

Ajustement des hypolipémiants (statines
et ézétimibe) dans la prise en charge du
risque cardiovasculaire
Rapport en soutien au protocole médical national

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

Direction de l'évaluation et de la pertinence
des modes d'intervention en santé

Ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) dans la prise en charge du risque cardiovasculaire

Rapport en soutien au protocole médical national

Rédaction

Christiane Carolle Lawson

Collaboration

Éric Plante

Renée Charpentier

Coordination scientifique

Frédéric St-Pierre

Direction

Catherine Truchon

Ann Lévesque

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

Membres de l'équipe projet

Auteure principale

Christiane Carolle Lawson, M. Sc.

Collaborateur interne

Éric Plante, Ph. D.

Collaboratrice externe

Renée Charpentier, inf. clin., Consultante

Coordonnateur scientifique

Frédéric St-Pierre, Ph. D.

Directrice adjointe

Ann Lévesque, Ph. D.

Directrice

Catherine Truchon, Ph. D., M. Sc. Adm.

Repérage de l'information scientifique

Mathieu Plamondon, M.S.I.

Soutien documentaire

Bin Chen, techn. docum.

Soutien administratif

Laura Guiol

Équipe de l'édition

Jean Talbot

Nathalie Vanier

Sous la coordination de

Catherine Olivier, Ph. D.

Avec la collaboration de

Littera Plus, révision linguistique

Mark A. Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2025

ISBN 978-2-555-00937-0 (PDF) (2^e édition - 2025)

ISBN 978-2-550-85181-3 (PDF) (Édition 2019)

Tous droits réservés

© Gouvernement du Québec, 2025

Ce document peut être utilisé, reproduit, imprimé, partagé et communiqué, en tout ou en partie, à des fins non commerciales, éducatives ou de recherche uniquement, à condition que l'INESSS soit dûment mentionné comme source. Les photos, images, figures ou citations peuvent être associées à des droits d'auteur spécifiques et nécessitent une autorisation de la part de l'INESSS avant utilisation. Tout autre usage de cette publication, y compris sa modification en tout ou en partie ou visant des fins commerciales, doit faire l'objet d'une autorisation préalable de l'INESSS. Une autorisation peut être obtenue en formulant une demande à droitdauteur@inesss.qc.ca.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) dans la prise en charge du risque cardiovasculaire – Mise à jour. Rapport en soutien au protocole médical national rédigé par Christiane Carolle Lawson. Québec, Qc : INESSS; 2025. 76 p.

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

Comité consultatif

Pour les travaux de mise à jour de 2024, les membres du comité consultatif sont :

D^{re} Marie-Andrée Corbeil, endocrinologue, CIUSSS de la Montérégie-Centre

D^r Paul Farand, interniste-cardiologue, Service de Cardiologie du CHU de Sherbrooke

D^r Mark Karanofsky, médecin de famille, Hôpital général juif de Montréal

M. Simon Lessard, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard

M^{me} Jessica Poirier, infirmière clinicienne, CIUSSS du Bas-Saint-Laurent

D^r Paul Poirier, cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec IUCPQ

M. Jean-Dominic Rioux, infirmier praticien spécialisé soins aux adultes en cardiologie, Centre hospitalier universitaire de Montréal – CHUM

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Matthew Ades, spécialiste en médecine interne, Hôpital général Juif, Montréal

D^r Michel Cauchon, médecin de famille, Clinique Maizerets, Québec

Autres contributions

L'Institut tient à remercier les personnes mentionnées en annexe III du présent rapport pour leur contribution aux publications antérieures du protocole médical national d'ajustement des hypolipémiants.

Déclaration de conflits d'intérêts

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

D^{re} Marie-Andrée Corbeil : conférencière pour des formations médicales continues s'adressant aux médecins, infirmières et pharmaciens, et soutenues financièrement par Novo Nordisk, Eli Lilly, Dexcom, Sanofi, Merck, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Abbott, Amgen et Medtronic; participation aux comités aviseur de Novo Nordisk, Dexcom, Eli Lilly.

M. Simon Lessard : perception de fonds ou honoraires de participation à un comité consultatif (MPOC, VRS, COVID, Influenza, pneumocoque) pour différentes compagnies, dont Sanofi, Moderna, GSK, Merck, Pfizer, Trudel, Boehringer Ingelheim.

D^r Paul Poirier : financement pour des conférences de formations médicales, organisation de congrès, membre de comités consultatifs pour différentes compagnies, dont Abbott Vascular, Amgen, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Merck, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Valeant, Applied therapeutics, Anylam Pharmaceutical, Kowa Research Institutes, LIB therapeutics, Bayer, Bausch Health, GSK, HLS therapeutics Inc, Janssen, Novartis, Mantra Pharma. Membre du comité des lignes directrices canadiennes des lipides.

Responsabilité

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

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ.....	I
SUMMARY.....	IV
SIGLES ET ACRONYMES	VII
INTRODUCTION.....	1
1 MÉTHODOLOGIE	4
2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS	6
2.1 Protocole médical national	7
2.1.1 Situation clinique et indication.....	7
2.1.2 Contre-indications à l'application du protocole	8
2.1.3 Généralités.....	9
2.1.4 Appréciation de la condition de santé au moment de l'ajustement.....	17
2.1.5 Analyses de laboratoire	24
2.1.6 Conduite thérapeutique	28
2.1.7 Information à transmettre à la personne.....	39
2.1.8 Modalités de suivi.....	41
2.1.9 Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire	42
2.2 Modèle d'ordonnance collective	45
2.2.1 Situation clinique et indications.....	45
2.2.2 Contre-indications à l'application de l'ordonnance collective	46
2.2.3 Limites ou situations exigeant une consultation obligatoire.....	47
FORCE ET LIMITES.....	48
CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX.....	50
MISE À JOUR	51
ANNEXE I	52
Méthodologie détaillée	52
ANNEXE II	67
Description des documents retenus.....	67
ANNEXE III	70
Liste des personnes impliquées dans l'élaboration des versions antérieures du protocole médical national.....	70
RÉFÉRENCES.....	72

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Modifications issues des travaux de 2024.....	6
Tableau 2	Liste des articles primaires consultés	13
Tableau I-1	Critères d'inclusion et critères d'exclusion des documents avec recommandations aux fins de la revue systématique.....	56
Tableau I-2	Formulation des recommandations.....	64

LISTE DES FIGURES

Figure I-1	Algorithme d'aide à la décision méthodologique visant un choix rapide et judicieux des meilleures données probantes	55
------------	--	----

RÉSUMÉ

Introduction

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

Depuis la révision du protocole médical national (PMN) d'ajustement des hypolipémiants en 2019, de nouvelles lignes directrices ont été publiées, notamment celles de la Société cardiovasculaire du Canada (SCC) et du groupe Patient Experience Evidence Research (PEER) sur la gestion des lipides. Ces nouvelles recommandations introduisent des changements dans certaines pratiques cliniques, créant ainsi des incohérences avec la version actuelle du PMN et suscitant de la confusion quant à l'approche optimale à adopter sur le terrain. Afin d'assurer la prise en charge cohérente et actualisée du risque cardiovasculaire, la Direction nationale des soins et services infirmiers du MSSS a mandaté l'INESSS pour procéder à la mise à jour du PMN et de tous les documents connexes

Méthodologie

Une revue systématique de la littérature portant sur les meilleures pratiques cliniques pour assurer la prise en charge pharmacologique du risque cardiovasculaire a été réalisée selon les normes usuelles de l'Institut. L'analyse de l'information a été faite dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments du contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, puis sur la perspective des différentes parties prenantes consultées. Pour recueillir la perspective des parties prenantes, un comité consultatif formé de cliniciens de différentes spécialités et expertises a été créé. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées par des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt ainsi que par de futurs utilisateurs qui n'avaient pas participé aux travaux.

Principaux constats

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information colligée et du processus itératif avec les membres du comité consultatif, les constats et messages clés suivants ont été considérés comme porteurs pour soutenir l'harmonisation de la pratique clinique et mieux outiller les professionnels de la santé dans la prise en charge des personnes ayant un risque cardiovasculaire documenté.

Importance de l'optimisation des habitudes de vie dans la prise en charge du risque cardiovasculaire

L'optimisation des habitudes de vie constitue la pierre angulaire de la prise en charge du risque cardiovasculaire d'une personne, et ce, autant avant de considérer l'amorce d'un traitement pharmacologique qu'en soutien à ce traitement. Par ailleurs, lorsqu'un traitement hypolipémiant est jugé pertinent, l'adoption de saines habitudes de vie demeure fondamentale pour optimiser les résultats cliniques à long terme. Des mesures telles qu'une alimentation équilibrée, une activité physique régulière, la gestion du poids et l'arrêt du tabagisme sont essentielles pour prévenir et réduire le risque de maladies cardiovasculaires. Cette information a donc été mise davantage en valeur dans le protocole médical national, à la fois à titre d'information générale et dans l'appréciation de la condition de santé de la personne, afin de favoriser la prise en charge optimale du risque cardiovasculaire et l'usage optimal des hypolipémiants.

Importance d'une atteinte rapide de l'intensité de traitement visé

Différentes intensités de traitement hypolipémiant sont recommandées en fonction de l'état de santé de la personne, qu'il s'agisse de prévention primaire (traitement d'intensité modérée) ou secondaire (traitement d'intensité élevée). Pour maximiser les bénéfices du traitement et réduire le risque d'événements cardiovasculaires, il est toutefois important d'atteindre l'intensité de traitement visée dans le meilleur délai afin de limiter la période où la personne demeure dans une zone sous-optimale de traitement, les études n'ayant pas démontré l'efficacité des doses faibles de statines. Un rappel à cet égard a donc été intégré au PMN afin de mettre en valeur cette information. Par ailleurs, le PMN propose désormais une présentation visuelle (sous forme de nomogramme) de la réduction attendue des niveaux de LDL-C en fonction des différentes doses de statines et de l'ajout éventuel d'ézétimibe afin de faciliter le choix de la dose appropriée selon la condition clinique de la personne. Cet outil vise à simplifier la prise de décision clinique et à favoriser une approche standardisée pour atteindre rapidement les objectifs thérapeutiques.

Un bilan lipidique requis après le début du traitement seulement dans certains contextes

La pertinence d'effectuer le suivi des taux de lipides après l'amorce du traitement hypolipémiant fait l'objet d'un questionnement très fréquent et demeure un élément de divergence entre les différentes lignes directrices concernant la prise en charge du risque cardiovasculaire, notamment en contexte de prévention primaire. Une analyse plus poussée des études primaires citées sur ce point par les différentes lignes directrices a donc été effectuée. Elle permet de constater que, bien que certaines études montrent une

association entre l'atteinte d'un niveau de LDL-C plus faible et une diminution plus importante du risque cardiovasculaire, aucune des données analysées en prévention primaire ne permet de démontrer directement la réduction du risque cardiovasculaire lors de l'intensification du traitement hypolipémiant chez les personnes qui n'atteignent pas un certain seuil de LDL-C. Toutefois, certaines études effectuées en contexte de prévention secondaire montrent une diminution statistiquement significative du risque d'événements cardiovasculaires lors d'une intensification du traitement – p. ex. l'ajout de l'ézétimibe ou d'une autre molécule hypolipémiante aux statines – chez des personnes qui n'avaient pas atteint certains seuils de LDL-C. Ainsi, le protocole médical national met de l'avant un suivi du bilan lipidique de 6 à 8 semaines après le début du traitement uniquement dans un contexte de prévention secondaire.

Gestion de l'intolérance aux statines soutenue par un algorithme

L'amorce d'un traitement hypolipémiant peut mener à l'apparition d'effets indésirables dont certains, notamment de nature musculaire ou hépatique, peuvent entraîner des conséquences parfois importantes. Pour clarifier la marche à suivre dans ces situations, un algorithme a été inclus dans le protocole médical national. Par ailleurs, lorsque la cessation temporaire de la prise d'une statine est nécessaire en cas de persistance des symptômes, il a été jugé important d'expliquer clairement à la personne les raisons de cette suspension, en la rassurant sur le fait que cette mesure préventive est nécessaire pour éviter des complications plus graves, tout en étant transparent sur les risques éventuels associés à l'arrêt temporaire du traitement. Selon les résultats des investigations, la réintroduction progressive de la statine ou le passage à une autre molécule pourraient être envisagés, tout en surveillant l'évolution de la situation.

Conclusion

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

Mise à jour

La pertinence de mettre à jour les recommandations de ce guide sera évaluée dans quatre ans à partir de la date de la publication de ces travaux selon l'avancement des données scientifiques, l'évolution des pratiques cliniques, l'inscription de nouveaux médicaments aux listes ou les besoins du réseau de la santé et des services sociaux.

SUMMARY

Adjustment of lipid-lowering agents (statins and ezetimibe) in the management of cardiovascular risk

Introduction

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

Since the revision of the national medical protocol (NMP) on the adjustment of lipid-lowering agents in 2019, new guidelines have been published, such as those of the Canadian Cardiovascular Society (CCS) and the Patient, Experience, Evidence, Research (PEER) group on lipid management. These new recommendations introduce changes to certain clinical practices, thus creating inconsistencies with the current version of the NMP and causing confusion regarding the optimal approach to adopt on the ground. To ensure consistent, up-to-date cardiovascular risk management, the MSSS's Direction nationale des soins et services infirmiers has mandated INESSS to update the NMP and all the related documents.

Methodology

A systematic review of the literature concerning best clinical practices for the pharmacological management of cardiovascular risk was conducted in accordance with INESSS's usual standards. The information was analyzed with a view to contextualizing the practice in Québec, using mainly legislative, regulatory and organizational contextual information specific to Québec, and the perspectives of the different stakeholders consulted. An advisory committee consisting of clinicians from different specialties and areas of expertise was created to gather the stakeholders' perspectives. Lastly, the overall quality of the work and its acceptability and applicability were assessed by external reviewers who are specialists in the field of interest and by future users who did not participate in the project.

Main findings

At the end of the analysis of all the information gathered and the iterative process with advisory committee members, the findings, and key messages presented below were recognized as supporting the harmonization of clinical practice and the improvement of people's experience of care and services.

Importance of optimizing life habits in cardiovascular risk management

The optimization of life habits is the cornerstone of cardiovascular risk management, this both before considering initiating pharmacological treatment and to support such treatment. In addition, when lipid-lowering therapy is considered advisable, adopting healthy life habits is crucial for optimizing the long-term clinical outcomes. Measures such as a balanced diet, regular physical activity, weight management and smoking cessation are essential for preventing and reducing the risk of heart disease. To promote optimal cardiovascular risk management and the optimal use of lipid-lowering agents, this information has therefore been given greater emphasis in the national medical protocol, both as general information and in the assessment of the person's health status.

Importance of quickly achieving the targeted treatment intensity

Different intensities of lipid-lowering therapy are recommended, depending on the individual's state of health, whether the treatment is for primary prevention (moderate-intensity treatment) or secondary prevention (high-intensity treatment). To maximize the benefits of the treatment and reduce the risk of cardiovascular events, it is important to achieve the targeted treatment intensity as soon as possible in order limit the amount of time the patient spends in a suboptimal treatment zone, since studies have not shown low statin doses to be effective. A reminder of this has therefore been included in the NMP to emphasize this information. In addition, the NMP now contains a visual representation (in the form of a nomogram) of the expected reduction in LDL-C levels based on the different statin doses and the possible addition of ezetimibe, this to facilitate the choice of the appropriate dose according to the individual's clinical condition. The purpose of this tool is to streamline clinical decision-making and foster a uniform approach for quickly achieving therapeutic goals.

Lipid profile necessary after the start of treatment in certain situations only

The usefulness of monitoring lipid levels after the start of lipid-lowering therapy is the subject of very frequent questions and a point of divergence between cardiovascular risk management guidelines, especially in the context of primary prevention. A more in-depth analysis was therefore conducted of the primary studies cited regarding this matter in the different guidelines. It was found that, although some studies show an association between achieving a lower LDL-C level and a greater decrease in cardiovascular risk, none of the primary prevention data analyzed directly show a cardiovascular risk reduction when intensifying lipid-lowering therapy in persons who do not reach a certain LDL-C cutoff. However, some secondary prevention studies show a statistically significant reduction in cardiovascular events during treatment intensification, such as the addition of ezetimibe or another lipid-lowering agent to statins, in persons who had not reached

certain LDL-C cutoffs. Therefore, the national medical protocol recommends monitoring the lipid profile 6 to 8 weeks after the start of treatment only in the context of primary prevention.

An algorithm for assisting in the management of statin intolerance

Adverse effects can occur when initiating lipid-lowering therapy, some of which, mainly those involving muscles and the liver, can have sometimes serious consequences. To explain how to proceed in such situations, an algorithm has been included in the national medical protocol. In addition, when it is necessary to temporarily discontinue statin use because of persisting symptoms, it was considered important that one clearly explain to the person why this is being done, reassuring them that this preventive measure is necessary in order to avoid more-serious complications and being transparent about the potential risks associated with temporarily stopping the treatment. Based on investigation results, consideration may be given to gradually reintroducing the statin or switching to another drug, in which case the situation should be monitored.

Conclusion

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

Update

The advisability of updating the recommendations in this guide will be determined 4 years from the date of publication of this work on the basis of the advances in the scientific data, changes in clinical practices, the inclusion of new drugs in the formularies, or the health and social services system's needs.

SIGLES ET ACRONYMES

ACC	American College of Cardiology
ACC-AHA	American College of Cardiology and American Heart Association
AACE-ACE	American Association of Clinical Endocrinology and American College of Endocrinology
AAS	Australian Atherosclerosis Society
AHA/ACC	American Heart Association/American College of Cardiology
AGREE	<i>Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation</i>
CC	Comité consultatif
CEC	Comité d'excellence clinique
CHU	Centre hospitalier universitaire
CISSS	Centre intégré de santé et de services sociaux
CIUSSS	Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux
CK	Créatinine kinase
CLSC	Centre local de services communautaires
CMQ	Collège des médecins du Québec
CV	Cardiovasculaire
DFGe	Calcul du débit de filtration glomérulaire estimé
DIE	<i>Diebus</i> : une fois par jour
DNSSI	Direction nationale des soins et services infirmiers
EI	Effets indésirables
e-CPS	<i>Electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties</i>
ESC-EAS	European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society
ETS	Évaluation des technologies de la santé
FDA	Food and Drug Administration
FRS	<i>Framingham risk score</i>
FSVM-FSVES	French Society of Vascular Medicine and the French Society for Vascular and Endovascular Surgery
hsCRP	<i>High-Sensitivity C-Reactive Protein</i>
GMF	Groupe de médecine familiale
GPC	Guide de pratique clinique
GUO	Guide d'usage optimal
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HF	Hypercholestérolémie familiale
ICM	Institut de cardiologie de Montréal
IMC	Indice de masse corporelle
IMPROVE-IT	<i>Improved Reduction of Outcomes: Vytarin Efficacy International Trial</i>

INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
IRC	Institut de recherches cliniques
IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i> , ou lipoprotéines de faible densité
LSN	Limite supérieure normale
MCV	Maladie cardiovasculaire
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OC	Ordonnance collective
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
IPS	Infirmière praticienne spécialisée
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
PEER	<i>Patient Experience Evidence Research</i>
PMN	Protocole médical national
PIPO	Population, intervention, professionnels/personnes, objectifs
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
RRI	Risque relatif instantané (<i>Hazard Ratio</i> [HR])
SCC	Société cardiovasculaire du Canada
SSC	<i>Spanish society of cardiology</i>
TG	Triglycérides
UOM	Usage optimal du médicament
USPSTF	US Preventive Services Task Force
VADoD	<i>Veterans Affairs Department of Defense</i>

INTRODUCTION

Problématique

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

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

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

Contexte de l'amorce des travaux

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

l'ordonnance réalisée au sein d'un établissement porte sur une condition clinique visée par un tel protocole.

Depuis la dernière révision, en 2019, du protocole médical national d'ajustement des hypolipémiants dans la prise en charge du risque cardiovasculaire, une mise à jour des lignes directrices de la SCC a été publiée, de même que des lignes directrices du groupe PEER sur les lipides. Ces deux lignes directrices canadiennes préconisent toutefois un changement dans certaines modalités de bonne pratique, ce qui engendre des incohérences avec la version actuelle du PMN et de la confusion sur le terrain concernant la bonne approche à adopter. La Direction nationale des soins et services infirmiers du MSSS, à la suite d'un exercice de priorisation, a donc donné le mandat à l'INESSS de mettre à jour le PMN et tous les documents qui y sont associés.

Objectifs

Les objectifs de ces travaux sont de soutenir les cliniciens offrant des soins et services de proximité, ou de deuxième ligne, dans la prise en charge du risque cardiovasculaire, une activité balisée par des lois et des règlements relatifs à divers professionnels de la santé, et d'aider les milieux à mettre en place un tel moyen pour faciliter le travail interprofessionnel. Plus précisément, ces travaux de mise à jour permettent :

- d'apprécier les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité des versions en vigueur;
- d'actualiser le contenu du PMN pour tenir compte des plus récentes recommandations émises par des sociétés savantes et agences d'évaluation, basées sur des données probantes;
- de revoir le format et la configuration des différentes sections du PMN.

Livrables

- Protocole médical national
- Modèle d'ordonnance collective
- Modèle de formulaire de liaison
- Rapport en soutien
- Tutoriel

Aspects exclus

Les aspects et livrables suivants ont été exclus des travaux en raison de la portée du mandat initial :

- Revue systématique *de novo* d'études primaires ou revue de revues systématiques sur les traitements;
- Revue de la littérature scientifique sur la perspective des patients, de même que sur les aspects, organisationnels et éthiques;
- Revue de littérature scientifique en économie à l'égard de l'application des nouvelles recommandations d'analyses de biologie médicale ou de traitements se trouvant aux listes de médicaments;
- Recommandations sur l'organisation des soins et services, y compris les aspects liés à l'implantation et au déploiement des recommandations du protocole médical national.

1 MÉTHODOLOGIE

Les questions d'évaluation et la méthodologie complète qui ont permis de mener à terme ces travaux sont décrites à l'annexe I du présent document.

En résumé, une mise à jour de la revue de littérature effectuée lors des travaux de 2019 a été effectuée, en utilisant la même stratégie de recherche. Le repérage de la littérature scientifique a été mené par un conseiller en information scientifique (bibliothécaire) en collaboration avec l'équipe de projet. Les bases de données bibliographiques MEDLINE, Embase et EBM Reviews (Cochrane Database of Systematic Reviews) ont été interrogées en juin 2024 en tenant compte des concepts suivants : agents pharmacologiques hypolipémiants de la classe des statines et les maladies cardiovasculaires. Les résultats ont été limités aux guides de pratique clinique (GPC), aux consensus d'experts, aux conférences consensuelles, aux lignes directrices et à tout autre document présentant des recommandations cliniques, publié en anglais ou en français entre mars 2019 et juin 2024. Une recherche manuelle de la littérature grise a également été réalisée en consultant, entre autres, les sites Web de sociétés savantes spécialisées dans le domaine en lien avec le thème des travaux, de même que des agences réglementaires, de santé publique ou d'évaluation des technologies de la santé (ETS). Les références des publications retenues ont aussi été examinées afin de répertorier d'autres documents pertinents, y compris des revues systématiques ou des études primaires en appui aux recommandations publiées dans les guides de pratique clinique. La sélection des documents, selon les critères prédéfinis (détaillés à l'annexe I), l'extraction de l'information et l'évaluation de la qualité méthodologique ont été menées de façon indépendante par deux professionnels scientifiques. L'analyse et la synthèse de l'information colligée ont été réalisées par un professionnel, puis validées par un second. En complément, des ouvrages de références médicales et des sources tertiaires en pharmacologie ont été aussi consultés, de même que les monographies officielles des traitements homologués par Santé Canada et le registre Medeffe^{MC} Canada. Les listes de médicaments et les critères de remboursement des médicaments du régime général d'assurance médicaments du Québec ont également été examinés. De même, les outils cliniques disponibles élaborés par des établissements de santé au Québec et ont été consultés. Par ailleurs, une recherche manuelle de la littérature grise a été effectuée en consultant les sites Web des gouvernements fédéral, territorial et provinciaux, de regroupements, de communautés de praticiens ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine des travaux ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec. Pour les aspects professionnels, les lois professionnelles ont été consultées par le biais du site Web de *LégisQuébec*. Les normes, règlements et guides d'exercice sur la formation continue des médecins, infirmières et pharmaciens, ainsi que la télémédecine ou tout autre thème jugé pertinent aux travaux ont été repérés par le biais des sites Web des ordres professionnels ou du MSSS. Des données et des statistiques de santé propres au Québec et au Canada ont été recherchées, notamment par le biais de banques de données clinico-administratives et des registres ou encore par l'intermédiaire de documents publiés par des organismes qui les colligent.

La stratégie élaborée pour chacune des bases de données bibliographiques ainsi que la liste des autres sources consultées se trouvent à l'annexe A du document [Annexes complémentaires](#).

Pour recueillir la perspective des parties prenantes, un comité consultatif formé de professionnels de la santé de différentes spécialités et expertises a été créé.

La détermination des repères cliniques clés et la formulation des recommandations basées sur l'appréciation de l'ensemble de la preuve tenant compte des dimensions populationnelle, clinique et organisationnelle ont été faites en collaboration avec les membres du comité consultatif. Enfin, la qualité globale des travaux, leur acceptabilité et leur applicabilité ont été appréciées avec des lecteurs externes spécialistes du domaine d'intérêt.

2 ARGUMENTAIRES, CONSTATS ET RECOMMANDATIONS

Les modifications apportées au rapport depuis sa précédente version sont détaillées ci-dessous.

Tableau 1 Modifications issues des travaux de 2024

Section	Modification
2.1 Protocole médical	Mise à jour globale de la structure
2.1.1 Situation clinique et indication	Ajout d'une section « Indication »
2.1.2 Contre-indications à l'application des recommandations	Révision avec reformulation mineure
2.1.3. Généralités sur le traitement	- Réorganisation de l'information pour mettre en évidence l'importance de l'optimisation des habitudes de vie. - Clarification des valeurs du suivi lipidique (annexe I)
2.1.4. Appréciation de la condition de santé au moment de l'ajustement	- Mise à jour de la fréquence d'évaluation et précision de certains critères d'évaluation - Mise à jour et simplification de l'information contenue dans l'annexe II du protocole – principaux effets indésirables, facteurs de risque d'effets indésirables à surveiller, précautions et interactions significatives sur les statines et l'ézétimibe - Ajout à l'annexe III des avantages associés à l'usage des statines
2.1.5. Analyses de laboratoire	Mise à jour de la fréquence de prescription du bilan lipidique
2.1.6. Conduite thérapeutique	Ajout d'un nomogramme en remplacement du tableau présentant l'intensité du traitement selon les catégories de risque pour faciliter le choix du traitement initial en fonction de la diminution de LDL visée
2.1.7. Information à transmettre	Ajout : précisions sur les éléments clés à discuter avec la personne, notamment sur l'optimisation des habitudes de vie et la médication
2.1.8. Modalités de suivi	Révision avec reformulation mineure
2.1.9. Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire	Révision avec reformulation mineure
2.2. Autres modifications apportées en fonction des gabarits en vigueur	Section remplacée par l'information en lien avec le nouveau modèle d'ordonnance collective pour entreprendre des analyses de laboratoire en prévision du renouvellement de la médication par un prescripteur autorisé

Cette section présente les informations extraites de la littérature scientifique et des guides de pratique clinique ainsi que l'information contextuelle (p. ex. les monographies canadiennes) et le savoir expérientiel des parties prenantes consultées qui ont été pris en considération pour répondre aux questions d'évaluations et bâtir le PMN. Au terme de la triangulation des données, l'information et les recommandations cliniques constituant ces documents sont présentées dans des encadrés bleus et jaunes respectivement. La description complète des documents retenus est consultable à l'annexe II du présent document.

2.1 Protocole médical national

2.1.1 Situation clinique et indication

Les directives du PMN visaient initialement les personnes de 18 ans ou plus déjà en traitement hypolipémiant (statine seule ou en combinaison avec l'ézétimibe) pour la gestion de leur risque cardiovasculaire. En 2024, la formulation a été révisée afin de mettre en avant la nécessité d'un risque cardiovasculaire documenté. De plus, conformément aux gabarits actuels des PMN de l'INESSS, une nouvelle section « Indication » a été ajoutée pour mieux préciser son cadre d'application. Cette mise à jour vise à mieux aligner les indications du PMN avec les pratiques cliniques actuelles, offrant ainsi aux cliniciens un cadre plus structuré pour guider leurs décisions thérapeutiques. Les parties prenantes étaient en accord avec l'ensemble de ces modifications, et aucun enjeu majeur n'a été soulevé.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – SITUATION CLINIQUE ET INDICATION

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de conclure que les recommandations contenues dans le PMN devraient s'adresser à la situation clinique et à l'indication suivantes :

Situation clinique

- ▶ Personne qui a un risque cardiovasculaire documenté (p. ex. une dyslipidémie) et dont l'état de santé requiert un traitement médicamenteux

Indication

- ▶ Personne de 18 ans ou plus
ET
- ▶ Qui suit un traitement avec un hypolipémiant (statine seule ou avec ézétimibe)

2.1.2 Contre-indications à l'application du protocole

Lors de l'élaboration initiale du PMN et de sa révision en 2019, deux contre-indications à son application avaient été retenues, soit la période de grossesse ou d'allaitement et l'hypercholestérolémie familiale. Selon la majorité des guides de pratique clinique (GPC) consultés en 2024, ces contre-indications demeuraient pertinentes. En effet, plusieurs GPC ne recommandent pas l'administration de médicaments hypolipémiants aux femmes enceintes, à celles désireuses d'une grossesse ou à celles qui sont en période d'allaitement, en raison des risques pour le fœtus ou le nourrisson ainsi que du manque de données suffisantes sur la sécurité des traitements pendant cette période [Cegla, 2023; Hao *et al.*, 2022; Zeitouni *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020; O'Malley *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. Le GPC de l'American College of Cardiology (ACC) ajoute que les statines et les autres médicaments hypolipémiants devraient être interrompus en période de conception, durant la grossesse et l'allaitement, sauf dans certaines situations particulières où une évaluation au cas par cas et un suivi particulier seraient requis – p. ex. chez les personnes à très haut risque ou les cas graves avec LDL-C ≥ 190 mg/dL pour qui l'administration prudente de certains médicaments comme l'ézétimibe, l'acide bempédoïque ou l'aphérese de LDL pourrait être envisagée [Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. La plupart des recommandations n'étaient également pas applicables aux personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale (FH) selon plusieurs GPC qui ont souligné que ces personnes ont un risque accru d'événements cardiovasculaires précoces [Kolber *et al.*, 2023; Mangione *et al.*, 2022; Pearson *et al.*, 2021; Zeitouni *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020; O'Malley *et al.*, 2020; Arnett *et al.*, 2019; Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. Certains GPC ont précisé que la prise en charge de ces personnes requiert souvent une approche plus individualisée impliquant une prise de décision partagée, en tenant compte des comorbidités et de la qualité de vie [Cashmore *et al.*, 2024; Ward *et al.*, 2023; Pearson *et al.*, 2021]. Les membres du comité consultatif étaient d'avis que les deux contre-indications initialement mentionnées dans le PMN demeurent pertinentes et devraient être maintenues.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE– CONTRE-INDICATION À L'APPLICATION DE CE PROTOCOLE

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir les conditions suivantes en tant que contre-indication à l'application du PMN :

- ▶ Grossesse ou allaitement
- ▶ Hypercholestérolémie familiale

2.1.3 Généralités

Lors de la révision de 2019, les parties prenantes avaient proposé que la mise à jour du PMN intègre les directives générales sur la prise en charge initiale des personnes sous hypolipémiants, issues des travaux de l'avis Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire et des outils associés [INESSS, 2017b], considérées comme un résumé pertinent des étapes préalables à la prescription d'un hypolipémiant et qui étaient alignées sur les recommandations des deux principaux GPC consultés (American Heart Association and American College of Cardiology [AHA/ACC] et US Preventive Services Task Force [USPSTF]). Ces principes étaient les suivants :

- la prescription d'un hypolipémiant à dose optimale comme option pour diminuer le risque cardiovasculaire est faite préférentiellement dans le cadre d'une prise de décision partagée qui inclut :
 - une évaluation du risque cardiovasculaire global de la personne en tenant compte de l'ensemble de l'information recueillie (histoire de santé, facteurs de risque, examen physique, analyses de laboratoire, calcul du risque cardiovasculaire sur 10 ans);
 - la présentation à la personne des différentes options de traitement en discutant des risques et des avantages;
 - une discussion sur la modification des habitudes de vie de la personne pour diminuer son risque cardiovasculaire (et allouer du temps pour optimiser les habitudes de vie tout au long de la prise en charge) ou en combinaison avec la prescription d'un hypolipémiant;
 - l'établissement d'objectifs de traitement qui tiennent compte des valeurs et préférences de la personne;
 - la détermination des valeurs de suivi de l'effet des hypolipémiants et de la modification des habitudes de vie sur le bilan lipidique (annexe I du PMN).
- lorsqu'il est décidé d'amorcer un traitement pharmacologique, les statines sont le traitement à privilégier parmi les hypolipémiants, mais elles ne devraient pas être prescrites au détriment d'une modification favorable des habitudes de vie.

Par ailleurs, selon les membres du comité consultatif, il était pertinent de rappeler quelques messages clés qui se trouvent dans les outils cliniques préalablement publiés par l'INESSS, à savoir que :

- les intensités de traitement plus élevées devraient être réservées en prévention secondaire. Les autres hypolipémiants ou agents (p. ex. anti-PCSK9) sur le marché devraient être utilisés à une étape subséquente du traitement, au besoin et essentiellement en prévention secondaire;
- la prescription d'une dose aux deux jours à l'amorce d'une statine en prévention primaire n'est pas conseillée;

- chez les personnes âgées de plus de 75 ans, non fragilisées, si la décision d'amorcer un traitement avec une statine a été prise, une dose de faible à modérée est préférable aux doses élevées comme traitement de première intention pour cette clientèle, particulièrement dans un contexte de prévention primaire.

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

Les constats issus de la revue de la littérature réalisée lors de la mise à jour de 2024 restent globalement cohérents avec ces généralités. Les membres du comité consultatif ont unanimement souligné la pertinence de l'ensemble de cette information tout en insistant sur la nécessité de mettre en valeur un des principes fondamentaux du traitement, soit l'optimisation des habitudes de vie.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – GÉNÉRALITÉS

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que la section généralités sur le traitement devrait inclure les éléments suivants :

- ▶ Avant d'amorcer un traitement hypolipémiant, il est important de présenter à la personne les différentes options de traitement en expliquant leurs risques et avantages, tout en mettant l'accent sur l'optimisation des habitudes de vie pour réduire le risque cardiovasculaire, que ce soit avant ou en complément de la médication (section 1.1).
- ▶ La prescription d'un hypolipémiant à dose optimale comme option pour diminuer le risque cardiovasculaire est faite préférentiellement dans le cadre d'une prise de décision partagée qui inclut :
 - une évaluation du risque cardiovasculaire global de la personne en tenant compte de l'ensemble de l'information recueillie – histoire, facteurs de risque, examen physique, analyses de laboratoire, calcul du risque cardiovasculaire sur 10 ans;
 - la présentation à la personne des différentes options de traitement en exposant les risques et les avantages, précédée d'une discussion sur la modification des habitudes de vie pour diminuer son risque cardiovasculaire – suffisamment de temps doit être alloué pour optimiser les habitudes de vie (p. ex. 3 mois ou plus) – ou en combinaison avec la prescription d'un hypolipémiant.
 - l'établissement d'objectifs de traitement qui tiennent compte des valeurs et préférences de la personne (section 3.1); la détermination des valeurs de suivi de l'effet des hypolipémiants et de la modification

des habitudes de vie sur le bilan lipidique et sur le risque global (annexe I).

- Lorsqu'il est décidé d'amorcer un traitement pharmacologique, les statines demeurent le traitement à privilégier parmi les hypolipémiants, et elles devraient être prescrites en complément à l'adoption de saines habitudes de vie.

- ! *Les intensités de traitement plus élevées devraient être réservées en prévention secondaire.*
- ! *Les autres hypolipémiants ou agents (p. ex. anti-PCSK9) sur le marché devraient être utilisés à une étape subséquente du traitement, au besoin.*
- ! *La prescription d'une dose aux deux jours à l'amorce d'une statine en prévention primaire n'est pas conseillée.*
- ! *Chez les personnes âgées de plus de 75 ans, non fragilisées, si la décision d'amorcer un traitement avec une statine a été prise, une dose de faible à modérée (section 3) est préférable aux doses élevées en première intention pour cette clientèle, particulièrement dans un contexte de prévention primaire.*

2.1.3.1 Valeurs de suivi lipidiques pour les indications de traitement

La prémisse du PMN est que la prise de décision concernant le choix du traitement approprié et des objectifs à atteindre est faite par le prescripteur en amont de l'ajustement. C'est pourquoi l'information à cet égard est placée en annexe du PMN (annexe I du PMN).

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

Seulement deux des GPC retenus lors de la mise à jour de 2024, soit ceux du Patient Experience Evidence Research (PEER) et du Veterans Affairs Department of Defense (VADoD), ne recommandent pas la surveillance des lipides après le début du traitement, jugeant que les données qui soutiennent la pertinence d'atteindre un taux de LDL-C précis sont limitées et prônant plutôt une approche basée sur l'intégration d'un ensemble d'interventions – y compris la modification des habitudes de vie [Kolber *et al.*, 2023; O'Malley *et al.*, 2020]. La plupart des GPC qui ont présenté des directives sur la surveillance des lipides proposent des valeurs de suivi lipidiques à atteindre au cours du traitement, celles-ci étant toutefois variables entre les différents GPC retenus. Ainsi, en prévention primaire, pour les personnes qui présentent un niveau de risque modéré (p. ex. Framingham Risk Score [FRS] entre 10 et 19%), l'American Association of Clinical Endocrinology and American College of Endocrinology (AAACE-ACE), l'European Society of Cardiology and European Atherosclerosis Society (ESC-EAS) et l'ACC proposent de viser une valeur de cholestérol LDL de moins de 2,6 mmol/L (ou moins de 100 mg/dL) [Zeitouni *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. En ce qui concerne les personnes à risque élevé (p. ex. FRS ≥ 20 %), l'AAACE-ACE préconise la même cible de LDL-C que celle proposée pour les personnes à risque modérée (soit LDL-C inférieure à 2,6 mmol/L ou < 100 mg/dL) [Handelsman *et al.*, 2020], tandis que

l'ESC-EAS et l'ACC proposent de considérer des seuils plus faibles de LDL-C, soit, respectivement, moins de 1,8 mmol/L (ou 70 mg/dL) [Zeitouni *et al.*, 2021], ou une réduction du LDL-C d'au moins 50 % [Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. Selon la Société cardiovasculaire du Canada, les seuils de LDL-C < 2,0 mmol/L (ou ApoB < 0,8 g/L, ou non HDL-C ≤ 2,6 mmol/L) devraient être considérés lors du traitement des personnes qui présentent un risque modéré ou élevé, ce qui concorde encore avec les seuils recommandés dans la version de 2019 du PMN [Pearson *et al.*, 2021].

Dans les contextes de prévention secondaire ou en présence d'autres conditions particulières (p. ex. MCAS de type infarctus du myocarde, AVC ou angine stable, diabète avec LDL-C ≥ 5,0 mmol/L, maladie artérielle périphérique), plusieurs GPC proposent de réduire le niveau de LDL-C d'au moins 50 % par rapport aux valeurs de base [Cegla, 2023; Pearson *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020; O'Malley *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. Dans ces situations, la SCC propose également de considérer des objectifs de valeurs lipidiques un peu plus stricts, soit un niveau de cholestérol LDL inférieur à 1,8 mmol/L (ou ApoB ≤ 0,70 g/L, ou non HDL-C ≤ 2,4 mmol/L) [Pearson *et al.*, 2021]. L'ESC-EAS vise une approche thérapeutique encore plus agressive en proposant un objectif plus strict de LDL-C (soit inférieur à 1,4 mmol/L) [Zeitouni *et al.*, 2021]. Aussi, pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale ou de dyslipidémie génétique, la SCC propose de nouveaux objectifs thérapeutiques qui incluent une réduction du LDL-C en dessous de 2,5 mmol/L ou une réduction de 50 % du LDL-C, une ApoB à 0,85 g/L ou moins, ou le cholestérol non HDL à 3,2 mmol/L ou moins. Lorsque les seuils de réduction du LDL visés ne sont pas atteints malgré un traitement par statine à la dose maximale tolérée, la SCC suggère généralement d'envisager l'intensification du traitement – p. ex. l'ajout de l'ézétimibe chez les personnes en prévention secondaire ou un inhibiteur de PCSK9, notamment dans les contextes d'hypercholestérolémie familiale ou de dyslipidémie génétique [Pearson *et al.*, 2021]. Cette approche est également soutenue par l'ACC et l'AACE-ACE qui proposent les mêmes objectifs de réduction du LDL-C [Handelsman *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019].

Par ailleurs, il avait été mentionné que les seuils alternatifs étaient peu connus en première ligne et que les cliniciens n'étaient toujours pas à l'aise dans l'interprétation des valeurs des non-HDL. Il a donc été proposé d'ajouter une note pour indiquer que les seuils alternatifs (non-HDL et Apo B) sont des prédicteurs plus sensibles des taux sanguins de cholestérol athérogène et peuvent permettre d'apprécier le risque cardiovasculaire notamment lorsque les triglycérides (TG) élevés ne permettent pas le calcul du taux de LDL, car elles tiennent également compte du cholestérol contenu dans des lipoprotéines autres que les LDL. Les orientations concernant les valeurs de suivi lipidiques ont été positionnées dans les annexes du PMN, et la note concernant les valeurs de suivi lipidiques alternatives (non-HDL et Apo B) a été reprise dans les situations cliniques particulières.

L'opinion des membres du comité consultatif était partagée concernant la pertinence ou non de suivre les valeurs lipidiques de la personne après le début d'un traitement. Pour alimenter la réflexion, une analyse plus approfondie a été effectuée pour les études citées par le groupe PEER et par la SCC relativement à cette question. Étant donné qu'aucune des études repérées ne s'intéressait directement à l'atteinte de valeurs seuils de cholestérol, une attention particulière a été portée aux études qui ont comparé différentes intensités de traitement (avec atteintes ou non de cibles) et aux résultats observés en fonction des niveaux de LDL-C atteints. La liste des études consultées dans le cadre de cette analyse est présentée dans le [tableau 2](#) ci-dessous.

Tableau 2 Liste des articles primaires consultés

Études primaires	
Prévention primaire	Prévention secondaire
WOSCOPS [1995]	TNT [LaRosa <i>et al.</i> , 2005]
AFCAPS/TexCAPS [Downs <i>et al.</i> , 1998]	IMPROVE-IT [Cannon <i>et al.</i> , 2015]
ASCOT-LLA [Sever <i>et al.</i> , 2003]	FOURIER [Sabatine <i>et al.</i> , 2017]
JUPITER [Ridker <i>et al.</i> , 2016; Ridker <i>et al.</i> , 2008]	LODESTAR [Hong <i>et al.</i> , 2023]
HOPE [Yusuf <i>et al.</i> , 2016]	
Revue systématique	
Boekholdt <i>et al.</i> [2014]	
Silverman <i>et al.</i> [2016]	

Ainsi, la plupart des essais cliniques de référence en prévention primaire consultés ont montré les avantages d'un abaissement du cholestérol pour réduire le risque global d'événements cardiovasculaires [Yusuf *et al.*, 2016; Ridker *et al.*, 2008; Sever *et al.*, 2003; WOSCOPS, 1995]. Cependant, ces essais n'ont ni fixé de seuil spécifique de cholestérol LDL à atteindre ni ajusté les traitements en fonction de l'atteinte de seuils précis, ce qui ne permet pas de juger si une intensification du traitement chez les personnes qui n'ont pas atteint un seuil précis de lipides peut diminuer davantage le risque cardiovasculaire. La sous-analyse secondaire des données de la cohorte JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) effectuée par Ridker *et al.* avait pour but d'examiner la relation entre la réduction en pourcentage du LDL-C et les événements cardiovasculaires en réponse à une dose journalière de 20 mg de rosuvastatine chez des femmes âgées de 60 ans et plus, ainsi que des hommes âgés de 50 ans et plus, présentant un LDL-C inférieur à 130 mg/dL (soit 3,4 mmol/L), une hsCRP égale ou supérieure à 2,0 mg/L et des triglycérides inférieurs à 500 mg/dL. Cette étude, portant sur un traitement de forte intensité, montre une tendance statistiquement significative entre la réduction du risque cardiovasculaire et la baisse des LDL-C regroupées en trois catégories (soit : aucune réduction ou augmentation du LDL : *Hazard Ratio* (HR) : 0,91 [0,54-1,53]; réduction du LDL < 50 % : HR : 0,61 [0,44-0,83] et réduction du LDL ≥ 50 % : HR : 0,43 [0,30-0,60]).

Toutefois, les résultats ne permettent pas de conclure que les deux sous-groupes qui ont eu une réduction de leur niveau de LDL-C sont statistiquement différents étant donné que les intervalles de confiance des deux groupes se chevauchent. De plus, seulement 10,8 % des participants à cette étude se trouvent dans la catégorie pour laquelle aucune réduction du niveau de LDL-C n'est observée, et cette étude ne permet pas de connaître le niveau d'observance au traitement de ces personnes ni d'évaluer si l'intensification de leur traitement (ou chez celles qui ont eu une réduction de LDL-C inférieure à 50 %) permettrait de réduire leur risque cardiovasculaire, ce qui limite la pertinence de ce résultat pour suivre systématiquement les valeurs lipidiques en prévention primaire. Par ailleurs, l'étude JUPITER a ciblé une population spécifique, caractérisée par des participants présentant un taux de LDL-C inférieur à 3,4 mmol/L et des niveaux élevés de hsCRP. Cette sélection excluait certains sous-groupes clés souvent concernés par la prévention primaire des maladies cardiovasculaires, tels que les hommes âgés de 40 à 50 ans, les femmes de 40 à 60 ans ainsi que les personnes diabétiques ou celles souffrant d'hypertension artérielle non contrôlée [Ridker *et al.*, 2016]. Le devis de l'étude AFCAPS/TexCAPS (*The Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*) a toutefois permis une intensification thérapeutique pour les participants qui prenaient de la lovastatine 20 mg en augmentant la dose à 40 mg/jour si le taux de LDL-C restait supérieur à 2,84 mmol/L (110 mg/dL) après trois mois de traitement [Downs *et al.*, 1998]. Par contre, étant donné que la lovastatine 40 mg demeure une statine à intensité faible et que cette approche n'était comparée qu'à un placebo et non à des personnes recevant la lovastatine 20 mg sans possibilité d'intensification du traitement, aucune conclusion ne peut également être tirée de cette étude concernant la pertinence de viser des seuils de cholestérol pour obtenir des avantages cliniques en prévention primaire. Il semble donc y avoir très peu de preuves directes en prévention primaire qui montrent une amélioration de l'efficacité du traitement en employant un seuil de LDL-C comme objectif thérapeutique pour guider l'ajustement de la médication hypolipémiante.

En prévention secondaire, les données issues de plusieurs essais cliniques soutiennent qu'un traitement hypolipémiant d'intensité élevée est associé à une réduction substantielle des événements cardiovasculaires. Plus précisément, l'étude TNT (*Treating to New Targets*) s'est concentrée sur l'impact de différentes intensités de traitement de départ en comparant deux doses d'atorvastatine. Les résultats ont montré qu'une dose plus élevée, visant un seuil de LDL-C (inférieur à 1,9 mmol/L), réduisait significativement les événements cardiovasculaires chez les personnes qui avaient des antécédents de maladie coronarienne par rapport à une dose modérée [LaRosa *et al.*, 2005]. Cela souligne l'importance de choisir une intensité de traitement élevée pour optimiser la protection cardiovasculaire chez les personnes à haut risque. En parallèle, certains essais cliniques se sont concentrés sur les avantages de l'intensification du traitement. Dans l'essai IMPROVE-IT (*Improved Reduction of Outcomes : Vytorin Efficacy International Trial*), par exemple, l'ajout d'ézétimibe à la simvastatine a réduit davantage le risque d'événements cardiovasculaires chez des personnes en période postsyndrôme coronarien aigu qui prenaient déjà une statine, soutenant l'idée qu'une stratégie d'intensification supplémentaire est bénéfique lorsque les seuils de LDL-C ne sont pas atteints [Cannon *et al.*, 2015]. Bien que la dose initiale de statine (simvastatine 40 mg)

dans IMPROVE-IT soit considérée comme modérée, cette étude a montré que l'ajout d'un second agent hypolipémiant permet de réduire davantage le risque d'événements cardiovasculaires. Aussi, dans l'étude FOURIER (*Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk*), l'ajout de l'inhibiteur de PCSK9, évolocumab, à un traitement de statine (majoritairement d'intensité élevée) a permis de réduire significativement le risque d'événements cardiovasculaires majeurs chez des personnes atteintes d'une maladie cardiovasculaire athérosclérotique stable, qui recevaient déjà une statine (avec ajout d'ézétimibe chez environ 5 % des participants) et dont le niveau de LDL-C était supérieur à 1,8 mmol/L. Cet essai a conclu que, chez des personnes qui n'avaient pas atteint le seuil de LDL-C de 1,8 mmol/L malgré le traitement par statine avec ou sans ajout d'ézétimibe, une intensification supplémentaire avec évolocumab offrait des avantages cliniques additionnels – soit un ensemble de facteurs combinés qui incluent la réduction des risques de décès de cause cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, d'hospitalisation pour angine instable ou de revascularisation coronarienne. Il faut noter qu'environ 30 % des participants à cette étude ne recevaient pas un traitement de statine d'intensité élevée mais plutôt un traitement d'intensité modérée, ce qui pourrait avoir influé sur l'effet absolu des inhibiteurs de PCSK9 par rapport à un contexte où tous les participants auraient pris une statine d'intensité élevée [Sabatine *et al.*, 2017]. Un essai multicentrique récent mené en Corée, comparant une thérapie hypolipémiante ciblant un niveau de LDL-C inférieur à 1,8 mmol/L avec un traitement par statine de haute intensité sans objectif précis de LDL-C, a conclu à la non-infériorité du traitement ciblé. Lors du suivi, une augmentation de l'intensité du traitement était prévue pour les personnes ayant un taux de LDL-C de 70 mg/dL ou plus, le maintien de la même intensité pour ceux et celles ayant un taux de LDL-C entre 50 et 70 mg/dL, et une réduction de l'intensité pour les personnes ayant un taux de LDL-C inférieur à 50 mg/dL. Toutefois, bien qu'environ 10 % des participants aient reçu également de l'ézétimibe à leur entrée dans l'étude, il faut souligner que cette étude ne permettait pas, chez les participants qui n'atteignaient pas les cibles malgré l'usage d'une statine à intensité élevée, d'intensifier davantage le traitement (p. ex. par l'ajout d'ézétimibe) et que ces résultats pourraient être moins applicables au contexte québécois en raison de différences dans la population étudiée et dans les pratiques cliniques [Hong *et al.*, 2023]. Contrairement à la prévention primaire, il semble donc y avoir quelques études en prévention secondaire qui soutiennent que l'intensification du traitement chez les personnes qui n'ont pas atteint un seuil précis de LDL-C se traduit par la diminution significative du risque d'événements cardiovasculaires.

Au vu de ces données, la majorité des membres du comité consultatif était d'accord pour ne pas rendre systématique la demande d'un bilan lipidique après le début du traitement hypolipémiant dans les contextes autres que la prévention secondaire. Il a été noté par ailleurs que le terme « seuil de traitement » était maintenant employé par la SCC et également par d'autres GPC (p. ex. l'ACC, ESC-EAS) plutôt que le terme « cible ». À cet égard, l'utilisation de cibles ferait, par exemple, que le traitement serait laissé tel quel si un usager était très près de la valeur cible même s'il était un peu au-dessus, alors qu'avec l'emploi d'un seuil le traitement serait intensifié pour dépasser le seuil, même si l'usager était très près de la valeur seuil. L'ensemble des membres du comité étaient

d'accord avec l'emploi du terme « seuil ». Il a également été suggéré de mettre à jour la valeur du cholestérol non HDL qui définit désormais le niveau de risque intermédiaire, qui est passée de 4,3 mmol/L à 4,2 mmol/L selon les dernières recommandations de la SCC, et d'insérer un hyperlien vers la calculatrice d'évaluation du risque cardiovasculaire de l'INESSS, basée sur le score de Framingham.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – VALEURS DE SUIVI LIPIDIQUE POUR LES INDICATIONS DE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que la section Annexe I du PMN sur les indications de traitement pharmacologique devrait inclure les éléments suivants :

Associer le profil lipidique à une évaluation du risque cardiovasculaire à l'aide d'un calculateur de risque (p. ex. la [Calculatrice RCV](#) de l'INESSS).

*Un bilan lipidique au-dessus des valeurs seuils **n'est pas un résultat à considérer de façon isolée dans la décision d'amorcer un traitement pharmacologique**. Envisager de refaire un bilan pour s'assurer que les causes secondaires de la dyslipidémie ont été exclues et pour corroborer le premier résultat après une approche intensive permettant la modification des habitudes de vie.*

! *Un taux de HDL-C bas et des TG élevés sont associés à un risque cardiovasculaire plus élevé. Toutefois, les données actuellement disponibles ne permettent pas hors de tout doute (études de sous-groupes seulement) de conclure que l'intervention pharmacologique sur ces paramètres diminue le risque cardiovasculaire.*

INDICATIONS DE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE		SEUILS LIPIDIQUES VISÉS ¹
Prévention primaire	Risque élevé : Framingham ≥ 20 % Risque intermédiaire : Framingham ≥ 10 % et < 20 % ET - LDL $\geq 3,5$ mmol/L OU - Non HDL $\geq 4,2$ mmol/L OU - Apo B $\geq 1,2$ g/L OU - Homme > 50 ans, femme > 60 ans ET présence d'un facteur de risque cardiovasculaire parmi les suivants : HDL bas, intolérance au glucose, tour de taille élevé, tabagisme, hypertension artérielle	L'atteinte de seuils lipidiques précis n'est pas systématiquement recommandée en prévention primaire. Toutefois, selon le jugement clinique, les seuils lipidiques suivants pourraient être considérés : - LDL $< 2,0$ mmol/L OU $\downarrow$ LDL > 50 % Seuils alternatifs ² : - Non HDL $< 2,6$ mmol/L OU - Apo B $< 0,8$ g/L

Conditions cliniques nécessitant un traitement avec une statine	Signes cliniques d'athérosclérose (maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou vasculaire périphérique) OU Anévrisme de l'aorte abdominale (diamètre supérieur à 3 cm) OU Diabète ET ▪ ≥ 40 ans OU ▪ ≥ 30 ans ET durée > 15 ans (type 1) OU ▪ Complications microvasculaires OU Insuffisance rénale chronique (≥ 50 ans, durée > 3 mois) ET ▪ DFG_e < 60 ml/min/1,73 m² OU ▪ Ratio albumine/créatinine > 3 mg/mmol	• LDL < 1,8 mmol/L OU • ↓ LDL > 50 % Seuils alternatifs ² : • Non HDL < 2,4 mmol/L OU • Apo B < 0,7 g/L
	LDL ≥ 5,0 mmol/L (y compris l'hypercholestérolémie familiale exclue du présent protocole)	↓ LDL > 50 %
1. Les seuils lipidiques proposés sont ceux recommandés par la SCC 2021. 2. Les seuils lipidiques alternatifs, notamment lorsque les taux élevés de TG ne permettent pas le calcul du taux de LDL, sont des prédicteurs plus sensibles et peuvent mettre à jour un risque cardiovasculaire résiduel, en intégrant le cholestérol contenu dans les lipoprotéines autres que les LDL. Abréviations : APO-B : apolipoprotéine B; DFG _e : débit de filtration glomérulaire estimé; HDL : lipoprotéine de haute densité; LDL : lipoprotéine de faible densité; non HDL : cholestérol total – HDL.		

2.1.4 Appréciation de la condition de santé au moment de l'ajustement

En conformité avec les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire*, l'ajustement des hypolipémiants a été replacé dans son contexte global de gestion du risque cardiovasculaire, en donnant plus d'importance à l'élément de prévention [INESSS, 2017a]. Ainsi, il a été retenu que certains éléments devraient être pris en considération au moment de l'appréciation de la condition de santé, notamment : 1) l'optimisation des habitudes de vie et l'indication des moyens pour y arriver, 2) la survenue des changements propres à la personne, qui pourraient influencer sur le traitement ou la pertinence clinique, 3) la consommation de nouveaux médicaments ou produits naturels à risque d'interaction avec les hypolipémiants prescrits, 4) la stabilité des autres conditions qui pourraient augmenter le risque cardiovasculaire, et 5) l'analyse des effets indésirables qui auraient pu survenir depuis l'amorce du traitement ou le dernier ajustement.

Lors des discussions sur l'intensité du traitement en fonction des catégories de risque et les modalités d'ajustement pour la révision de 2024, les parties prenantes ont insisté sur la nécessité d'aligner la fréquence des évaluations avec celle de l'ajustement de la médication. Il a donc été convenu qu'une première évaluation serait réalisée de 6 à 8 semaines après le début du traitement (si une dose adéquate a été prescrite dès le départ), suivie d'évaluations ultérieures uniquement lorsque cela serait cliniquement

justifié. Par exemple, ces évaluations pourraient être nécessaires en cas de non-atteinte des objectifs thérapeutiques avec la dose maximale tolérée ou de changements importants dans la médication ou l'état de santé. Il a été souligné que des suivis systématiques n'étaient pas toujours pertinents et devraient être adaptés aux besoins de la personne.

2.1.4.1 Habitudes de vie

Considérant son influence possible sur le bilan lipidique et l'importance des valeurs de suivi lipidiques dans l'ajustement des hypolipémiants dans certains cas, il a été suggéré d'intégrer au PMN un rappel sur l'importance d'évaluer les changements apportés aux habitudes de vie et d'initier des mesures pour les optimiser. Le contenu de cette section du PMN est encore cohérent avec l'information extraite des GPC retenus lors de la mise à jour de 2024, et aucune modification n'y a été apportée.

2.1.4.2 Histoire de santé et médicamenteuse

D'abord, en conformité avec les travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017, les membres du comité consultatif avaient proposé lors de la mise à jour de 2019 d'ajouter un tableau indiquant les causes de dyslipidémie secondaire afin de surveiller et d'optimiser la prise en charge des conditions qui font augmenter le risque cardiovasculaire [INESSS, 2017a]. Ils avaient proposé aussi de préciser, dans le titre du tableau, les marqueurs touchés par les causes de la dyslipidémie, soit les LDL, les HDL ou les TG. Dans la version de 2016 du PMN, ce tableau était adapté du GPC de l'AHA/ACC publié en 2013. Celui-ci a donc été mis à jour en 2019 conformément aux GPC retenus, dont la mise à jour de 2018 de l'AHA/ACC, pour inclure les nouvelles molécules disponibles sur le marché qui pourraient avoir une incidence sur les LDL, HDL et TG [Grundy *et al.*, 2019]. L'amiodarone a été retirée de la liste des causes de dyslipidémie puisqu'elle n'a pas d'effet direct sur les lipides, et les nouvelles molécules suivantes ont été ajoutées : antipsychotiques atypiques, cyclophosphamide, interféron, L-asparagine, rosiglitazone et tacrolimus [Grundy *et al.*, 2018]. Aussi, bien que l'anorexie soit absente du GPC de l'AHA/AAC, les membres du comité consultatif avaient jugé pertinent de maintenir ce trouble dans cette liste en raison des bouleversements sur le bilan lipidique qui peuvent en résulter. Une discussion a aussi évalué si les thiazolidinediones, autres que la rosiglitazone, devaient être ajoutées à cette liste. Celles-ci n'ont toutefois pas été ajoutées puisqu'elles ont peu d'effet sur les marqueurs lipidiques selon l'opinion des membres du comité consultatif, et malgré ce qui est mentionné dans les monographies. Enfin, les membres du comité consultatif avaient précisé que l'hypothyroïdie primaire, tout autant que secondaire, a un effet sur les lipides et qu'il faut donc rechercher au besoin les causes de l'hypothyroïdie secondaire.

Lors des travaux de 2024, les GPC consultés s'accordent toujours sur l'importance d'optimiser la prise en charge des conditions qui pourraient faire augmenter le risque cardiovasculaire, soit principalement le tabagisme, le diabète, l'hypertension artérielle, l'insuffisance rénale chronique, les antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires

et les niveaux élevés de lipides sanguins (en particulier le cholestérol LDL et le cholestérol non-HDL) [Kolber *et al.*, 2023; Ward *et al.*, 2023; Mangione *et al.*, 2022; Pearson *et al.*, 2021; Zeitouni *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020]. Pour favoriser un meilleur contrôle de certaines de ces comorbidités, il a été suggéré, lors des travaux de 2024, de s'appuyer sur les PMN de l'INESSS, notamment ceux consacrés au diabète et à l'hypertension artérielle, étant donné que ces documents sont déjà connus des professionnels du réseau et pourraient favoriser la cohérence de la pratique.

Ensuite, étant donné qu'ils pourraient nuire à l'optimisation du traitement ou conduire à son interruption, il a été convenu de surveiller les effets indésirables rapportés par la personne lors des visites de suivi. Les principaux effets indésirables des statines et de l'ézétimibe, leurs facteurs de risque ainsi que les signes et symptômes spécifiques évoquant une toxicité musculaire ou hépatique ont été regroupés dans l'annexe II du PMN. Ce contenu, principalement issu des travaux menés dans le cadre de *l'avis Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire de 2017*, a été intégré lors de la mise à jour de 2019 à la demande des membres du comité consultatif et visait à compléter l'information sur les effets indésirables présentée dans le protocole principal tout en clarifiant que ces effets ne sont pas fréquents [INESSS, 2017a]. Les définitions des différentes présentations cliniques du syndrome musculaire sont basées sur les travaux de la SCC publiés en 2013 et elles sont similaires aux définitions proposées par Mancini et collaborateurs en 2016 [Anderson *et al.*, 2016; Mancini *et al.*, 2016]. Dans son consensus sur les effets indésirables, l'AHA-ACC mentionnait toutefois que la terminologie employée pour décrire les effets indésirables musculaires des statines varie selon les auteurs, les essais cliniques et les consensus d'experts [Newman *et al.*, 2019]. La terminologie de l'AHA-ACC diffère de celle employée par la SCC [Grundy *et al.*, 2018; Anderson *et al.*, 2016]. Les autres documents consultés n'abordent pas la question [Grundy *et al.*, 2018; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016]. Lors de la mise à jour de 2024, plusieurs GPC indiquent que les symptômes musculaires [Kolber *et al.*, 2023; Hao *et al.*, 2022; Zeitouni *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019] et hépatiques [Hao *et al.*, 2022; Zeitouni *et al.*, 2021] sont les effets indésirables associés aux statines les plus fréquemment rencontrés en pratique clinique. Le guide de l'AAACE-ACE précise que les symptômes musculaires associés aux statines sont influencés par plusieurs facteurs de risque – p. ex. l'âge (plus de 75 ans) – le sexe féminin, un faible IMC, une origine est-asiatique, des antécédents de symptômes musculaires, une fonction rénale ou hépatique altérée, le diabète, le VIH, certains médicaments comme les fibrates, l'érythromycine et le fluconazole, le type et la dose de statine, une carence en vitamine D, l'hypothyroïdie et une infection aiguë [Handelsman *et al.*, 2020]. Par ailleurs, l'ACC souligne la contribution des syndromes métaboliques et des maladies inflammatoires chroniques comme facteurs de risque additionnels et ajoute l'importance de surveiller les principaux facteurs de risque d'effets indésirables, notamment ceux associés aux statines, afin de les prendre en considération [Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. Selon les membres du comité consultatif, il était également pertinent d'ajouter un tableau sur les symptômes typiques et signes de l'hépatite aiguë dans le cadre du suivi des effets indésirables afin de guider la recherche. Concernant les principaux facteurs de risque d'effets indésirables (EI) avec les statines, le tableau a été ajusté conformément au

consensus de la SCC, plus particulièrement sur la gestion de ces effets [Mancini *et al.*, 2016]. Ainsi, l'« âge supérieur à 70 ans » a été remplacé par « âge supérieur à 80 ans ». Il a aussi été préféré « (< 18,5 kg/m²), » à « un faible IMC, frêle » conformément à l'information trouvée sur le site Web de la [Chaire de recherche sur l'obésité de l'Université Laval](#), une référence suggérée par les membres du comité consultatif.

Les membres du comité consultatif ont également souligné l'importance de documenter les changements récents qui pourraient influencer sur l'efficacité ou l'innocuité de la médication – p. ex. la prise de nouvelles molécules à risque d'interaction médicamenteuse. Ils étaient donc d'avis qu'il était pertinent de maintenir l'information générale – p. ex. contre-indications, précautions, interactions médicamenteuses les plus significatives – sur ces médicaments dans le protocole. Cette information, vérifiée et actualisée conformément aux mises à jour les plus récentes des monographies, est intégrée dans l'annexe III du PMN.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – APPRÉCIATION DE LA CONDITION DE SANTÉ

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que l'appréciation de la condition de santé devrait inclure les éléments suivants :

Une évaluation de l'état de santé est généralement effectuée de 6 à 8 semaines après le début d'un traitement hypolipémiant, avec des visites de suivi ultérieures ajustées selon les besoins cliniques individuels.

Habitudes de vie

- ▶ Renforcer l'adoption des saines habitudes de vie qui peuvent contribuer directement au rétablissement de la personne, et documenter les plus récentes modifications apportées.
 - Il est préférable de viser des résultats selon les objectifs globaux établis avec la personne, et non uniquement en fonction d'une valeur seuil de LDL.
 - L'optimisation des saines habitudes de vie peut s'échelonner sur plusieurs semaines/mois et être faite en collaboration avec différents professionnels de la santé – p. ex. médecin, infirmière, pharmacien, diététiste/nutritionniste, spécialiste de l'activité physique dont le kinésologue.

Histoire de santé et médicamenteuse

- ▶ Vérifier l'observance du traitement hypolipémiant.
- ▶ Recenser et objectiver les signes et symptômes d'effets indésirables rapportés par la personne depuis l'amorce du traitement, qui pourraient être liés à la statine et interférer avec le traitement en empêchant son optimisation ou en entraînant son arrêt (voir l'annexe II pour plus de détails).
- ▶ Documenter les changements récents qui pourraient influencer sur le traitement ou la pertinence de ce dernier – p. ex. la consommation de nouveaux médicaments et de produits naturels à risque d'interaction potentielle avec les statines ou l'ézétimibe ; voir l'annexe III pour plus de détails.

- Vérifier et contrôler les autres conditions modifiables qui augmentent le risque cardiovasculaire, notamment les causes de dyslipidémie secondaire, les comorbidités (p. ex. l'hypertension artérielle et le diabète) et le tabagisme.

① Pour le suivi des personnes qui présentent des comorbidités comme l'hypertension artérielle et le diabète, consulter au besoin les protocoles médicaux nationaux suivants :

N° 628002 : [Ajustement de la médication antihypertensive de première intention](#)

N° 628004 : [Ajustement de la médication antidiabétique dans le diabète de type 2](#)

CAUSES* DE DYSLIPIDÉMIE (LDL, HDL, TG) SECONDAIRE

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

* Adaptées de Grundy *et al*, 2018.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – ANNEXE II APPRÉCIATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que l'annexe II concernant l'appréciation des effets indésirables devrait inclure les éléments suivants :

PRINCIPAUX EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables	Statines	Ézétimibe
Plus fréquent	myalgie	fatigue, maux digestifs
Plus rare	augmentation des transaminases hépatiques céphalées diarrhée douleurs abdominales / crampes hyperglycémie Particulier aux statines : • myosite, ↑ des enzymes musculaires • rhabdomyolyse	augmentation des transaminases hépatiques myalgie ¹

1. De rares cas de myopathie ont été rapportés chez des personnes qui prenaient l'ézétimibe, conjointement ou non avec une statine, indépendamment du lien de causalité avec le médicament.

PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE D'EFFETS INDÉSIRABLES AVEC LES STATINES

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

SYNDROMES MUSCULAIRES¹

Syndrome	Définition
Myopathie	Terme général associé aux syndromes musculaires.
Myalgie	Condition associée à des symptômes musculaires (p. ex. douleur, sensibilité, crampes). CK sous la limite supérieure normale (LSN).
Myosite	Condition habituellement associée à des symptômes musculaires (p. ex. douleur, sensibilité, crampes, faiblesse). CK augmentée au-dessus de la LSN.
Rhabdomyolyse	Forme grave et très rare de myosite. Caractérisée par une importante douleur musculaire, une nécrose des muscles et une myoglobulinurie. Complication possible : insuffisance rénale aigüe. CK significativement augmentée au-dessus de la LSN.
1. Envisagées : d'autres causes de symptômes musculaires, comme un trouble neuromusculaire sous-jacent, une myalgie rhumatismale, une carence sévère en vitamine D ou, très rarement, une myosite nécrosante à médiation immunitaire.	

SYMPTÔMES TYPIQUES ET SIGNES D'UNE HÉPATITE AIGÛE

Symptômes	Signes
Fièvre ou sueurs en fin de journée Perte d'appétit et amaigrissement Nausées Malaises abdominaux (surtout du côté droit) Peau et conjonctive jaunâtres Urine foncée (de la couleur du thé)	Augmentation des ALT Augmentation de la bilirubine

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – ANNEXE III – INFORMATION COMPLÉMENTAIRE SUR LES STATINES ET L'ÉZÉTİMIBE

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que l'annexe III présentant l'information complémentaire sur les statines et l'ézétimibe devrait inclure les éléments suivants:

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

	STATINES	ÉZÉTİMIBE
Avantages	- Réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs en prévention primaire et secondaire - Baisse du taux de cholestérol	Avantage supplémentaire sur la réduction du risque d'événement cardiovasculaire notamment en contexte de prévention secondaire
Contre-indications	- Antécédents de réaction allergique à la statine - Grossesse ou allaitement - Maladie hépatique évolutive grave ou élévation persistante et inexpliquée du taux sérique de transaminases hépatiques (> 3 fois la limite supérieure normale)	- Antécédents de réaction allergique à l'ézétimibe - Grossesse ou allaitement
Précautions	Consommation régulière de grandes quantités d'alcool	Maladie hépatique évolutive grave ou élévation persistante et inexpliquée du taux sérique de transaminases hépatiques (> 3 fois la limite supérieure normale)

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

	INTERACTIONS LES PLUS SIGNIFICATIVES	
STATINES	- Amiodarone - Antifongiques de type « azole » (p. ex. fluconazole, itraconazole, kétoconazole) - Bloquants des canaux calciques (p. ex. amlodipine, diltiazem, vérapamil) - Cyclosporine - Fibrates (en particulier le gemfibrozil) - Inhibiteurs de la protéase (p. ex. lopinavir, nelfinavir, siméprévir) - Macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine) - Niacine - Jus de pamplemousse en grande quantité (> 1 L/jour)¹	Effet : ↑ de la concentration plasmatique des statines métabolisées par le cytochrome P450 3A4 ¹ ou effet myotoxique additif
	Warfarine	Effet : ↑ du risque de saignement

ÉZÉTIMIBE	• Cyclosporine • Fibrates • Niacine	Effet : ↑ de la concentration plasmatique de l'ézétimibe ou toxicité additive
-----------	---	---

¹Atorvastatine, lovastatine et simvastatine.

2.1.5 Analyses de laboratoire

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

À l'instar des constats effectués lors des travaux antérieurs, la majorité des GPC soulignent globalement l'importance de surveiller les niveaux de lipides pour évaluer l'adhésion au traitement et son efficacité, sans faire de distinction entre la prévention primaire et la prévention secondaire [Gornik *et al.*, 2024; Cegla, 2023; Hao *et al.*, 2022; Pearson *et al.*, 2021; Zeitouni *et al.*, 2021; Escobar et Barrios, 2020; Handelsman *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. La fréquence recommandée pour ces analyses diffère toutefois entre les GPC. L'ACC suggère un premier bilan lipidique de 4 à 12 semaines après le début du traitement ou après toute modification du régime thérapeutique [Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. Le GPC de l'AACE-ACE propose plutôt de réévaluer le statut lipidique des personnes 6 semaines après le début de la thérapie, puis à des intervalles de 6 semaines jusqu'à l'atteinte de l'objectif (niveau de preuve IV, grade D) [Handelsman *et al.*, 2020]. Le NICE propose également une première mesure du profil lipidique après 2 à 3 mois de traitement (soit 8 à 12 semaines), en particulier chez les personnes qui ont un antécédent de syndrome coronarien aigu [Cegla, 2023]. Ensuite, après l'atteinte des objectifs, les contrôles pourraient être espacés (p. ex. tous les 3 à 12 mois selon l'ACC ou 6 à 12 mois pour l'AACE-ACE), ou plus rapprochés en fonction de la stabilité du profil lipidique et de l'adhésion au traitement [Handelsman *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. La SCC préconise une réévaluation du profil lipidique après le début du traitement, sans toutefois préciser la fréquence de prescription de ces analyses [Pearson *et al.*, 2021]. Par ailleurs, les GPC du PEER et du VADoD déconseillent la répétition des tests lipidiques [Kolber *et al.*, 2023; O'Malley *et al.*, 2020], une position qui s'aligne avec leur recommandation de ne pas fixer de cibles spécifiques pour le suivi des lipides (voir section xx pour plus de détails). Quelques GPC mentionnent que les principaux paramètres du bilan lipidique à surveiller incluent le cholestérol LDL (LDL-C), le cholestérol HDL (HDL-C), les triglycérides (TG), le cholestérol non HDL (non HDL-C) et le cholestérol total (TC), tandis que d'autres précisent que l'apolipoprotéine B (ApoB) et la lipoprotéine(a) [LP(a)] seraient de meilleurs paramètres de surveillance du risque cardiovasculaire dans certaines conditions. À cet égard, la SCC propose un suivi du taux de cholestérol non HDL (non HDL-C) ou de l'apolipoprotéine B (ApoB) lorsque le taux sérique de triglycérides à jeun est élevé (soit $TG \geq 1,5 \text{ mmol/L}$) [Pearson *et al.*, 2021].

L'ApoB et le taux de cholestérol non HDL-C sont également suggérés par l'ESC-EAS pour l'évaluation du risque cardiovasculaire, particulièrement en présence d'autres conditions comme le diabète, l'obésité, un syndrome métabolique ou un niveau très bas de LDL-C) [Zeitouni *et al.*, 2021]. L'AAS suggère la mesure des niveaux de LP(a) également dans des cas spécifiques, soit chez les personnes qui présentent un risque très élevé de développer une maladie cardiovasculaire ou qui ont une histoire familiale de maladie cardiovasculaire prématurée, pour mieux orienter l'intensification de la thérapie [Ward *et al.*, 2023].

Bien que la majorité des membres du comité consultatif soit favorable à la surveillance du bilan lipidique lors de l'ajustement de la médication, en particulier en prévention secondaire pour maintenir la cohérence avec les critères des valeurs seuils lipidiques, la nécessité de répéter systématiquement cet examen toutes les 4 à 6 semaines jusqu'à l'atteinte des objectifs lipidiques, tels que recommandé dans la version précédente du PMN, a néanmoins été remise en question. Il a été précisé que le traitement hypolipémiant est maintenant amorcé directement à une dose qui correspond à l'intensité de traitement visée, comme recommandé dans les GPC récents, ce qui évite qu'une personne reçoive durant une longue période un dosage sous-optimal. Lorsque la dose maximale tolérée est atteinte, il n'y aurait plus d'intérêt à continuer de faire un suivi systématique des taux de lipides, à moins d'un changement clinique. Comme indiqué à la section 2.1.3.2., les aspects liés à la définition de valeurs seuils pour les lipides ont fait l'objet d'une analyse approfondie, qui a également permis la réévaluation des critères et de la fréquence des bilans lipidiques. Sur la base de cette information et des recommandations des sociétés savantes, les membres du comité consultatif étaient unanimement en accord avec la pertinence de réaliser un bilan lipidique de 6 à 8 semaines après le début du traitement en contexte de prévention secondaire, un délai considéré comme suffisant pour atteindre la dose de traitement correspondant à l'intensité de traitement visée et pour laisser le temps au traitement de produire l'effet escompté sur les lipides sanguins. Ils étaient également unanimement d'accord sur le fait que ce bilan ne devrait par la suite être répété qu'en cas de nécessité – p. ex. difficulté à atteindre l'intensité visée, changement de traitement – et que, lorsque la dose correspondant à l'intensité de traitement visée était atteinte, un bilan lipidique ne serait requis qu'en cas de nécessité comme lors d'un changement significatif de l'état de santé de la personne. Dans les situations autres que la prévention secondaire, la majorité des parties prenantes étaient d'avis que la répétition du bilan lipidique après le début du traitement ne devrait pas être faite de façon systématique, mais qu'elle pourrait être envisagée dans certaines situations selon le jugement clinique d'un prescripteur autorisé. Par ailleurs, il a été souligné qu'il serait important de mettre davantage en valeur dans le PMN la possibilité de considérer, dans certaines conditions où le calcul des taux de LDL-C sont moins fiable (p. ex. lorsque les triglycérides sont élevés), l'utilisation d'autres marqueurs lipidiques jugés adéquats pour évaluer le risque cardiovasculaire, tel que le taux de cholestérol non HDL, déjà inclus dans le bilan lipidique de base, ou la mesure de l'ApoB pour éviter de redemander inutilement des analyses de laboratoire. On a également souligné l'importance de tenir compte des modifications apportées à l'optimisation des saines habitudes de vie, en particulier l'impact de certains

changements comme l'adoption de la diète cétogène, de plus en plus populaire. Selon certaines études, cette diète pourrait entraîner une augmentation significative des lipoprotéines de haute densité (HDL) et de faible densité (LDL), tout en réduisant les taux de triglycérides [Rosenbaum *et al.*, 2019; Kosinski et Jornayvaz, 2017]. Cependant, son effet sur les événements cardiovasculaires reste moins documenté en raison du manque de recul et des limites méthodologiques des études publiées.

Les recommandations concernant la surveillance des effets indésirables musculaires et hépatiques par des analyses de laboratoire (respectivement CK et ALT) semblent encore en adéquation avec les constats effectués lors de la dernière mise à jour, plusieurs GPC suggérant d'évaluer les niveaux de CK et d'ALT uniquement en cas d'apparition de symptômes ou de facteurs de risque significatifs [Cegla, 2023; Kolber *et al.*, 2023; Zeitouni *et al.*, 2021; Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. Aucun constat spécifique n'a été fait dans la plupart des GPC concernant le dosage de CK et d'ALT avant le début de la prise des statines, à l'exception du PEER qui ne recommande pas cette pratique. Le dosage de la créatinine avec le calcul de la DFGe pour évaluer la fonction rénale demeure également une recommandation trouvée dans plusieurs GPC, particulièrement avant et pendant les traitements qui pourraient toucher les reins, puisqu'ils jugent que la surveillance de la fonction rénale est cruciale pour prévenir les complications et ajuster les traitements en conséquence [Cegla, 2023; Zeitouni *et al.*, 2021; Arnett *et al.*, 2019]. Selon certains GPC, la surveillance du taux d'hémoglobine glyquée demeure également pertinente pour évaluer le contrôle glycémique chez les personnes diabétiques et pour le dépistage du diabète chez les personnes qui présentent des facteurs de risque cardiovasculaire [Cegla, 2023; Zeitouni *et al.*, 2021; Arnett *et al.*, 2019]. Selon la majorité des parties prenantes, ces analyses ne requièrent pas des procédures complexes et demeurent pertinentes pour éliminer les causes secondaires de dyslipidémie (p. ex. une hypothyroïdie) ou d'autres facteurs de risque additionnels (p. ex. le diabète, l'insuffisance rénale) et permettraient une prise en charge optimale de la personne. En considérant le potentiel risque d'hyperglycémie associé à certaines statines (p. ex. simvastatine, rosuvastatine, atorvastatine) rapporté dans quelques monographies de produit, il a été proposé de préciser dans le PMN que la surveillance périodique du taux d'HbA1c ou d'autres analyses de laboratoire pourraient être requises chez les personnes qui présentent un risque élevé de développer un diabète ou qui prennent une statine d'intensité élevée. Il a été par ailleurs été souligné que la présence de nausées ou de vomissements devrait être ajoutée à la liste des signes et symptômes pouvant évoquer une hépatotoxicité, une précision qui ne fait pas partie de la version précédente du PMN.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES — ANALYSES DE LABORATOIRE RELATIVES À L'AJUSTEMENT DES HYPOLIPÉMIANTS (STATINES ET ÉZÉTIMIBES)

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien.

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recueillie et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les recommandations suivantes sur les analyses de laboratoires ont été formulées pour le suivi de l'ajustement des diverses classes de médicaments hypolipémiants (à l'exception de celles qui ont déjà été réalisées au cours des délais indiqués) :

- Prendre connaissance des résultats des analyses de laboratoire effectuées avant le début du traitement.
- Prévoir les analyses de laboratoire nécessaires à l'ajustement et, lorsque requis, rédiger la requête appropriée.

ANALYSES DE LABORATOIRE				
Analyses	Avant le début du traitement		6 à 8 semaines après le début du traitement	Si symptômes
Bilan lipidique ⁽¹⁾ (à jeun ou non)	3 mois ⁽²⁾	✓ ⁽⁴⁾	En prévention secondaire : ✓ ⁽⁴⁾⁽⁵⁾	
			Dans les autres situations : un bilan lipidique n'est pas systématiquement requis pour guider l'ajustement de la médication. ❶ Il pourrait toutefois être effectué dans certaines situations, selon le jugement clinique d'un prescripteur autorisé, si l'atteinte d'un seuil lipidique précis est souhaitée.	
ALT		✓		✓ ⁽⁷⁾ (hépatotoxicité ⁽⁵⁾)
CK		⁽⁶⁾		✓ ⁽⁸⁾ (myopathie ⁽⁶⁾)
Créatinine (calcul du DFG _e)		✓		
HbA _{1c}	12 mois ⁽³⁾	✓ ⁽⁹⁾		
TSH		✓		
1. Une diète à teneur élevée en lipides et faible en glucides (p. ex. dans la diète cétogène) peut influencer sur le profil des lipides sanguins (augmentation des HDL et des LDL, diminution des TG). 2. Les résultats d'analyses, si effectuées au cours des 3 derniers mois, peuvent être utilisés. 3. Les résultats d'analyses, si effectuées au cours des 12 derniers mois, peuvent être utilisés. 4. ⚠ Si le bilan lipidique non à jeun montre un TG supérieur à 4,5 mmol/L, utiliser les non HDL, ou mesurer l'Apo-B, ou refaire le bilan lipidique à jeun (et sans alcool depuis 48 h) pour évaluer le traitement. Des TG supérieurs ou égaux à 1,7 mmol/L combinés à l'obésité abdominale peuvent évoquer un syndrome métabolique. 5. Lorsque la dose optimale permettant de maintenir les lipides en dessous des seuils recommandés est atteinte, un bilan lipidique supplémentaire ne devrait être effectué qu'en cas de besoin ou de changement significatif dans la condition de santé de la personne, selon le jugement clinique. 6. Bien que les CK en prétraitement aux statines donnent une valeur de base permettant la comparaison en cas de besoin, un trop grand nombre de personnes subissent des tests inutilement. Tester seulement en présence de symptômes musculaires, d'autant plus que les CK sont souvent normales et ne sont pas un indicateur absolu. 7. Hépatotoxicité : p. ex. fatigue ou faiblesse inhabituelle, perte d'appétit, douleur abdominale, urine foncée, ictère, nausées, vomissements. 8. Myopathie : p. ex. douleur, sensibilité, crampes, faiblesse musculaire.				

9. Des cas d'élévation de la glycémie à jeun et du taux d'HbA1c ont été rapportés avec les statines. Les avantages du traitement surpassent cette faible augmentation du risque, mais une surveillance de ces paramètres pourrait être pertinente chez certaines personnes, selon le jugement clinique, notamment en présence d'un risque élevé de développer un diabète et d'un traitement par statines à intensité élevée.

Abréviations : ALT : alanine aminotransférase; CK : créatine kinase; DfGe : débit de filtration glomérulaire estimé; HbA1c : hémoglobine glyquée; HDL : lipoprotéine de haute densité; LDL : lipoprotéine de faible densité; non HDL : cholestérol total – HDL; TG : triglycéride; TSH : hormone thyroïdienne.

2.1.6 Conduite thérapeutique

2.1.6.1 Objectifs de traitement

Les orientations concernant les objectifs de traitement reposent principalement sur les constats des travaux effectués dans le cadre des travaux de l'avis sur les statines de 2017. Elles permettent de promouvoir le processus de décision partagée avec la personne pour fixer des objectifs de traitement auxquels la personne se dit prête à adhérer. [L'outil de décision partagée](#) de l'INESSS, disponible depuis 2019, avait été identifié pour aider à soutenir cette démarche alors que la feuille de suivi destinée au patient pourrait l'aider à compiler ses choix [INESSS, 2019a; 2019b].

Les membres du comité consultatif ont toutefois suggéré d'ajuster certains éléments. En effet, il a été souligné qu'en raison de la consommation croissante de cannabis, le sentiment de banalisation qui pourrait y être relié depuis sa légalisation en 2018 et le risque de généralisation de la banalisation des autres drogues illégales, la consommation de drogue devrait être documentée dans le suivi des habitudes de vie et permettre ainsi de sensibiliser les personnes aux conséquences négatives, particulièrement sur le risque cardiovasculaire. À titre d'exemple, ils ont précisé qu'un « joint » pourrait représenter, en termes d'effet négatif sur le cœur, l'équivalent de la consommation de sept cigarettes [Poirier, 2018]. Les guides retenus n'abordaient pas la consommation de cannabis [Grundy *et al.*, 2018; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016] mais le site Web de Santé Canada [2018] présentait beaucoup de renseignements sur le sujet. Les GPC retenus lors de la mise à jour de 2024 sont toujours cohérents avec cette information. Plusieurs précisent que la conduite thérapeutique devrait associer la médication hypolipémiante à l'optimisation des habitudes de vie lorsque le risque cardiovasculaire est modéré ou élevé, et particulièrement en présence d'un taux de cholestérol LDL élevé ou de facteurs de risque additionnels – p. ex. le diabète, l'âge de 40 ans ou plus ou la présence d'antécédents familiaux de maladies cardiovasculaires [Cegla, 2023; Kolber *et al.*, 2023; Mangione *et al.*, 2022; Pearson *et al.*, 2021; Zeitouni *et al.*, 2021; Escobar *et al.*, 2020; Handelsman *et al.*, 2020; O'Malley *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019]. Les membres du comité consultatif sont d'accord avec la formulation des objectifs de traitement.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – OBJECTIF DE TRAITEMENT

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que l'objectif de traitement devrait considérer les éléments suivants :

- ▶ Les objectifs de traitement sont personnalisés dans un processus de décision partagée. Outre la prise d'un traitement pharmacologique, la diminution du risque cardiovasculaire peut inclure des objectifs de modification des habitudes de vie telles que :
 - l'arrêt tabagique (y compris les drogues de rue et le cannabis)
 - la consommation modérée d'alcool
 - l'optimisation du temps d'activité physique
 - la perte de poids
 - la diminution du tour de taille
 - 80 % d'observance et de persistance à la prise de la statine prise en continu durant plusieurs années
 - une alimentation comprenant des fruits et légumes en conformité avec les recommandations du *Guide alimentaire canadien* ou d'une nutritionniste
 - le sommeil (temps et qualité)
 - le niveau de stress et sa gestion



L'outil de [décision partagée de l'INESSS](#) peut aider à soutenir cette démarche et la [feuille de suivi](#) peut permettre de compiler les choix.

2.1.6.2 Principes généraux

En conformité avec les travaux antérieurs, les principes généraux relatifs à l'ajustement demeurent pertinents. Plusieurs GPC s'accordent sur le fait que les statines demeurent la médication de première intention pour la prise en charge du risque cardiovasculaire et l'ézétimibe est souvent priorisé comme traitement d'appoint, notamment en prévention secondaire, en ajout aux statines lorsque ces dernières ne permettent pas d'atteindre les objectifs de traitement à la dose maximale tolérée [Cegla, 2023; Pearson *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020; O'Malley *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019].

Les recommandations des GPC retenus lors de la mise à jour de 2024 sont également cohérentes avec les constats effectués lors des travaux précédents concernant le traitement par statines chez les personnes âgées de plus de 75 ans, à savoir qu'il n'est pas nécessaire de diminuer d'emblée la dose chez les plus de 75 ans traités en prévention secondaire si la statine est bien tolérée. L'ACC-AHA et l'ESC-EAS proposent

le début du traitement aux statines pour les personnes âgées qui ont un ASCVD de manière similaire aux personnes plus jeunes, en ajustant le traitement seulement en fonction du risque et des contre-indications [Zeitouni *et al.*, 2021; Arnett *et al.*, 2019]. L'ensemble des parties prenantes étaient d'accord avec les principes généraux d'ajustement soulignés dans le PMN.

INFORMATION CLINIQUE RETENUE – PRINCIPES GÉNÉRAUX

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que les principes généraux devraient inclure les informations suivantes :

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

2.1.6.3 Intensité de traitement et catégories de risque

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

Les sous-groupes cibles ont été tirés de travaux effectués sur le sujet en 2017 [INESSS, 2017b]. Les recommandations de l'AHA/ACC publiées en 2018 ne diffèrent pas significativement de celles publiées en 2013. Ces dernières avaient été prises en considération pour l'élaboration de la version 2016 du PMN concernant les hypolipémiants, sauf pour ce qui est de l'inclusion, pour une statine à dosage élevé, des personnes âgées de 40 à 75 ans sans diabète et avec un risque cardiovasculaire sur 10 ans qui serait supérieur ou égal à 20 % (I, A) [Grundy *et al.*, 2018]. Le GPC de l'USPSTF présente pour sa part des recommandations qui sont également catégorisées en fonction de l'intensité des traitements par statines. Par contre, ces deux guides de pratique clinique diffèrent sur un point principal : les statines de faible dosage sont proposées par l'USPSTF comme option de traitement pour le même sous-groupe cible pour lequel l'AHA/ACC recommande des statines de dosage modéré (l'AHA/ACC n'a pas de recommandation pour les statines de faible dosage) [Grundy *et al.*, 2018; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016]. Considérant que ces recommandations sont conformes aux résultats des travaux effectués dans le cadre de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de l'INESSS sur des indications pour choisir le dosage de la statine, ce tableau est ajouté [INESSS, 2017b]. La sélection initiale du dosage visé de la statine avait été établie dans les travaux de l'INESSS de 2017, et aucune donnée ne vient à l'encontre de ces balises :

- En prévention primaire dans les circonstances où aucune condition clinique particulière augmentant le risque cardiovasculaire n'est présente et lorsque tout a été mis en œuvre pour accompagner la personne dans l'atteinte de ses objectifs de modification de ses habitudes de vie, il est raisonnable d'offrir une statine à dosage modéré et fixe choisie avec la personne, sans ajustement en fonction de cibles de LDL [INESSS, 2017b]. Selon certains GPC consultés lors des travaux de mise à jour effectués en 2024, une statine à intensité modérée ou élevée devrait être proposée au départ pour toutes les personnes en prévention primaire qui présentent un niveau de risque significatif de développer une maladie cardiovasculaire [Cegla, 2023; Kolber *et al.*, 2023; Ward *et al.*, 2023; Pearson *et al.*, 2021; Zeitouni *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020; O'Malley *et al.*, 2020]. La SCC précise que toutes les personnes qui ont une indication de traitement par statine en prévention primaire devraient être traitées à la dose maximale tolérée, quel que soit le niveau de risque estimé (intermédiaire ou élevé) afin d'optimiser leur prise en charge [Pearson *et al.*, 2021]. Les guides du PEER et du VADoD ajoutent, par ailleurs, que les médicaments autres que les statines (p. ex. l'ézétimibe) ne devraient pas être administrés en monothérapie pour la prévention primaire [Kolber *et al.*, 2023; O'Malley *et al.*, 2020].
- En prévention secondaire, et dans certaines conditions cliniques particulières (p. ex. hypercholestérolémie familiale [HF], preuve clinique d'athérosclérose, maladie rénale chronique, anévrisme de l'aorte abdominale, diabète chez une personne de 40 ans ou plus, diabète de type 1 depuis au moins 15 ans chez une personne de 30 ans ou plus, complication microvasculaire), il est recommandé d'initier le traitement par statine à la dose forte ou modérée et d'éviter généralement les autres hypolipémiants, sauf dans certaines circonstances, dont l'HF [Anderson *et al.*, 2016]. L'avis de l'INESSS sur les statines précise que l'ézétimibe n'est généralement administrée qu'en prévention secondaire, lorsqu'il n'est pas possible d'optimiser la statine en fonction de l'atteinte des objectifs et valeurs de suivi fixés [INESSS, 2017a]. Par ailleurs, l'AHA/ACC recommande l'ajout d'ézétimibe en prévention secondaire, dans les cas d'hypercholestérolémie sévère sans atteinte d'un seuil de LDL à 2,6 mmol/L et chez les patients diabétiques [Grundy *et al.*, 2018]. L'USPSTF n'a pas formulé de recommandation à cet égard [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016]. Ces constats sont les mêmes dans plusieurs autres GPC consultés lors de la mise à jour de 2024 [Gornik *et al.*, 2024; Cegla, 2023; Pearson *et al.*, 2021; O'Malley *et al.*, 2020; Arnett *et al.*, 2019; Lloyd-Jones *et al.*, 2019].

Les membres étaient en accord avec le fait que l'intensité du traitement avec des statines détermine le potentiel de diminution (%) des LDL-C qui est attendu chez un utilisateur adhérent à plus de 80 % à son traitement et qu'elle peut être choisie en fonction du potentiel de diminution préétabli des LDL-C. Bien qu'ils soient d'accord pour maintenir l'indication de l'ézétimibe, il a été souligné que son efficacité sur les événements cardiovasculaires n'a été prouvée comme étant statistiquement significative que dans la sous-analyse de l'étude IMPROVE-IT, et ce, uniquement en prévention

secondaire chez les personnes atteintes de diabète et chez les 75 ans et plus. Les auteurs de cette étude mentionnent toutefois que, bien que l'avantage de l'ajout de l'ézétimibe à la simvastatine ait été globalement modeste chez les personnes sans diabète, des réductions significatives des événements cardiovasculaires ont été notées entre les groupes avec et sans ézétimibe parmi ceux qui présentaient un risque élevé d'événements cardiovasculaires [Giugliano *et al.*, 2018]. Les réductions relatives les plus importantes chez les personnes atteintes de diabète en termes de risque relatif instantané (RRI) concernaient l'infarctus du myocarde (IM) (24 %) (RRI 0,76; IC à 95 %, 0,66 à 0,88, $p = 0,028$) (412 vs 317 IM) et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (39 %) (RRI, 0,61; IC à 95 %, 0,46 à 0,82, $p = 0,031$) (117 vs 72 AVC) [Giugliano *et al.*, 2018]. Par ailleurs, une diminution d'environ 18 % des LDL était généralement obtenue avec l'ézétimibe seule, alors que l'étude IMPROVE-IT rapporte une diminution des LDL-C de 23 % à 24 % lorsque l'ézétimibe est ajouté à une statine [Giugliano *et al.*, 2018]. Comme l'ézétimibe est efficace pour diminuer les LDL-C et qu'il est généralement administré en prévention secondaire lorsque les cibles ne sont pas atteintes, les membres du comité consultatif ont suggéré de maintenir son indication dans le PMN comme traitement d'appoint. Il a été proposé d'ajouter une note de bas de tableau précisant les populations chez qui l'efficacité clinique de l'ézétimibe a été prouvée notamment en prévention secondaire.

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

Lors des travaux de 2024, les orientations concernant l'intensité du traitement initial et les catégories de risque présentées demeurent pertinentes et correspondent globalement à la pratique actuelle, selon les membres du comité consultatif. D'après les monographies des statines consultées, une réduction du LDL-C de moins de 30 % correspond encore à un traitement de faible intensité, une réduction de 30 à 50 % à un traitement d'intensité modérée, et une réduction de 50 % ou plus à un traitement d'intensité élevée. Toutefois, il a été souligné que le tableau présentant les intensités en fonction du seuil de traitement visé dans le PMN semblait difficile à appliquer. Les membres du comité consultatif ont suggéré de le remplacer par un nomogramme. Il offrirait l'avantage d'une présentation visuelle qui permettrait aux professionnels de cibler d'emblée la dose adéquate requise pour obtenir la diminution de lipide souhaitée sans avoir recours plusieurs fois au contrôle du bilan lipidique. Il a été convenu par ailleurs de se référer à l'annexe III pour toute information complémentaire (p. ex. avantages, contre-indications et précautions particulières) sur les statines et l'ézétimibe.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – INTENSITÉ DE TRAITEMENT ET CATÉGORIE DE RISQUE

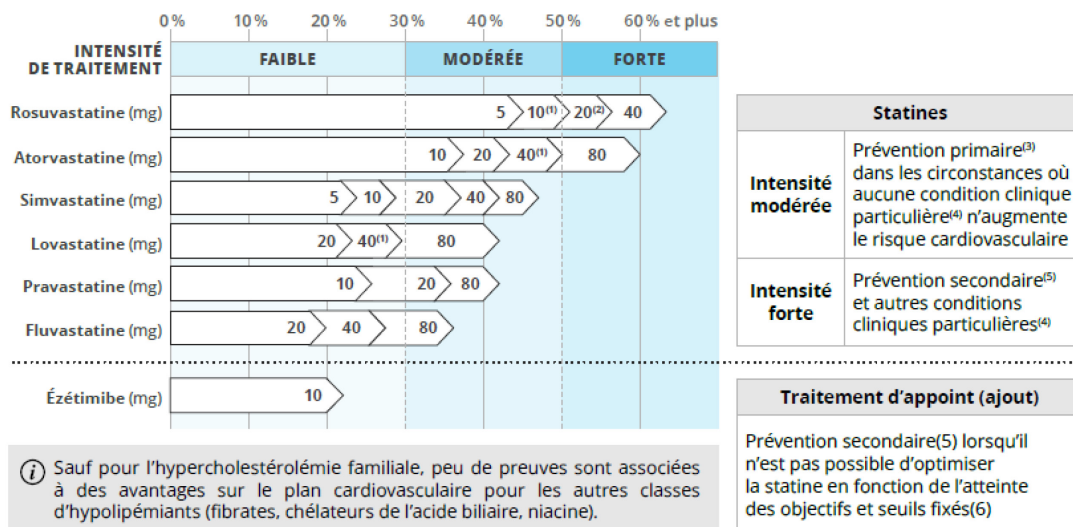
! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que le choix de l'intensité de traitement visée devrait considérer les éléments suivants :

Pour de l'information complémentaire sur les statines ou l'ézétimibe, consulter l'annexe III.

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

Diminution du LDL-C visée



1. Posologie maximale recommandée si insuffisance rénale grave (DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m²).
2. Posologie maximale recommandée chez une personne d'origine asiatique.
3. Prévention primaire : chez les personnes sans antécédents d'événements cardiovasculaires.
4. Conditions cliniques particulières : hypercholestérolémie familiale (HF), preuve clinique d'athérosclérose, maladie rénale chronique, anévrisme de l'aorte abdominale, diabète (≥ 40 ans, OU ≥ 30 ans ET durée > 15 ans [type 1] OU complication microvasculaire).
5. Prévention secondaire : chez les personnes qui ont des antécédents d'événements cardiovasculaires.
6. L'efficacité de l'ézétimibe sur les événements cardiovasculaires n'a été démontrée que dans une sous-analyse de l'étude IMPROVE-IT, portant sur des patients atteints de diabète ou âgés de 75 ans et plus, en prévention secondaire. Une réduction statistiquement significative a été observée, notamment pour l'infarctus du myocarde (24 %) et les accidents vasculaires cérébraux ischémiques (39%).

2.1.6.4 Modalités d'ajustement

Lors de la mise à jour de 2019, la littérature consultée indiquait que l'information concernant les modalités d'ajustement n'avait pas évolué depuis la production initiale du PMN en 2016. Le tableau *Modalités de titration posologique pour la classe des statines*, maintenant nommé *Modalités d'ajustement*, était jugé utile et apprécié par les usagers selon les membres du comité consultatif. Ceux-ci rapportaient cependant que les usagers trouvaient la flèche d'ajustement unidirectionnelle (des doses les plus faibles vers les doses les plus fortes) contradictoire par rapport à l'algorithme de gestion des effets indésirables, qui propose au besoin la diminution de la posologie des statines. Les membres du comité consultatif avaient suggéré ainsi de remplacer les flèches d'ajustement unidirectionnelles par des flèches bidirectionnelles en rappelant toutefois que le fait de doubler ou de diviser par deux la dose des statines produit un effet de 6 % sur les niveaux de LDL, alors que l'ajout de l'ézétimibe pourrait produire une diminution des niveaux de LDL qui peut aller jusqu'à 23 %. Il avait été suggéré d'indiquer dans les notes de bas du tableau que les demi-augmentations étaient peu pertinentes puisque ces doses intermédiaires n'ont qu'un effet de 3 % sur les niveaux de LDL [SCC, 2012]. Cette connaissance de l'effet escompté des augmentations ou des réductions du dosage permettrait ainsi d'introduire une précision pour expliquer comment ajuster les doses en fonction des résultats d'analyse et selon le pourcentage d'atteinte de la cible. Par la suite, le fait de présenter à nouveau une requête pour un bilan lipidique de 4 à 6 semaines après la modification de l'hypolipémiant laisserait le temps d'atteindre le potentiel d'effet de la statine sur les LDL et de recevoir les résultats pour le prochain ajustement six semaines après le changement.

L'information issue des documents retenus lors des travaux de mise à jour de 2024 est cohérente, dans l'ensemble, avec le contenu du PMN. Toutefois, il est précisé que la dose de 80 mg de simvastatine est associée à une plus grande incidence de myopathie et ne doit donc être administrée qu'aux personnes qui tolèrent déjà cette dose ou à ceux et celles qui ne tolèrent pas les autres statines et chez qui les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques de myopathie [Organon Canada Inc., 2023]. Par ailleurs, il est rappelé que des interactions médicament-médicament et médicament-aliments sont plus susceptibles de se produire à des doses élevées. Les membres du comité consultatif préconisent de commencer directement la médication avec une dose qui correspond à l'intensité de traitement visée (selon le niveau de risque de la personne), ce qui permettrait d'obtenir rapidement une réduction substantielle des lipides ou de procéder à l'ajustement nécessaire pour l'atteindre au cas par cas – p. ex. de doubler la dose lorsque cela est encore possible ou d'envisager l'ajout d'une autre molécule – selon les conditions et les préférences de la personne. Il a donc été proposé qu'un ajustement soit apporté pour encourager les cliniciens à privilégier un traitement à intensité modérée ou élevée dès le départ, plutôt que d'adopter une stratégie doublant progressivement la dose toutes les 6 à 8 semaines.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS D'AJUSTEMENT

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que les modalités d'ajustement devraient considérer les éléments suivants :

- ▶ Il est généralement préférable de commencer traitement directement à une dose correspondant à l'intensité de traitement ciblé pour ne pas en retarder les avantages attendus.
- ▶ Au besoin, ajuster les hypolipémiants selon les modalités du tableau ci-dessous, notamment en fonction de la présence d'effets indésirables.

MODALITÉS D'AJUSTEMENT POSOLOGIQUE		
Médicaments		Modalités d'ajustement posologique ⁽¹⁾
Traitement de première intention STATINES ⁽²⁾	Atorvastatine	10 ↔ 20 ↔ 40 ⁽³⁾ ↔ 80 mg PO DIE
	Fluvastatine	20 mg PO DIE ↔ 40 mg PO DIE ↔ 40 mg PO BID OU 80 mg (formulation à libération prolongée) PO DIE
	Lovastatine	20 ↔ 40 ⁽³⁾ ↔ 80 mg PO DIE
	Pravastatine	10 ↔ 20 ↔ 40 ↔ 80 mg PO DIE
	Rosuvastatine	5 ↔ 10 ⁽³⁾ ↔ 20 ⁽⁴⁾ ↔ 40 mg PO DIE
	Simvastatine	5 ↔ 10 ↔ 20 ↔ 40 ↔ 80 ⁽⁵⁾ mg PO DIE
Traitement d'appoint ⁽⁶⁾ (ajout)	Ézétimibe	10 mg PO DIE
- Certaines associations médicamenteuses limitent la dose maximale de statine à administrer (consulter l'annexe III). - Doubler ou diviser en deux la dose d'une statine ne modifie que de 6 % le taux de LDL (éviter les doses intermédiaires qui n'ont qu'un effet de 3 %). - Posologie maximale recommandée si insuffisance rénale grave (DFGe inférieur à 30 ml/min/1,73 m²). - Posologie maximale recommandée chez une personne d'origine asiatique. - La dose de 80 mg de simvastatine pourrait être associée à une plus grande incidence de myopathie et ne devrait donc être utilisée que chez les personnes qui tolèrent déjà cette dose ou chez ceux et celles qui ne tolèrent pas les autres statines et chez qui les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques de myopathie. - L'ajout de l'ézétimibe à une statine peut engendrer une diminution des LDL jusqu'à 23 %.		

2.1.6.5 Conduite en cas d'effets indésirables des statines

Cette section du PMN avait été remodelée lors de la révision de 2019 pour mieux refléter les données relatives à la conduite à tenir en cas d'effets indésirables des statines, collectées dans le cadre des travaux de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017 [INESSS, 2017a], qui concordaient avec l'information extraite des guides de pratique clinique retenus. L'AHA/ACC mentionnait d'évaluer lors

de l'apparition de symptômes musculaires avec la prise de statines: les symptômes ainsi que les autres causes possibles et les facteurs prédisposants (I, A); de cesser la prise de la statine jusqu'à l'amélioration des symptômes; de « rechallenger » avec une dose diminuée, de changer d'agent ou de changer de régime posologique et de rester attentif à la réapparition des symptômes (I, B-R). En cas de symptômes musculaires sévères ou récurrents liés aux statines chez ces patients chez les personnes ayant un risque élevé, il convenait d'envisager un traitement par une autre classe d'hypolipémiants (IIa, B-R) [Grundy *et al.*, 2018]. Parmi les symptômes musculaires sévères, l'AHA/ACC définit la rhabdomyolyse avec des concentrations de créatinine kinase supérieures à 10 fois la limite supérieure normale et une atteinte rénale comme une condition qui doit recevoir une attention médicale immédiate [Grundy *et al.*, 2018], alors que le consensus sur la gestion des effets indésirables de la AHA/ACC définit la rhabdomyolyse comme une forme grave de myopathie, avec des concentrations de créatinine kinase typiquement supérieures à 40 fois la limite supérieure normale et pouvant provoquer une myoglobulinurie et une insuffisance rénale aiguë [Newman *et al.*, 2019]. La myopathie, pour sa part, est définie comme une douleur ou une faiblesse musculaire inexpliquée accompagnée d'une concentration de créatinine kinase supérieure à 10 fois la limite supérieure normale [Newman *et al.*, 2019]. Les membres du comité consultatif proposent d'ajouter ces valeurs à l'algorithme. Une mesure de créatinine kinase à plus de 10 fois la limite supérieure normale ou deux mesures consécutives à plus de 5 fois la limite supérieure normale sont aussi des situations qui devraient alerter le praticien en raison d'une suspicion de rhabdomyolyse [Armitage *et al.*, 2019; Anderson *et al.*, 2013]. Les membres du comité consultatif avaient indiqué toutefois que les myalgies causées par les statines pouvaient parfois être confondues avec les douleurs arthropathiques. Comme ce point n'était pas traité dans les guides de pratique clinique retenus [Grundy *et al.*, 2018; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016] et que les documents consultés concernant les effets indésirables n'établissaient pas de lien entre les statines et les douleurs arthropathiques [Newman *et al.*, 2019; Peeters *et al.*, 2015; Mansi *et al.*, 2013], les membres du comité consultatif avaient suggéré d'ajouter une note plus générale qui rappellerait d'envisager d'autres causes des symptômes musculaires, comme un trouble neuromusculaire sous-jacent, notamment une myalgie rhumatismale, une carence sévère en vitamine D [Kosinski *et al.*, 2018] ou, très rarement, une myosite nécrosante à médiation immunitaire, comme il est mentionné dans le consensus de l'American Heart Association [Newman *et al.*, 2019].

À la demande des membres du comité consultatif lors de la mise à jour de 2019, la gestion de l'hépatotoxicité, symptomatique, a été ajoutée à la version initiale de l'algorithme. Aussi, dans la version 2019 du PMN, la valeur seuil de créatinine kinase était fixée à 3 en conformité avec la monographie la plus prudente sur les statines pour la surveillance de la toxicité musculaire. Toutefois, les membres du comité étaient d'avis que cette valeur était trop basse. Ils avaient proposé d'inscrire au protocole des valeurs similaires à celles indiquées dans le consensus de la SCC qui proposait un seuil de 50 fois la limite supérieure normale comme niveau sanguin sévère de créatinine kinase et mentionnaient que les effets indésirables peu fréquents de la rhabdomyolyse (myoglobulinurie et insuffisance rénale aiguë) devraient être suspectés si la créatinine est

à un niveau élevé (la CK est > 40 à 50 fois la LSN) et en cas de douleur musculaire sévère, en particulier si elle est associée à de la faiblesse [Mancini *et al.*, 2016]. Il était également précisé dans le consensus sur la gestion des effets indésirables de l'AHA/ACC qu'une valeur de CK à plus de 40 fois la limite supérieure normale constituait un signal d'alarme qui pourrait suggérer de la myoglobulinurie et de l'insuffisance rénale aiguë [Newman *et al.*, 2019]. La valeur seuil de 40 fois la limite supérieure normale de CK a été retenue par les membres du comité consultatif comme signal d'alarme. Les membres du comité consultatif avaient ajouté qu'une concentration de triglycérides à plus de 10 mmol/L est un facteur de risque important de développer une pancréatite. Les documents retenus ne mentionnaient pas cet élément, mais sur le site Web d'Elsevier on peut lire : « L'hypertriglycémie, qu'elle soit primitive ou secondaire, est la cause la plus fréquente de pancréatite aiguë, surtout lorsque le taux de triglycérides dépasse 10 g/l » [Bec-Roche et Fredenrich, 2008]. Dans la gestion des effets indésirables, les membres du comité consultatif avaient mentionné qu'il était préférable de ne pas administrer la simvastatine lors d'un changement de statine, celle-ci provoquant habituellement plus d'effets indésirables [Grundy *et al.*, 2018; FDA, 2011]. Ils avaient ajouté qu'il ne faudrait cependant pas donner trop d'importance à cette note pour éviter que des personnes traitées à la simvastatine et qui la tolèrent voient leur traitement changé pour une autre statine. Les guides de pratique clinique retenus ne faisaient pas mention de cet élément [Grundy *et al.*, 2018; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016]. En présence de symptômes hépatiques, la SCC suggère de cesser d'administrer la statine et de faire une évaluation plus poussée [Mancini *et al.*, 2016]. Le consensus sur la gestion des effets indésirables de l'AHA/ACC mentionne toutefois que : *les élévations des transaminases reflètent la libération d'enzyme par les hépatocytes, mais ne concernent pas spécifiquement une fonction hépatique altérée ou une lésion hépatocellulaire, ce qui nécessiterait la démonstration d'altérations de l'albumine, du temps de prothrombine ou de la bilirubine directement* [Newman *et al.*, 2019]. Une augmentation des transaminases hépatiques ALT à un niveau supérieur à trois fois la limite supérieure normale chez les personnes symptomatiques était jugée suffisante pour initier des investigations supplémentaires lors des travaux de 2019 [Newman *et al.*, 2019; Mancini *et al.*, 2016] alors que, chez les personnes asymptomatiques, les ALT devraient revenir à la normale habituellement avec une diminution de la dose ou en changeant de statine.

Lors des travaux de 2024, les orientations présentées dans l'algorithme décisionnel de gestion de l'intolérance aux statines du PMN étaient encore globalement alignées sur les recommandations actuelles des GPC. Par ailleurs, il a été suggéré d'apporter plus de précisions sur les modalités de cessation temporaire de la statine en ajoutant que la médication sera interrompue jusqu'à l'obtention des résultats de CK tout en demeurant rassurant et transparent sur les risques éventuels liés à cette suspension – p. ex. l'augmentation du risque d'événement cardiovasculaire.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – CONDUITE EN CAS D’EFFETS INDÉSIRABLES DES STATINES

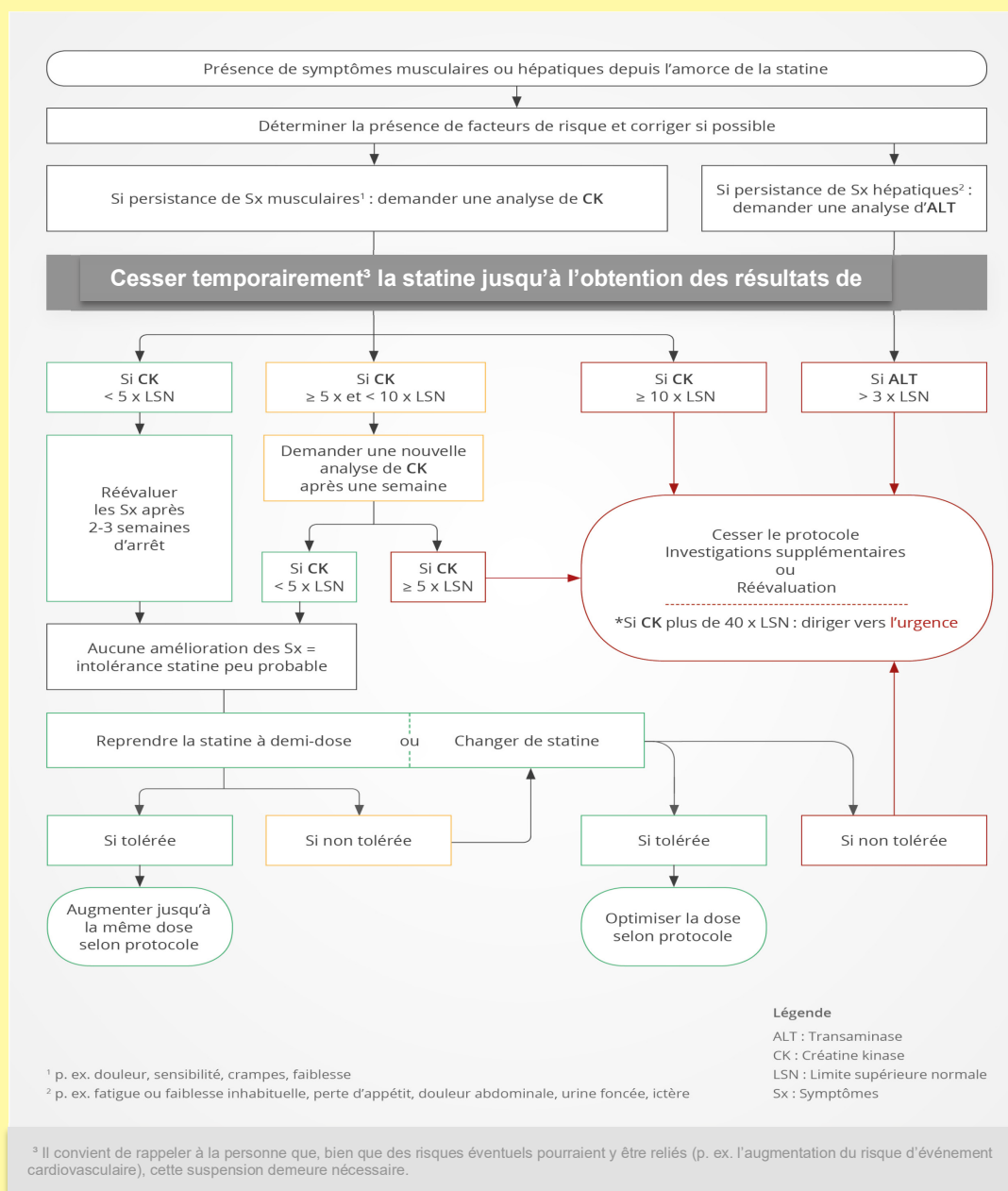
! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L’analyse de l’ensemble de l’information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que la conduite en cas d’effets indésirables devrait considérer les éléments suivants :

- ▶ Suivre l’algorithme de gestion de l’intolérance aux statines :
 - Vérifier objectivement les symptômes musculaires ou hépatiques en mesurant respectivement la CK et l’ALT avec la prise de statines (section 2).
 - Suivre l’algorithme décisionnel de gestion de l’intolérance aux statines, détaillé à la page suivante, en tentant un court arrêt (de 2 à 3 semaines) suivi d’une réintroduction, d’une diminution de la dose ou d’une substitution pour tenter d’établir un lien de causalité entre la statine et la manifestation des symptômes.
 - Bien qu’un arrêt d’une semaine de la statine permette généralement de se faire une idée, il est parfois nécessaire de poursuivre son arrêt au-delà de cette période, ou de refaire des périodes « arrêt-réintroduction » quelques fois pour voir disparaître les effets indésirables.

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

GESTION DE L'INTOLÉRANCE AUX STATINES — ALGORITHME DÉCISIONNEL



2.1.7 Information à transmettre à la personne

Plusieurs GPC consultés soulignent l'importance de la prise de décision partagée (p. ex. PEER, SCC, NICE, VADoD, AACE-ACE, AAS, ACC-AHA) et indiquent qu'afin d'assurer l'observance et l'efficacité du traitement il est pertinent de discuter avec la personne de certains éléments, notamment les avantages de l'adoption de saines habitudes de vie, les différentes options thérapeutiques, les aspects positifs et négatifs liés à la médication ainsi que les possibilités d'interaction entre les statines et d'autres

médicaments ou constituants alimentaires (p. ex. le jus de pamplemousse) [Cegla, 2023; Ward *et al.*, 2023; Arnett *et al.*, 2019]. L'ensemble des GPC s'accordent à dire que les mesures non pharmacologiques basées sur les changements des habitudes de vie, tels qu'une alimentation saine, une activité physique régulière et l'évitement du tabac, demeurent bénéfiques pour la prévention et la gestion des maladies cardiovasculaires et des dyslipidémies tout en soulignant la valeur ajoutée de certains régimes ou composants alimentaires. En effet, le régime méditerranéen est mentionné dans plusieurs GPC pour ses avantages cardiovasculaires [Kolber *et al.*, 2023; Pearson *et al.*, 2021; Lloyd-Jones *et al.*, 2019], tandis que certains GPC insistent sur l'importance d'une diète riche en fibres et faible en graisses saturées [Gornik *et al.*, 2024; Zeitouni *et al.*, 2021]. Le NICE suggère, par exemple, de limiter l'apport total en graisses à 30 % de l'énergie totale, en réduisant les graisses saturées à 7 % ou moins, et de privilégier les graisses monoinsaturées et polyinsaturées [Cegla, 2023]. L'ensemble des guides qui ont proposé des mesures non pharmacologiques soulignent également l'importance de l'exercice physique. Plusieurs guides suggèrent une activité de modérée à intense durant au moins 150 minutes par semaine (p. ex. 30 minutes, 4 à 6 fois par semaine), avec un accent sur la marche rapide, le vélo stationnaire et d'autres activités [Cegla, 2023; Zeitouni *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020; Lloyd-Jones *et al.*, 2019], tandis que le NICE oriente en plus vers les exercices d'aérobic et de renforcement musculaire, tout en tenant compte des capacités individuelles [Cegla, 2023]. L'ACE-ACE, ESC-EAS et le NICE insistent également sur les avantages associés à la cessation de la consommation de tabac, préconisant l'absence totale d'exposition au tabac sous toutes ses formes et encourageant les cliniciens à accompagner les personnes dans cette démarche (niveau de recommandation II, A) [Cegla, 2023; Zeitouni *et al.*, 2021; Handelsman *et al.*, 2020]. L'ACC et le NICE précisent par ailleurs de vérifier l'adhésion aux stratégies d'adoption des saines habitudes de vie et l'adhésion à la médication [Cegla, 2023; Lloyd-Jones *et al.*, 2019].

Selon les membres du comité consultatif, l'information proposée par les GPC est pertinente. Il a été convenu également que toutes les ressources associées à l'optimisation des facteurs de risque liés aux saines habitudes de vie (p. ex. activité physique, diète, consommation d'alcool ou de tabac) pourraient être insérées dans cette section.

INFORMATION À TRANSMETTRE À LA PERSONNE

À la suite de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus délibératif avec les membres du comité consultatif, les contre-indications, les à transmettre à la personne devraient inclure les éléments suivants :

INFORMATION GÉNÉRALE

Présence de facteurs de risque liés aux habitudes de vie

- Selon les facteurs de risque identifiés précédemment, rappeler l'importance des saines habitudes de vie, notamment en lien avec les éléments suivants :
 - l'activité physique,
 - l'alimentation,
 - la consommation d'alcool, de tabac, de produit de vapotage ou de drogue.
- Certaines ressources d'information sur les saines habitudes de vie sont disponibles, par exemple :
 - [Conseil et prévention - Saines habitudes de vie \(Gouvernement du Québec\)](#)
 - [Guide alimentaire canadien](#)
 - [Alimentation méditerranéenne | Institut de cardiologie de Montréal](#)
 - [Alcochoix+ | Gouvernement du Québec \(quebec.ca\)](#)
 - [Québec sans tabac -J'ARRÊTE](#)

Les éléments liés à la médication

- L'importance de l'observance de la médication et de la persistance
- Les avantages et les risques de la médication :
 - rappeler à la personne de demeurer alerte par rapport aux effets indésirables et de consulter un professionnel de la santé au besoin.
- Les possibilités d'interaction entre les statines et d'autres médicaments ou constituants alimentaires (p. ex. le jus de pamplemousse en grande quantité) – consulter l'annexe III du PMN pour plus de détails

2.1.8 Modalités de suivi

Depuis la production initiale du PMN et sa mise à jour en 2019, il a été constaté que, mis à part les orientations portant sur la gestion des effets indésirables, les GPC mettent peu l'accent sur d'autres aspects à considérer lors du suivi des personnes qui prennent des hypolipémiants.

Lors de la mise à jour de 2019, les membres du comité consultatif avaient estimé qu'il était important de recadrer la prise d'hypolipémiants dans son contexte de prise en charge globale du risque cardiovasculaire, intégrant les habitudes de vie. Cependant, comme la prise en charge globale et les habitudes de vie relevaient possiblement de l'application d'autres protocoles, ils étaient d'avis de présenter ici uniquement les principaux éléments pertinents, de façon succincte, sans entrer dans les détails du suivi complet des habitudes de vie. Des directives pour expliquer la section et guider les utilisateurs avaient été ajoutées en conformité avec les travaux effectués dans le cadre

de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* de 2017 [INESSS, 2017a].

Selon les membres du comité consultatif rencontrés lors des travaux de 2024, l'ensemble des éléments inclus dans les modalités de suivi demeurent pertinent.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – MODALITÉS DE SUIVI

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que les modalités de suivi devraient considérer les éléments suivants :

- ▶ Prévoir les modalités de la prochaine rencontre de suivi.
- ▶ Faire le suivi et l'ajustement des hypolipémiants en tenant compte de la prise en charge du risque cardiovasculaire global, qui devrait inclure d'optimiser avec une équipe interprofessionnelle les habitudes de vie (par une approche intensive lorsque la condition clinique de l'utilisateur le permet) et la prise en charge des conditions qui font augmenter le risque cardiovasculaire. Ainsi :
 - réévaluer périodiquement avec l'équipe interprofessionnelle l'atteinte des objectifs fixés (section 3.1 du PMN).
 - après une certaine période, la réévaluation du risque cardiovasculaire en s'appuyant sur les **résultats initiaux du bilan lipidique** est conseillée afin de montrer à la personne les avantages attendus du changement de ses habitudes de vie.
 - si les résultats d'un bilan lipidique sont anormaux :
 - vérifier l'observance du traitement et la persistance.
 - rechercher les causes de dyslipidémie secondaire (section 1.2 du PMN) et se renseigner sur l'adoption d'une alimentation à teneur élevée en lipides et faible en glucides (p. ex. diète cétogène).
 - ajuster les hypolipémiants au besoin (section 3.4 du PMN).

2.1.9 Situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire

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

Lors de la mise à jour de 2019, les membres du comité consultatif avaient mentionné que tous les facteurs qui augmentent le risque d'effets indésirables ou de non-atteinte des objectifs de traitement créent des situations qui exigent une attention particulière. D'abord, le maintien d'effets indésirables intolérables malgré la conduite décrite précédemment ([section 2.1.6.5](#)) mérite un examen attentif et, dans certains cas, une

réévaluation de la médication puisque c'est un des facteurs qui est un frein à l'observance et à la persistance au traitement. D'ailleurs, toute inobservance régulièrement notée devrait être explorée pour comprendre pourquoi l'usager ne prend pas le traitement comme prescrit. Dans un tel cas, la personne n'obtient pas les avantages escomptés concernant la diminution de son risque cardiovasculaire. Ensuite, la non-obtention des valeurs lipidiques de suivi (lorsque jugé nécessaire), avec l'hypolipémiant prescrit et optimisé, en fonction de l'intensité du traitement (LDL inférieur à 5 mmol/L), est aussi une situation qui mérite une attention particulière ou une exploration supplémentaire. Selon les cliniciens consultés, en cas de suspicion d'hypercholestérolémie familiale (LDL $\geq$ 5mmol/L) lorsque les causes secondaires sont exclues, il est important de considérer un dépistage chez les frères et sœurs, parents et enfants ainsi que chez des parents aux 2^e et 3^e degrés des personnes qui ont reçu un diagnostic d'hypercholestérolémie familiale. Les travaux effectués en 2017 étaient utiles à cet égard [INESSS, 2017a]. Aussi, l'ajout de l'effondrement des LDL (taux sanguin pratiquement nul), élément de suspicion d'un cancer, a été abordé. Toutefois, le caractère rare de cet élément dans le cadre d'une ordonnance individuelle d'ajustement, la présence dans l'ordonnance d'une indication plus générale d'en référer au prescripteur autorisé qui a rédigé cette ordonnance (ou le répondant) lorsque les valeurs de LDL sont en dehors des cibles et l'absence de cette notion dans les guides de pratique clinique retenus expliquent que cet ajout n'a pas été fait dans cette section. Par contre, toute détérioration de l'état de santé depuis l'amorce du traitement devrait conduire à une réévaluation, dont celle de la pertinence clinique de maintenir l'hypolipémiant selon la condition et l'espérance de vie de la personne qui suit ce traitement. Ces situations ont été regroupées dans le PMN selon qu'elles demandent une attention particulière ou réévaluation et qu'elles demandent des investigations supplémentaires. Par ailleurs les valeurs de triglycérides supérieures à 4,5 mmol/L ont également été identifiées comme nécessitant une attention particulière en raison du risque accru de pancréatite associé à des seuils élevés. Plus précisément, le risque de pancréatite augmente lorsque les triglycérides dépassent 5,6 mmol/L et il devient significatif au-delà de 10 mmol/L.

Lors de la mise à jour de 2024, les parties prenantes sont d'accord, dans l'ensemble, avec les situations évoquées dans cette section comme exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire. Toutefois, en ce qui concerne les critères de référence pour les triglycérides élevés, il a été suggéré de mettre à jour le seuil de triglycérides caractérisant un risque significatif de pancréatite, lequel est désormais fixé à 20 mmol/L au lieu de 10 mmol/L. De plus, pour les triglycérides compris entre 5,6 mmol/L et 20 mmol/L, il serait préférable d'employer le terme « risque accru » afin de mieux refléter la gradation du risque.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – SITUATIONS EXIGEANT UNE ATTENTION PARTICULIÈRE, UNE RÉÉVALUATION OU UNE INVESTIGATION SUPPLÉMENTAIRE

! Ne se substituent pas au jugement du clinicien

L'analyse de l'ensemble de l'information recensée et le processus itératif avec le comité consultatif permettent de retenir que les situations suivantes devraient requérir une attention particulière, une réévaluation ou une investigation supplémentaire:

Attention particulière ou réévaluation

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

Investigations supplémentaires

- ▶ Si des seuils lipidiques sont visés :
 - non-obtention des valeurs de suivi lipidiques : taux de LDL-C supérieur ou égal à 5 mmol/L après une exclusion des causes secondaires de dyslipidémie – p. ex. dépistage [d'hypercholestérolémie familiale](#) selon histoire familiale suggestive;
 - marqueurs alternatifs (non HDL ou ApoB) au-dessus du seuil visé malgré des LDL dans les limites des valeurs seuils – il existe un risque cardiovasculaire résiduel dont on doit tenir compte, notamment en prévention secondaire.
- ▶ Élévation des CK à plus de 10 fois la limite supérieure normale (LSN) (ou 2 résultats supérieurs à 5 fois la LSN) : suspicion de rhabdomyolyse
- ▶ Maladie hépatique évolutive grave ou élévation persistante et inexpliquée du taux sérique de transaminases hépatiques (plus de 3 fois la LSN)
- ▶ TG supérieur à 4,5 mmol/L (LDL non calculable; se référer au non HDL ou Apo B si disponible) :
 - supérieur à 5,6 mmol/L : risque accru de pancréatite
 - supérieur à 20 mmol/L : risque important de pancréatite

2.2 Modèle d'ordonnance collective

L'information incluse dans le modèle d'ordonnance collective (OC) pour initier des analyses de laboratoire en prévision du renouvellement du traitement hypolipémiant par un prescripteur s'appuie sur le contenu du protocole médical national (PMN) ainsi que sur les données contextuelles et expérientielles collectées dans le cadre de l'élaboration de l'OC pour initier des analyses de laboratoire en prévision du renouvellement des antidiabétiques, dans le contexte de la mise à jour partielle du PMN d'ajustement de la médication antidiabétique [INESSS, 2024].

2.2.1 Situation clinique et indications

Tout d'abord, le modèle d'ordonnance collective vise globalement la même clientèle que le PMN, à savoir les personnes âgées de 18 ans ou plus qui suivent un traitement hypolipémiant dans le cadre de la gestion d'un risque cardiovasculaire documenté. Il avait été souligné l'importance de cibler les personnes dont l'ordonnance individuelle est échue dans le but de s'assurer de la continuité dans leur traitement. Bien que certains membres du comité consultatif avaient souligné qu'il pourrait être approprié que les analyses de laboratoire détaillées dans le PMN soient demandées, peu importe le délai écoulé depuis l'échéance de l'ordonnance individuelle de médicaments hypolipémiants (notamment si la personne est déjà devant un professionnel de la santé), il convient de mentionner les 2 éléments suivants:

- 1) le PMN sur lequel est basé ce modèle d'ordonnance collective est conçu pour faire le suivi de personnes qui reçoivent un traitement pharmacologique régulier (en lien avec une ordonnance individuelle valide), et que l'inobservance régulière au traitement y est précisée parmi les situations qui nécessitent une consultation avec le prescripteur;
- 2) une OC qui permettrait d'entreprendre ces analyses peu importe le délai après l'échéance de l'ordonnance individuelle pourrait suggérer, par exemple à une personne du GAP qui s'occupe d'aiguiller l'utilisateur, qu'un rendez-vous avec une infirmière est suffisant dans ce contexte, alors que la consultation dans les plus brefs délais avec un médecin serait probablement plus appropriée.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES — SITUATION CLINIQUE ET INDICATIONS

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les conditions suivantes ont été déterminées comme étant la situation clinique ou clientèle et les indications de l'application de l'ordonnance collective.

SITUATION CLINIQUE OU CLIENTÈLE

- ▶ Personne qui a un risque cardiovasculaire documenté (p. ex. une dyslipidémie) et qui requiert un traitement médicamenteux

INDICATIONS POUR L'INITIATION DES ANALYSES DE LABORATOIRE LORS DE L'APPLICATION DE L'ORDONNANCE COLLECTIVE

- ▶ Personne âgée de 18 ans ou plus, qui suit un traitement hypolipémiant (statine seule ou avec ézétimibe)

ET

- ▶ Dont l'ordonnance individuelle de sa médication hypolipémiante :
 - est échue depuis moins de 6 mois
- OU
- n'inclut pas l'ajustement de la médication et vient à échéance dans moins de 3 mois

2.2.2 Contre-indications à l'application de l'ordonnance collective

Les contre-indications à l'application de l'ordonnance collective devraient minimalement être les mêmes que celles définies dans le protocole médical national. Il est précisé toutefois que les situations où survient une détérioration de l'état de santé de la personne, nécessitant une consultation médicale dans un court délai, par exemple de moins de 72 heures selon le jugement clinique, devraient également être ajoutées parmi les contre-indications à l'application de l'OC, puisque dans de tels cas, des investigations plus approfondies (p. ex. des analyses de laboratoire additionnelles) pourraient être requises pour compléter l'évaluation de la personne.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES — CONTRE-INDICATION À L'APPLICATION DE L'ORDONNANCE COLLECTIVE

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les conditions suivantes ont été déterminées comme étant des contre-indications à l'application de l'ordonnance collective.

- ▶ Mêmes contre-indications que celles spécifiées pour l'application du protocole médical national [N°628005](#), soit :
 - Grossesse ou allaitement
 - Hypercholestérolémie familiale
- ▶ Apparition d'une détérioration de l'état de santé nécessitant une évaluation médicale dans un délai de moins de 72 heures.

2.2.3 Limites ou situations exigeant une consultation obligatoire

Étant donné que le but visé par le modèle d'ordonnance collective est de permettre uniquement l'initiation des analyses de laboratoire requise (et non d'ajuster la médication), l'ensemble des parties prenantes consultées étaient d'accord pour ajouter la demande des analyses de laboratoire comme situation qui exige une consultation obligatoire, une consultation avec un prescripteur étant nécessaire pour procéder au renouvellement de la médication de la personne.

RECOMMANDATIONS CLINIQUES – LIMITES OU SITUATIONS EXIGEANT UNE CONSULTATION OBLIGATOIRE

Au terme de l'analyse de l'ensemble de l'information recensée et du processus itératif avec le comité consultatif, les limites ou situations suivantes pour lesquelles une consultation avec un prescripteur autorisé est obligatoire ont été déterminées :

- ▶ Demande d'analyses de laboratoire selon le protocole médical national [N°628005](#).

FORCE ET LIMITES

Les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse qui comprend plusieurs recherches systématiques de la littérature scientifique et grise ainsi qu'une évaluation critique des documents pertinents par deux professionnels scientifiques. Afin d'appuyer au mieux certaines recommandations (p. ex. la pertinence d'effectuer un bilan lipidique après le début du traitement avec une statine) repérées par la revue systématique des guides de pratique clinique et lignes directrices, une évaluation plus approfondie des études primaires citées, notamment, par les deux guides de source canadienne a été réalisée. La méthodologie de ces travaux comprend également une consultation des parties prenantes engagées dans la prise en charge des personnes qui requièrent un traitement hypolipémiant dans le cadre de la gestion d'un risque cardiovasculaire documenté. Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et fournir les éléments contextuels ou les perspectives cliniques nécessaires aux travaux était constitué de cliniciens de différentes spécialités et expertises, y compris la médecine familiale, la cardiologie, l'endocrinologie, la pharmacie et les soins infirmiers. Ce comité a aussi été invité à apprécier les enjeux d'acceptabilité et d'applicabilité des travaux. Par ailleurs, la validation du rapport par des lecteurs externes (un médecin de famille et un cardiologue) a permis de vérifier en amont de leur publication la clarté et l'utilité des outils, ainsi que de soulever des enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité relatifs aux recommandations contenues dans les outils cliniques. Les lieux de pratique des membres du comité consultatif et des lecteurs externes couvrent différentes régions sociosanitaires, y compris Montréal, la Capitale-Nationale, l'Estrie et la Montérégie.

Bien que les travaux reposent sur une méthodologie rigoureuse, certaines limites doivent toutefois être signalées. Parmi les guides de pratique clinique retenus pour réaliser les travaux, certains présentaient des recommandations ciblant un aspect isolé des questions d'évaluation ou une population particulière. De plus, selon la grille Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II), la rigueur du processus d'élaboration de certains guides est inférieure à 70 %, et peu de documents présentaient une évaluation des forces et des limites de la preuve scientifique en appui aux recommandations élaborées. Par ailleurs, bien que les guides retenus aient été publiés au cours des cinq dernières années, il est parfois difficile d'identifier la preuve directe (p. ex. les études primaires) sur laquelle ces recommandations sont basées. Même si l'INESSS a réalisé une évaluation des études primaires visant à soutenir, par exemple, la pertinence de fixer des seuils lipidiques cibles, cette analyse repose uniquement sur une sélection d'études mentionnées dans les deux guides de source canadienne. Par conséquent, certaines études pertinentes pourraient ne pas avoir été incluses, ce qui limiterait la portée des conclusions et leur généralisation à d'autres contextes. Finalement, lors des travaux, la littérature scientifique ou les normes portant sur les aspects économiques, organisationnels, éthiques, d'implantation et de déploiement n'ont pas été consultées. Aucune analyse d'impact budgétaire n'a été réalisée concernant l'application des recommandations de traitements ou des analyses de laboratoire. Bien que l'approche qualitative de consultation des parties prenantes ajoute une dimension

essentielle à la démarche d'évaluation, elle comprend toujours une part de biais et de risques associés, et elle demeure incomplète à plusieurs égards. Aussi, en raison de la portée des travaux qui concernent principalement les professionnels de la santé de la première ligne, la perspective des personnes qui suivent un traitement hypolipémiant pour la gestion d'un risque cardiovasculaire n'a pas été colligée, ni celle des citoyens. La perspective des ordres, fédérations et associations professionnelles, par le biais d'un comité de suivi, n'a également pas été recueillie dans le cadre de ces travaux.

CONSIDÉRATIONS ENTOURANT LA MISE EN ŒUVRE ET RETOMBÉES POTENTIELLES DES TRAVAUX

Afin d'en faciliter l'adoption et l'utilisation, le PMN et l'OC associée feront l'objet d'un processus de diffusion établi par l'INESSS pour joindre l'ensemble des cliniciens de première ligne qui pourrait être appelé à procéder à un ajustement des hypolipémiants (statines et ézétimibe) dans le cadre de la prise en charge du risque cardiovasculaire. L'Institut sera également engagé dans certaines activités de transfert des connaissances, y compris, notamment, la production d'un tutoriel qui permettra de faire un survol de l'utilisation du protocole médical national ainsi que du modèle d'ordonnance collective associé au moyen de quelques cas cliniques ainsi que la présentation de ces outils lors de congrès pertinents, le cas échéant. Il sera toutefois important que les outils développés soient repris par les différentes organisations qui participent à la prise en charge de ces personnes ainsi que par les principaux programmes de formation sur le sujet afin d'en assurer la diffusion optimale.

L'actualisation des pratiques d'ajustement des hypolipémiants devrait favoriser une prise en charge optimale des personnes qui prennent un hypolipémiant (statines ou ézétimibe) dans le cadre de la gestion de leur risque cardiovasculaire, en tenant compte de leur profil de risque spécifique et en ajustant le traitement de manière appropriée.

L'adoption d'outils standardisés, comme le nomogramme de choix de la dose initiale de statine en fonction de la réduction de LDL-C visée et l'algorithme de gestion de l'intolérance aux statines, pourrait contribuer à réduire les variations dans les pratiques et à assurer une meilleure uniformité des soins à l'échelle provinciale.

Par ailleurs, des ajustements ont été apportés pour mieux préciser les situations pour lesquelles une réévaluation du bilan lipidique après le début du traitement est réellement pertinente pour la prise en charge subséquente de la personne. Cette modification devrait permettre de diminuer le nombre de demandes de bilans sanguins à faible valeur ajoutée et favoriser ainsi une utilisation plus judicieuse des tests, ce qui diminuerait l'empreinte environnementale associée ainsi que l'impact sur les ressources du réseau de la santé.

À terme, les changements et l'harmonisation de la pratique qui pourraient découler de ces travaux dépendront toutefois :

- de la diffusion de ces outils;
- de l'adhésion à ces changements et de l'appropriation des recommandations par les professionnels de la santé concernés;
- de l'engagement, notamment, des gestionnaires de groupes de médecine familiale à favoriser l'utilisation de ces outils dans leur milieu;
- de la mise en place de conditions gagnantes favorisant le travail interprofessionnel dans les différents milieux de soins, notamment en première ligne.

MISE À JOUR

La pertinence de mettre à jour le protocole médical national sera évaluée quatre ans après sa publication, soit en 2029, selon l'avancement des données scientifiques, l'introduction de nouvelles molécules ou modalités d'ajustement des hypolipémiants et les besoins du réseau de la santé et des services sociaux au regard de travaux futurs. Pour ce faire, une revue exploratoire des positions et des recommandations issues de la littérature sera effectuée afin de vérifier si de nouvelles mises à jour sont disponibles. Au besoin, les experts ayant accompagné nos travaux pourraient être consultés pour vérifier s'ils jugent nécessaire d'effectuer une mise à jour des documents et outils.

ANNEXE I

Méthodologie détaillée

La méthodologie proposée pour réaliser le PMN respecte les normes de qualité de l'INESSS. Les questions décisionnelles et d'évaluation ont été formulées selon les aspects à documenter. Afin de vérifier si le PMN correspond encore globalement à la bonne pratique, une mise à jour de la revue de littérature effectuée lors des travaux de 2019 a été réalisée en juin 2024, en appliquant la même stratégie de recherche.

L'analyse des informations a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant notamment sur des éléments de contexte législatif, réglementaire et organisationnel propres au Québec, puis sur le savoir expérientiel des différentes parties prenantes consultées.

Question décisionnelle

Est-ce que les modalités de pratique relatives à l'ajustement de la médication hypolipémiante dans la prise en charge du risque cardiovasculaire ont changé depuis mars 2019?

Question d'évaluation

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

Protocole médical national (PMN)

Les recommandations de bonnes pratiques cliniques relatives à la prise en charge du risque cardiovasculaire et à l'ajustement des hypolipémiants ont-elles évolué depuis les travaux de 2019? Plus particulièrement, est-ce que de nouvelles recommandations ou informations cliniques ont été publiées depuis concernant:

1. La prise en charge initiale, à savoir
 - a. Les étapes préalables à la prescription d'un hypolipémiant que le prescripteur autorisé doit avoir suivies?
 - b. Les particularités et l'information à connaître concernant la prescription initiale d'une statine ou de l'ézétimibe selon les caractéristiques de la personne (indications, catégories d'intensité de statines en fonction des catégories de risque, contre-indications, effets indésirables et interactions médicamenteuses les plus significatives)?
2. Les éléments à considérer lors de l'appréciation de la condition de santé au moment du suivi pour l'ajustement de la médication, s'il y a lieu?

3. Les analyses de laboratoire recommandées concernant l'ajustement des statines (et de l'ézétimibe, si pertinent), les marqueurs lipidiques à considérer, leur fréquence et les situations cliniques justifiant leur requête?
4. Les modalités de l'ajustement posologique?
5. Les indications pour lesquelles des avantages ont été démontrés quant à l'ajout de l'ézétimibe à une statine comparativement à la statine seule?
6. La conduite en cas de symptômes musculaires ou hépatiques depuis le début de la prise des statines?
7. Les rappels, les consignes et l'information à transmettre au patient?
8. Les situations exigeant une attention particulière, une réévaluation ou une exploration supplémentaire?

Ordonnance collective (OC)

9. Quelles sont les situations ou populations qui constituent des contre-indications à l'application de l'ordonnance collective?
10. Quelles sont les limites ou situations exigeant :
 - a. une interaction avec l'infirmière praticien(ne) spécialisée (IPS) ou avec le médecin traitant ?
 - b. de diriger le patient vers une IPS ou un médecin ?
 - c. de diriger le patient vers un milieu hospitalier pour une consultation en urgence ?

Méthodes de synthèse de l'information et des recommandations cliniques ainsi que des données scientifiques

Type de revue de la littérature

Une revue systématique des documents présentant de l'information ou des recommandations cliniques pour répondre aux questions d'évaluation a été réalisée.

Source de données et stratégie de repérage de la littérature

La stratégie de recherche de l'information employée lors des derniers travaux de mise à jour en 2019 a été reprise en collaboration avec un spécialiste en information scientifique pour répondre aux mêmes questions d'évaluation. Les détails de la stratégie de recherche documentaire sont présentés à l'annexe A des annexes complémentaires à ce rapport. Pour diminuer les biais de divulgation, la recherche d'information a été effectuée dans plus d'une base de données, soit PubMed, Embase et Evidence-based Medicine Reviews (EBM Reviews) et elle était limitée aux documents publiés entre mars 2019 et juin 2024. Pour cette mise à jour, seule la recherche des guides de pratique clinique,

consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices et de tout autre document présentant des recommandations cliniques a été actualisée. Les publications en français et en anglais ont été retenues.

Une recherche manuelle de la littérature scientifique a également été effectuée en consultant les sites Web des agences et organismes d'évaluation des technologies de la santé, de sociétés savantes ainsi que ceux d'organismes gouvernementaux ou paragouvernementaux internationaux, d'associations ou d'ordres professionnels en lien avec la thématique des travaux. Seuls les sites Web d'agences d'évaluation des technologies en santé et d'autres organismes établis dans des pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques et dont les revenus, le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec ceux du Canada ont été consultés (p.ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, France, Espagne, Suisse, Royaume-Uni (incluant l'Écosse), Japon). Advenant l'annonce sur le site Web qu'une mise à jour d'un document retenu était en cours, l'organisation a été contactée pour connaître l'horizon temporel de la nouvelle publication.

D'autres documents pertinents ont été répertoriés à partir des bibliographies des publications retenues ou rapportés par les divers experts consultés tout au long des travaux et de révision par les pairs.

Enfin, les listes de références des publications retenues ont été parcourues afin de répertorier d'autres documents pertinents (méthode « boule-de-neige »).

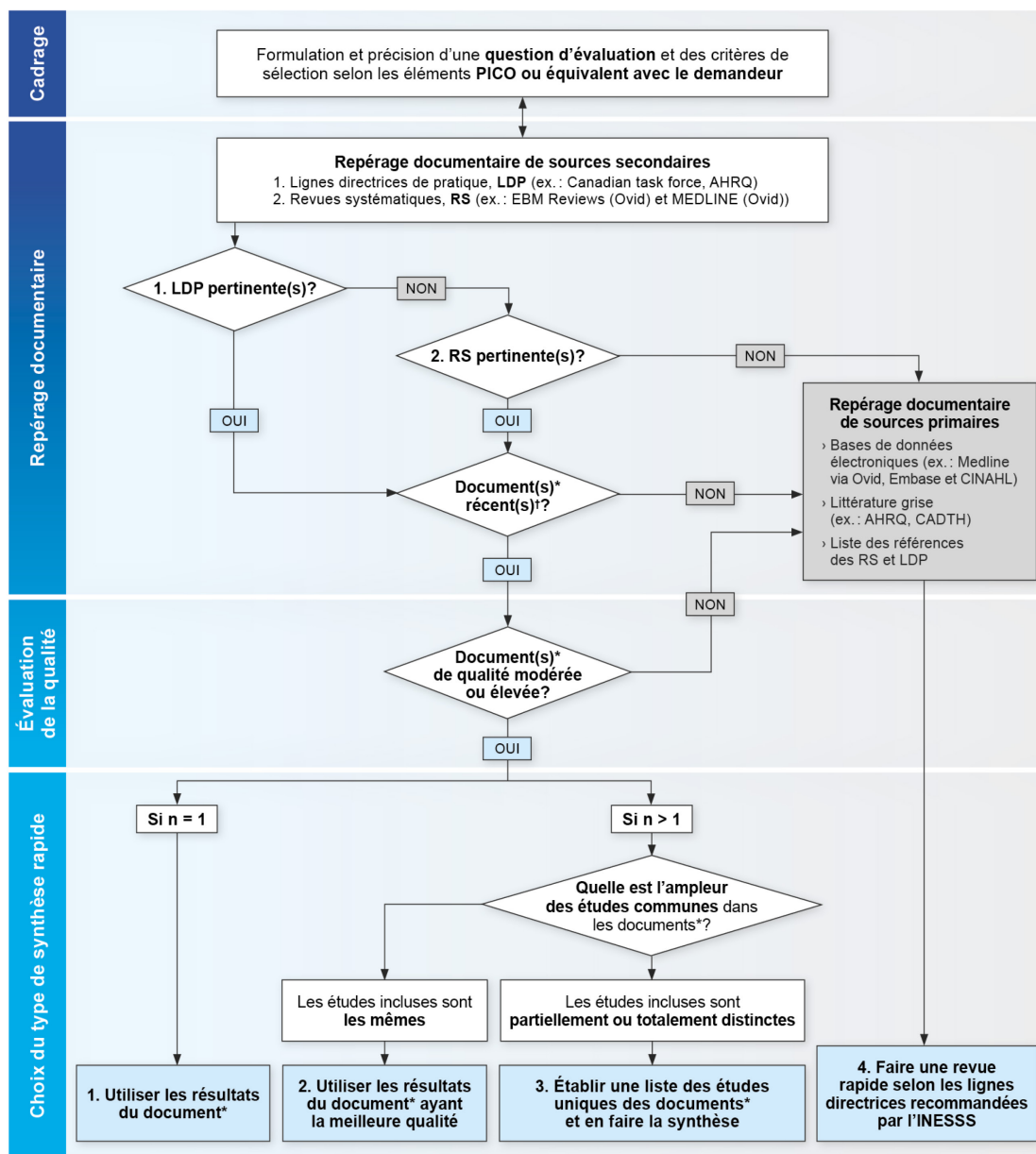
Documentation de la recherche de la littérature

Le conseiller en information scientifique affecté au projet a élaboré en collaboration avec les professionnelles scientifiques la stratégie de repérage dans les sources de données susmentionnées. Ce processus itératif a permis d'optimiser la recherche documentaire. La recherche de la littérature scientifique dans les bases de données a été documentée par le conseiller en information scientifique.

Identification de nouveaux documents pour clarifier une information complémentaire

Des recherches de documents additionnels servant à clarifier des questions complémentaires étaient requises lors du projet, notamment pour déterminer la pertinence d'effectuer un bilan lipidique après le début du traitement avec une statine – et donc la pertinence de fixer des seuils lipidiques à atteindre. Le choix de la méthodologie à employer pour clarifier ce point a été guidé par l'algorithme d'aide à la décision méthodologique visant un choix rapide et judicieux des meilleures données probantes à la [figure I-1](#) (tirée d'un document interne de l'INESSS). Ainsi, une évaluation plus approfondie de la littérature citée par le groupe PEER et la SCC a été effectuée et une attention particulière a été portée aux études qui ont comparé différentes intensités de traitement et aux résultats observés en fonction des niveaux de cholestérol LDL-C atteints.

Figure I-1 **Algorithme d'aide à la décision méthodologique visant un choix rapide et judicieux des meilleures données probantes**



*Le terme document(s) est utilisé en référence aux lignes directrices ou aux revues systématiques le cas échéant

¹ Récentes = Lignes directrices de pratique (LDP) datant d'au plus cinq ans; revue systématique (RS) datant d'au plus deux ans. Ces périodes sont à titre indicatif et représentent les périodes au-delà desquelles une mise à jour est requise. Par ailleurs, la définition de lignes directrices ou revues systématiques récentes devrait être basée à la fois sur l'exploration préliminaire de la littérature et sur la consultation des experts du domaine d'intérêt.

Prévoir un délai d'au moins trois mois si le scénario 4 est choisi. Le délai peut être estimé en jours (1: 2) ou en semaines (3) pour les autres scénarios.

L'algorithme peut être utilisé dans les projets à plusieurs questions d'évaluation ou dans le cas des réponses rapides.

Critères de sélection des documents

La sélection des publications scientifiques pour les dimensions populationnelle et clinique a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à partir des critères d'inclusion et d'exclusion établis ci-dessous ([Tableau I-1](#)). Les deux professionnels scientifiques ont testé un échantillon aléatoire de citations pour s'assurer de la compréhension commune des critères de sélection des documents répondant aux questions d'évaluation. La sélection a ensuite été effectuée par lecture des titres et résumés, puis des textes intégraux. En cas de divergence d'opinions, l'avis d'une troisième personne était nécessaire. Dans le cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue pour analyse.

Pour les documents repérés par la recherche manuelle et par « boule-de-neige », un professionnel scientifique a effectué la sélection par lecture des titres et résumés, puis des textes intégraux à partir des mêmes critères. Un deuxième professionnel scientifique a contrevérifié 25 % des documents inclus par le professionnel responsable de la revue, et ce selon l'ordre alphabétique des notices dans le logiciel bibliographique Endnote.

Au stade de la sélection à partir de la lecture des textes intégraux, la raison d'une exclusion était inscrite dans un tableau. Un diagramme de flux selon le modèle de PRISMA illustrant le processus de sélection des documents retenus pour l'ensemble du projet a été rempli.

Tableau I-1 Critères d'inclusion et critères d'exclusion des documents avec recommandations aux fins de la revue systématique

Critères d'inclusion	
POPULATION	Personne âgée de 18 ans et plus qui prend un hypolipémiant
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	Hypolipémiants (statines ou ézétimibe)
PROFESSIONNELS À QUI S'ADRESSENT LES TRAVAUX	Professionnels de première et deuxième lignes
OBJECTIFS CLINIQUES VISÉS (OUTCOME)	<i>Guider la démarche diagnostique, la conduite thérapeutique, le suivi et la décision de prendre en charge la personne, l'hospitaliser ou l'orienter en médecine spécialisée selon les éléments suivants :</i> <i>Généralités sur la prise en charge du risque cardiovasculaire et le début d'une statine ou de l'ézétimibe</i> <i>Modalités d'ajustement (posologie et intervalle)</i> <i>Cibles thérapeutiques</i> <i>Examens et analyses de laboratoire, et leur fréquence</i> <i>Effets indésirables</i> <i>Conduite en cas de symptômes musculaires et hépatiques</i> <i>Contre-indications et précautions</i> <i>Interactions médicamenteuses à connaître</i> <i>Éléments de suivi</i>

CONTEXTE CLINIQUE D'INTERVENTION (health care setting and context)	- Recommandations de pays de l'Organisation de coopération et de développement économiques membres avant les années 90 et dont le réseau de la santé, la population et la pratique clinique ont des similitudes avec celui du Canada seront consultés (p.ex. États-Unis, Australie, Nouvelle-Zélande, Belgique, Espagne, Suisse, France, Royaume-Uni [Écosse inclus], Japon). - Ambulatoire/Première ligne : cliniques médicales, GMF-UMF, cliniques privées, pharmacies, centres hospitaliers, centres d'hébergement et autres milieux de soins où les personnes peuvent se présenter avec une dyslipidémie (p. ex. : CISSS, CIUSSS).
TYPE DE PUBLICATION	- Guides de bonnes pratiques cliniques, consensus d'experts, conférences consensuelles, lignes directrices ou tout autre document présentant des recommandations cliniques - Ouvrage de référence en médecine et en pharmacologie pour des repères cliniques peu présents dans les autres documents
ANNÉE DE PUBLICATION	Mars 2019 à juin 2024
LANGUE	Anglais, français
Critères d'exclusion	
POPULATION	- Personne âgée de moins de 18 ans - Femme enceinte ou qui allaite
INTERVENTION D'INTÉRÊT (aspects à documenter)	Prophylaxie
MILIEU ET CONTEXTE D'INTERVENTION	<i>Guide dont les recommandations sont ciblées pour des pays dont le réseau de la santé, la population et les pratiques cliniques sont très différents de ceux du Québec</i>
TYPE DE PUBLICATION	- Documents reprenant des recommandations d'un autre document retenu. - Revue systématique (avec ou sans méta-analyse) et sans recommandations. - Lettre d'opinion, lettre à l'éditeur, résumé de conférence, autre type de devis d'études primaires.

Évaluation de la qualité méthodologique des documents

Après une phase pilote concluante portant sur quelques publications incluses, l'évaluation de la qualité des documents sélectionnés a été effectuée de façon indépendante par deux professionnels scientifiques à l'aide de la grille Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE II) [Brouwers et al., 2010]. Toute discordance a été discutée entre les deux professionnels scientifiques et arbitrée par une troisième personne si nécessaire.

Toutefois, aucune évaluation de la qualité méthodologique n'a été effectuée si les auteurs ont adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres organisations. Si pour les besoins des présents travaux seuls des informations cliniques (p. ex. symptômes, signes, diagnostic différentiel) de document présentant des recommandations cliniques s'avéraient utiles, la qualité méthodologique de ces derniers n'a pas été évaluée, mais la crédibilité du document a été validée avec la liste de vérification AACODS (Authority, accuracy, coverage, objectivity, date and significance) [Jess, 2010; Tyndall, 2010].

La qualité méthodologique des ouvrages de référence médicale ou des sources tertiaires en pharmacologie n'a pas été évaluée.

Les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus à l'étape de la sélection à partir de leur lecture ont été rapportés dans les annexes complémentaires du rapport.

Extraction des informations, des recommandations et des positions

Pour les documents avec recommandations cliniques, seuls ceux dont la qualité méthodologique a été jugée acceptable, basée sur le domaine de la rigueur scientifique de l'outil d'évaluation AGREE II, ont été retenus pour l'extraction et l'analyse. De l'information et des recommandations cliniques de documents dont la qualité méthodologique a été jugée moins acceptable, mais dont la crédibilité scientifique semblait indéniable a été extraites s'il n'y a pas un autre document de meilleure qualité méthodologique disponible pour répondre à une des questions d'évaluation (p. ex. traitant d'une population particulière ou d'une intervention à considérer dans les travaux), ou encore si le document provenait d'une société savante canadienne. Aucune extraction des recommandations n'a été effectuée lorsque les auteurs avaient adopté, sans modifications, des recommandations cliniques d'autres guides de pratique clinique ou lignes directrices déjà retenus.

L'extraction a été effectuée par un professionnel à l'aide de tableaux d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques documents afin d'en assurer la validité. Pour pallier le manque de données pertinentes à l'analyse, le cas échéant, les auteurs de la publication concernée ont été contactés. Les extractions ont été contrevalidées par un deuxième professionnel.

Par ailleurs, les informations et recommandations cliniques tirées d'ouvrages de référence médicale, de sources tertiaires en pharmacologie n'ont pas été extraites dans des tableaux à moins qu'une analyse critique soit planifiée.

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

Dans un premier temps, une courte synthèse des documents retenus à l'étape de sélection a été effectuée par un professionnel scientifique, puis validée par un second. Les documents avec recommandations qui ont été exclus en raison de leur qualité méthodologique jugée inacceptable ont été cités.

Dans un deuxième temps, une analyse critique des documents retenus pour la réalisation des revues systématiques, et la captation des similarités et différences entre les informations, les recommandations, les données scientifiques extraites et les caractéristiques distinctives entre les études ont été effectuées par un professionnel scientifique. L'ensemble des données ont été résumées dans une synthèse narrative en tenant compte de la qualité méthodologique des documents (p.ex. rigueur d'élaboration, indépendance éditoriale), et en exposant les limites et incertitudes associées à ces résultats. La force des recommandations extraites des guides de pratique clinique et lignes directrices ainsi que la qualité de la preuve scientifique qui appuie ces recommandations ont été précisées lorsque disponible. Lors de différences notables entre les recommandations ou positions des documents retenus, une analyse critique des études en appui à celles-ci a été effectuée. Ces analyses et synthèses ont été validées par une deuxième personne.

Pour certains résultats d'intérêt, et selon les données scientifiques disponibles, des analyses statistiques complémentaires à celles présentées dans les études originales pourraient ont été réalisées.

Aucune analyse et synthèse des informations et recommandations cliniques tirées d'ouvrages de référence médicale et de sources tertiaires en pharmacologie n'a été effectuée, à moins d'une exception. Le contenu de ces sources a servi davantage à alimenter les discussions avec les parties prenantes.

Méthodes de collecte de l'information contextuelle

Lois règlements, normes, programmes, outils cliniques, critères de remboursement propres au Québec ou au Canada

Type de revue de la littérature

L'information contextuelle relative à la prise en charge du risque cardiovasculaire au Québec et au Canada a été synthétisée de façon narrative.

Source de données et stratégie de collecte

Une recherche manuelle a été effectuée par un professionnel scientifique en consultant les sites Web des gouvernements fédéraux, territoriaux et provinciaux, de regroupements, de communautés de pratique ou de sociétés savantes spécialisées dans le domaine des travaux, ou encore ceux d'associations, de fédérations et d'ordres professionnels du Québec et du Canada. Les outils cliniques élaborés par des établissements de santé au Québec et disponibles ont été aussi recensés, le cas échéant.

Pour les aspects professionnels, les lois professionnelles ont été consultées par le biais du site Web de LégisQuébec¹. Les normes, règlements et guides d'exercice sur la formation continue des médecins, infirmières et pharmaciens, ainsi que la télémédecine ou toute autre thématique jugée pertinente aux travaux ont été repérés par le biais des sites Web des ordres professionnels, ou du MSSS.

La disponibilité et le statut des médicaments au Canada ont été vérifiés via le [site Web de Santé Canada, y compris la page Web des pénuries de médicaments](#) (au besoin des [grossistes en médicaments](#)). De même, les [Listes de médicaments](#) et les critères de remboursements des médicaments du régime général d'assurance médicaments du Québec, ainsi que la [codification](#) de certains médicaments d'exception, ont aussi été consultés. Les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont été consultées par le biais de la base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada ou, à défaut, par l'*electronic Compendium of Pharmaceuticals and Specialties* (eCPS).

Les données canadiennes et québécoises sur l'incidence et la prévalence de la dyslipidémie et des maladies cardiovasculaires ont été recherchées à partir de sites Web ou dans des documents gouvernementaux ou paragouvernementaux. Des statistiques sur la santé des Québécois et des Canadiens, ou sur le réseau de la santé et des services sociaux ont aussi été recherchées sur les sites Web d'organismes qui les documentent (p. ex. Institut canadien d'information sur la santé (ICIS), Institut de la statistique du Québec (ISQ), Commissaire à la santé et au bien-être (CSBE), Vérificateur général du Québec (VGQ), MSSS, RAMQ).

Extraction

L'extraction a été faite par un seul professionnel scientifique et aucune validation par une deuxième personne n'a été effectuée.

Analyse et synthèse

Une analyse des renseignements pertinents relatifs aux éléments contextuels à documenter a été effectuée en soulignant les similitudes et les divergences entre les différentes sources d'information. Les éléments contextuels pertinents aux travaux ont été ensuite synthétisés de façon narrative par un professionnel scientifique puis vérifiés par une deuxième personne.

¹ <http://legisquebec.gouv.qc.ca/fr/ShowDoc/cr/M-9.%20r.%2017/>

Méthodes de synthèse des différentes perspectives recueillies à partir de consultations

Groupe de travail

Différentes perspectives ont été recueillies dans le cadre de la mise à jour du PMN d'ajustement des hypolipémiants. Cette collecte a permis de compléter les autres sources de données pour mieux répondre aux questions d'évaluation, puis d'apprécier différents aspects des dimensions populationnelle et organisationnelle importants pour le jugement de valeur. Ces échanges ont permis notamment de comparer l'information recensée dans la littérature à celle issue de la pratique clinique québécoise, de recueillir des données et des savoirs expérientiels, des enjeux, des barrières et des facilitateurs à la pratique. Les noms des personnes consultées ont été indiqués dans les pages liminaires du rapport associé aux travaux.

Stratégie de collecte, processus et approche pour garantir la qualité et l'intégrité de l'information recueillie

Informateurs clés

Des informateurs clés ont été consultés afin de cerner et de documenter la pratique actuelle et d'identifier les aspects de la démarche clinique, ou l'organisation des soins et services nécessitant une clarification, une précision ou une mise à jour ou comportant des enjeux.

À partir d'une série de questions servant à documenter les différents aspects des travaux, des consultations individuelles, des échanges par courriel ou par un questionnaire Web ont été effectués.

Deux membres de l'équipe de projet ont généralement assisté aux entretiens qui ont aussi été enregistrés avec l'accord des participants. Des comptes rendus de ces discussions ou des compilations des réponses reçues par courriel ont été rédigés et consignés dans un espace de travail commun.

Comité consultatif

Afin de documenter la perspective des cliniciens et de préciser les enjeux cliniques, professionnels et organisationnels en lien avec la thématique des travaux, un comité consultatif a été mis sur pied lors de la planification du projet. Il était composé de professionnels de la santé, avec différentes spécialités et expertises qui œuvrent dans la thématique des travaux. Le comité consultatif avait pour mandat d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et de pratique et l'acceptabilité des recommandations formulées et des livrables, et ce, en fournissant de l'information contextuelle (p.ex. organisation des soins et services, trajectoire) et expérientielle, de l'expertise, des opinions sur les enjeux professionnels et organisationnels de même que les barrières et facilitateurs à la prestation de soins et services, ou d'autres perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Dans un souci de continuité, des membres ayant participé à

l'élaboration de la version 2019 du PMN ont aussi été sollicités pour les travaux de mise à jour de 2024. Les professionnels de première ligne (médecin de famille, pharmacien communautaire ou d'établissement, infirmière clinicienne et IPS) ainsi que des médecins spécialistes en endocrinologie et en cardiologie ont été consultés. Les différents comités consultatifs mis sur pied ont été consultés par l'entremise de rencontres virtuelles et d'échanges courriel au cours des travaux.

Les rencontres ont été enregistrées avec l'accord des participants. Les comptes rendus ont été rédigés par un professionnel scientifique, qui y a indiqué la date, le lieu, la synthèse des points saillants de la rencontre et les précisions sur le suivi à effectuer. Les comptes rendus ont été validés par un autre membre de l'équipe présent à la rencontre, puis consignés dans un espace de travail commun, tout comme les commentaires reçus lors des échanges courriel.

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

Le Comité d'excellence clinique (CEC) en usage optimal du médicament, des protocoles médicaux nationaux et des ordonnances (UOM-PMNO) a contribué aux travaux de 2019 en émettant des commentaires et en soulevant des enjeux cliniques et organisationnels. Ce comité avait pour mandat d'assurer la rigueur scientifique, la justesse des recommandations ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale des productions de l'INESSS. La composition de ce comité est présentée à l'annexe III du présent rapport. Depuis 2021, ce groupe n'a plus été consulté, puisque le mandat et la composition de ce dernier ont été revus par l'INESSS.

Analyse et synthèse de l'information contextuelle et des savoirs expérientiels tirés des consultations

L'information issue des consultations avec les parties prenantes a été extraite des transcriptions d'entrevues et des comptes rendus par un professionnel scientifique en fonction de thèmes liés aux questions d'évaluation et qui avaient préalablement été définis par l'équipe de projet. Une portion de l'information ainsi extraite a été validée par un autre membre de l'équipe pour assurer la concordance avec ces thèmes. Ces documents ont servi de base pour étayer la perspective des cliniciens dans l'ensemble des documents produits. Une synthèse narrative a été réalisée afin de comparer entre elles les informations tirées des différentes perspectives recueillies.

Processus et méthode d'élaboration des recommandations et du contenu de l'outil clinique

Les recommandations ont été élaborées en collaboration avec le comité consultatif. Pour chacune des questions d'évaluation, l'ensemble de l'information recueillie a été colligé en fonction des grandes étapes du cheminement clinique. Pour élaborer les propositions de recommandations cliniques et de l'outil clinique, l'ensemble de la preuve a été analysé en tenant compte des données scientifiques, de l'information clinique ou des recommandations de bonnes pratiques cliniques, des données et éléments contextuels

et des perspectives des parties prenantes. Les propositions de recommandations préliminaires ont été élaborées à partir des critères présentés ci-dessous ([Tableau I-2](#)). Basé sur l'ensemble de la preuve, cet outil associe le temps du verbe avec le niveau de confiance que les bénéfices d'adopter une recommandation excèdent les inconvénients ainsi que le degré attendu d'adoption de celle-ci.

Les membres du comité consultatif ont été d'abord invités à échanger, dans un processus itératif informel, sur l'ensemble de la preuve, et à réagir sur les propositions préliminaires formulées par l'équipe de projet et destinées ultimement à l'élaboration de l'outil clinique. À cette étape, ils ont été invités à considérer la qualité de la preuve scientifique, si pertinent, l'équilibre entre les avantages et les inconvénients, les valeurs et les préférences des professionnels et des usagers, puis à examiner les enjeux d'applicabilité et d'acceptabilité ainsi que les répercussions possibles sur les pratiques et sur les ressources afin d'en venir à une décision pour chacune des propositions. Les principaux constats découlant de ces consultations ont été compilés et analysés. Le contenu a été retenu après l'approbation de la majorité des membres du comité consultatif. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

Dans un deuxième temps, les membres du comité consultatif se sont prononcés par courriel sur les documents finaux. L'approbation finale des recommandations, contenues dans l'outil clinique, a été considérée comme unanime lorsque 100 % des participants était en accord, majoritaire lorsqu'au moins 80 % des participants était favorables. Un avis partagé a été considéré lorsque 51 % à 79 % des membres était en accord. À défaut d'un consensus sur la portée ou sur la pertinence d'inclure une information ou une recommandation, celle-ci a été retirée ou reformulée, puis soumise à nouveau aux membres.

À la suite des rencontres et des consultations, le rapport et l'outil clinique élaborés par l'équipe de projet ont été envoyés par courriel aux membres du comité consultatif pour obtenir leurs commentaires et les informer de l'issue des recommandations cliniques à la suite du processus itératif. Les documents ont ensuite été soumis à un processus de validation externe. Lorsque des changements au contenu étaient proposés en cours de validation, les membres du comité consultatif ont été consultés par courriel, afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations.

Tableau I-2 Formulation des recommandations

NIVEAU DE CONSENSUS BASE SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
Le groupe de travail est certain que l'intervention ou la décision est : ✓ associée à une obligation légale ✓ peut avoir des conséquences sérieuses sur la santé ou le bien-être de la population si elle n'est pas appliquée.	■ Pour la pratique L'intervention <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>doit ou ne doit pas être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une norme ou une obligation, en utilisant le verbe « devoir », ou le verbe à l'infinitif.
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé, que : ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ; et ✓ que l'intervention ou le choix de la décision est raisonnable dans le contexte québécois, voire efficient (coût-efficacité) – s'applique surtout pour l'introduction d'un nouveau traitement ou technologie.	■ Pour la pratique L'intervention <u>devrait ou ne devrait pas être appliquée</u> à la grande majorité des patients, usagers ou proches aidants, dans la majorité des situations. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>devrait être appliquée</u> à l'ensemble des situations.	La recommandation est formulée comme une instruction directe, en utilisant le verbe « devoir » à la forme conditionnelle, suivi d'un verbe d'action, ou en utilisant un verbe d'action directif à l'infinitif (p.ex. prescrire, recourir, mesurer, administrer, discuter, demander).
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ pour la grande majorité des situations, des patients, usagers ou proches aidants, les bénéfices l'emportent sur les inconvénients ou l'inverse ✓ l'intervention ou le choix de la décision est efficient (coût-efficacité) – s'applique surtout pour l'introduction d'un nouveau traitement ou technologie, ✓ mais que d'autres options d'intervention ou d'autres choix décisionnels tout aussi efficaces, mais moins dispendieux sont disponibles et peuvent être considérées.	■ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait ou ne pourrait pas être appliquée</u> selon les circonstances cliniques, les valeurs ou les préférences des patients, usagers ou proches aidants. ■ Pour les décideurs publics La recommandation <u>pourrait être</u> appliquée selon le contexte organisationnel.	La recommandation est formulée comme une instruction directe; en utilisant un verbe « pouvoir » à la forme conditionnelle, ou en utilisant un verbe d'action subjectif (p. ex., proposer, envisager, considérer, offrir, suggérer)

NIVEAU DE CONSENSUS BASE SUR L'ENSEMBLE DE LA PREUVE	INTERPRÉTATION DES RECOMMANDATIONS	DIRECTIVE POUR LA FORMULATION DE LA RECOMMANDATION
Le groupe de travail estime, avec un niveau de confiance élevé que : ✓ En absence de données probantes, les données expérientielles sont suffisantes pour l'élaboration d'une recommandation applicable à la plupart des patients, usagers ou proches aidants ; ou à certains choix décisionnels.	▪ Pour la pratique L'intervention <u>pourrait être considérée au cas par cas</u> selon les circonstances cliniques, les préférences et les valeurs des patients, usagers ou proches aidants. ▪ Pour les décideurs publics Le choix décisionnel <u>pourrait être considéré au cas par cas</u> selon le contexte organisationnel.	Le verbe « considérer/envisager au cas par cas » est utilisé.

Validation par les pairs

Le PMN, le modèle d'OC et le rapport en soutien ont été envoyés à deux lecteurs externes pour qu'ils évaluent la pertinence du contenu et la qualité scientifique globale de ces documents. Les lecteurs externes ont été choisis selon leur expertise, leur milieu de pratique et de manière à pouvoir représenter différentes régions du Québec.

Ces personnes ont été conviées à formuler des commentaires sur une version préliminaire du rapport Guides et Normes et de l'outil clinique. Bien qu'ils révisent l'ensemble du contenu présenté dans les documents, les lecteurs externes ne révisent et n'approuvent pas les versions finales.

Les commentaires des lecteurs externes ont été analysés par l'équipe de projet, reproduits dans des tableaux récapitulatifs et sont consignés dans un espace de travail commun. Selon la nature des commentaires et la valeur ajoutée de cette perspective clinique recueillie, les documents ont été ajustés en conséquence.

Les noms et affiliations des lecteurs externes sont indiqués dans les pages liminaires du rapport.

Confidentialité et considérations éthiques

Toute information de nature personnelle ou médicale fournie par les parties prenantes consultées a été rendue anonyme afin de protéger l'identité des participants. Les membres de l'équipe de projet ainsi que toutes les parties prenantes consultées ont été également tenus de respecter le devoir de réserve, de confidentialité, d'intégrité et de respect dicté par l'INESSS. Chaque membre de l'INESSS et chaque collaborateur participant aux travaux, à l'exception des informateurs clés, a été invité à prendre connaissance du code d'éthique et s'est engagé à le respecter.

Prévention, déclaration et gestion des conflits d'intérêts et de rôles

Toute personne appelée à collaborer sur ce dossier, à l'exception des informateurs clés qui ont été interrogés de façon ponctuelle et de manière spécifique sur les aspects précités, a dû déclarer les intérêts personnels qui la placent dans une situation propice au développement de conflits d'intérêts, qu'ils soient commerciaux, financiers, relatifs à la carrière, relationnel ou autre. Elle a également été invitée à déclarer les différentes activités professionnelles ou les rôles qui la placent dans une situation propice au développement de conflits de rôles. Une telle déclaration est faite sur la base du formulaire standardisé applicable à l'INESSS. Les déclarations complétées par les collaborateurs au dossier ont fait l'objet d'une évaluation par l'équipe projet. Cette évaluation a permis de déterminer les modalités de gestion à appliquer, selon les situations déclarées. L'ensemble des conflits d'intérêts et de rôles et les modalités de gestion qui ont été mises en place sont divulgués publiquement dans les pages liminaires du rapport Guides et Normes par souci de transparence.

Gestion des références

La gestion des références a été faite par le logiciel bibliographique EndNote. Les publications ont été classées par groupes identifiés selon les questions d'évaluations et l'information pertinente à référencer dans le rapport. Le fichier EndNote est enregistré, dans un répertoire électronique dédié au projet et géré par les membres de l'équipe de projet.

ANNEXE II

Description des documents retenus

La recherche d'information a permis de répertorier 1 784 documents, parmi lesquels deux GPC de qualité méthodologique jugée acceptable² selon l'évaluation avec la grille AGREEII avaient été retenus lors de la mise à jour de 2019, [Grundy *et al.*, 2018; Bibbins-Domingo *et al.*, 2016]. Ces GPC provenaient des États-Unis, soit de l'US Preventive Services Task Force (USPSTF) [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016] et de l'American Heart Association/American College of Cardiology (AHA/ACC) [Grundy *et al.*, 2018]. Le diagramme de flux et les résultats de l'évaluation de la qualité méthodologique de ces documents sont présentés respectivement aux annexes B et C du document d'annexes complémentaires à ce rapport. Le GPC de la Société canadienne de cardiologie (SCC) avait aussi été consulté à titre contextuel, et ce, notamment comme élément de comparaison, bien qu'il était antérieur à la période de la recherche [Anderson *et al.*, 2016]. Il avait tout de même été évalué dans le cadre des travaux de l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* [INESSS, 2017b], dans la mesure où ce document ne concorde pas avec les critères méthodologiques déterminés par l'équipe AGREE, sa qualité méthodologique était faible. Deux consensus d'experts avaient aussi été retenus pour répondre à la question portant sur la gestion des effets indésirables [Newman *et al.*, 2019; Mancini *et al.*, 2016]. Leur qualité méthodologique n'a pas été évaluée puisque la méthodologie employée ne respecte pas les critères d'un GPC tels que définis par l'équipe AGREE. Pour les symptômes et signes d'une hépatite aigüe (hépatotoxicité), un ouvrage de référence clinique a été consulté [Orfanidis, 2017]. Sa qualité méthodologique n'a pas été évaluée. Pour répondre à la question portant sur l'ézétimibe, la sous-analyse de l'étude d'IMPROVE-IT a été consultée, mais la qualité méthodologique de ce document n'avait pas été évaluée puisqu'il était inclus dans le GPC de l'AHA/ACC. Enfin, l'avis *Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire* publié en 2017 par l'INESSS a servi d'arrimage pour l'ensemble du contenu du PMN et de l'ordonnance individuelle d'ajustement [INESSS, 2017b].

Pour les travaux de 2024, les documents suivants ont été retenus :

- PEER, PEER (*Patient Experience Evidence Research*) simplified lipid guideline 2023 update Prevention and management of cardiovascular disease in primary care [Kolber *et al.*, 2023]
- SCC, 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults [Pearson *et al.*, 2021]

² Jugement basé principalement sur les éléments à évaluer dans le domaine de la rigueur d'élaboration.

- AACE-ACE, American Association of Clinical Endocrinology / American College of Endocrinology, Management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease Algorithm [Handelsman *et al.*, 2020]
- ACC-AHA, American College of Cardiology / American Heart Association, 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease [Arnett *et al.*, 2019]
- CARI, Australian and New-Zealand Living guideline, Living Guideline cholesterol lowering therapy for people with chronic kidney disease (CARI Guidelines): Reducing the evidence-practice gap [Cashmore *et al.*, 2024]
- ESC-EAS, European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS), 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk [Zeitouni *et al.*, 2021]
- SSC, Spanish Society of Cardiology, Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology [Escobar *et al.*, 2020]
- Gornik *et al.*, ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/ SVM/SVN/SVS/SIR/VESS, Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [Gornik *et al.*, 2024]
- Hao *et al.*, PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations [Hao *et al.*, 2022]
- ACC, American College of Cardiology, 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Nonstatin Therapies for LDL-Cholesterol Lowering in the Management of Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk [Lloyd-Jones *et al.*, 2019]
- FSVN-FSVES, French Society of Vascular Medicine and the French Society for Vascular and Endovascular Surgery, Update About the Management of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Hypertriglyceridemia in Lower Extremity Peripheral Artery Disease Patients: Consensus of the French Society of Vascular Medicine and the French Society for Vascular and Endovascular Surgery [Mahe *et al.*, 2024]
- USPSTF, US Preventive Services Task Force, Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults US Preventive Services Task Force Recommendation Statement [Mangione *et al.*, 2022]
- VADoD, Department of Veterans Affairs Department of Defense, VA/DoD Clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction [O'Malley *et al.*, 2020]

- AAS, Australian Atherosclerosis Society, Australian Atherosclerosis Society Position Statement on Lipoprotein(a): Clinical and Implementation Recommendations [Ward *et al.*, 2023]
- NICE, National Institute for Health and care Excellence, Cardiovascular disease: risk assessment and reduction, including lipid modification [Cegla, 2023]

ANNEXE III

Liste des personnes impliquées dans l'élaboration des versions antérieures du protocole médical national

Membres de l'équipe projet

Auteur principal

Alain Prémont, Pharm., MBA (2019)

Collaboratrices internes

Raphaëlle Curmin, candidate au doctorat en pharmacie (2019)

Fawzi Rekkab, candidat au doctorat en pharmacie (2019)

Mélanie Charon, B. Soins inf. (2019)

Coordonnatrice scientifique

Mélanie Tardif, Ph. D. (2019)

Directrice

Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA (2019)

Repérage de l'information scientifique

Lysane St-Amour, M.B.S.I. (2019)

Flavie Jouandon, *tech. doc.* (2019)

Soutien administratif

Ginette Petit

Comité consultatif

D^{re} Sophie Bernard, endocrinologue, Institut de recherches cliniques - IRC de Montréal (2019)

M. Fabien Ferguson, conseiller en soins infirmiers, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux - CIUSSS de la Capitale-Nationale (2019)

D^{re} Catherine Hamel, médecin omnipraticien, Centre local de services communautaires - CLSC de Châteauguay (2019)

M. Simon Lessard, pharmacien propriétaire, Pharmacie Simon Lessard (2016 - 2019)

M. Nicolas Noël, pharmacien, Institut de cardiologie de Montréal - ICM (2019)

D^r Paul Poirier, cardiologue, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec IUCPQ (2019)

M. Jean-Dominic Rioux, Centre hospitalier universitaire de Montréal – CHUM (2019)

Lecteurs externes

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

D^r Paul Farand, cardiologue, directeur du Service de cardiologie, CHU de Sherbrooke (2019)

M^{me} Janick Goyette-Lachance, infirmière clinicienne, CISSS des Laurentides (2019)

Comité d'excellence clinique UOM-PMNO (2019)

D^r Pierre Ernst, pneumologue, Université McGill (président)

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

D^{re} Maryse Cayouette, microbiologiste-infectiologue, CISSS de Lanaudière, Direction de santé publique

M. Benoît Cossette, chercheur, Université de Sherbrooke

M^{me} Sylvie Desgagné, pharmacienne, CIUSSS de la Capitale-Nationale

D^{re} Lucie Deshaies, médecin de famille, Centre de santé et de services sociaux de la Vieille-Capitale

D^r Mathieu Forster, médecin, certification du Collège des médecins de famille du Canada

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

M^{me} Karina Gauthier, pharmacienne, CISSS de Laval

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

M^{me} Nancy Lavoie, IPS en soins de première ligne, CIUSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal, Clinique Médicale Désy

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

D^r Howard Margolese, médecin spécialiste, Université McGill

M. David Buetti, membre citoyen

M^{me} Marie-Josée Gibeault, membre citoyenne

M. Jean-François Proteau, membre citoyen

RÉFÉRENCES

- Anderson TJ, Gregoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in the Adult. *Can J Cardiol* 2016;32(11):1263-82.
- Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140(11):e563-e95.
- Bec-Roche M et Fredenrich A. Hypertriglycémie : le risque de pancréatite aiguë. *Médecine des Maladies Métaboliques* 2008;2(6):608-11.
- Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Jr., García FAR, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2016;316(19):1997-2007.
- Boekholdt SM, Hovingh GK, Mora S, Arsenault BJ, Amarenco P, Pedersen TR, et al. Very low levels of atherogenic lipoproteins and the risk for cardiovascular events: a meta-analysis of statin trials. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(5):485-94.
- Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, McCagg A, White JA, Theroux P, et al. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015;372(25):2387-97.
- Cashmore B, Tunnicliffe DJ, Palmer S, Blythen L, Boag J, Kostner K, et al. Australian and New Zealand Living Guideline cholesterol-lowering therapy for people with chronic kidney disease (CARI Guidelines): Reducing the evidence-practice gap. *Nephrology* 2024;29:29.
- Cegla J. National Institute for Health and Care Excellence guidelines for lipid management. *Heart* 2023;109(9):661-7.
- Collège des médecins du Québec (CMQ). Les ordonnances collectives – Guide d'exercice. Montréal, QC : CMQ; 2017. Disponible à : <http://www.cmq.org/publications-pdf/p-1-2017-05-01-fr-ordonnances-collectives.pdf>.
- 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. *Jama* 1998;279(20):1615-22.
- Escobar C, Anguita M, Arrarte V, Barrios V, Cequier A, Cosin-Sales J, et al. Recommendations to improve lipid control. Consensus document of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol (Engl)* 2020;73(2):161-7.

- Escobar C et Barrios V. New recommendations in the European Society of Cardiology's clinical practice guidelines on dyslipidemia: the weight of evidence. *Revista Espanola de Cardiologia Suplementos* 2020;20(SD):21-6.
- Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury. USA : FDA; 2011. Disponible à : <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm> (consulté le 16 mars 2016,).
- Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, Nicolau JC, Corbalán R, Špinar J, et al. Benefit of Adding Ezetimibe to Statin Therapy on Cardiovascular Outcomes and Safety in Patients With Versus Without Diabetes Mellitus. *Circulation* 2018;137(15):1571-82.
- Gornik HL, Aronow HD, Goodney PP, Arya S, Brewster LP, Byrd L, et al. 2024 ACC/AHA/AACVPR/APMA/ABC/SCAI/SVM/SVN/SVS/SIR/VESS Guideline for the Management of Lower Extremity Peripheral Artery Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024;149(24):e1313-e410.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol. *Circulation* 2018;
- Handelsman Y, Jellinger PS, Guerin CK, Bloomgarden ZT, Brinton EA, Budoff MJ, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease Algorithm - 2020 Executive Summary. *Endocr Pract* 2020;26(10):1196-224.
- Hao Q, Aertgeerts B, Guyatt G, Bekkering GE, Vandvik PO, Khan SU, et al. PCSK9 inhibitors and ezetimibe for the reduction of cardiovascular events: a clinical practice guideline with risk-stratified recommendations. *Bmj* 2022;377:e069066.
- Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, Hong BK, Kang WC, Lee JY, et al. Treat-to-Target or High-Intensity Statin in Patients With Coronary Artery Disease: A Randomized Clinical Trial. *Jama* 2023;329(13):1078-87.
- Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Dépistage du diabète de type 2 et évaluation du risque cardiovasculaire- Rapport en soutien au protocole médical national et au modèle d'ordonnance collective rédigé par Christiane Carolle Lawson. Québec, Qc : INESSS; 2023. 57 p. 2024. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/thematiques/medicaments/protocoles-medicaux-nationaux-et-ordonnances-associees/protocoles-medicaux-nationaux-et-ordonnances-associees/depistage-du-diabete-de-type-2-et-risque-cv.html>.
- Institut national d'excellence en santé et services sociaux (INESSS). Calculatrice - Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire. Dyslipidémie. Québec : INESSS; 2019a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-statines-hypolipemians-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html>.

- Institut national d'excellence en Santé et Services sociaux (INESSS). Feuille de suivi - Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire. Dyslipidémie. Québec : INESSS; 2019b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-statines-hypolipemiants-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html>.
- Institut national d'excellence en Santé et Services sociaux (INESSS). Algorithme - Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire. Dyslipidémie. Québec, QC : INESSS; 2017a. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-statines-hypolipemiants-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html>.
- Institut national d'excellence en Santé et Services sociaux (INESSS). Avis - Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire. Dyslipidémie. Québec, QC : INESSS; 2017b. Disponible à : <https://www.inesss.qc.ca/nc/publications/publications/publication/avis-statines-hypolipemiants-et-diminution-du-risque-cardiovasculaire.html>.
- Kolber MR, Klarenbach S, Cauchon M, Cotterill M, Regier L, Marceau RD, et al. PEER simplified lipid guideline 2023 update: Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. *Can Fam Physician* 2023;69(10):675-86.
- Kosinski C et Jornayvaz FR. Effects of Ketogenic Diets on Cardiovascular Risk Factors: Evidence from Animal and Human Studies. *Nutrients* 2017;9(5)
- Kosinski C, Tran C, Kuntzer T, Rodondi N, Collet T. Symptômes musculaires associés aux statines : quelle prise en charge en 2018 ? *Revue Médicale Suisse* 2018;14(596):462-9.
- LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, Shear C, Barter P, Fruchart JC, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2005;352(14):1425-35.
- Lloyd-Jones DM, Braun LT, Ndumele CE, Smith SC, Jr., Sperling LS, Virani SS, Blumenthal RS. Use of Risk Assessment Tools to Guide Decision-Making in the Primary Prevention of Atherosclerotic Cardiovascular Disease: A Special Report From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2019;139(25):e1162-e77.
- Mahe G, Boge G, Bura-Riviere A, Chakfe N, Constans J, Goueffic Y, et al. Update About the Management of Low-Density Lipoprotein Cholesterol and Hypertriglyceridemia in Lower Extremity Peripheral Artery Disease Patients: Consensus of the French Society of Vascular Medicine and the French Society for Vascular and Endovascular Surgery. *Ann Vasc Surg* 2024;100:148-54.
- Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, Fitchett D, Frohlich J, Genest J, et al. Diagnosis, Prevention and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). *Canadian Journal of Cardiology* 2016;

- Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama* 2022;328(8):746-53.
- Mansi I, Frei CR, Pugh MJ, Makris U, Mortensen EM. Statins and musculoskeletal conditions, arthropathies, and injuries. *JAMA Intern Med* 2013;173(14):1-10.
- Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2019;39(2)
- O'Malley PG, Arnold MJ, Kelley C, Spacek L, Buelt A, Natarajan S, et al. Management of Dyslipidemia for Cardiovascular Disease Risk Reduction: Synopsis of the 2020 Updated U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2020;173(10):822-9.
- Orfanidis N-T. LE MANUEL MSD Version pour professionnel de la santé 2017. Disponible à : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-h%c3%a9patiques-et-biliaires/exploration-des-troubles-h%c3%a9patiques-et-biliaires/examens-compl%c3%a9mentaires-du-foie-et-de-la-v%c3%a9sicule-biliaire> (consulté le 15 juin 2019).
- Organon Canada Inc. Zocor, Simvastatine, MONOGRAPHIE DE PRODUIT INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT. 2023;
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N, et al. 2021 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Dyslipidemia for the Prevention of Cardiovascular Disease in Adults. *Can J Cardiol* 2021;37(8):1129-50.
- Peeters G, Tett SE, Conaghan PG, Mishra GD, Dobson AJ. Is statin use associated with new joint-related symptoms, physical function, and quality of life? Results from two population-based cohorts of women. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67(1):13-20.
- Poirier P. Effets indésirables cardiovasculaires de la marijuana: ce que les médecins doivent savoir. *IUCPQ*; 2018.
- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM, Jr., Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359(21):2195-207.
- Ridker PM, Mora S, Rose L. Percent reduction in LDL cholesterol following high-intensity statin therapy: potential implications for guidelines and for the prescription of emerging lipid-lowering agents. *Eur Heart J* 2016;37(17):1373-9.
- Rosenbaum M, Hall KD, Guo J, Ravussin E, Mayer LS, Reitman ML, et al. Glucose and Lipid Homeostasis and Inflammation in Humans Following an Isocaloric Ketogenic Diet. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27(6):971-81.

- Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2017;376(18):1713-22.
- Santé Canada. Effets du cannabis sur la santé et risques liés au cannabis. Ottawa, ON : 2018. Disponible à : <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/drogues-medicaments/cannabis/effets-sante.html>.
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361(9364):1149-58.
- Silverman MG, Ference BA, Im K, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Jama* 2016;316(12):1289-97.
- Société canadienne de cardiologie (SCC). Lignes directrices sur la dyslipidémie. 2012 mise à jour. Ottawa, ON : SCC; 2012. Disponible à : <https://ccs.ca/fr/guideline/2021-lipids/>.
- Statistique Canada. Les principales causes de décès, population totale, selon le groupe d'âge. Gouvernement du Canada; 2016. Disponible à : <https://www150.statcan.gc.ca/t1/tbl1/fr/tv.action?pid=1310039401> (consulté le).
- Ward NC, Watts GF, Bishop W, Colquhoun D, Hamilton-Craig C, Hare DL, et al. Australian Atherosclerosis Society Position Statement on Lipoprotein(a): Clinical and Implementation Recommendations. *Heart Lung Circ* 2023;32(3):287-96.
- WOSCOPS. Design, rationale, and baseline characteristics of the Prospective Pravastatin Pooling (PPP) project--a combined analysis of three large-scale randomized trials: Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID), Cholesterol and Recurrent Events (CARE), and West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS). *Am J Cardiol* 1995;76(12):899-905.
- Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, Zhu J, Xavier D, Liu L, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med* 2016;374(21):2021-31.
- Zeitouni M, Sabouret P, Kerneis M, Silvain J, Collet JP, Bruckert E, Montalescot G. 2019 ESC/EAS Guidelines for management of dyslipidaemia: strengths and limitations. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021;7(4):324-33.

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

Québec



Siège social

2535, boulevard Laurier, 5^e étage
Québec (Québec) G1V 4M3
418 643-1339

Bureau de Montréal

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

inesss.qc.ca

