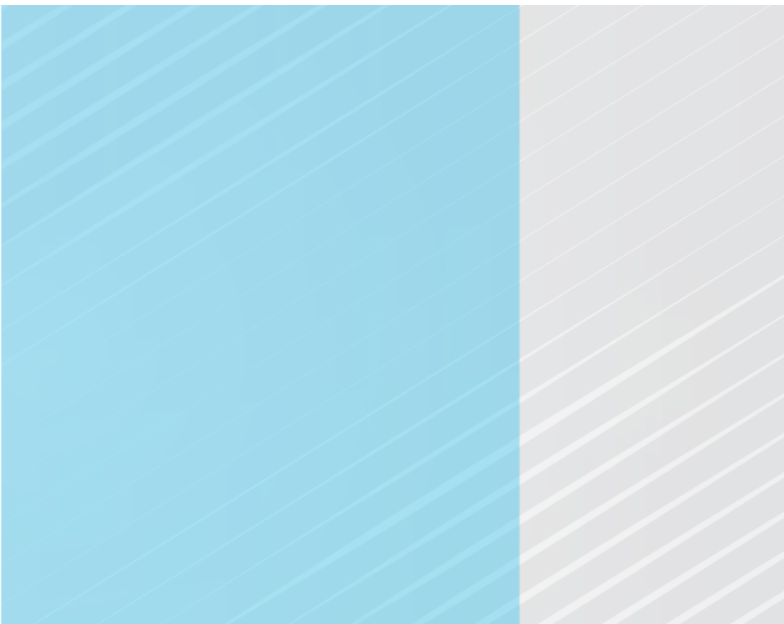


ÉTAT DES PRATIQUES

Portrait de l'usage des hypolipémiants
de 2010 à 2015 chez les personnes
couvertes par le régime public
d'assurance médicaments du Québec

UNE PRODUCTION DE
L'Institut national d'excellence en santé
et en services sociaux (INESSS)



Portrait de l'usage des hypolipémiants
de 2010 à 2015 chez les personnes
couvertes par le régime public
d'assurance médicaments du Québec

Rédigé par

Éric Tremblay, Jean-Marc Daigle,
Karine Lejeune et Alain Prémont

Avec la collaboration de

Christiane Beaulieu, Marie-Claude
Breton et Mélanie Tardif

Sous la direction de

Sylvie Bouchard



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

Ce document est accessible en ligne dans la section *Publications* du site Web de l'INESSS.

Équipe de projet

Auteurs

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Jean-Marc Daigle, M. Sc.

Karine Lejeune, B. Pharm., M. Sc.

Alain Prémont, B. Pharm., M.B.A.

Collaborateurs

Christiane Beaulieu

Marie-Claude Breton, Ph. D.

Mélanie Tardif, Ph. D.

Coordination scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D.

Direction scientifique

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

Recherche d'information scientifique

Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Soutien documentaire

Flavie Jouandon

Équipe éditoriale

Patricia Labelle

Denis Santerre

Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de

Renée Latulippe

Avec la collaboration de

Madeleine Fex, révision linguistique

Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017

Bibliothèque et Archives Canada, 2017

ISSN 1915-3104 INESSS (PDF)

ISBN 978-2-550-78843-0 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

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). Portrait de l'usage des hypolipémifiants de 2010 à 2015 chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Portrait d'usage rédigé par Éric Tremblay, Jean-Marc Daigle, Karine Lejeune et Alain Prémont. Québec, Qc : INESSS; 36p.

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

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise respectif.

Les lecteurs externes du présent portrait sont :

D^r James Brophy, cardiologue et professeur à la Faculté de médecine et d'épidémiologie de l'Université McGill;

D^r Jean Bergeron, chef du service de lipidologie, Département de médecine, Centre hospitalier universitaire (CHU) de Québec – Université Laval.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs du portrait déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

Le D^r Brophy n'a reçu aucun financement au cours des deux dernières années pour tout motif impliquant une entité concernée par le présent portrait d'usage. Également, le Dr Brophy n'a reçu aucune rémunération au cours des cinq dernières années provenant d'une entreprise ayant un intérêt pour les résultats de ce portrait d'usage.

Le D^r Bergeron a déclaré des activités impliquant une entité concernée par l'objet des travaux réalisés. Ainsi, au cours des cinq dernières années, le Dr Bergeron a été rémunéré à titre de membre de comités consultatifs canadiens pour les compagnies Amgen, Sanofi et Valeant. Il a également reçu, durant cette période, une rémunération pour des conférences éducatives concernant les fabricants Amgen, Sanofi et Valeant. Le D^r Bergeron a également reçu, au cours des cinq dernières années, des subventions de recherche à titre d'investigateur principal pour des études cliniques financées par les compagnies Amgen, Sanofi, Pfizer, Ionis, Roche ou Amarin.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ABRÉVIATIONS.....	VII
1 INTRODUCTION	1
2 OBJECTIFS	3
3 MÉTHODOLOGIE.....	4
3.1 Devis	4
3.2 Population à l'étude	4
3.3 Les sources de données.....	4
3.4 Les variables à l'étude	5
3.4.1 Périodes à l'étude	5
3.4.2 Caractéristiques des personnes	5
3.4.3 Facteurs de risques	6
3.4.4 Caractéristiques des traitements.....	8
3.5 Analyse	9
4 RÉSULTATS.....	11
4.5 Description des traitements 180 jours suivant l'ordonnance initiale, puis à chaque année du suivi.....	14
4.6 Adhésion aux statines sur une période de cinq ans et le coût brut de ces médicaments selon le niveau d'adhésion	14
DISCUSSION	16
CONCLUSION.....	20
ANNEXE A TABLEAUX.....	21
ANNEXE B FIGURES	32
RÉFÉRENCES.....	34

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Intensité d'usage des statines	21
Tableau 2	Répartition de la population à l'étude selon les caractéristiques des personnes, 2010 et 2015	22
Tableau 3	Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage d'hypolipémiants, de 2010 à 2015, selon les caractéristiques des utilisateurs parmi les adultes de 18 ans ou plus couverts de façon continue par le régime public d'assurance médicaments	23
Tableau 4	Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage d'hypolipémiants en 2010, selon le risque de maladie cardiovasculaire et les caractéristiques des utilisateurs parmi les adultes de 18 ans ou plus couverts de façon continue par le régime public d'assurance médicaments	24
Tableau 5	Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage d'hypolipémiants en 2015, selon le risque de maladie cardiovasculaire et les caractéristiques des utilisateurs parmi les adultes de 18 ans ou plus couverts de façon continue par le régime public d'assurance médicaments	25
Tableau 6	Risques relatifs bruts et ajustés établissant les déterminants de prescription d'un hypolipémiant chez les personnes à risque élevé de maladie cardiovasculaire	26
Tableau 7	Répartition des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants selon leurs caractéristiques et l'année de l'amorce du traitement.....	27
Tableau 8	Répartition des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants selon les types d'hypolipémiants reçus à l'amorce du traitement et l'année où celui-ci a été amorcé	28
Tableau 9	Répartition des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants en fonction de leur risque de maladie cardiovasculaire, selon les types d'hypolipémiants reçus à l'amorce du traitement et l'année où celui-ci a été amorcé	29
Tableau 10	Répartition des statines utilisées et de leur intensité d'usage à l'amorce du traitement, à 180 jours, à 365 jours et à chaque année du suivi chez les nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants* en fonction de leur risque de maladie cardiovasculaire	30
Tableau 11	Coût brut (coût du médicament et honoraires) relatif à l'utilisation des statines, selon le niveau d'adhésion affiché par les nouveaux utilisateurs ayant amorcé leur traitement en 2010	31

LISTE DES FIGURES

Figure 1	Prévalence de l'usage des hypolipémiants de 2010 à 2015	32
Figure 2	Proportion des nouveaux utilisateurs de statine de 2010, selon leur niveau d'adhésion et le nombre de mois depuis l'amorce du traitement.....	33

RÉSUMÉ

Introduction

Les hypolipémiants sont l'une des classes de médicaments ciblées dans le « chantier » sur la pertinence clinique du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) parce qu'ils sont largement prescrits, que leur usage fait l'objet de certaines controverses scientifiques et que la persistance ainsi que l'adhésion à les prendre sont faibles. Une mise à jour complète du portrait d'usage des hypolipémiants de 2004 à 2008 a été réalisée en soutien à l'avis intitulé *Statines/hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* produit par l'INESSS. L'objectif général du portrait actualisé était de décrire l'usage des hypolipémiants chez les adultes couverts par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) de 2010 à 2015.

Méthodes

Pour répondre à cet objectif, une étude de cohorte rétrospective a été réalisée à partir de quatre fichiers numériques conservés à la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). À chacune des années à l'étude, la prévalence de l'usage des hypolipémiants chez les utilisateurs de 18 ans ou plus couverts par le RPAM a été calculée, au total et en fonction de l'âge, du sexe, de la catégorie d'assuré et du risque de maladie cardiovasculaire (MCV). Les nouveaux utilisateurs ont également été décrits selon les mêmes variables de même qu'en fonction du médicament reçu à l'amorce du traitement. Les nouveaux utilisateurs ne devaient avoir reçu aucun autre médicament à l'étude au cours des 365 jours précédant la date de l'amorce d'un traitement par hypolipémiant. Le niveau d'adhésion aux statines a été estimé sur une période de suivi de 5 ans à l'aide de l'indice MPR (*medication possession ratio*) chez les nouveaux utilisateurs de ce traitement hypolipémiant. Le MPR a été calculé en divisant le total des jours pendant lesquels le médicament a été pris par la durée du suivi considérée. Les personnes dont le MPR est supérieur ou égal à 80 % ont été jugées adhérentes à leur traitement tandis que celles dont le MPR était de 20 % à moins de 80 % étaient considérées partiellement adhérentes et celles dont le MPR était inférieur à 20 % étaient considérées non adhérentes.

Les personnes ayant un antécédent de maladie vasculaire athérosclérotique (MVA) ou souffrant de diabète ou d'une insuffisance rénale chronique ont été considérées à risque élevé de MCV. Les autres personnes ont été considérées à risque faible à modéré. Les nouveaux utilisateurs étaient les personnes n'ayant reçu aucun autre hypolipémiant à l'étude au cours des 365 jours précédant la date index, soit la date d'exécution de la première ordonnance. Un nouvel utilisateur ne pouvait être inclus qu'une seule fois dans l'étude.

Les variables associées à la prescription d'un hypolipémiant chez les personnes qui présentaient un risque élevé de MCV de 2010 à 2015 ont été déterminées à l'aide d'une régression log-binomiale. Les risques relatifs (RR) ont été ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de la catégorie d'assuré, de l'année d'amorce du traitement et de l'antécédent de MVA, de diabète ou d'une insuffisance rénale chronique; des intervalles de confiance (IC) à 99 % ont été calculés.

Résultats

La prévalence d'usage des hypolipémiants chez les personnes couvertes par le RPAM s'est stabilisée à environ 31 % durant la période à l'étude. La prévalence d'usage d'un hypolipémiant chez les personnes à risque élevé de MCV est passée de 66,5 % en 2010 à 67,9 % en 2015. L'âge

était le principal déterminant associé à la prescription d'un hypolipémiant chez les personnes considérées comme étant à risque élevé de MCV. Les autres variables considérées, soit le sexe, la catégorie d'assuré, l'année d'amorce du traitement hypolipémiant et les antécédents de MVA, le diabète de type I ou II, l'insuffisance rénale chronique ainsi que l'obésité ou l'hypertension n'étaient pas ou très peu associées à la prescription d'un hypolipémiant.

La presque totalité (99,6 %) des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiant de 2010 à 2015 ont reçu un hypolipémiant en monothérapie à l'amorce du traitement, soit une statine dans la plupart des cas (92,5 %), un séquestrant de l'acide biliaire ou SAB (3,8 %) ou une fibrates (2,3 %). De 2010 à 2015, la proportion des nouveaux utilisateurs des SAB en monothérapie augmentait de 2,5 % alors que la proportion des nouveaux utilisateurs d'une statine ou d'une fibrates diminuait de 1,9 % et de 0,75 % respectivement.

Le niveau de risque de MCV semble avoir influencé l'usage d'une statine à forte intensité à l'amorce du traitement, puisque 9,5 % des nouveaux utilisateurs à risque faible à modéré de MCV en ont fait usage, comparativement à 26,7 % de ceux ayant un risque élevé de MCV. De plus, 4 ans après l'amorce du traitement, 19,1 % et 30,3 % respectivement des nouveaux utilisateurs à risque faible à modéré de MCV et ceux ayant un risque élevé de MCV toujours suivis et couverts par le RPAM ont reçu une statine à forte intensité. L'usage des statines à forte intensité chez les personnes âgées de plus de 75 ans s'est révélé semblable à celui observé chez les nouveaux utilisateurs à l'amorce du traitement, soit 8,5 % et 26,1 % selon le niveau de risque faible à modéré de MCV et à un risque élevé de MCV. Chez les personnes de plus de 75 ans, l'usage d'une statine à forte intensité s'est accentué seulement chez celles qui présentaient un risque faible ou modéré de MCV (13,1 %) lors du suivi.

La proportion de tous les nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants ayant poursuivi leur traitement baissait à 74,4 % à 180 jours, et ce, indépendamment de l'âge. Cette proportion diminuait à 2 ans (68,7 %) et se stabilisait à 3 ans (67,7 %), à 4 ans (67,0 %) et à 5 ans (66,3 %). Les nouveaux utilisateurs de statine considérés lors des analyses sur l'adhésion formaient une cohorte de 53 432 personnes. Le coût brut de leurs ordonnances de statine s'élevait à 71,9 M\$ pour 5 ans. Parmi ces 53 432 nouveaux utilisateurs de statine, seulement 52,9 % ont conservé une adhésion à leur traitement à au moins 80 % durant le suivi de 5 ans, pour un coût brut de 52,7 M\$. Le sixième (16,3 %) des nouveaux utilisateurs de statine affichaient une adhésion au traitement inférieure à 20 % durant le suivi de 5 ans, pour un coût brut de 1,8 M\$. Les nouveaux utilisateurs de statine considérés comme ne l'ayant que partiellement ou aucunement observé ont utilisé un hypolipémiant autre qu'une statine durant le suivi de 5 ans dans des proportions de 8,5 % et 6,3 % respectivement.

Conclusions

La proportion des personnes à risque élevé de MCV qui ont été traitées à l'aide d'un hypolipémiant a très légèrement augmenté et est demeurée sous-optimale en 2015, du point de vue médical. La presque totalité des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants de 2010 à 2015 n'a reçu qu'un seul médicament à l'amorce du traitement, soit une statine, ce qui est conforme aux lignes directrices canadiennes de 2009 et de 2012 de la Société canadienne de cardiologie. La réduction de l'usage d'une fibrates seule ou combinée à une statine est une tendance positive, vu le manque de données cliniques probantes soutenant leur usage et le risque de toxicité musculaire accru de cette combinaison. Par ailleurs, il se pourrait que l'amorce fréquente d'un traitement par statine à forte intensité chez les personnes de plus de 75 ans n'ait pas toujours été justifiée, compte tenu de l'utilité incertaine d'un hypolipémiant pour traiter les personnes de

cette tranche d'âge et du fait que l'amorce d'un traitement par statine à forte intensité devrait être réservée aux personnes de 75 ans ou moins. Une étude complémentaire pourrait permettre d'expliquer la situation chez les personnes de plus de 75 ans de même que la progression nettement plus forte de l'usage d'une statine à forte intensité chez les nouveaux utilisateurs à risque faible ou modéré de MCV, comparativement à ceux qui présentent un risque élevé de MCV.

Avant toute intensification de la thérapie hypolipémiante en présence de résultats insuffisants, les cliniciens doivent s'informer sur l'adhésion aux statines, vu les fortes proportions des nouveaux utilisateurs de statine non adhérents indépendamment de leur âge. L'amélioration de l'adhésion au traitement par statines grâce à des interventions efficaces imposera des coûts additionnels, nécessaires pour pallier l'absence ou l'insuffisance de bienfaits des traitements pharmacologiques. Il restera à déterminer si ces coûts additionnels seront acceptables comparativement à ceux associés à l'usage des services de santé pour des événements cardiovasculaires non prévenus chez les personnes non adhérentes aux statines.

SUMMARY

Overview of the use of lipid-lowering agents from 2010 to 2015 in persons covered by Québec's public prescription drug insurance plan

Introduction

Lipid-lowering agents are one of the classes of drugs targeted in the Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)'s clinical relevance project because they are widely prescribed, their use is the subject of certain scientific debates, and persistence with and adherence to these drugs are poor. A complete update of the overview of the use of lipid-lowering agents from 2004 to 2008 was carried out for the purpose of the INESSS report entitled "Statines/hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire". The overall objective of updating the overview was to describe the use of lipid-lowering agents in adults covered by the public prescription drug insurance plan (PPDIP) from 2010 to 2015.

Methods

For the purposes of this objective, we conducted a retrospective cohort study using four digital files stored at the Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). For each study year, we calculated the prevalence of lipid-lowering agent use in individuals 18 years of age or older covered by the PPDIP, for the total sample and by age, sex, category of insured and risk of cardiovascular disease (CVD). New users were described according to the same variables as well as by the drug received at the start of treatment. New users must not have received any other study drug during the 365 days preceding the date of the start of treatment with a lipid-lowering agent. The level of adherence to statins was estimated over a 5-year follow-up period using the MPR (medication possession ratio) index in the new users of this lipid-lowering therapy. The MPR was calculated by dividing the total number of days during which the drug was taken by the duration of follow-up considered. Persons whose MPR was $\geq 80\%$ were considered adherent to their treatment, those whose MPR was 20% to $< 80\%$ were considered partially adherent, and those whose MPR was $< 20\%$ were considered nonadherent.

Individuals with a history of atherosclerotic vascular disease (AVD) or with diabetes or chronic kidney disease were considered to be at high risk for CVD. All others were considered to be at low to moderate risk. New users were individuals who had not received any other study lipid-lowering agent during the 365 days preceding the index date, which was the date on which the first prescription was executed. A new user could only be included in the study once.

The variables associated with the prescribing of a lipid-lowering agent in individuals at high risk for CVD from 2010 to 2015 were determined by log-binomial regression. The relative risks (RRs) were adjusted for age, sex, category of insured, year of the start of treatment, and history of AVD, diabetes or chronic kidney disease, and 99% confidence intervals (CIs) were calculated.

Results

The prevalence of lipid-lowering agent use in persons covered by the PPDIP stabilized at approximately 31% during the study period. The prevalence of the use of a lipid-lowering agent in individuals at high risk for CVD increased from 66.5% in 2010 to 67.9% in 2015. Age was the main determinant associated with the prescribing of a lipid-lowering agent in persons considered to be at high risk for CVD. The other variables considered, namely, sex, category of insured, year

of the start of the lipid-lowering therapy, history of AVD, type I or II diabetes, chronic kidney disease, obesity and hypertension, were not at all, or only to a very small degree, associated with the prescribing of a lipid-lowering agent.

Nearly all (99.6%) of the new lipid-lowering agent users from 2010 to 2015 received a lipid-lowering agent as monotherapy at the start of treatment, it being a statin in most cases (92.5%), a bile acid sequestrant (BAS) (3.8%) or a fibrate (2.3%). From 2010 to 2015, the proportion of new users of BASs as monotherapy increased by 2.5%, while the proportion of new users of a statin or fibrate decreased by 1.9% and 0.75%, respectively.

The level of CVD risk seems to have influenced the use of a high-intensity statin at the start of treatment, given that 9.5% of the new users with a low to moderate CVD risk took one compared to 26.7% of those at high CVD risk. Furthermore, 4 years after the start of treatment, 19.1% and 30.3%, respectively, of the new users with a low to moderate CVD risk and those with a high CVD risk who were still being treated and who were still covered by the PPDIP received a high-intensity statin. The use of high-intensity statins in individuals over 75 years of age was found to be similar to that observed in the new users at the start of treatment, that is, 8.5% and 26.1%, respectively, for those with a low to moderate CVD risk and those with a high CVD risk. The use of a high-intensity statin in persons over 75 years of age increased only in those with a low to moderate risk of CVD (13.1%) during the follow-up.

The proportion of all the new users of lipid-lowering agents who persisted with their treatment decreased to 74.4% at 180 days, regardless of age. This proportion decreased at 2 years (68.7%) and stabilized at 3 years (67.7%), 4 years (67.0%) and 5 years (66.3%). The new statin users included in the adherence analyses constituted a cohort of 53,432 individuals. The 5-year gross cost of their statin prescriptions was \$71.9 million. Of these 53,432 new statin users, only 52.9% maintained at least 80% adherence to their treatment during the 5-year follow-up, for a gross cost of \$52.7 million. One-sixth (16.3%) of the new statin users exhibited a treatment adherence rate of < 20% during the 5-year follow-up, for a gross cost of \$1.8 million. The new statin users considered as having been only partially compliant or not compliant at all used a lipid-lowering agent other than a statin during the 5-year follow-up at a proportion of 8.5% and 6.3%, respectively.

Conclusions

The proportion of individuals at high risk for CVD who were treated with a lipid-lowering agent increased very slightly and remained suboptimal from a medical standpoint in 2015. Nearly all of the new users of lipid-lowering agents from 2010 to 2015 received only one drug at the start of treatment, it being a statin, which was in line with the Canadian Cardiovascular Society's 2009 and 2012 Canadian guidelines. The reduction in the use of a fibrate alone or in combination with a statin is a positive trend, given the lack of clinical evidence supporting their use and the increased risk of muscle toxicity with this combination. In addition, the frequent initiation of treatment with a high-intensity statin in individuals over 75 years of age may not have always been warranted, given the uncertain usefulness of a lipid-lowering agent to treat persons in this age group and the fact that initiating treatment with a high-intensity statin should be reserved for individuals aged 75 years or less. An additional study might shed light on the situation regarding individuals over 75 years of age and on the significantly stronger increase in the use of a high-intensity statin in new users with a low to moderate risk of CVD compared to those with a high risk of CVD.

Before intensifying lipid-lowering therapy when there is an unsatisfactory outcome, clinicians should inquire about the patient's adherence to statins, given the high proportion of new statin users who are nonadherent, regardless of their age. Improving adherence to statin therapy with effective interventions will entail additional costs, which will be necessary to remedy the absence or lack of benefits from pharmacological treatments. It remains to be determined if these additional costs will be acceptable compared to those associated with the use of health-care services for unprevented cardiovascular events in individuals who do not adhere to statins.

SIGLES ET ABRÉVIATIONS

AD	Adhérent
AHFS	American Hospital Formulary Service
CdM	Conseil du médicament
CIM-9	Classification internationale des maladies – 9 ^e édition
DAPM	Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament
DC	Dénomination commune
DIN	<i>Drug identification number</i>
IC	Intervalle de confiance
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRC	Insuffisance rénale chronique
LDL	<i>Low density lipoprotein</i>
MCV	Maladie cardiovasculaire
MPR	<i>Medication possession ratio</i>
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
MVA	Maladie vasculaire athérosclérotique
NCGC	National Clinical Guideline Centre (Royaume-Uni)
PA	Personne âgée de 65 ans ou plus
PAFDR	Prestataire d'une aide financière de dernier recours
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RC	rapport de cotes
RGAM	Régime général d'assurance médicaments
RPAM	Régime public d'assurance médicaments
RR	Risque relatif

1 INTRODUCTION

Les hypolipémiants sont l'une des classes de médicaments ciblées dans le « chantier » sur la pertinence clinique du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS) parce qu'ils sont largement prescrits, que leur usage fait l'objet de certaines controverses scientifiques et que la persistance ainsi que l'adhésion à les prendre sont faibles [Stone *et al.*, 2014; Perreault *et al.*, 2009b; Perreault *et al.*, 2009a; Lachaine *et al.*, 2006; Perreault *et al.*, 2005; Jackevicius *et al.*, 2002]. Selon le portrait publié par le Conseil du médicament (CdM) du Québec en 2009, la prévalence d'usage des hypolipémiants oraux au Québec chez les personnes de 18 ans ou plus couvertes par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) a augmenté de 23,4 % en 2004 à 28,4 % en 2008 [CdM, 2010]. L'augmentation relative de l'usage des hypolipémiants de 2004 à 2008 était semblable chez les personnes considérées à risque faible à modéré (18,5 %) et à risque élevé (19,8 %) de maladie cardiovasculaire (MCV). Le principal déterminant associé à la prescription des hypolipémiants chez les personnes considérées à risque élevé de MCV était l'âge, soit des rapports de cotes (RC) ajustés variant de 4,1 à 16,7 selon la tranche d'âge. Une statine était prescrite chez 90,9 % des utilisateurs à l'amorce du traitement hypolipémiant. La combinaison de médicaments hypolipémiants à l'amorce du traitement ne concernait que 0,2 % des utilisateurs. À l'amorce du traitement, une dose élevée de statine a été prescrite chez 44,3 % des nouveaux utilisateurs considérés à risque élevé de MCV. Cette proportion était de 46,1 %, 2 ans après l'amorce du traitement hypolipémiant. Des proportions semblables ont été observées chez les nouveaux utilisateurs considérés à risque faible à modéré de MCV. Parmi les nouveaux utilisateurs couverts par le RPAM et suivis à 6 mois et à 2 ans, 73,6 % et 71,4 % utilisaient encore un hypolipémiant.

La mise à jour, en 2009, de l'algorithme de calcul du niveau de risque de MCV et l'élargissement de la définition du niveau élevé du risque de MCV en 2012 dans les lignes directrices canadiennes sur le diagnostic et le traitement des dyslipidémies pourraient avoir mené certains médecins à modifier leurs habitudes de prescription des hypolipémiants [Hennessy *et al.*, 2016; Anderson *et al.*, 2013; Genest *et al.*, 2009]. Selon les lignes directrices canadiennes de 2009 et de 2012, la majorité des utilisateurs d'hypolipémiants devraient être traités par une statine en monothérapie à une dose permettant d'abaisser les LDL au niveau souhaité [Anderson *et al.*, 2013; Genest *et al.*, 2009]. L'utilité d'une pharmacothérapie hypolipémiante reste incertaine chez les personnes de plus de 75 ans compte tenu des limites actuelles des outils d'évaluation du niveau de risque de MCV concernant cette tranche d'âge [Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013]. Un traitement pharmacologique peut néanmoins être envisagé chez une personne très âgée dont l'espérance de vie est bonne, en considérant les risques et les avantages d'une thérapie de ce type [Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013]. Les personnes des plus de 75 ans qui nécessitent un traitement pharmacologique hypolipémiant devraient amorcer ce traitement par une statine à intensité modérée [Stone *et al.*, 2014]. L'amorce d'un traitement par une statine à forte intensité est généralement réservé aux personnes de 75 ans ou moins [Stone *et al.*, 2014]. Une fois la décision prise de prescrire une statine, on peut s'attendre à un effet protecteur sur le plan cardiovasculaire et une diminution statistiquement significative de la mortalité chez les personnes qui poursuivent le traitement pendant 5 ans en moyenne, par rapport à celles qui ne sont pas traitées [NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014; Baigent *et al.*, 2010; Baigent *et al.*, 2005]. Bien que ces effets soient statistiquement significatifs, seul l'effet sur les infarctus non mortels est cliniquement significatif, en prévention tant primaire que secondaire

sur un horizon respectif de 5 et 6 ans, selon une revue systématique d'études cliniques à répartition aléatoire réalisée par le National Clinical Guideline Centre en appui à son guide de pratique clinique [NCGC, 2014].

Une revue de la documentation scientifique a été réalisée par l'INESSS afin de déterminer les meilleures pratiques à promouvoir au Québec concernant les hypolipémiants et la diminution du risque cardiovasculaire. Le présent portrait d'usage actualisé complète cette revue de la documentation scientifique présentée sous la forme d'un avis. Le portrait d'usage décrit les utilisateurs d'hypolipémiants de 18 ans ou et plus couverts par le RPAM de 2010 à 2015.

2 OBJECTIFS

L'objectif général de l'étude était de dresser un portrait de l'usage des hypolipémiants chez les adultes assurés par le RPAM de 2010 à 2015. Les périodes étudiées vont du 1^{er} janvier au 31 décembre de chacune des 6 années, soit 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 et 2015.

Les objectifs spécifiques étaient les suivants :

- Déterminer quelle proportion de la population du RPAM est traitée à l'aide de médicaments hypolipémiants en fonction du risque de MCV et décrire les caractéristiques des personnes traitées et de celles qui ne le sont pas (âge, sexe, catégorie d'assuré).
- Déterminer les variables (caractéristiques des personnes) associées à la prescription d'un traitement hypolipémiant chez les personnes à risque élevé de MCV en 2015.
- Décrire les nouveaux utilisateurs selon leur risque de MCV, les traitements reçus, les caractéristiques des utilisateurs et les caractéristiques des médecins prescripteurs, et ce, à l'amorce du traitement.
- Décrire, concernant les nouveaux utilisateurs, les statines en usage à l'amorce du traitement, à 180 jours puis à chaque année du suivi de 5 ans par la suite.
- Estimer l'adhésion aux statines sur une période de 5 ans et le coût brut déboursé pour ces médicaments selon le niveau d'adhésion.

3 MÉTHODOLOGIE

3.1 Devis

Afin de répondre aux objectifs du projet, une étude de cohorte rétrospective a été réalisée.

3.2 Population à l'étude

La population à l'étude comprenait tous les adultes de 18 ans ou plus couverts par le RPAM, y compris les prestataires d'une aide financière de dernier recours (PAFDR), les personnes âgées (PA) de 65 ans ou plus et les adhérents (AD). Pour que leur risque de MCV puisse être évalué efficacement sur le plan de l'usage des médicaments, ces personnes devaient être couvertes de façon continue par le RPAM durant les périodes à l'étude. Dans le cas des personnes qui n'avaient reçu aucune ordonnance d'hypolipémiant (non-utilisateurs), celles-ci devaient être couvertes de façon continue par le RPAM pendant les 365 jours précédant et suivant le 1^{er} janvier de chaque année à l'étude. Concernant les utilisateurs d'hypolipémiants, la date de la première ordonnance facturée au cours de la période à l'étude servait de référence (date index). Ces personnes devaient donc être couvertes de façon continue par le RPAM durant les 365 jours précédant et suivant la date index. Les nouveaux utilisateurs étaient définis comme ceux n'ayant reçu aucun autre médicament à l'étude au cours des 365 jours précédant la date index. La date de fin d'admissibilité imposée pour répondre au critère de couverture continue du RPAM durant l'année suivant l'amorce du traitement hypolipémiant était le 30 juin 2016 au plus tard; la disponibilité des données au moment de leur extraction imposait cette règle.

3.3 Les sources de données

L'information était tirée de quatre fichiers numériques conservés à la RAMQ. Les renseignements sur les bénéficiaires provenaient du fichier d'inscription des personnes assurées par la portion publique du régime général d'assurance médicaments (RGAM) et du fichier sur les périodes d'admissibilité au RPAM. Ces renseignements étaient les suivants :

- l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé);
- la catégorie d'assuré (adhérent [AD], prestataire d'une aide financière de dernier recours [PAFDR], personne âgée [PA]);
- le code de plan du programme d'assurance médicaments;
- les dates de début et de fin de la couverture;
- la date de naissance et le sexe du bénéficiaire.

L'information sur les médicaments et les prescripteurs provenait du fichier sur les services pharmaceutiques facturés par les pharmaciens à la RAMQ dans le cadre du RPAM. Les variables utilisées étaient les suivantes :

- l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé);
- la spécialité médicale du prescripteur (y compris la médecine de famille);
- la date de prestation du service;
- le numéro d'identification du médicament (code DIN);
- la dénomination commune (DC) du médicament (code et nom);
- la classe de l'American Hospital Formulary Service (AHFS) (la sous-classe et la sous-sous-

classe);

- la quantité de médicaments servie;
- la forme pharmaceutique;
- la teneur en ingrédient actif par unité posologique;
- la durée du traitement selon l'ordonnance;
- le code de catégorie de liste;
- le coût brut, soit la somme du coût du médicament, de la marge du grossiste et des honoraires du pharmacien.

Quant à l'information sur les services médicaux reçus, elle a été tirée du fichier contenant les demandes de paiement des médecins payés à l'acte. Les variables utilisées étaient les suivantes :

- l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé);
- la spécialité médicale du professionnel traitant (y compris la médecine de famille);
- le code de diagnostic du CIM-9 (un seul diagnostic indiqué sur une demande de paiement pour un service médical payé à l'acte);
- le code d'acte;
- la date de la prestation du service.

L'information provenant des quatre sources de données a été jumelée à l'aide de l'identifiant unique du bénéficiaire (brouillé).

3.4 Les variables à l'étude

L'information nécessaire à la création des variables de l'étude provient des sources de données décrites précédemment.

3.4.1 Périodes à l'étude

En tout, six périodes, d'une année chacune, ont été évaluées, soit les années 2010, 2011, 2012, 2013, 2014 et 2015.

3.4.2 Caractéristiques des personnes

Utilisateurs d'hypolipémiant (oui/non) : Les personnes qui avaient reçu au moins une ordonnance pour un des hypolipémiants à l'étude au cours de la période évaluée ont été considérées comme étant des utilisateurs d'hypolipémiants. Les utilisateurs de médicaments réservés au traitement de l'hypercholestérolémie familiale d'après les critères de remboursement du RPAM, soit le lomitapide (DC : 48014) et l'évolocumab (DC : 48059), étaient exclus.

Nouveaux utilisateurs (oui/non) : Les utilisateurs d'hypolipémiants ont été répartis selon qu'il s'agissait d'un nouvel utilisateur ou non. Les nouveaux utilisateurs étaient ceux qui n'avaient reçu aucun autre hypolipémiant à l'étude au cours des 365 jours précédant leur date index. Un nouvel utilisateur ne pouvait être inclus qu'une seule fois dans l'étude.

Âge, sexe et type de couverture : L'information sur ces variables a été obtenue à la date index de chaque utilisateur. Puisqu'il n'y a pas de date index dans le cas des non-utilisateurs, ces variables étaient celles indiquées au début de la période à l'étude, soit le 1^{er} janvier de chacune des années à l'étude. Si l'information sur le type de couverture n'était pas disponible à cette date, la première indication trouvée de façon rétrospective (en premier) ou prospective (en deuxième) était utilisée.

Combinaison de traitements (oui/non) : Les nouveaux utilisateurs ont également été répartis selon qu'ils utilisaient un seul hypolipémiant (une seule classe) ou une combinaison de traitements (plus d'une classe), à l'aide d'une méthode inspirée de la polypharmacie simultanée décrite par Fincke et ses collaborateurs [2005]. La personne était considérée faire usage d'une combinaison de médicaments hypolipémiants lorsque certaines conditions étaient remplies. Concernant la date index, la personne a été considérée comme faisant usage d'une combinaison de médicaments hypolipémiants lorsqu'elle avait reçu deux ordonnances de classes d'hypolipémiants différentes cette même journée. Concernant les autres dates évaluées (à 180 jours, à 365 jours, etc.), la personne a été considérée comme faisant usage d'une combinaison de médicaments lorsque certaines conditions étaient remplies. Ainsi, à la date de l'évaluation, la personne avait à son dossier au moins 2 ordonnances actives (c'est-à-dire que les durées de traitement d'au moins 2 ordonnances chevauchaient la date de l'évaluation) de médicaments d'au moins 2 classes d'hypolipémiants. Les durées de traitement étaient multipliées par 1,25 pour laisser un certain jeu relativement à l'observance du traitement. De plus, pour s'assurer qu'il ne s'agissait pas d'un changement de traitement, chacune de ces ordonnances devait être répétée au moins 1 fois dans la période correspondant à 1,25 fois sa durée de traitement. L'usage du médicament combinant la niacine et la lovastatine (DC : 47604) était automatiquement considéré comme un usage d'une combinaison de traitements.

3.4.3 Facteurs de risques

Concernant les non-utilisateurs d'hypolipémiants, l'évaluation des facteurs de risque a été faite à partir du 1^{er} janvier de l'année à l'étude. Chez les utilisateurs, l'évaluation a été faite à partir de la date de la première ordonnance (date index). L'évaluation a été réalisée à l'aide de trois éléments d'information sur l'utilisateur, soit les codes de diagnostic et les codes d'actes facturés ainsi que les médicaments utilisés. Cette méthode repose sur celle utilisée par Paterson et ses collaborateurs [2007], celle utilisée par Schultz et ses collaborateurs [2005] et sur les conclusions de l'étude de validation de Wilchesky et ses collaborateurs [2004]. Les ordonnances de médicaments facturées au moyen de la mesure du patient d'exception n'ont pas été considérées. Dans la présente étude, ces ordonnances correspondent aux médicaments d'exception prescrits pour des indications thérapeutiques qui ne figurent pas dans l'annexe IX de la Liste des médicaments publiée par la RAMQ (le code de catégorie 40 de la Liste des médicaments était exclu).

Antécédent d'une maladie vasculaire athérosclérotique (oui/non) : Les personnes répondant à au moins un des critères suivants ont été considérées comme ayant un antécédent de maladie vasculaire athérosclérotique (MVA)¹.

- présence d'un diagnostic d'infarctus aigu du myocarde (CIM-9 : 410.0 à 410.9) ou d'autres formes aiguës ou subaiguës de cardiopathies ischémiques (CIM-9 : 411.0 à 411.9) au cours des cinq années précédentes;
- présence d'un diagnostic d'infarctus ancien du myocarde (CIM-9 : 412.0 à 412.9), d'angine de poitrine (CIM-9 : 413.0 à 413.9), d'athérosclérose coronarienne (CIM-9 : 414.0), d'anévrisme du cœur (CIM-9 : 414.1), d'anévrisme de l'aorte abdominale (CIM-9 : 441.3, 441.4) ou d'autres formes de cardiopathie ischémique chronique (CIM-9 : 414.8 à 414.9) au cours des cinq années précédentes;

¹ La maladie vasculaire athérosclérotique (MVA) aurait pu être désignée par l'appellation « maladie cardiovasculaire » (MCV). La définition du risque élevé de MCV nécessitait toutefois cette distinction pour en faciliter la compréhension.

- présence d'un code de diagnostic relatif à l'athérosclérose (CIM-9 : 429.2, 437.0, 437.1, 440.0 à 440.9, 443.9) au cours des cinq années précédentes;
- présence d'un diagnostic de maladie cérébrovasculaire (CIM-9 : 433.0 à 433.9, 434.0 à 434.9, 435.9, 436.9, 437.0, 437.1, 437.8, 437.9) au cours des cinq années précédentes;
- présence d'un code d'acte relatif à l'angine, à l'angine instable, à l'infarctus, à un pontage aortocoronarien ou d'une artère périphérique ou à l'angioplastie (codes d'actes : 4274, 4313, 4314, 4315, 4316, 4351, 4352, 4356, 4357, 4417, 4419, 4420, 4421, 4422, 4423, 4424, 4425, 4426, 4429, 4438, 4500, 4501, 4502, 4503, 4504, 4505, 4506, 4507, 4508, 4509, 4510, 4511, 4601, 4602, 4603, 4604, 4605, 4647, 4648, 4650, 4656, 4801, 4802, 4803, 4809, 4810, 4811, 4812, 4815, 4816, 4817, 4818, 9360) dans la période des cinq années précédentes;
- présence d'une ordonnance de clopidogrel (DC : 46486, 47307), de nitrates (classe AHFS : 24:12.08, sans ordonnance concomitante d'hydralazine (DC : 4524)), de pentoxifylline (DC : 44346), de prasugrel (DC : 47834) ou de ticagrélor (DC : 47866) dans les 365 jours précédents (à titre d'indicateur des affections précédentes).

Diabétique de type I ou II (oui/non) : Les personnes de 40 ans ou plus répondant à au moins un des critères suivants ont été considérées comme souffrant d'un diabète :

- présence d'un diagnostic de diabète ou de rétinopathie diabétique (CIM-9 : 250.0 à 250.9, 362.0) au cours des cinq années précédentes;
- présence d'une ordonnance d'un médicament ayant trait au diabète, soit les inhibiteurs des alpha-glucosidases (classe AHFS : 68 :20.02), les biguanides (68 :20.04), les inhibiteurs de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) (68 :20.05), les agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1) (68 :20.06), les insulines (68 :20.08), les méglininides (68 :20.16), les inhibiteurs du sodium-glucose co-transporteur 2 (SGLT-2) (68 :20.18), les sulfonylurées (68 :20.20), les thiazolidinediones (68 :20.28) et les antidiabétiques divers (68 :20.92), au cours des 365 jours précédents.

Insuffisance rénale chronique : Les personnes répondant à au moins un des critères suivants ont été considérées comme souffrant d'une insuffisance rénale chronique :

- présence d'un diagnostic d'insuffisance rénale chronique (CIM-9 : 585.0 à 585.9) dans les cinq années précédentes;
- présence d'une code d'acte relatif à la dialyse ou à l'hémodialyse (codes d'actes : 136, 147, 283, 284, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 311, 332, 336, 337, 389, 419, 426, 427, 493, 494, 495, 737, 9291, 15035, 15036, 15040, 15041, 15042, 15043, 15044, 15045, 15046, 15047, 15048, 15050, 15051) au cours des 365 jours précédents;
- présence d'une ordonnance d'alfacalcidol (DC : 41642), de calcitriol (DC : 40589, à raison de 3 capsules par semaine), de calcium (DC : 1664, 46666, 47057, 47351, en comprimé ou en capsule (codes de forme : 116, 203, 464) à une dose de plus de 1 500 mg de calcium élémentaire par jour), de cinacalcet (DC : 47521), de darbépoéine (DC : 46828, 47441, prescrit par un néphrologue (code de spécialité du prescripteur : 34), de lanthane (DC : 47667), de polystyrène (DC : 7787) ou de sévélamer (DC : 47400, 47859) au cours des 365 jours précédant la date index.

Risque élevé de maladie cardiovasculaire (oui/non) : Les personnes ayant un antécédent de MVA ou souffrant d'un type de diabète ou d'une insuffisance rénale chronique selon les définitions précédentes ont été considérées à risque élevé de MCV [Anderson *et al.*, 2013]. Les autres personnes ont été considérées comme ayant un risque faible à modéré.

Autres affections reliées : Deux autres affections ont été considérées, soit l'obésité et l'hypertension. Aux fins de l'étude, une personne était considérée comme obèse si un diagnostic d'obésité (CIM-9 : 278.0 à 278.9) était trouvé dans la période des cinq années précédant le 1^{er} janvier de l'année à l'étude ou la date index. De même, une personne était considérée souffrir d'hypertension si un tel diagnostic (CIM-9 : 401.0 à 401.9, 402.0 à 402.9, 403.0 à 403.9, 404.0 à 404.9) était trouvé dans la période des cinq années précédant le 1^{er} janvier de l'année à l'étude ou la date index. L'antécédent d'obésité et celui d'hypertension ont été documentés séparément.

3.4.4 Caractéristiques des traitements

Les médicaments hypolipémiants considérés étaient ceux appartenant à l'une des classes suivantes : les séquestrants de l'acide biliaire ou SAB (classe AHFS : 24 :06.04), les inhibiteurs de l'absorption du cholestérol (24 :06.05), les fibrates (24 :06.06), les statines ou inhibiteurs de l'hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase (24 :06.08) et les hypolipémiants divers (24 :06.92).

Séquestrants de l'acide biliaire (SAB) : La cholestyramine (DC : 1989), le colésévélam (DC : 47905) et le colestipol (DC : 44905) ont été considérés comme étant des SAB.

Fibrates : Le bézafibrate (DC : 47092), le fénofibrate (DC : 45574, 47366, 47373, 46575, 47596, 47754) et le gemfibrozil (DC : 44879) ont été considérés comme étant des fibrates.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou statines : Les statines à l'étude étaient l'atorvastatine (DC : 46355, 47232, 47609), la fluvastatine (DC : 47083, 46240), la lovastatine (DC : 45500), la pravastatine (45570,47169, 47595), la rosuvastatine (DC : 46860) et la simvastatine (DC : 45564,46584). La formulation combinant la niacine et la lovastatine (DC : 47604) a également été considérée.

Inhibiteur de l'absorption du cholestérol : Seul l'ézétimibe (DC : 47456) a été considéré comme étant un inhibiteur de l'absorption du cholestérol.

Niacine : Les formulations de niacine à action normale ou prolongée (DC : 4656047560) et la formulation combinant la niacine et la lovastatine (DC : 47604) ont été considérées comme faisant partie de cette catégorie.

Lomitapide et évolocumab : Ces deux médicaments sont indiqués chez les adultes souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote, confirmée par génotypage ou par phénotypage, qui présentent une intolérance, une contre-indication ou qui ne répondent pas à au moins deux hypolipémiants de classes différentes à doses optimales. Des extractions de données antérieures à celles effectuées aux fins du présent portrait ont permis de constater que 10 personnes ont fait usage de lomitapide (DC : 48014) ou d'évolocumab (DC : 48059) durant la période à l'étude. Les particularités médicales de ces utilisateurs et le recours à la mesure du patient d'exception pour le remboursement du lomitapide et de l'évolocumab durant la période à l'étude ont justifié leur exclusion du portrait d'usage.

Spécialité médicale du prescripteur : Le traitement a été considéré comme ayant été prescrit par un médecin de famille si un omnipraticien était le prescripteur de la première ordonnance trouvée, sinon le traitement a été considéré comme ayant été prescrit par un médecin d'une autre spécialité. Cette variable a été documentée seulement chez les nouveaux utilisateurs.

Dose quotidienne prescrite de statine : La dose quotidienne prescrite de statine a été obtenue en multipliant la quantité servie par la teneur et en divisant le tout par la durée de traitement de

l'ordonnance active (c'est-à-dire l'ordonnance dont la durée de traitement chevauchait la date de l'évaluation [ex. : dose au jour 0, au jour 180, au jour 365, etc.]). Cette dose a été classée de forte intensité si elle apportait une réduction de 50 % ou plus des LDL selon les études cliniques (tableau 1, annexe A) [Stone *et al.*, 2014]. Si plus d'une ordonnance pour la même dénomination commune (DC) étaient actives à la date évaluée, la teneur de l'ordonnance portant la date de service la plus récente a été retenue. Si ces ordonnances ont été servies le même jour, les teneurs étaient additionnées.

3.5 Analyse

Une analyse descriptive des utilisateurs et des non-utilisateurs d'hypolipémiants a été réalisée. Les prévalences d'usage des hypolipémiants de chacune des années ont été calculées. Elles sont présentées relativement à la population totale, mais également en fonction de l'âge, du sexe, de la catégorie d'assuré et du risque cardiovasculaire des personnes. Les variables associées à la prescription d'un hypolipémiant chez les personnes qui présentaient un risque cardiovasculaire élevé de 2010 à 2015 ont été déterminées à l'aide d'une régression log-binomiale. Les risques relatifs (RR) ont été ajustés en fonction de l'âge, du sexe, de la catégorie d'assuré, de l'année d'amorce du traitement et de l'antécédent de MVA, de diabète ou d'une insuffisance rénale chronique (IRC); des intervalles de confiance (IC) à 99 % ont été calculés. Le rapport de cotes (RC) n'a pas été retenu comme mesure d'association parce que la forte proportion d'utilisateurs dans la population à l'étude menait à des RC qui surestimaient le risque de recevoir un hypolipémiant.

Le nombre et l'incidence cumulative de nouveaux utilisateurs ont été calculés pour chacune des années en utilisant comme dénominateur toutes les personnes non traitées au 1^{er} janvier de l'année évaluée. Les nouveaux utilisateurs ont été décrits, à l'amorce du traitement, selon leur risque de MCV, le traitement reçu, leurs caractéristiques personnelles (sexe, âge, catégorie d'assuré) et la spécialité médicale du prescripteur de ces traitements. Une description des traitements reçus par les nouveaux utilisateurs (y compris les combinaisons de traitement) et de l'intensité d'usage des statines a également été effectuée à 180 jours, puis à chaque année du suivi par la suite, en fonction du type de médicament. Les nouveaux utilisateurs devaient être vivants et couverts par le RPAM aux moments indiqués lors du suivi. La description des statines reçues par les nouveaux utilisateurs de statine de plus de 75 ans a aussi été réalisée à l'amorce du traitement, à 180 jours, puis à chaque année du suivi. Le suivi de l'usage des statines pouvait se prolonger jusqu'au 30 juin 2016, à condition que les personnes soient toujours suivies et couvertes par le RPAM. Les nouveaux utilisateurs de statine de 2010 à 2015 ont été répartis selon la définition de forte intensité et celle de risque élevé de MCV utilisées dans le précédent portrait. Cette analyse complémentaire a permis d'évaluer l'effet des modifications aux deux définitions apportées dans le second portrait d'usage des hypolipémiants chez les assurés du RPAM.

L'adhésion aux statines a été évaluée à l'aide de l'indice MPR (*medication possession ratio*). Cette mesure est une façon courante de rapporter le niveau d'adhésion des traitements pharmacologiques [Ross *et al.*, 2011]. Le MPR a été calculé en divisant le total des jours pendant lesquels le médicament a été pris par la durée du suivi. Le numérateur du MPR a été estimé en additionnant la durée des ordonnances des statines dispensées aux nouveaux utilisateurs durant la période considérée suivant la date index. Seuls les nouveaux utilisateurs ayant amorcé leur traitement hypolipémiant par une statine en 2010, couverts en continu par le RPAM et encore vivants cinq ans suivant leur date index ont été considérés. La durée des ordonnances chevauchant la fin de la période considérée suivant la date index a été tronquée et les jours qui

la dépassaient ont été exclus. Le nombre de jours obtenu était ensuite divisé par la durée de la période considérée suivant la date index. Ce résultat était ensuite multiplié par 100 afin d'obtenir un pourcentage. La durée du suivi considérée dans l'estimation de l'adhésion aux statines ne dépassait pas cinq ans. Les personnes dont le MPR était supérieur ou égal à 80 % ont été considérées comme adhérentes à leur traitement [Chen *et al.*, 2016; Romanelli et Segal, 2014; Schultz *et al.*, 2005; Benner *et al.*, 2002]. Les nouveaux utilisateurs dont le MPR était de 20 % à moins de 80 % étaient considérés comme partiellement adhérents à leur traitement et ceux dont le MPR était inférieur à 20 % étaient considérés comme non adhérents [Benner *et al.*, 2002].

Les analyses ont été réalisées à l'aide de la version 9.2 du logiciel SAS (SAS Institute, Cary, North Carolina).

4 RÉSULTATS

Seuls les résultats des années 2010 et 2015 sont généralement décrits dans la présente section. La lecture du portrait s'en trouve facilitée, sans perte notable de renseignements, compte tenu des variations minimales et habituellement linéaires observées d'une année à l'autre.

4.1 Description de la population à l'étude

La population à l'étude incluait 2 627 864 personnes en 2015, soit une augmentation de 13,8 % par rapport à celle de 2010 (tableau 2, annexe A). La répartition de la population selon l'âge, le sexe, la catégorie d'assuré, le risque élevé de MCV et l'antécédent de diabète, d'insuffisance rénale chronique (IRC), d'obésité ou d'hypertension est demeurée relativement semblable de 2010 à 2015. La diminution de la proportion de la population à l'étude ayant un antécédent de MVA durant la période évaluée est accompagnée d'une faible réduction de la prévalence du risque élevé de MCV.

4.2 Prévalence de l'usage des hypolipémiants

Au Québec, la prévalence de l'usage des hypolipémiants chez les personnes de 18 ans et plus couvertes par le RPAM était de 30,4 % en 2010. Cette proportion a légèrement augmenté au cours des 2 années suivantes et s'est stabilisée par la suite, se chiffrant à 31,2 % en 2015 (figure 1, annexe B). En termes de nombres d'utilisateurs d'hypolipémiants, ils correspondaient à 703 254 et 820 060 personnes respectivement en 2010 et 2015 (tableau 3, annexe A). Les variations de la prévalence indiquent une diminution de l'usage des hypolipémiants chez les personnes de 64 ans ou moins lorsque les résultats de 2015 sont comparés à ceux de 2010. À l'inverse, les variations de la prévalence ont augmenté chez les personnes de 65 ans ou plus entre ces deux mêmes années. Les résultats de la variable « catégorie d'assuré » confirment ceux par tranche d'âge, parce que les prévalences de l'usage des hypolipémiants augmentaient chez les personnes âgées (PA) et diminuaient dans les deux autres catégories. Dans le tableau 3, on observe également une augmentation, quoique faible, de la prévalence de l'usage en fonction du risque élevé de MCV, de l'antécédent de MVA, de diabète et d'hypertension de 2010 à 2015.

Les tableaux 4 et 5 (annexe A) présentent la prévalence d'usage des hypolipémiants en fonction du risque de MCV et les caractéristiques des utilisateurs. Dans le tableau 4, concernant l'année 2010, on observe une prévalence en deçà de 10 % chez les personnes de 54 ans ou moins à risque faible ou modéré de MCV (0,9 % à 9,5 % contre 14,9 %, tous âges confondus). Seuls les utilisateurs à risque élevé de MCV de 18 à 34 ans affichaient une prévalence de l'usage inférieure à 10 % (6,9 % contre 66,5 %, tous âges confondus). Les hommes affichaient une prévalence supérieure à celles des femmes, principalement lorsqu'ils se trouvaient parmi les utilisateurs à risque élevé de MCV. Les personnes ayant un antécédent d'obésité et celles ayant un antécédent d'hypertension artérielle semblaient surreprésentées parmi les utilisateurs d'hypolipémiants à risque faible ou modéré de MCV (19,1 % et 33,9 % respectivement contre 14,9 % au total) par rapport à ceux ayant un risque élevé de MCV (62,2 % et 69,4 % respectivement contre 66,5 % au total).

Dans le tableau 5 (annexe A), concernant l'année 2015, on remarque, en comparant avec l'année 2010, une diminution de la prévalence de l'usage des hypolipémiants chez les personnes de

64 ans ou moins, tant chez les utilisateurs à risque faible à modéré de MCV que chez ceux à risque élevé de MCV. Au contraire, la prévalence de l'usage des hypolipémiants chez les personnes de 65 ans ou plus a augmenté de 2010 à 2015, et ce, indépendamment du niveau de risque de MCV. Les prévalences de l'usage chez les hommes, les femmes, les personnes de la catégorie PA et celles ayant un antécédent d'hypertension artérielle ont légèrement augmenté de 2010 à 2015, indépendamment du niveau de risque de MCV.

4.3 Déterminants de prescription d'un hypolipémiant chez les personnes considérées comme étant à risque élevé de MCV

L'âge était le principal déterminant de prescription d'un hypolipémiant (tableau 6, annexe A). Par rapport aux personnes de 18 à 34 ans, celles de 35 à 44 ans affichaient un risque relatif (RR) de 4,4 et un IC à 99 % de 4,2 à 4,6. Cet écart augmentait dans les 3 tranches d'âge suivantes pour atteindre une valeur de 9,6 et un IC à 99 % de 9,1 à 10,1 chez les personnes de 65 à 74 ans. L'association entre l'âge et la prescription d'un hypolipémiant diminuait progressivement dans les 2 tranches d'âge suivantes, tout en demeurant fortement positive dans la tranche d'âge de 85 ans ou plus (RR = 7,5 et IC à 99 %, de 7,1 à 7,9). En comparaison aux adhérents (AD), les personnes âgées (PA) et celles de la catégorie d'assuré PAFDR avaient toutes un RR de 1,1 et un IC à 99 % de 1,1 à 1,1. La présence d'un antécédent de MVA (RR = 1,2 et IC à 99 % de 1,2 à 1,2) ou de diabète (RR = 1,2 et IC à 99 % de 1,2 à 1,2) était également associée à la prescription d'un hypolipémiant. Pour ce qui est du sexe, les femmes présentaient 10 % moins de chances (RR = 0,9 et IC à 99 % de 0,9 à 0,9) de se faire prescrire un hypolipémiant que les hommes. Enfin, l'année ne semblait pas être une variable associée à la prescription ou non d'un hypolipémiant.

4.4 Description des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants et de leur traitement

De 2010 à 2015, parmi les utilisateurs d'hypolipémiants, 294 633 étaient des nouveaux utilisateurs, (tableau 7, annexe A). La proportion des nouveaux utilisateurs ayant un risque élevé de MCV a augmenté au cours de cette période. Il en était de même chez les hommes et les nouveaux utilisateurs ayant un antécédent de MVA, de diabète ou d'insuffisance rénale chronique. À l'inverse, la proportion des nouveaux utilisateurs de sexe féminin, ceux ayant un antécédent d'obésité ou d'hypertension ou ceux ayant reçu leur première ordonnance d'hypolipémiant d'un médecin de famille a diminué. La répartition en fonction de l'âge ou de la catégorie d'assuré a peu changé durant la période à l'étude.

Les différents types d'hypolipémiants utilisés à l'amorce du traitement, à 180 jours puis à chaque année du suivi

La presque totalité (99,6 %) des 293 584 nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants durant les 6 années à l'étude n'ont reçu qu'un seul médicament à l'amorce du traitement (tableau 8, annexe A), soit une statine dans la majorité des cas (272 094 ou 92,4 %). L'usage de plus d'un médicament à l'amorce du traitement était très rare et concernait seulement 0,4 % des nouveaux utilisateurs.

L'usage d'un seul hypolipémiant est demeuré la norme tout au long du suivi (cette donnée n'est pas indiquée dans le tableau 8, annexe A). Les nouveaux utilisateurs n'avaient en effet qu'un seul hypolipémiant dans une proportion de 99,5 %, 99,1 %, 98,6 %, 98,2 % et 97,9 % respectivement à 180 jours, à 365 jours, puis à 2, 3 et 4 ans suivant l'amorce du traitement. La monothérapie était

constituée d'une statine dans au moins 92,4 % des cas à l'amorce du traitement. La proportion d'utilisateurs d'une statine (93,4 % à 91,7 %), d'une fibrate (2,6 % à 1,9 %) ou de la niacine (0,4 % à 0,1 %) en monothérapie a diminué tandis que la proportion d'utilisateurs d'un SAB (2,9 % à 5,4 %) et de l'ézétimibe seul (0,7 % à 0,9 %) à l'amorce du traitement a augmenté de 2010 à 2015. De l'amorce du traitement à 4 ans plus tard, la proportion d'utilisateurs d'une fibrate (2,3 % à 1,6 %), d'un SAB (3,8 % à 0,4 %) ou de la niacine (0,2 % à 0,1 %) en monothérapie a diminué tandis que la proportion d'utilisateurs d'une statine (92,4 % à 94,1 %) ou d'ézétimibe prescrit seul (0,9 % à 1,7 %) a augmenté (les données à 4 ans ne sont pas indiquées dans le tableau 8, annexe A).

La proportion des nouveaux utilisateurs ayant une combinaison d'hypolipémiants augmentait progressivement au cours du suivi pour atteindre 2,1 % à 4 ans. La combinaison statine et ézétimibe concernait 53,9 % des nouveaux utilisateurs ayant une combinaison de 2 hypolipémiants à l'amorce du traitement. La combinaison statine et ézétimibe est demeurée la bithérapie la plus commune, soit une proportion des nouveaux utilisateurs ayant une combinaison de 2 hypolipémiants de 60,0 %, 67,1 %, 71,0 %, 73,9 % et 74,6 % respectivement à 180 jours, à 365 jours puis à 2, 3 et 4 ans suivant l'amorce du traitement. L'usage de 3 hypolipémiants chez un même nouvel utilisateur est demeuré rare durant le suivi.

Les différents types d'hypolipémiants utilisés en fonction du risque de MCV

Les nouveaux utilisateurs à risque élevé de MCV faisaient usage d'une statine un peu plus souvent à l'amorce de leur traitement hypolipémiant que ceux ayant un risque faible à modéré de MCV (tableau 9, annexe A). Cet écart s'est accentué de 2010 à 2015. L'usage des autres hypolipémiants était plus fréquent chez les nouveaux utilisateurs à risque faible ou modéré de MCV que chez ceux à risque élevé de MCV et cet écart n'a cessé d'augmenter depuis 2010. L'usage d'une combinaison d'hypolipémiants à l'amorce du traitement est demeuré rare, tant chez les nouveaux utilisateurs à risque faible ou modéré de MCV que chez ceux à risque élevé de MCV durant la période à l'étude.

Le type et l'intensité d'usage des statines à l'amorce, à 180 jours, puis à chaque année du suivi

Un traitement à l'aide d'une statine à forte intensité a été observé chez 9,5 % des nouveaux utilisateurs à risque faible à modéré de MCV à l'amorce du traitement (tableau 10, annexe A). La proportion des nouveaux utilisateurs à risque faible à modéré de MCV à qui une statine à forte intensité a été prescrite augmentait par la suite pour atteindre 19,1 %, 4 ans après l'amorce du traitement hypolipémiant. Chez les nouveaux utilisateurs à risque élevé de MCV, la proportion de ceux faisant usage d'une statine à forte intensité passait de 26,7 %, à l'amorce du traitement, à 30,3 %, 4 ans plus tard.

La rosuvastatine et l'atorvastatine étaient les deux statines les plus utilisées, tant à l'amorce du traitement que par la suite, peu importe le niveau de risque de MCV. Concernant les autres statines, les nombres de nouveaux utilisateurs étaient nettement inférieurs. La statine principalement prescrite à forte intensité variait selon le niveau de risque de MCV. La rosuvastatine à forte intensité a été privilégiée chez les nouveaux utilisateurs à risque faible ou modéré de MCV, tandis que l'atorvastatine à forte intensité était plus souvent prescrite aux nouveaux utilisateurs à risque élevé de MCV, et ce, aux six moments considérés lors du suivi.

Les mêmes analyses réalisées chez les personnes de plus de 75 ans montrent des résultats semblables à ceux de l'ensemble de la cohorte (ces données ne sont pas indiquées dans le tableau 10, annexe A). En effet, 8,5 % des personnes de plus de 75 ans à risque faible ou modéré de MCV faisaient usage d'une statine à forte intensité à l'amorce du traitement. Cette proportion

était de 26,1 % chez celles ayant un risque élevé de MCV. Les personnes de cette tranche d'âge se distinguaient néanmoins par des proportions inférieures de statine prescrite à forte intensité après 4 ans de suivi, soit une proportion de 13,1 % chez celles ayant un risque faible ou modéré de MCV et de 26,0 % chez celles à risque élevé de MCV.

4.5 Description des traitements 180 jours suivant l'ordonnance initiale, puis à chaque année du suivi

Parmi les 294 633 nouveaux utilisateurs d'un hypolipémiant pendant les cinq 5 années à l'étude, 294 628 étaient toujours couverts par le RPAM et suivis après 180 jours. Parmi ces derniers, 219 297 (74,4 %) utilisaient encore un hypolipémiant à 180 jours. Pour la majorité d'entre eux (98,7 %), il s'agissait d'un médicament du même groupe, c'est-à-dire une statine seule, un autre hypolipémiant seul ou encore une combinaison d'hypolipémiants à 180 jours. Si l'on stratifie en fonction du risque de MCV, 72,0 % (109 883/152 522) des nouveaux utilisateurs à risque faible ou modéré de MCV utilisaient encore un hypolipémiant à 180 jours, comparativement à 77,0 % (109 413/142 106) chez les nouveaux utilisateurs à risque élevé de MCV. Parmi les 275 363 personnes toujours couvertes par le RPAM et suivies après 365 jours, 196 091 (71,2 %) recevaient encore un hypolipémiant. Cette proportion diminuait à 68,7 % à 2 ans et elle s'est stabilisée à 3 ans (67,7 %), à 4 ans (67,0 %) et à 5 ans (66,3 %).

4.6 Adhésion aux statines sur une période de cinq ans et le coût brut de ces médicaments selon le niveau d'adhésion

La cohorte de nouveaux utilisateurs de statine considérée aux fins des analyses d'adhésion était composée de 53 432 personnes ayant commencé leur traitement en 2010. Moins de 3 % des nouveaux utilisateurs de statine de 2010 ont été exclus, dont 352 personnes pour cause de décès et 356 personnes en raison d'une fin d'assurabilité au cours des 5 ans. Le coût brut des ordonnances de statine des 53 432 nouveaux utilisateurs s'élevait à 71,9 M\$ durant les 5 années suivant l'amorce du traitement hypolipémiant (tableau 11, annexe A). Parmi les nouveaux utilisateurs de statine en 2010, 28 241 (52,9 %) ont maintenu une adhésion à leur traitement par statine d'au moins 80 % durant 5 ans, ce qui représente un coût brut des ordonnances de statine de 52,7 M\$ (tableau 11 et la figure 2, annexes A et B). Les durées moyenne et médiane des ordonnances de statine des nouveaux utilisateurs en 2010 étaient respectivement de 22 et 30 jours durant les 5 années de suivi.

Les nouveaux utilisateurs de statine ayant montré une adhésion insuffisante (47,1 %), soit inférieure à 80 % pendant 5 ans, ont généré un coût brut de 19 M\$ relatif aux ordonnances de statine, dont plus de la moitié était attribuable à de nouveaux utilisateurs de statine dont l'adhésion était inférieure à 60 %. Près de 8 700 nouveaux utilisateurs ayant amorcé leur traitement en 2010 ont montré un niveau d'adhésion inférieur à 20 % pendant 5 ans, soit un coût brut de 1,8 M\$ relatif aux ordonnances de statine (tableau 11, annexe A).

La figure 2 à l'annexe B montre l'adhésion au traitement tous les 3 mois durant la première année de suivi, puis tous les 6 mois par la suite. Le quart (25,4 %) des nouveaux utilisateurs de statine affichaient un MPR de 20 % à moins de 80 % à 3 mois. Cette proportion n'a que légèrement augmenté par la suite pour atteindre 30,9 % à 5 ans. La proportion des nouveaux utilisateurs de statine dont le MPR était inférieur à 20 % a doublé, du sixième mois (8,3 %) à la cinquième année (16,3 %) suivant l'amorce du traitement. Aux mêmes moments, la proportion

des nouveaux utilisateurs de statine dont le MPR était d'au moins 80 % est passée de 69,7 % à 52,9 %, soit une diminution de 16,8 points de pourcentage.

Des 16 498 nouveaux utilisateurs dont le MPR était de 20 % à moins de 80 %, 1 401 (8,5 %) ont utilisé un hypolipémiant autre qu'une statine. De même, parmi les 8 693 nouveaux utilisateurs dont le MPR était inférieur à 20 %, 552 (6,3 %) ont utilisé un hypolipémiant autre qu'une statine.

DISCUSSION

Anciens et nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants combinés

La présente étude montre que la prévalence d'usage des hypolipémiants chez les personnes couvertes par le RPAM s'est stabilisée à environ 31 % durant la période à l'étude. Le nombre absolu d'utilisateurs d'hypolipémiants qui répondent aux critères de sélection de l'étude s'est néanmoins accru de 16,6 %, une proportion semblable à celle de l'augmentation de 13,8 % de la taille de la population à l'étude observée durant la même période. Ainsi, contrairement aux hypothèses formulées, la mise à jour en 2009 de l'algorithme de calcul du niveau de risque de MCV et l'élargissement de la définition du niveau élevé du risque de MCV en 2012 dans les lignes directrices canadiennes sur le diagnostic et le traitement des dyslipidémies ne semblent pas avoir incité les médecins à prescrire un traitement hypolipémiant à un plus grand nombre de personnes. La prévalence d'usage a même diminué, passant de 31,7 % en 2013 à 31,2 % en 2015. La répartition des utilisateurs en fonction de l'âge montre que la diminution de la prévalence d'usage de 2010 à 2015 ne concernait que les personnes de 64 ans ou moins. L'inverse a été observé chez les personnes de 65 ans ou plus, peu importe leur niveau de risque de MCV. L'âge était d'ailleurs, comme cela a été le cas dans le portrait publié en 2010, le principal déterminant associé à la prescription d'un hypolipémiant chez les personnes considérées comme étant à risque élevé de MCV [CdM, 2010]. L'année n'était pas une variable associée à la prescription d'un hypolipémiant durant la période de 2010 à 2015. Le portrait était différent de celui de 2004 à 2008, parce que la probabilité d'utiliser un hypolipémiant augmentait durant cette période. L'augmentation de la prévalence d'usage des hypolipémiants, qui est passée de 23,4 % en 2004 à 28,4 % en 2008, affichait un léger ralentissement de 2006 à 2008 [CdM, 2010]. La prévalence d'usage d'un hypolipémiant chez les personnes à risque élevé de MCV est passée de 52,5 % en 2004 à 62,9 % en 2008 et cette augmentation s'est poursuivie, soit de 66,5 % en 2010 à 67,9 % en 2015. Malgré cette légère progression, plusieurs personnes à risque élevé de MCV sont demeurées sans traitement. Les raisons expliquant ce sous-usage n'ont pas été recherchées.

Nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants

La presque totalité des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants de 2010 à 2015 n'ont reçu qu'un seul médicament à l'amorce du traitement, soit une statine, comme cela a été le cas de ceux de 2004 à 2008. Ce constat est conforme aux lignes directrices canadiennes de 2009 et de 2012 de la Société canadienne de cardiologie, qui stipule que la majorité des utilisateurs d'hypolipémiants devraient être traités par une statine en monothérapie [Anderson *et al.*, 2013; Genest *et al.*, 2009]. Cependant, l'absence de données cliniques ne permet pas de savoir si la dose de statine utilisée permettait d'abaisser les LDL au niveau souhaité. L'usage des autres hypolipémiants était plus fréquent chez les nouveaux utilisateurs à risque faible ou modéré de MCV par rapport à ceux à risque élevé de MCV, tant de 2004 à 2008 que de 2010 à 2015. L'usage d'un seul hypolipémiant autre qu'une statine à l'amorce du traitement augmentait chez les nouveaux utilisateurs de la période de 2010 à 2015, ce qui n'était pas le cas de la cohorte de 2004 à 2008. L'usage d'une fibrates en monothérapie à l'amorce du traitement a diminué, tant de 2004 à 2008 que de 2010 à 2015. L'usage d'un SAB a aussi diminué de 2004 à 2008, mais il a augmenté de 2010 à 2015. L'inverse s'est produit concernant la niacine, tandis que l'usage de l'ézétimibe en monothérapie affichait une proportion plutôt stable de nouveaux utilisateurs faisant usage d'un seul hypolipémiant à l'amorce du traitement, et ce, tant de 2004 à 2008 que

de 2010 à 2015. La combinaison statine et ézétimibe à l'amorce du traitement concernait 21,1 % des nouveaux utilisateurs ayant recours à une combinaison de 2 hypolipémiants durant la période de 2004 à 2008. Cette proportion a augmenté à 53,9 % durant la période de 2010 à 2015, principalement au détriment de la combinaison statine et fibrates. La réduction de l'usage d'une fibrates seule ou en combinaison avec une statine constitue une tendance positive, vu le manque de données cliniques probantes soutenant leur usage et le risque de toxicité musculaire accru de cette combinaison [Allan *et al.*, 2015; Rabar *et al.*, 2014; Ginsberg *et al.*, 2010].

Risque de MCV et intensité d'usage des statines

Le niveau de risque de MCV semble avoir influencé l'usage d'une statine à forte intensité à l'amorce du traitement. En effet, 9,5 % des nouveaux utilisateurs à risque faible à modéré de MCV en ont fait usage, comparativement à 26,7 % de ceux ayant un risque élevé de MCV. L'augmentation de plus du double 4 ans plus tard (19,1 %) de la proportion de l'usage d'une statine à forte intensité chez les nouveaux utilisateurs à risque faible à modéré de MCV soulève des questionnements. Cette constatation est tout de même étonnante, étant donné la faible progression de la proportion d'usage d'une statine à forte intensité chez les nouveaux utilisateurs à risque élevé de MCV 4 ans plus tard (30,3 %). La sensibilité imparfaite des indicateurs utilisés pour répartir les nouveaux utilisateurs selon leur niveau de risque de MCV pourrait expliquer la progression de l'usage des statines à forte intensité observée. De plus, le niveau de risque de MCV a été établi à l'amorce du traitement hypolipémiant et a pu changer par la suite, ce qui n'a pas été considéré lors des analyses.

L'usage des statines à forte intensité chez les personnes de plus de 75 ans s'est révélé semblable à celui observé chez tous les nouveaux utilisateurs à l'amorce du traitement, malgré l'utilité incertaine d'un hypolipémiant pour traiter les personnes dans cette tranche d'âge [Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013] et le fait que l'amorce d'une statine à forte intensité devrait être réservée aux personnes de 75 ans ou moins [Stone *et al.*, 2014]. Étonnamment, durant le suivi, l'usage d'une statine à forte intensité s'est accentué seulement chez les personnes de plus de 75 ans ayant un risque faible ou modéré de MCV. La nature imparfaite des indicateurs utilisés pour déterminer le niveau de risque de MCV pourrait encore une fois être en cause. Les personnes très âgées les plus malades perdues de vue pendant le suivi, par exemple en raison de leur hospitalisation dans un établissement de soins de longue durée, pourrait vraisemblablement constituer un autre facteur explicatif.

La définition de forte intensité de statine et celle de risque élevé de MCV présentées dans le premier portrait d'usage des hypolipémiants chez les assurés du RPAM ont été modifiées [CdM, 2010]. Une dose quotidienne prescrite de statine était classée de forte intensité dans le premier portrait si elle réduisait de 40 % ou plus les LDL [CdM, 2010]. Dans le second portrait, le seuil a été augmenté à 50 % ou une plus grande réduction des LDL, en accord avec les analyses du comité d'experts sur les meilleures pratiques cliniques représentant l'American College of Cardiology et l'American Heart Association [Stone *et al.*, 2014]. Le changement apporté à la définition du risque élevé de MCV concernait l'antécédent d'insuffisance rénale chronique. Ce dernier antécédent n'a été inclus dans la définition du risque élevé de MCV que dans le présent portrait. L'effet du changement de la définition de forte intensité de statine et de celle de risque élevé de MCV a été évalué. Pour ce faire, les nouveaux utilisateurs de statine de 2010 à 2015 ont été répartis de la manière indiquée dans le tableau 10 (annexe A), mais en appliquant la définition de forte intensité et à celle de risque élevé de MCV utilisées dans le précédent portrait. Cette analyse complémentaire indique des proportions semblables de nouveaux utilisateurs ayant pour traitement une statine à forte intensité par rapport aux résultats obtenus

dans l'étude de la cohorte de nouveaux utilisateurs de 2004 à 2008 (ces résultats ne sont pas indiqués dans un tableau du présent portrait). Ainsi, en appliquant les anciennes définitions aux données de 2010 à 2015, 56,3 % des nouveaux utilisateurs à risque faible ou modéré de MCV avaient une statine à forte intensité à l'amorce du traitement. Cette proportion était de 64,0 %, 4 ans après l'amorce du traitement hypolipémiant. À titre de comparaison, mentionnons que les nouveaux utilisateurs de statine à risque faible à modéré de MCV de 2004 à 2008 recevaient un traitement de forte intensité dans 46,9 % et 52,6 % des cas, à l'amorce et à 4 ans respectivement. L'usage d'une statine à forte intensité concernait respectivement 65,1 % et 68,1 % des nouveaux utilisateurs à risque élevé de MCV à ces 2 mêmes étapes du suivi, si l'on applique les anciennes définitions de forte intensité et de risque élevé de MCV aux données de 2010 à 2015. Cette répartition montrait des proportions respectives de 44,3 % et 52,5 %, à l'amorce et à 4 ans, chez les nouveaux utilisateurs de la cohorte de 2004 à 2008. Globalement, l'ajout de l'antécédent d'insuffisance rénale chronique dans la définition du risque élevé de MCV n'a eu qu'un effet négligeable. L'augmentation du seuil de réduction de 40 % à 50 % des LDL expliquerait les changements observés. Quant à l'écart résiduel, il pourrait s'expliquer par une récente recommandation appuyée par l'American College of Cardiology et l'American Heart Association d'instaurer un traitement de statine à forte intensité chez les personnes de moins de 75 ans ou moins sans antécédent d'intolérance au traitement [Stone *et al.*, 2014].

Adhésion aux statines et coût brut selon le niveau d'adhésion

Dans la présente étude, 47,1 % des nouveaux utilisateurs de statine affichaient une adhésion au traitement à 5 ans de moins de 80 %. Cela indique que des nouveaux utilisateurs de statine ont obtenu au mieux un avantage partiel de leur traitement hypolipémiant quant à la réduction attendue des événements vasculaires et de la mortalité, ce qui est toutefois mieux que la proportion rapportée par Benner et ses collaborateurs, estimée chez les nouveaux utilisateurs de statine de 65 ans ou plus ayant amorcé leur traitement entre 1990 et 1998 d'après des banques de données administratives du New Jersey [Benner *et al.*, 2002]. Selon cette étude américaine, 3 nouveaux utilisateurs de statines sur 4 affichaient une adhésion à leur traitement de moins de 80 % après 5 ans. Benner et ses collaborateurs ont cependant relevé une adhésion supérieure chez les nouveaux utilisateurs de statines ayant amorcé leur traitement après la publication, au milieu des années 1990, d'importants essais cliniques sur l'efficacité des statines [Downs *et al.*, 1998; LIPID Study Group, 1998; Sacks *et al.*, 1996; Shepherd *et al.*, 1995; Scandinavian Simvastatin Survival Study Group, 1994]. Une autre étude de cohorte rétrospective réalisée cette fois à partir de banques de données administratives concernant des habitants du sud de l'Italie de 15 ans ou plus a aussi permis d'estimer l'adhésion aux statines [Ferrajolo *et al.*, 2014]. Globalement, 57 % des 12 980 nouveaux utilisateurs de statine, de 2004 à 2010, affichaient une adhésion de moins de 80 % 6 mois après la date de l'amorce du traitement. À 4 ans, 74 % des 12 980 nouveaux utilisateurs affichaient une adhésion au traitement de moins de 80 %.

Actuellement, au Québec, le niveau d'adhésion aux statines demeure sous-optimal. Par exemple, près de 8 700 (16,3 %) nouveaux utilisateurs de statine en 2010 ont montré un niveau d'adhésion inférieur à 20 % durant le suivi de 5 ans, ce qui représente un coût brut de 1,8 M\$ en ordonnances de statine. La plupart des nouveaux utilisateurs de statine (93,7 %) ayant un niveau d'adhésion inférieur à 20 % durant le suivi de 5 ans n'ont pas utilisé un autre hypolipémiant au cours de ce suivi. Face à ce constat, les cliniciens doivent s'informer sur l'adhésion aux statines si les résultats sont insuffisants, avant toute intensification de la thérapie hypolipémiante [Pittman *et al.*, 2012].

Les résultats d'une revue Cochrane publiée en 2016 montrent une augmentation statistiquement significative de l'adhésion aux hypolipémiants à court terme (6 mois ou moins) et à long terme (plus de 6 mois) chez les personnes ayant profité d'interventions telles que des rappels téléphoniques, des rappels au moyen d'un calendrier, des activités informatives multidisciplinaires intégrées ou des interventions menées par des pharmaciens [Van Driel *et al.*, 2016]. L'adhésion accrue aux traitements hypolipémiants était accompagnée d'une réduction à la fois du cholestérol total et du cholestérol LDL à court et à long terme où concrètement, chaque réduction de 1 mmol/l pourrait être associée à une diminution de 20 % des événements CV selon Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) 2010 [Baigent *et al.*, 2010]. D'autres types d'interventions regroupées sous la forme d'une simplification du régime médicamenteux, d'approches comportementales complexes, de systèmes d'aide à la décision, d'améliorations administratives et d'une intervention téléphonique automatisée à grande échelle menée par une pharmacie n'ont pas mené à une amélioration de l'adhésion aux traitements hypolipémiants et des mesures physiologiques [Van Driel *et al.*, 2016].

Forces et limites

Le fichier numérique sur les services pharmaceutiques utilisé est l'une des sources de données les plus complètes et valides pour documenter la dispensation des médicaments. Cette source de données permet de documenter la dispensation en pharmacie des médicaments d'ordonnance d'environ 3,5 millions de personnes, dont près de l'ensemble des personnes de 65 ans ou plus, au Québec. La recherche effectuée à partir de banques de données administratives a aussi l'avantage de ne nécessiter aucun consentement des participants, ce qui réduit le risque de biais de sélection.

Les limites de la présente étude ont surtout trait aux banques de données administratives, lesquelles ne sont pas spécifiquement conçues pour ce type de recherche. En effet, ces banques de données sont incomplètes, notamment parce qu'elles ne donnent pas de renseignements sur l'ensemble de la population, mais seulement sur les personnes couvertes par la portion publique du RGAM. Une autre limite concerne l'indisponibilité des données cliniques essentielles à l'estimation du risque cardiovasculaire sur une période de 10 ans (valeurs de cholestérol total et de HDL, antécédents familiaux de MCV prématurée et habitudes de vie comme l'exercice, la diète, le tabagisme, etc.). Ainsi, le nombre de personnes dans la catégorie de risque élevée est certainement sous-estimé et il est impossible de distinguer les personnes à risque faible de celles à risque modéré. De plus, la méthode utilisée pour déterminer le risque élevé, c'est-à-dire en utilisant les codes de diagnostic, les codes d'actes des cinq années précédentes et les services pharmaceutiques de l'année précédente, n'est pas parfaite. Malgré que ces sources d'information aient été validées [Wilchesky *et al.*, 2004; Tamblyn *et al.*, 2000; Tamblyn *et al.*, 1995] et que des méthodes semblables à celles utilisées aux fins de cette étude aient déjà été utilisées avec succès, leur validité (sensibilité et spécificité) dans ce contexte précis n'a pas été démontrée.

CONCLUSION

Les hypolipémiants sont l'une des classes de médicaments ciblées dans le « chantier » sur la pertinence clinique du MSSS parce qu'ils sont largement prescrits, que leur usage fait l'objet de certaines controverses scientifiques et que la persistance ainsi que l'adhésion à ces traitements sont insuffisantes. Le portrait d'usage des hypolipémiants de 2010 à 2015 permettra de moduler certaines actions recommandées dans l'avis sur les meilleures pratiques à promouvoir au Québec concernant les hypolipémiants et la diminution du risque d'événement cardiovasculaire produit par l'INESSS.

Le portrait révèle essentiellement que la prévalence d'usage des hypolipémiants chez les personnes couvertes par le RPAM s'est stabilisée à environ 31 % de 2010 à 2015. La prévalence d'usage des hypolipémiants a augmenté uniquement chez les personnes de 65 ans ou plus durant la période à l'étude. Chez les personnes qui étaient à risque élevé de MCV en 2015, la prévalence de l'usage d'un hypolipémiant s'établissait à 67,9 %, laissant ainsi sans traitement plusieurs personnes susceptibles d'en profiter. La presque totalité des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants de 2010 à 2015 n'ont reçu qu'un seul médicament à l'amorce du traitement, soit une statine, ce qui est conforme aux lignes directrices canadiennes de 2009 et de 2012 de la Société canadienne de cardiologie. La réduction de l'usage d'une fibrate seule ou en combinaison avec une statine est une tendance positive, vu le manque de données cliniques probantes soutenant leur usage et le risque de toxicité musculaire accru de cette combinaison. Par ailleurs, il se pourrait que l'amorce fréquente d'un traitement par statine à forte intensité chez les personnes de plus de 75 ans ou plus n'ait pas toujours été justifiée, compte tenu de l'utilité incertaine d'un hypolipémiant pour traiter les personnes de cette tranche d'âge et du fait que l'amorce d'un traitement par statine à forte intensité devrait être réservée aux personnes de moins de 75 ans. Une étude complémentaire pourrait permettre d'expliquer la situation chez les personnes de plus de 75 ans de même que la progression nettement plus élevée de l'usage d'une statine à forte intensité chez les nouveaux utilisateurs à risque faible ou modéré de MCV, comparativement à ceux ayant un risque élevé de MCV.

Dans la présente étude, 52,9 % de la cohorte de 53 432 nouveaux utilisateurs de statine en 2010 ont adhéré à leur traitement hypolipémiant durant les 5 ans du suivi, pour un coût brut de 52,7 M\$. Le sixième (16,3 %) des nouveaux utilisateurs de statine n'ont pas adhéré à leur traitement durant les 5 ans du suivi, pour un coût brut de 1,8 M\$. Avant toute intensification de la thérapie hypolipémiante en présence de résultats insuffisants, les cliniciens doivent s'informer sur l'adhésion aux statines, considérant les fortes proportions des nouveaux utilisateurs de statine qui n'ont pas adhéré à leur traitement, et ce, indépendamment de leur âge. L'amélioration de l'adhésion aux statines par des interventions efficaces imposera des coûts additionnels nécessaires pour pallier l'absence ou l'insuffisance de bienfaits des traitements pharmacologiques. Il restera à évaluer si ces coûts additionnels seront acceptables comparativement à ceux associés au recours aux services de santé pour des événements cardiovasculaires non prévenus chez les personnes non adhérentes aux statines.

ANNEXE A

Tableaux

Tableau 1 Intensité d'usage des statines

Intensité forte	Intensité modérée	Intensité faible
Dose quotidienne abaissant le LDL en moyenne de $\geq 50\%$	Dose quotidienne abaissant le LDL en moyenne d'environ 30% à $< 50\%$	Dose quotidienne abaissant le LDL en moyenne de $< 30\%$
Atorvastatine 40 à 80 mg Rosuvastatine 20 à 40 mg	Atorvastatine 10 à 20 mg Fluvastatine comprimé à action prolongée 80 mg Lovastatine 40 mg Pravastatine 40 à 80 mg Rosuvastatine 5 à 10 mg Simvastatine 20 à 80 mg ¹	Simvastatine 10 mg Lovastatine 20 mg Fluvastatine 20 à 40 mg Pravastatine 10 à 20 mg

Tableau adapté d'un rapport tiré d'un guide de l'American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [Stone *et al.*, 2014].

¹ Selon la Food and Drug Administration, l'usage de la simvastatine à raison de 80 mg par jour n'est pas recommandé à l'amorce du traitement ou à la suite d'un titrage à cause du risque accru de myopathie, y compris la rhabdomyolyse. La simvastatine à raison de 5 mg à 80 mg par jour permet de réduire les LDL de 26 % à 47 % [APhC, 2016].

Tableau 2 Répartition de la population à l'étude selon les caractéristiques des personnes, 2010 et 2015

Caractéristiques	Année 2010		Année 2015	
	N	%	N	%
Âge (ans)				
18 à 34	367 244	15,9	438 046	16,7
35 à 44	259 934	11,3	267 597	10,2
45 à 54	330 148	14,3	325 033	12,4
55 à 64	382 502	16,6	433 219	16,5
65 à 74	529 125	22,9	669 243	25,5
75 à 84	340 364	14,7	366 651	14,0
85 ou plus	100 437	4,3	128 075	4,9
Sexe				
Homme	1 048 438	45,4	1 211 955	46,1
Femme	1 261 316	54,6	1 415 909	53,9
Catégorie d'assuré				
Adhérent	1 026 983	44,5	1 162 497	44,2
Personne âgée	966 302	41,8	1 160 042	44,1
PAFDR	316 469	13,7	305 325	11,6
Risque élevé de MCV				
Oui	697 768	30,2	776 028	29,5
Non	1 611 986	69,8	1 851 836	70,5
Antécédent de MVA				
Oui	489 523	21,2	511 729	19,5
Non	1 820 231	78,8	2 116 135	80,5
Antécédent de diabète de type I ou II				
Oui	344 263	14,9	410 250	15,6
Non	1 965 491	85,1	2 217 614	84,4
Antécédent d'IRC				
Oui	32 318	1,4	43 987	1,7
Non	2 277 436	98,6	2 583 877	98,3
Antécédent d'obésité				
Oui	99 290	4,3	93 612	3,6
Non	2 210 464	95,7	2 534 252	96,4
Antécédent d'hypertension				
Oui	773 224	33,5	787 033	29,9
Non	1 536 530	66,5	1 840 831	70,1
Total	2 309 754	100,0	2 627 864	100,0

IRC : insuffisance rénale chronique; MCV : maladie cardiovasculaire; MVA : maladie vasculaire athérosclérotique; N : nombre; PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours

Tableau 3 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage d'hypolipémiants, de 2010 à 2015, selon les caractéristiques des utilisateurs parmi les adultes de 18 ans ou plus couverts de façon continue par le régime public d'assurance médicaments

Caractéristiques	Année 2010			Année 2015			Variation de 2010 à 2015 (%)
	N	RPAM	P (%)	N	RPAM	P (%)	
Âge (ans)							
18 à 34	3 698	367 244	1,0	3 084	438 046	0,7	-30,1
35 à 44	14 296	259 934	5,5	11 219	267 597	4,2	-23,8
45 à 54	55 653	330 148	16,9	49 461	325 033	15,2	-9,7
55 à 64	137 143	382 502	35,9	146 928	433 219	33,9	-5,4
65 à 74	266 481	529 125	50,4	338 746	669 243	50,6	0,5
75 à 84	186 012	340 364	54,7	211 146	366 651	57,6	5,4
85 ou plus	39 971	100 437	39,8	59 476	128 075	46,4	16,7
Sexe							
Homme	345 272	1 048 438	32,9	419 175	1 211 955	34,6	5,0
Femme	357 982	1 261 316	28,4	400 885	1 415 909	28,3	-0,2
Catégorie d'assuré							
Adhérent	146 300	1 026 983	14,2	149 547	1 162 497	12,9	-9,7
Personne âgée	490 473	966 302	50,8	607 266	1 160 042	52,3	3,1
PAFDR	66 481	316 469	21,0	63 247	305 325	20,7	-1,4
Risque élevé de MCV							
Oui	463 804	697 768	66,5	526 772	776 028	67,9	2,1
Non	239 450	1 611 986	14,9	293 288	1 851 836	15,8	6,6
Antécédent de MVA							
Oui	329 584	489 523	67,3	353 576	511 729	69,1	2,6
Non	373 670	1 820 231	20,5	466 484	2 116 135	22,0	7,4
Antécédent de diabète de type I ou II							
Oui	249 633	344 263	72,5	300 260	410 250	73,2	0,9
Non	453 621	1 965 491	23,1	519 800	2 217 614	23,4	1,6
Antécédent d'IRC							
Oui	22 181	32 318	68,6	29 519	43 987	67,1	-2,2
Non	681 073	2 277 436	29,9	790 541	2 583 877	30,6	2,3
Antécédent d'obésité							
Oui	32 999	99 290	33,2	30 797	93 612	32,9	-1,0
Non	670 255	2 210 464	30,3	789 263	2 534 252	31,1	2,7
Antécédent d'hypertension							
Oui	401 485	773 224	51,9	421 719	787 033	53,6	3,2
Non	301 769	1 536 530	19,6	398 341	1 840 831	21,6	10,2
Total	703 254	2 309 754	30,4	820 060	2 627 864	31,2	2,5

IRC : insuffisance rénale chronique; MCV : maladie cardiovasculaire; MVA : maladie vasculaire athérosclérotique;
N : nombre; P : prévalence; PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours; RPAM : régime public d'assurance médicaments

Tableau 4 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage d'hypolipémiants en 2010, selon le risque de maladie cardiovasculaire et les caractéristiques des utilisateurs parmi les adultes de 18 ans ou plus couverts de façon continue par le régime public d'assurance médicaments

Caractéristiques	Risque faible ou modéré			Risque élevé			Total		
	N	RPAM	P (%)	N	RPAM	P (%)	N	RPAM	P (%)
Âge (ans)									
18 à 34	3 272	361 059	0,9	426	6 185	6,9	3 698	367 244	1,0
35 à 44	8 690	242 326	3,6	5 606	17 608	31,8	14 296	259 934	5,5
45 à 54	25 804	272 729	9,5	29 849	57 419	52,0	55 653	330 148	16,9
55 à 64	55 763	261 833	21,3	81 380	120 669	67,4	137 143	382 502	35,9
65 à 74	91 577	292 122	31,3	174 904	237 003	73,8	266 481	529 125	50,4
75 à 84	46 844	144 282	32,5	139 168	196 082	71,0	186 012	340 364	54,7
85 ou plus	7 500	37 635	19,9	32 471	62 802	51,7	39 971	100 437	39,8
Sexe									
Homme	102 352	708 533	14,4	242 920	339 905	71,5	345 272	1 048 438	32,9
Femme	137 098	903 453	15,2	220 884	357 863	61,7	357 982	1 261 316	28,4
Catégorie d'assuré									
Adhérent	68 613	889 377	7,7	77 687	137 606	56,5	146 300	1 026 983	14,2
Personne âgée	145 510	472 512	30,8	344 963	493 790	69,9	490 473	966 302	50,8
PAFDR	25 327	250 097	10,1	41 154	66 372	62,0	66 481	316 469	21,0
Antécédent d'obésité									
Oui	12 727	66 716	19,1	20 272	32 574	62,2	32 999	99 290	33,2
Non	226 723	1 545 270	14,7	443 532	665 194	66,7	670 255	2 210 464	30,3
Antécédent d'hypertension									
Oui	129 317	381 144	33,9	272 168	392 080	69,4	401 485	773 224	51,9
Non	110 133	1 230 842	8,9	191 636	305 688	62,7	301 769	1 536 530	19,6
Total	239 450	1 611 986	14,9	463 804	697 768	66,5	703 254	2 309 754	30,4

N : nombre; P : prévalence; PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours; RPAM : régime public d'assurance médicaments

Tableau 5 Nombre d'utilisateurs et prévalence de l'usage d'hypolipémiants en 2015, selon le risque de maladie cardiovasculaire et les caractéristiques des utilisateurs parmi les adultes de 18 ans ou plus couverts de façon continue par le régime public d'assurance médicaments

Caractéristiques	Risque faible ou modéré			Risque élevé			Total		
	N	RPAM	P (%)	N	RPAM	P (%)	N	RPAM	P (%)
Âge (ans)									
18 à 34	2 698	431 516	0,6	386	6 530	5,9	3 084	438 046	0,7
35 à 44	6 644	250 984	2,6	4 575	16 613	27,5	11 219	267 597	4,2
45 à 54	21 893	269 592	8,1	27 568	55 441	49,7	49 461	325 033	15,2
55 à 64	62 590	305 396	20,5	84 338	127 823	66,0	146 928	433 219	33,9
65 à 74	125 998	382 743	32,9	212 748	286 500	74,3	338 746	669 243	50,6
75 à 84	60 158	162 115	37,1	150 988	204 536	73,8	211 146	366 651	57,6
85 ou plus	13 307	49 490	26,9	46 169	78 585	58,8	59 476	128 075	46,4
Sexe									
Homme	131 135	818 894	16,0	288 040	393 061	73,3	419 175	1 211 955	34,6
Femme	162 153	1 032 942	15,7	238 732	382 967	62,3	400 885	1 415 909	28,3
Catégorie d'assuré									
Adhérent	70 661	1 017 809	6,9	78 886	144 688	54,5	149 547	1 162 497	12,9
Personne âgée	199 047	592 654	33,6	408 219	567 388	71,9	607 266	1 160 042	52,3
PAFDR	23 580	241 373	9,8	39 667	63 952	62,0	63 247	305 325	20,7
Antécédent d'obésité									
Oui	11 523	62 489	18,4	19 274	31 123	61,9	30 797	93 612	32,9
Non	281 765	1 789 347	15,7	507 498	744 905	68,1	789 263	2 534 252	31,1
Antécédent d'hypertension									
Oui	147 091	398 030	37,0	274 628	389 003	70,6	421 719	787 033	53,6
Non	146 197	1 453 806	10,1	252 144	387 025	65,1	398 341	1 840 831	21,6
Total	293 288	1 851 836	15,8	526 772	776 028	67,9	820 060	2 627 864	31,2

N : nombre; P : prévalence; PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours; RPAM : régime public d'assurance médicaments

Tableau 6 Risques relatifs bruts et ajustés établissant les déterminants de prescription d'un hypolipémiant chez les personnes à risque élevé de maladie cardiovasculaire

Caractéristiques	Traitement hypolipémiant				Risques relatifs bruts	Risques relatifs ajustés	(IC à 99 %)
	Non N	%	Oui N	%			
Âge (ans)							
18 à 34	35 527	93,4	2 510	6,6	1,0	1,0	(référence)
35 à 44	70 908	70,2	30 171	29,8	4,5	4,4	(4,2 à 4,6)
45 à 54	167 599	48,9	174 970	51,1	7,7	7,3	(7,0 à 7,7)
55 à 64	246 461	32,9	503 190	67,1	10,2	9,5	(9,0 à 9,9)
65 à 74	402 771	25,6	1 168 541	74,4	11,3	9,6	(9,1 à 10,1)
75 à 84	326 182	27,1	875 320	72,9	11,0	9,4	(8,9 à 9,9)
85 ou plus	186 731	43,8	240 036	56,2	8,5	7,5	(7,1 à 7,9)
Sexe							
Homme	599 501	27,2	1 601 659	72,8	1,0	1,0	(référence)
Femme	836 678	37,5	1 393 079	62,5	0,9	0,9	(0,9 à 0,9)
Catégorie d'assuré							
Adhérent	374 902	44,0	476 977	56,0	1,0	1,0	(référence)
Personne âgée	912 498	28,6	2 274 185	71,4	1,3	1,1	(1,1 à 1,1)
PAFDR	148 779	37,9	243 576	62,1	1,1	1,1	(1,1 à 1,1)
Année							
2010	233 964	33,5	463 804	66,5	1,0	1,0	(référence)
2011	233 745	32,7	480 970	67,3	1,0	1,0	(1,0 à 1,0)
2012	236 406	32,4	494 136	67,6	1,0	1,0	(1,0 à 1,0)
2013	240 187	32,0	509 550	68,0	1,0	1,0	(1,0 à 1,0)
2014	242 621	31,8	519 506	68,2	1,0	1,0	(1,0 à 1,0)
2015	249 256	32,1	526 772	67,9	1,0	1,0	(1,0 à 1,0)
Antécédent de MVA							
Non	492 964	34,7	929 254	65,3	1,0	1,0	(référence)
Oui	943 215	31,3	2 065 484	68,7	1,1	1,2	(1,2 à 1,2)
Antécédent de diabète de type I ou II							
Non	825 732	38,3	1 331 644	61,7	1,0	1,0	(référence)
Oui	610 447	26,9	1 663 094	73,1	1,2	1,2	(1,2 à 1,2)
Antécédent d'IRC							
Non	1 362 500	32,4	2 838 517	67,6	1,0	1,0	(référence)
Oui	73 679	32,0	156 221	68,0	1,0	1,0	(1,0 à 1,0)
Antécédent d'obésité							
Non	1 364 632	32,2	2 875 012	67,8	1,0	1,0	(référence)
Oui	71 547	37,4	119 726	62,6	0,9	1,0	(1,0 à 1,0)
Antécédent d'hypertension							
Non	738 816	35,6	1 339 004	64,4	1,0	1,0	(référence)
Oui	697 363	29,6	1 655 734	70,4	1,1	1,0	(1,0 à 1,0)

IC : intervalle de confiance; IRC : insuffisance rénale chronique; MVA : maladie vasculaire athérosclérotique;
N : nombre; PAFDR : prestataire d'une aide financière de dernier recours

Tableau 7 Répartition des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants selon leurs caractéristiques et l'année de l'amorce du traitement

Caractéristiques	Année 2010		Année 2015		Total 2010-2015	
	N	%	N	%	N	%
Âge (ans)						
18 à 34	1 005	1,7	762	1,9	5 000	1,7
35 à 44	2 972	5,1	1 844	4,5	14 028	4,8
45 à 54	8 588	14,6	5 646	13,7	42 375	14,4
55 à 64	14 694	25,0	10 288	25,0	74 252	25,2
65 à 74	20 142	34,3	15 211	37,0	104 384	35,4
75 à 84	9 595	16,3	5 911	14,4	44 974	15,3
85 ou plus	1 717	2,9	1 414	3,4	9 620	3,3
Sexe						
Homme	27 990	47,7	20 471	49,8	142 793	48,5
Femme	30 723	52,3	20 605	50,2	151 840	51,5
Catégorie d'assuré						
Adhérent	19 972	34,0	13 630	33,2	99 885	33,9
Personne âgée	31 330	53,4	22 449	54,7	158 326	53,7
PAFDR	7 411	12,6	4 997	12,2	36 422	12,4
Risque élevé de MCV						
Oui	27 682	47,1	20 550	50,0	142 111	48,2
Non	31 031	52,9	20 526	50,0	152 522	51,8
Antécédent de MVA						
Oui	19 082	32,5	14 194	34,6	98 562	33,5
Non	39 631	67,5	26 882	65,4	196 071	66,5
Antécédent de diabète de type I ou II						
Oui	12 401	21,1	9 275	22,6	63 394	21,5
Non	46 312	78,9	31 801	77,4	231 239	78,5
Antécédent d'IRC						
Oui	988	1,7	873	2,1	5 624	1,9
Non	57 725	98,3	40 203	97,9	289 009	98,1
Antécédent d'obésité						
Oui	3 364	5,7	1 872	4,6	15 212	5,2
Non	55 349	94,3	39 204	95,4	279 421	94,8
Antécédent d'hypertension						
Oui	29 061	49,5	17 530	42,7	135 863	46,1
Non	29 652	50,5	23 546	57,3	158 770	53,9
Médecin à l'origine du traitement						
Médecin de famille	48 971	83,4	31 454	76,6	237 295	80,5
Autres spécialités	9 742	16,6	9 622	23,4	57 338	19,5
Total	58 713	100,0	41 076	100,0	294 633	100,0

IRC : insuffisance rénale chronique; MCV : maladie cardiovasculaire; MVA : maladie vasculaire athérosclérotique;
N : nombre; PAFDR; prestataire d'une aide financière de dernier recours

Tableau 8 Répartition des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants selon les types d'hypolipémiants reçus à l'amorce du traitement et l'année où celui-ci a été amorcé

Type d'hypolipémiant reçu	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total	
	N	N	N	N	N	N	N	%
Un seul hypolipémiant	58 551	52 968	48 682	47 677	44 791	40 915	293 584	99,6
Statine	54 720	49 430	45 112	44 110	41 206	37 516	272 094	92,4
Fibrate	1 509	1 336	1 257	1 094	903	787	6 886	2,3
SAB	1 671	1 554	1 688	1 883	2 214	2 206	11 216	3,8
Ézétimibe	430	479	514	530	408	366	2 727	0,9
Niacine	221	169	111	60	60	40	661	0,2
Combinaison de 2 hypolipémiants	160	183	183	172	182	159	1 039	0,4
Statine et fibrate	52	55	65	52	45	47	316	0,1
Statine et ézétimibe	69	101	94	90	111	95	560	0,2
Statine et SAB	8	8	12	11	11	10	60	0,0
Statine et niacine	25	11	3	6	5	1	51	0,0
Fibrate et ézétimibe	3	3	8	9	6	3	32	0,0
Fibrate et SAB	0	0	0	2	0	1	3	0,0
Fibrate et niacine	0	4	0	0	2	2	8	0,0
Ézétimibe et niacine	2	1	1	0	0	0	4	0,0
SAB et niacine	0	0	0	1	0	0	1	0,0
SAB et ézétimibe	1	0	0	1	2	0	4	0,0
Combinaison de 3 hypolipémiants	2	0	1	2	3	2	10	0,0
Fibrate, statine et ézétimibe	1	0	0	0	2	1	4	0,0
Statine, ézétimibe et niacine	0	0	0	0	0	1	1	0,0
Fibrate, statine et niacine	0	0	1	1	1	0	3	0,0
SAB, statine et ézétimibe	0	0	0	1	0	0	1	0,0
Fibrate, ézétimibe et niacine	1	0	0	0	0	0	1	0,0
Total	58 713	53 151	48 866	47 851	44 976	41 076	294 633	100,0

N : nombre; SAB : séquestrant de l'acide biliaire

Tableau 9 Répartition des nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants en fonction de leur risque de maladie cardiovasculaire, selon les types d'hypolipémiants reçus à l'amorce du traitement et l'année où celui-ci a été amorcé

Type d'hypolipémiant reçu à l'amorce du traitement et année	Risque de maladie cardiovasculaire			
	faible à modéré		élevé	
	N	%	N	%
2010 (total)	31 031	100,0	27 682	100,0
Statine	28 580	92,1	26 140	94,4
Autre hypolipémiant	2 394	7,7	1 437	5,2
Combinaison	57	0,2	105	0,4
2011 (total)	27 900	100,0	25 251	100,0
Statine	25 646	91,9	23 784	94,2
Autre hypolipémiant	2 178	7,8	1 360	5,4
Combinaison	76	0,3	107	0,4
2012 (total)	25 319	100,0	23 547	100,0
Statine	23 001	90,8	22 111	93,9
Autre hypolipémiant	2 246	8,9	1 324	5,6
Combinaison	72	0,3	112	0,5
2013 (total)	24 699	100,0	23 152	100,0
Statine	22 445	90,9	21 665	93,6
Autre hypolipémiant	2 176	8,8	1 391	6,0
Combinaison	78	0,3	96	0,4
2014 (total)	23 047	100,0	21 929	100,0
Statine	20 697	89,8	20 509	93,5
Autre hypolipémiant	2 270	9,8	1 315	6,0
Combinaison	80	0,3	105	0,5
2015 (total)	20 526	100,0	20 550	100,0
Statine	18 275	89,0	19 241	93,6
Autre hypolipémiant	2 189	10,7	1 210	5,9
Combinaison	62	0,3	99	0,5

N : nombre

Tableau 10 Répartition des statines utilisées et de leur intensité d'usage à l'amorce du traitement, à 180 jours, à 365 jours et à chaque année du suivi chez les nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants* en fonction de leur risque de maladie cardiovasculaire

Type de statine et période	Risque de maladie cardiovasculaire et intensité d'usage des statines							
	Risque faible à modéré de MCV				Risque élevé de MCV			
	Intensité faible ou normale		Intensité forte		Intensité faible ou normale		Intensité forte	
	N	%	N	%	N	%	N	%
À l'amorce (total*)	125 775	90,5	13 269	9,5	98 275	73,3	35 771	26,7
Lovastatine	101	100,0	0	0,0	61	100,0	0	0,0
Simvastatine	2 775	100,0	0	0,0	2 939	100,0	0	0,0
Pravastatine	3 524	100,0	0	0,0	3 679	100,0	0	0,0
Rosuvastatine	66 231	89,3	7 898	10,7	45 210	79,7	11 499	20,3
Fluvastatine	275	100,0	0	0,0	388	100,0	0	0,0
Atorvastatine	52 869	90,8	5 371	9,2	45 998	65,5	24 272	34,5
À 180 jours (total*)	91 934	87,8	12 741	12,2	74 991	70,9	30 840	29,1
Lovastatine	59	100,0	0	0,0	56	100,0	0	0,0
Simvastatine	2 174	100,0	0	0,0	2 305	100,0	0	0,0
Pravastatine	3 148	100,0	0	0,0	3 146	100,0	0	0,0
Rosuvastatine	47 772	86,1	7 738	13,9	34 242	76,4	10 551	23,6
Fluvastatine	243	100,0	0	0,0	287	100,0	0	0,0
Atorvastatine	38 538	88,5	5 003	11,5	34 955	63,3	20 289	36,7
À 365 jours (total*)	80 497	86,1	13 049	13,9	66 737	70,3	28 234	29,7
Lovastatine	63	100,0	0	0,0	53	100,0	0	0,0
Simvastatine	2 019	100,0	0	0,0	2 125	100,0	0	0,0
Pravastatine	3 098	100,0	0	0,0	2 984	100,0	0	0,0
Rosuvastatine	41 598	84,1	7 867	15,9	30 409	75,3	9 977	24,7
Fluvastatine	241	100,0	0	0,0	301	100,0	0	0,0
Atorvastatine	33 478	86,6	5 182	13,4	30 865	62,8	18 257	37,2
À 2 ans (total*)	63 011	84,0	12 024	16,0	52 372	70,3	22 173	29,7
Lovastatine	57	100,0	0	0,0	36	100,0	0	0,0
Simvastatine	1 688	100,0	0	0,0	1 823	100,0	0	0,0
Pravastatine	2 608	100,0	0	0,0	2 447	100,0	0	0,0
Rosuvastatine	32 586	81,9	7 208	18,1	23 960	74,3	8 304	25,7
Fluvastatine	224	100,0	0	0,0	260	100,0	0	0,0
Atorvastatine	25 848	84,3	4 816	15,7	23 846	63,2	13 869	36,8
À 3 ans (total*)	48 008	82,5	10 175	17,5	39 354	69,9	16 915	30,1
Lovastatine	33	100,0	0	0,0	29	100,0	0	0,0
Simvastatine	1 341	100,0	0	0,0	1 427	100,0	0	0,0
Pravastatine	2 111	100,0	0	0,0	1 930	100,0	0	0,0
Rosuvastatine	24 968	80,4	6 082	19,6	18 108	73,4	6 569	26,6
Fluvastatine	218	100,0	0	0,0	207	100,0	0	0,0
Atorvastatine	19 337	82,5	4 093	17,5	17 653	63,0	10 346	37,0
À 4 ans (total*)	34 139	80,9	8 039	19,1	27 692	69,7	12 039	30,3
Lovastatine	28	100,0	0	0,0	26	100,0	0	0,0
Simvastatine	993	100,0	0	0,0	1 092	100,0	0	0,0
Pravastatine	1 596	100,0	0	0,0	1 400	100,0	0	0,0
Rosuvastatine	17 903	78,7	4 852	21,3	12 873	72,7	4 835	27,3
Fluvastatine	158	100,0	0	0,0	161	100,0	0	0,0
Atorvastatine	13 461	80,9	3 187	19,1	12 140	62,8	7 204	37,2

MCV : maladie cardiovasculaire; N : nombre

*Le total représente le nombre de personnes toujours suivies et couvertes par le régime public d'assurance médicaments (RPAM) ayant reçu une statine. L'amorce d'un traitement par statine devait survenir entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015 et le suivi devait se terminer au plus tard le 30 juin 2016.

Tableau 11 Coût brut (coût du médicament et honoraires) relatif à l'utilisation des statines, selon le niveau d'adhésion affiché par les nouveaux utilisateurs ayant amorcé leur traitement en 2010

MPR (%)	N	Dépenses en \$					5 années
		1 ^{re} année	2 ^e année	3 ^e année	4 ^e année	5 ^e année	
< 20	8 693	1 503 221	159 328	55 694	33 373	59 629	1 811 246
20 à < 40	5 023	1 913 667	898 220	226 355	155 804	197 712	3 391 759
40 à < 60	5 084	2 014 991	1 489 016	879 867	471 433	427 622	5 282 928
60 à < 80	6 391	2 714 973	2 220 265	1 718 000	1 198 316	882 125	8 733 679
< 80	25 191	8 146 852	4 766 829	2 879 916	1 858 926	1 567 088	19 219 612
≥ 80	28 241	15 331 717	13 273 472	9 549 269	7 554 260	7 009 431	52 718 148
Total	53 432	23 478 569	18 040 301	12 429 185	9 413 186	8 576 519	71 937 760

MPR : indice MPR (*medication possession ratio*); N : nombre

ANNEXE B

Figures

Figure 1 Prévalence de l'usage des hypolipémiants de 2010 à 2015

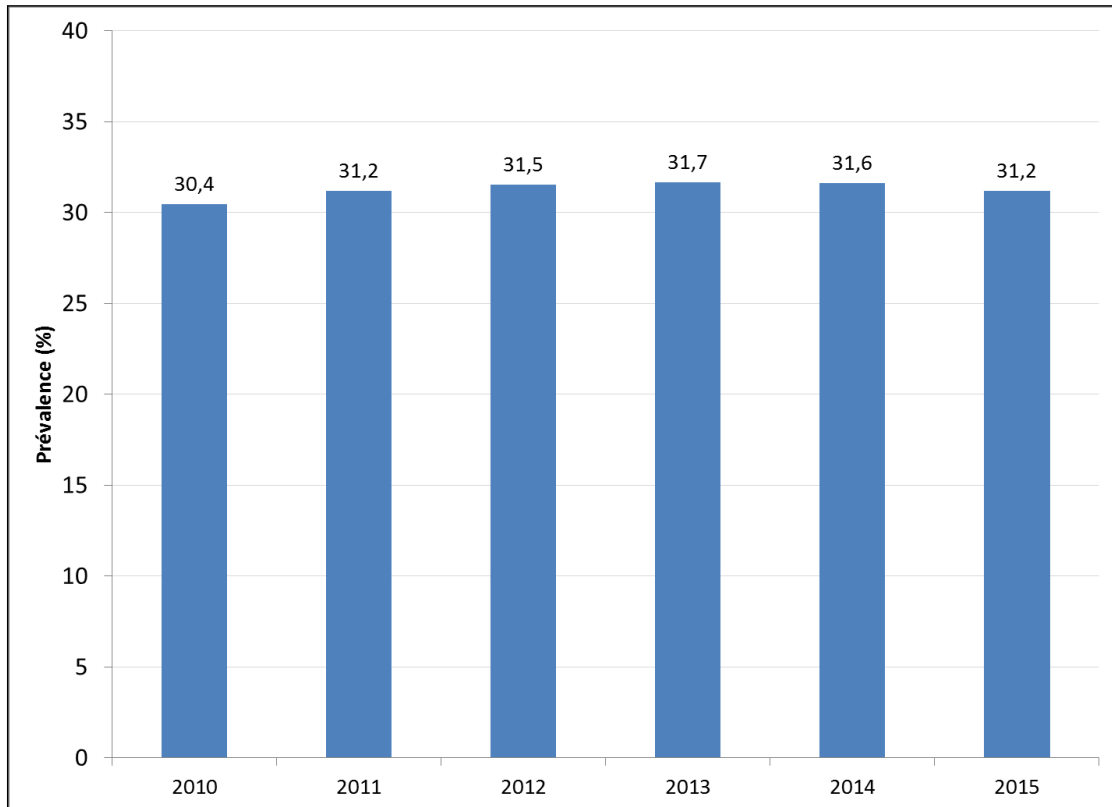
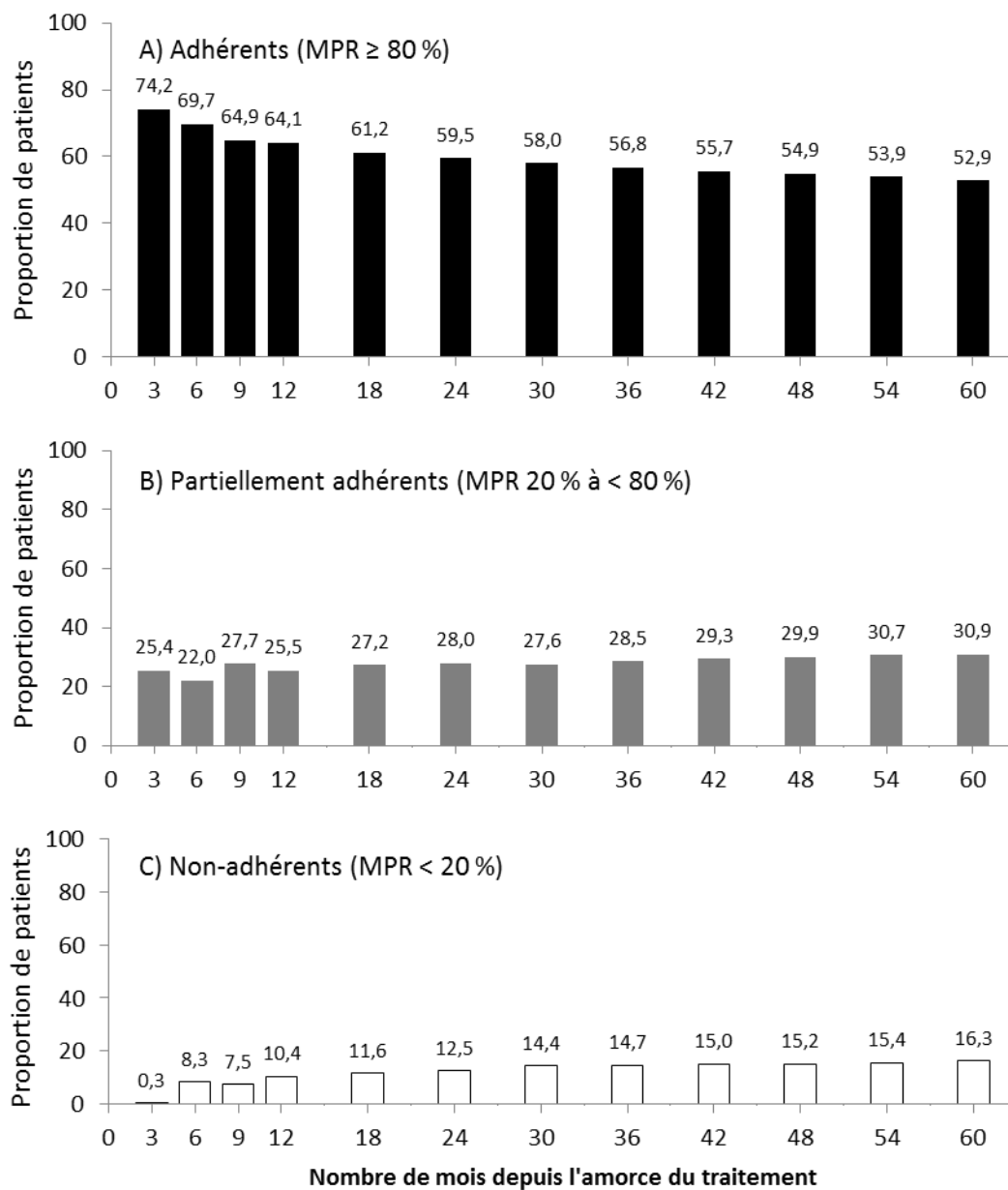


Figure 2 Proportion des nouveaux utilisateurs de statine de 2010, selon leur niveau d'adhésion et le nombre de mois depuis l'amorce du traitement



RÉFÉRENCES

- Allan GM, Lindblad AJ, Comeau A, Coppola J, Hudson B, Mannarino M, et al. Simplified lipid guidelines: Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. *Can Fam Physician* 2015;61(10):857-67, e439-50.
- 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.
- Association des pharmaciens du Canada (APhC). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques, version en ligne (e-CPS). Ottawa, ON : APhC; 2016. Disponible à : <https://www.e-therapeutics.ca> (consulté le 12 juillet 2016).
- Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010;376(9753):1670-81.
- Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366(9493):1267-78.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288(4):455-61.
- Chen PS, Cheng CL, Kao Yang YH, Li YH. Statin adherence after ischemic stroke or transient ischemic attack is associated with clinical outcome. *Circ J* 2016;80(3):731-7.
- Conseil du médicament (CdM). L'usage des hypolipémiants chez les adultes québécois : étude de cohorte. Québec, Qc : CdM; 2010. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Etudes/CdM-Etude-hypolipemiants-201003.pdf>.
- Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998;279(20):1615-22.
- Ferrajolo C, Arcoraci V, Sullo MG, Rafaniello C, Sportiello L, Ferrara R, et al. Pattern of statin use in southern Italian primary care: Can prescription databases be used for monitoring long-term adherence to the treatment? *PLoS One* 2014;9(7):e102146.
- Fincke BG, Snyder K, Cantillon C, Gaehde S, Standing P, Fiore L, et al. Three complementary definitions of polypharmacy: Methods, application and comparison of findings in a large prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(2):121-8.
- Genest J, McPherson R, Frohlich J, Anderson T, Campbell N, Carpentier A, et al. 2009 Canadian Cardiovascular Society/Canadian guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease in the adult – 2009 recommendations. *Can J Cardiol* 2009;25(10):567-79.
- Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, Crouse JR 3rd, Leiter LA, Linz P, et al. Effects of combination

- lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362(17):1563-74.
- Hennessy DA, Tanuseputro P, Tuna M, Bennett C, Perez R, Shields M, et al. Incidence du traitement aux statines sur la santé de la population au Canada. *Rapports sur la santé* 2016;27(1):23-32. Disponible à : <http://www.statcan.gc.ca/pub/82-003-x/2016001/article/14305-fra.pdf>.
- Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288(4):462-7.
- Lachaine J, Rinfret S, Merikle EP, Tarride JE. Persistence and adherence to cholesterol lowering agents: Evidence from Régie de l'Assurance Maladie du Québec data. *Am Heart J* 2006;152(1):164-9.
- Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339(19):1349-57.
- National Clinical Guideline Centre (NCGC). Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Londres, Angleterre : National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2014. Disponible à : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence/lipid-modification-update-full-guideline-243786637>.
- Paterson JM, Carney G, Anderson GM, Bassett K, Naglie G, Laupacis A. Case selection for statins was similar in two Canadian provinces: BC and Ontario. *J Clin Epidemiol* 2007;60(1):73-8.
- Perreault S, Dragomir A, Blais L, Bérard A, Lalonde L, White M, Pilon D. Impact of better adherence to statin agents in the primary prevention of coronary artery disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2009a;65(10):1013-24.
- Perreault S, Ellia L, Dragomir A, Côté R, Blais L, Bérard A, Lalonde L. Effect of statin adherence on cerebrovascular disease in primary prevention. *Am J Med* 2009b;122(7):647-55.
- Perreault S, Blais L, Dragomir A, Bouchard MH, Lalonde L, Laurier C, Collin J. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61(9):667-74.
- Pittman DG, Fenton C, Chen W, Haffner S, Pendergrass M. Relation of statin nonadherence and treatment intensification. *Am J Cardiol* 2012;110(10):1459-63.
- Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;349:g4356.
- Romanelli RJ et Segal JB. Predictors of statin compliance after switching from branded to generic agents among managed-care beneficiaries. *J Gen Intern Med* 2014;29(10):1372-8.
- Ross S, Samuels E, Gairy K, Iqbal S, Badamgarav E, Siris E. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence. *Value Health* 2011;14(4):571-81.
- Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 1996;335(14):1001-9.

- Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344(8934):1383-9.
- Schultz JS, O'Donnell JC, McDonough KL, Sasane R, Meyer J. Determinants of compliance with statin therapy and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in a managed care population. *Am J Manag Care* 2005;11(5):306-12.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995;333(20):1301-7.
- Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2889-934.
- Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: Sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. *J Clin Epidemiol* 2000;53(2):183-94.
- Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: The accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Quebec. *J Clin Epidemiol* 1995;48(8):999-1009.
- Van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, Shaffer JP, Davies P, Deichmann R. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;12:CD004371.
- Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. *J Clin Epidemiol* 2004;57(2):131-41.