INESSS
LE SAVOIR PREND FORME

JUIN 2017

AVIS

Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire

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

Québec

Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire

Rédigé par
Alain Prémont, Karine Lejeune,
Michel Rossignol et Éric Tremblay

Coordination scientifique
Mélanie Tardif

Sous la direction de
Sylvie Bouchard

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

Ce document et ses annexes sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteurs
Alain Prémont, B. Pharm, MBA
Karine Lejeune, B. Pharm., M. Sc.
Michel Rossignol, M.D., M. Sc.
Éric Tremblay, B. Pharm., M. Sc.

Collaborateurs
Caroline Bourgault
Justine Dolbec
Philippe Gillard
Steve Roy

Coordonnatrice scientifique
Mélanie Tardif, Ph. D.

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

Recherche d'information scientifique
Mathieu Plamondon, MSI

Soutien documentaire
Flavie Jouandon

Équipe éditoriale

Patricia Labelle
Denis Santerre
Hélène St-Hilaire

Sous la coordination de
Renée Latulippe

Avec la collaboration de
Littera Plus, révision linguistique
Mark Wickens, traduction

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2017
Bibliothèque et Archives Canada, 2017
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-78839-3 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2017

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

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Statines, hypolipémiants et diminution du risque cardiovasculaire. Rapport rédigé par Alain Prémont, Karine Lejeune, Michel Rossignol et Éric Tremblay. Québec, Qc : INESSS; 83p.

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

Comité consultatif

Mme Audrey Vachon, B. Pharm., M. Sc., Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ)

Mme Marie-Claude Vanier, B. Pharm., M. Sc., professeure titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal, UMF Cité-de-la-Santé de Laval

M. Jean-Francois Laroche, B. Pharm.

Dr Michel Labrecque, omnipraticien, Ph. D., professeur titulaire, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

Dr Michel Cauchon, omnipraticien, Unité de médecine familiale Maizerets, CIUSSS de la Capitale-Nationale Québec-Nord, professeur agrégé, Département de médecine familiale et de médecine d'urgence, Université Laval

Dr Paul Poirier, cardiologue, Ph. D., responsable médical du Pavillon de prévention des maladies cardiaques, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ), professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université Laval

Dr Patrice Perron, endocrinologue, professeur titulaire, Directeur du Département de médecine, Service d'endocrinologie, Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke

Dr Martin Juneau, cardiologue, Directeur de la prévention, Institut de cardiologie de Montréal, professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université de Montréal

Mme Chantale Dufour, infirmière, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Mme Marie-Claude Bélanger, nutritionniste, CIUSSS du Saguenay–Lac-Saint-Jean

M. Thierry Gaudet-Savard, kinésiologue, M. Sc., chargé d'enseignement en médecine, Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ),

Autres contributions

Outre les lecteurs externes, l'Institut tient aussi à remercier le Dr Jean Bergeron et le Dr François Rousseau qui ont contribué à la préparation de ce rapport en fournissant soutien, information et conseils clés.

Comité de suivi

M. Alain Albert, représentant de la Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ)

M. Dominic Bélanger, représentant de la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament au ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS)

M. Pierre Blain, représentant du Regroupement provincial des comités d'usagers (RPCU)

Mme Caroline Robert (a remplacé Ian Bourgoin), représentante de l'Association québécoise des pharmaciens propriétaires (AQPP)

M. Joël Brodeur, représentant de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec (OIIQ)

M. Michel Caron, représentant de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ)

Dr Claude Guimond, représentant de la Fédération des médecins omnipraticiens du Québec (FMOQ)

M. François E. Lalonde, représentant de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec (APES)

Dr Marc Girard, représentant de la Fédération des médecins spécialistes du Québec (FMSQ)

Dr Ernest Prégent, représentant du Collège des médecins du Québec (CMQ)

Dr Bruno Rainville, représentant de la Régie de l'Assurance Maladie du Québec (RAMQ), Direction des affaires professionnelles.

M. Éric St-Gelais, représentant de la Direction générale de la qualité, de la planification et de la performance du MSSS

Lecteurs externes

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

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

Dr Jacques Bouchard, médecin de famille, GMF de La Malbaie

D^re Patrice Nault, chirurgien vasculaire, CSSS de Gatineau, Hôpital de Hull

D^re Bernard Pouliot, médecin-conseil, CISSS du Bas-Saint-Laurent, Direction de la santé publique

Comité de coordination scientifique de l'INESSS

Mme Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., MBA, directrice de la Direction du médicament

Mme Michèle de Guise, M.D., FRCPC, M.M., directrice des services de santé et de l'évaluation des technologies

Mme Anne Lauzon, M. Sc., directrice des services sociaux (jusqu'en décembre 2016)

M. Michel Lebrun, MBA, Ph. D., directeur adjoint, Direction adjointe des services de santé, de la biologie médicale et de l'évaluation des technologies

Dr Denis Roy, M.D., M. P.H., M.Sc., FRCPC, vice-président, Vice-présidence science et gouvernance clinique

Mme Françoise Thomas, LL. M., adjointe exécutive, Vice-présidence, science et gouvernance clinique

Comité de gouvernance

M. Luc Boileau, président-directeur général, INESSS

M. Luc Castonguay, sous-ministre adjoint, Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité (DGPPQ), MSSS

M. Jacques Cotton, président-directeur général, RAMQ

Dr Louis Couture, sous-ministre adjoint, Direction générale des services de santé et de médecine universitaire (DGSSMU), MSSS

Mme Manon Lambert, directrice générale, OPQ

Dr Yves Robert, secrétaire général, CMQ

Déclaration de conflit d'intérêts

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

Mme Audrey Vachon : financement par la Société d'insuffisance cardiaque, l'APES, les groupes Familiprix et Uniprix pour des communications, et rémunération par la compagnie Merck pour des charges de cours.

Dr Patrice Perron : financement pour des communications par la compagnie Sanofi. Rémunération à titre de consultant ou d'expert par les compagnies Sanofi, Amgen, Genzyme, Merck, Janssen, Astra-Zeneca, Abbott et Novo-Nordisk. Subvention de recherche par les compagnies, Astra-Zeneca, Merck, Lilly, Pfizer, Sanofi, Amgen, Novo-Nordisk et The Medicines Company.

Dr Paul Poirier : financement pour des conférences et organisation de congrès par différentes compagnies dont Abbott Vascular, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Meyers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Merck, NovoNordisk, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier et Valeant. Coauteur et membre du comité des lignes directrices canadiennes sur les 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.

TABLE DES MATIÈRES

EN BREF I
RÉSUMÉ III
SUMMARY XIV
SIGLES ET ACRONYMES XXVI
GLOSSAIRE XXIX
INTRODUCTION 1
Problématique 1
Contexte de la demande 2
1 MÉTHODOLOGIE 4
1.1 Questions de recherche 4
1.1.1 Aspects physiopathologiques 4
1.1.2 Aspects cliniques 5
1.1.3 Aspects pharmacoépidémiologiques 6
1.1.4 Aspects contextuels 7
1.2 Stratégie de recherche d'information de la littérature et critères de sélection 8
1.2.1 Aspects physiopathologiques 8
1.2.2 Aspects cliniques : efficacité et innocuité des traitements préventifs 8
1.2.3 Aspects cliniques : recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international 9
1.2.4 Aspects contextuels 10
1.2.5 Modalités de remboursement des statines et des autres hypolipémiants au Canada et à l'international 11
1.3 Évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus 11
1.4 Extraction de l'information 11
1.4.1 Analyse et synthèse des données issues de la littérature 12
1.5 Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations 12
1.6 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve 13
1.7 Méthode délibérative et de formulation des recommandations 14
1.8 Validation par les pairs 15
2 RÉSULTATS 16
2.1 Repérage des patients à risque cardiovasculaire 16
2.1.1 Sélection et description des documents retenus 16
2.1.2 Revue narrative sur l'athérosclérose 18

2.1.3 Revue systématique des recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international 19
2.1.4 Données contextuelles et expérientielles 20
2.2 Évaluation globale, calcul et communication du risque cardiovasculaire 21
2.2.1 Sélection et description des documents retenus 21
2.2.2 Revue systématique des recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international 21
2.2.3 Données contextuelles et expérientielles 24
2.3 Stratégie d'accompagnement concertée avec le patient présentant des facteurs de risque cardiovasculaire 29
2.3.1 Sélection, description et qualité des documents retenus 29
2.3.2 Revue systématique des recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international 30
2.3.3 Revue systématique concernant l'efficacité de l'activité physique sur les maladies cardiovasculaires 36
2.3.4 Revue systématique de l'efficacité de l'alimentation méditerranéenne sur les maladies cardiovasculaires 38
2.3.5 Revue systématique de l'efficacité des statines sur les maladies cardiovasculaires 39
2.3.6 Revue systématique de l'innocuité des statines 41
2.3.7 Données contextuelles et expérientielles 43
2.4 Suivi de la thérapie 48
2.4.1 Sélection, description et qualité des documents retenus 48
2.4.2 Revue systématique des recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international 48
2.4.3 Données contextuelles et expérientielles 51
2.5 Mesures de remboursement des statines et des autres hypolipémiants 54
2.5.1 Sélection, description et qualité des documents retenus 54
2.5.2 Revue descriptive des mesures de remboursement des statines et des autres hypolipémiants 54
2.5.3 Données contextuelles et expérientielles 56
DISCUSSION 57
Reconnaître la place des statines et des autres hypolipémiants dans le concept de diminution du risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire 57
Besoin de changer le paradigme 57
Besoin d'évaluer globalement le risque cardiovasculaire 58
Améliorer l'accompagnement des patients à risque cardiovasculaire et le suivi 60
Moyens pour optimiser l'usage des statines dans la société québécoise 65
Les grands enjeux 65

Les conditions gagnantes pour optimiser l'usage des statines dans la société québécoise.....66
Une campagne de marketing social sur les grands enjeux relatifs au sujet.....66
Des outils adéquats disponibles facilement et de la formation.....66
Une collaboration interprofessionnelle 67
Des expériences inspirantes.....67
Forces et limites de l'analyse 68
Impacts clinique et sociétal.....70
CONCLUSION.....71
RECOMMANDATIONS.....72
RÉFÉRENCES.....77

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des GPC....10
Tableau 2 Intensité de traitement en fonction du pourcentage de réduction des LDL....35
Tableau 3 NST des statines en prévention primaire....40
Tableau 4 NST et NST ajusté selon la persistance à une statine pendant 5 ans en prévention primaire pour prévenir un premier événement coronarien, mortel et non mortel, calculés par l'INESSS....40
Tableau 5 Recommandations cliniques....73
Tableau 6 Recommandations de mise en œuvre....75

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Cadre d'analyse....4

EN BREF

Dans le cadre de cet avis, l'usage des statines et des autres hypolipémiants a été regardé dans un contexte global de diminution du risque cardiovasculaire, une stratégie appliquée également dans les plus récentes lignes directrices. Pour avoir un effet sur ce risque, il importe de comprendre les facteurs qui influent sur la progression de l'athérosclérose à la base des maladies cardiovasculaires (MCV) et d'évaluer les stratégies qui présentent des avantages concernant les conséquences cardiovasculaires telles que les infarctus, fatals ou non, les accidents vasculaires cérébraux, fatals ou non, la mortalité due aux événements cardiovasculaires et la mortalité toutes causes confondues en opposition à un résultat secondaire comme la diminution des lipoprotéines de basse densité.

L'INESSS, au moyen de diverses approches méthodologiques, a colligé les données scientifiques, contextuelles et expérientielles concernant les aspects physiopathologiques de l'athérosclérose, les aspects cliniques et organisationnels relatifs à la prévention des maladies cardiovasculaires, l'usage des hypolipémiants au Québec ainsi que les politiques de remboursement des hypolipémiants au Canada et à l'international. Cette triangulation des données à conduit un groupe d'experts, en collaboration avec l'INESSS, à formuler des recommandations cliniques et de mise en œuvre afin d'optimiser l'usage des statines et des autres hypolipémiants dans une perspective de diminution du risque cardiovasculaire global chez les individus de plus de 18 ans. Une attention particulière a également été portée à l'usage des statines en prévention primaire chez les personnes âgées de plus de 75 ans.

À la lumière de ces travaux, l'évaluation périodique de la pertinence du traitement et le renforcement de l'adhésion au traitement, y inclus la modification des habitudes de vie, sont ressortis comme des éléments d'optimisation de l'usage des statines et des autres hypolipémiants pour réduire le risque cardiovasculaire. Tous les guides de pratique clinique s'entendent sur le fait que les habitudes de vie sont la pierre angulaire de cette prise en charge. Dans une grande proportion, outre chez les personnes démontrant des signes cliniques préétablis, la prescription d'une statine serait tributaire de l'échec de l'adhésion à ces bonnes habitudes. Le moment d'amorcer un traitement de même que son arrêt possible sont dépendants d'un suivi adéquat afin d'éviter de conclure à l'échec de l'adoption de saines habitudes de vie. La décision d'amorcer ou non un traitement en prévention primaire chez les personnes âgées de 75 ans et plus mérite une réflexion qui va par contre au-delà de l'adoption de saines habitudes de vie. Les objectifs de vie de la personne, couplés à son espérance de vie, doivent être mis en perspective avec les risques et avantages d'amorcer un traitement par statines. Considérant qu'il y a peu de données sur l'efficacité des statines chez cette population et que des changements physiologiques associés au vieillissement peuvent amener des effets indésirables notables, des doses de faibles à modérées de statines sont préférables aux doses élevées lorsque le traitement est amorcé en prévention primaire. Toutefois, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose de statines chez les plus de 75 ans traités en prévention secondaire si le traitement est bien toléré.

Dans un contexte de controverse et de changement de paradigme, l'omnipraticien a en somme besoin d'être soutenu dans tout le processus de modification des habitudes de vie du patient et de prise de décision concernant la meilleure stratégie à appliquer pour diminuer son risque cardiovasculaire en respectant ses valeurs et ses préférences. Fort heureusement, des professionnels qualifiés et bon nombre de conditions gagnantes sont présents au Québec.

Ces conditions gagnantes doivent toutefois reposer de façon impérative sur le déploiement de campagnes d'éducation grand public et de programmes de formation pour favoriser la prise de décision informée/partagée en matière de prévention des MCV, clarifier les bonnes pratiques et promouvoir l'utilisation d'outils fondés sur des données probantes tels que ceux développés par l'INESSS.

Avec l'arrivée sur le marché de molécules de plus en plus coûteuses comme les anti-PCSK9 et la sortie du nouveau *Guide alimentaire canadien*, une fenêtre d'opportunité s'ouvre pour employer différents outils et stratégies afin de modifier efficacement les habitudes de vie et diminuer l'usage des statines en prévention primaire chez ceux pour qui le risque est de faible à modéré. Cependant, l'accès à ces traitements ne doit pas être limité par des mesures administratives, puisque cela pourrait causer un préjudice à certaines populations ciblées qui auraient pu en bénéficier.

RÉSUMÉ

Introduction

Dans l'optique d'améliorer la santé cardiovasculaire, d'assurer un usage optimal des statines et des autres hypolipémiants et, ultimement, d'éviter des dépenses inutiles qui ne sont pas porteuses d'un avantage sur la santé, le ministère de la Santé et des Services sociaux a mandaté l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux pour réaliser un avis de pertinence clinique sur l'usage des statines et des autres hypolipémiants en prévention primaire, y compris chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Au terme de cet avis, l'INESSS indique les meilleures pratiques relatives à la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire. Le repérage des écarts entre ces meilleures pratiques et celles appliquées actuellement en première ligne au Québec a permis de formuler des recommandations aux décideurs et aux cliniciens dans l'objectif d'optimiser l'usage des statines et des autres hypolipémiants en prévention du risque cardiovasculaire, y compris en prévention secondaire.

Méthodes

Les données scientifiques, contextuelles et expérientielles concernant les aspects physiopathologiques de l'athérosclérose, les aspects cliniques et organisationnels relatifs à la prévention des maladies cardiovasculaires, l'usage des hypolipémiants au Québec ainsi que les politiques de remboursement des hypolipémiants au Canada et à l'international ont été colligées au moyen de diverses approches méthodologiques. Une revue narrative a été menée pour documenter les aspects physiopathologiques et les facteurs de risque de l'athérosclérose alors que trois revues systématiques de la littérature ont été réalisées pour documenter les aspects cliniques, selon les normes établies par l'INESSS. La première revue porte sur les recommandations de bonnes pratiques cliniques (2010-2015 mise à jour en février 2017), et les deux autres traitent de l'efficacité des saines habitudes de vie pour diminuer le risque cardiovasculaire, soit l'activité physique et l'alimentation méditerranéenne.

Pour parfaire l'information sur l'efficacité et l'innocuité des statines, déjà documentées dans les recommandations de bonnes pratiques, l'une des revues systématiques soutenant les guides de pratique clinique retenus portant sur ces dimensions, et jugée de bonne qualité méthodologique, a été analysée. La seconde analyse d'une deuxième revue systématique, publiée par Cochrane, a aussi été conduite pour calculer le nombre de sujets à traiter (NST) pour éviter un premier événement coronarien sur 5 ans, et ce, selon le niveau de risque et la persistance au traitement. Une recherche dans des monographies et des rapports d'agences réglementaires a permis de compléter l'information relative à l'innocuité.

Les pratiques cliniques ainsi que les aspects organisationnels propres au Québec ont été documentés lors de consultations avec différentes parties prenantes, dont les membres des comités consultatif et de suivi, puis validés par l'intermédiaire d'une recherche ciblée dans la littérature concernant les cadres de gestion, les politiques, les programmes gouvernementaux, les ressources disponibles, les lois et les règlements.

Enfin, une étude de cohorte rétrospective a été réalisée à partir des quatre fichiers numériques entreposés à la Régie de l'assurance maladie du Québec, dans le but de dresser un portrait de l'usage des hypolipémiants chez les adultes assurés par le régime public d'assurance médicaments, de 2010 à 2015.

Les recommandations ont été élaborées avec les membres du comité consultatif en tenant compte de l'ensemble de la preuve scientifique puis des enjeux populationnels, professionnels et organisationnels propres au Québec. L'applicabilité des recommandations ainsi que leur impact auprès des décideurs et des professionnels de la santé ont été discutés en consultation avec les différentes parties prenantes dont les membres du comité de gouvernance clinique institué par la Direction des affaires pharmaceutiques et des médicaments du MSSS.

Résultats

Les recommandations extraites des onze guides de pratique clinique retenus varient substantiellement, même si elles sont souvent appuyées par les mêmes données scientifiques. Avec l'évolution des connaissances concernant la physiopathologie de l'athérosclérose, maintenant connue comme une maladie à évolution à bas bruit multifactoriel plutôt qu'uniquement dépendante du cholestérol, le repérage des clientèles à risque doit tenir compte de ces nouvelles données pour que l'évaluation soit adéquate.

Repérage et évaluation des personnes à risque

Une concentration élevée de lipoprotéines de basse densité (LDL) est un facteur de risque associé depuis longtemps aux maladies cardiovasculaires, mais la compréhension physiopathologique de leur rôle à l'intérieur d'un processus inflammatoire à long terme de l'athérosclérose, à chaque étape de la vie, est relativement récente. Cette compréhension conduit à considérer le risque cardiovasculaire comme un ensemble multifactoriel où il apparaît évident de centrer les objectifs de traitement sur la prise en charge du risque global d'une personne plutôt que sur l'ajustement d'un paramètre intermédiaire unique comme la concentration de LDL. Ce changement de paradigme se reflète dans les recommandations des guides de pratique clinique considérés sur le sujet des lipides et de l'usage des hypolipémiants, dont les plus récents intègrent aussi la prise de décision partagée.

Le repérage des personnes à risque de développer une MCV ne fait l'objet d'aucun test diagnostique direct portant sur l'athérosclérose. Seul un premier événement cardiovasculaire est un signe clinique d'athérosclérose avérée et permet une prévention secondaire. À défaut d'un antécédent de MCV, la prévention primaire doit d'abord reposer sur le repérage des personnes devant en faire l'objet et ensuite sur l'évaluation du niveau de risque individuel. À cet effet, selon l'ensemble des guides de pratique clinique considérés, plus le repérage des personnes ayant des facteurs de risque est réalisé tôt, meilleures sont les chances de les motiver afin qu'elles modifient leurs habitudes de vie. L'âge, facteur de risque non modifiable, déclenche généralement la recherche systématique des autres facteurs de risque. Bien que l'âge seuil varie légèrement selon les guides de pratique clinique, cette recherche systématique n'est pas encouragée avant l'âge de 40 ans d'après les documents canadiens, à moins d'antécédents familiaux de MCV précoce. Chez les personnes âgées de plus de 75 ans, le repérage systématique des facteurs de risque n'est pas encouragé dans la majorité des documents retenus, mais il apparaît judicieux de proposer l'évaluation si ces personnes sont actives, en bonne forme physique et si elles ont une bonne espérance de vie. Au Québec, selon les parties prenantes consultées, les facteurs de risque cardiovasculaire sont bien connus des cliniciens de première ligne, mais parfois mal intégrés à l'évaluation individuelle. Il paraît également nécessaire de bien vérifier les antécédents d'hypercholestérolémie familiale (HF) au moment de l'évaluation afin d'éviter, d'une part, de poser faussement une étiquette d'hypercholestérolémie familiale, et, d'autre part, de minimiser son importance et de sous-diagnostiquer, un fait apparaissant

problématique même dans des régions où la prévalence est plus élevée comme le Saguenay–Lac-Saint-Jean et la Côte-Nord.

Une fois identifiées, les personnes à risque devraient pouvoir décider si elles souhaitent ou non connaître une estimation de leur risque de subir un événement coronarien ou un accident vasculaire cérébral dans les prochaines années. L'évaluation globale du risque cardiovasculaire est la façon d'estimer ce risque en considérant des facteurs individuels en plus des facteurs de risque inclus dans une calculatrice. Tous les guides de pratique clinique sont en accord avec le fait que l'usage d'une calculatrice de risque cardiovasculaire populationnel doit être encouragé, puisqu'il offre une estimation beaucoup plus valable que l'usage du simple bilan lipidique. Pour ce faire, les cliniciens doivent recueillir les données cliniques les plus récentes pour les introduire dans le calcul. Les prélèvements destinés au bilan lipidique, dont les résultats sont un élément dans le calcul du risque, n'ont plus à être faits à jeun et les Apo-B, test plus coûteux, peuvent être réservés pour les cas où les triglycérides sont plus élevés que les valeurs seuils. L'évaluation des facteurs de risque individuels est l'étape ultime pour estimer plus justement le risque cardiovasculaire global d'un patient. Cet aspect est généralement peu documenté dans les guides de pratique clinique considérés, mais ces facteurs sont très importants selon les parties prenantes consultées.

Stratégie d'accompagnement

Lorsque les résultats de l'évaluation globale du risque du patient sont connus, une discussion éclairée avec ce dernier afin de lui présenter les risques et les avantages des différentes interventions, de déterminer avec lui la meilleure option de traitement en fonction de ses valeurs, ses préférences et son mode de vie est une pratique à privilégier que soutiennent les plus récent guides de pratique clinique. Comme tous les patients n'ont pas le même niveau de compréhension et de connaissance de la MCV et du risque cardiovasculaire, le clinicien est confronté au défi de s'adapter à chaque personne. Les données expérientielles et contextuelles ont fait ressortir trois grands types de soutien à établir afin que le clinicien puisse remplir ce mandat, optimiser ainsi l'adoption de saines habitudes de vie et décider de l'usage des statines et des autres hypolipémiants afin de réduire le risque cardiovasculaire :

- un soutien dans l'éducation grand public afin d'asseoir les connaissances concernant le risque cardiovasculaire et la MCV et de créer un langage commun entre les cliniciens et les patients par une campagne d'information destinée au public;
- un soutien interprofessionnel disponible et accessible pour potentialiser les retombées des interventions auprès du patient;
- un soutien informationnel pour outiller adéquatement les cliniciens sans créer de surcharge de travail et permettre le partage de l'information entre professionnels de la santé.

L'ensemble de l'information à véhiculer concerne notamment les risques et les avantages des thérapies proposées au patient : risques importants que constituent les MCV et diminution du risque cardiovasculaire associée au traitement.

Efficacité et innocuité des options de traitement

L'activité physique

Malgré l'hétérogénéité des études incluses dans les revues systématiques relativement à la durée, à la fréquence et à l'intensité de l'activité physique mesurée, les résultats tendent à

démontrer une association favorable entre le niveau d'activité physique totale ou d'activité durant les loisirs et la diminution du risque cardiovasculaire. La pratique de l'activité physique a un effet sur la survenue d'événements cardiovasculaires non fatals en réduisant le risque de 18 à 24 % avec une activité à intensité modéré, et de 24 à 34 % pour celle à intensité élevée. Ces données sont toutefois tirées d'études observationnelles, et leur niveau de preuve est jugée faible.

L'alimentation de type méditerranéenne

Lorsque l'alimentation de type méditerranéenne est comparée à celle réduite en matières grasses ou à l'absence d'intervention, le risque d'événements cardiovasculaires fatals et non fatals diminue de 38 à 45 % dans le cas d'une adhésion élevée à l'alimentation méditerranéenne. Bien que les populations aient été variées, ce qui n'a pas permis de différencier le niveau de risque, et que les scores d'adhésion aient été variables dans les études observationnelles incluses dans les méta-analyses retenues, l'angle sous lequel la question de la saine alimentation a été abordée dans les présent travaux a permis d'inclure l'étude de bonne qualité PREDIMED. Elle est le seul essai contrôlé à répartition aléatoire ayant comme critère clinique la prévention primaire chez un groupe à risque élevé. L'essai s'est déroulé sur une période médiane de 4 à 8 ans, et il a notamment montré que les participants des groupes qui avaient adopté une alimentation méditerranéenne enrichie d'huile d'olive ou de noix, comparativement à ceux du groupe témoin, présentaient une réduction de la survenue d'événements cardiovasculaires graves (p. ex. infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire, décès) d'environ 30 %, et plus précisément de 23 % pour l'infarctus du myocarde.

Les statines et les autres hypolipémiants

Les statines, comparativement à un placébo, sont statistiquement plus efficaces pour réduire le risque de mortalité toutes causes confondues après deux à six ans d'usage (7,1 % vs 8,2 %) attribuable aux événements cardiovasculaires (4,6 % vs 5,6 %), aux infarctus non fatals (3,5 % vs 5,1 %) et aux AVC (2,7 % vs 3,4 %). Par contre, seul l'effet sur les infarctus non fatals est cliniquement significatif. Pour cet indicateur, l'effet persiste selon l'analyse par sous-groupes pour les traitements d'intensité élevée (54 %). Cependant, pour les traitements d'intensité modérée (39 %), l'effet n'est pas cliniquement significatif, mais la direction de l'effet favorise les statines (22 %). Aucune preuve n'appuie leur usage en monothérapie ou en combinaison avec d'autres hypolipémiants en prévention primaire, à l'exception de cas particuliers traités généralement en milieu spécialisé. Les guides de pratique clinique recommandant l'ajout d'un autre hypolipémiant si la réponse thérapeutique à la prise des statines est insuffisante. L'usage de l'ézétimibe est recommandé dans un tel cas en prévention primaire chez les personnes à risque élevé, alors que l'ézétimibe, les séquestrants de l'acide biliaire et les anti-PCSK9 sont conseillés chez les populations dont la condition requiert un traitement optimisé et individualisé, notamment pour les cas d'hypercholestérolémie familiale objectivés.

En ce qui concerne l'innocuité, le risque d'hépatotoxicité (transaminases trois fois supérieures aux limites normales) associé à l'usage de statines, sur une période de deux à six ans, est de 0,66 % vs 0,35 % alors que celui de l'apparition de diabète de type 2 est de 4,7 % vs 4,3 %. Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les statines et le placébo concernant la survenue des myalgies ou de la rhabdomyolyse selon les essais contrôlés à répartition aléatoire, à l'exception de la simvastatine 80 mg qui présente un taux d'environ quatre fois plus élevé de rhabdomyolyse et qui double également l'hépatotoxicité. La Food and Drug Administration (FDA)

et Santé Canada ont publié des mises en garde à ce propos, et aussi concernant le risque augmenté de diabète, mais le risque n'excéderait toutefois pas les avantages associés à la prise du médicament.

NST et NST ajusté selon la persistance

Le nombre de sujets à traiter pour prévenir un événement de santé est une mesure reconnue pour aider les décideurs institutionnels et cliniques à interpréter les données des études épidémiologiques sur l'efficacité des médicaments. Afin de tenir compte du niveau de risque cardiovasculaire et des différences d'adhésion à la médication entre les participants des études cliniques et les mêmes facteurs en vie réelle, l'INESSS a procédé à une analyse supplémentaire d'une méta-analyse publiée par Cochrane en 2013. Le nouveau NST calculé pour le risque cardiovasculaire de faible à modéré (sans comorbidité augmentant le risque cardiovasculaire) est de 117 sur 5 ans alors que celui associé au risque élevé (avec comorbidités) est de 46. Pour tenir compte de la persistance au traitement par statines observée au Québec dans une cohorte rétrospective de personnes assurées par le régime public d'assurance médicaments (RPAM), un NST ajusté selon la persistance au traitement par statine a été calculé. En prévention primaire chez des patients à risque faible ou modéré, un NST ajusté selon la persistance de 146 a été obtenu alors que celui des patients à risque élevé passe à 53.

Usage des hypolipémiants au Québec et mesures de remboursement

Les données de 2015 montrent une prévalence de l'usage des hypolipémiants environ deux fois plus élevée chez les utilisateurs à risque élevé que chez ceux à risque faible ou modéré de MCV, et cette prévalence est maximale chez les 55 à 74 ans. Parmi les assurés traités avec un hypolipémiant, 99 % prennent un seul hypolipémiant, qui s'avère être une statine dans 92 % des cas. Bien que cet usage soit conforme à ce qu'on pourrait attendre, le niveau d'adhésion aux statines demeure sous-optimal. En effet, 47,1 % des nouveaux utilisateurs de statines affichaient une adhésion au traitement à 5 ans de moins de 80 %. Cela indique que des nouveaux utilisateurs de statines ont obtenu au mieux un avantage partiel avec leur traitement hypolipémiant quant à la réduction attendue des événements cardiovasculaires et de la mortalité. De plus, près de 8 700 (16,3 %) nouveaux utilisateurs de statines en 2010 ont montré un niveau d'adhésion inférieur à 20 % durant le suivi de 5 ans, ce qui représente un coût brut de 1,8 M$ en ordonnances de statines. La plupart des nouveaux utilisateurs de statines (93,7 %) qui avaient un niveau d'adhésion inférieur à 20 % durant le suivi de 5 ans n'ont pas pris un autre hypolipémiant au cours de ce suivi. En ce qui concerne le remboursement par le RPAM, les statines sont toutes devenues génériques et elles sont soumises au prix le plus bas garanti, alors que la plupart des autres hypolipémiants sont encadrés par la codification ou des mesures de médicament d'exception.

Suivi

Plusieurs éléments font partie du suivi qu'un clinicien et son équipe doivent faire pour optimiser une thérapie, qu'elle soit pharmacologique ou non, dont le suivi : des objectifs en fonction des cibles fixées, des effets indésirables et de l'adhésion, en plus de la réévaluation et de l'ajustement du traitement et de ses cibles, y inclus la possibilité d'arrêt du traitement pharmacologique. Bien que les guides de pratique clinique considérés divergent à propos de la façon d'optimiser les statines, tous s'entendent sur l'intégration des habitudes de vie comme un élément essentiel à la stratégie de diminution du risque cardiovasculaire. C'est dans cette optique qu'un changement de pratique est recommandé par les parties prenantes consultées

afin de bien positionner et d'optimiser toutes les interventions visant à diminuer le risque cardiovasculaire. L'établissement d'objectifs et de cibles de traitement, autres que des valeurs de LDL, est essentiel; il repose sur une approche collaborative entre le médecin et une équipe interprofessionnelle formée en saines habitudes de vie et bien outillée – infirmière, pharmacien, diététiste / nutritionniste et kinésiologue.

En prévention primaire du risque, de faible à modéré particulièrement, allouer du temps et mettre en place une stratégie de modification des habitudes de vie est la première étape d'optimisation du traitement et le préalable à l'amorce d'un traitement par statines. Dans les autres situations où ce traitement est amorcé, le suivi doit inclure le repérage systématique des effets indésirables et, le cas échant, la validation objective des symptômes musculaires ou hépatiques en mesurant la créatine kinase (CK) et l'alanine aminotransférase (ALT) et en tentant un court arrêt suivi d'une réintroduction, une diminution de la dose ou une substitution pour établir un lien de causalité entre la prise de statines et la manifestation des symptômes.

Conclusion

Dans le cadre de cet avis, l'usage des statines et des autres hypolipémiants a été examiné dans le contexte global de la diminution du risque cardiovasculaire. L'évaluation régulière de la pertinence du traitement et le renforcement de l'adhésion au traitement, y compris la modification des habitudes de vie, sont ressortis comme des éléments d'optimisation pour réduire le risque cardiovasculaire. Tous les guides de pratique clinique s'entendent sur le fait que de saines habitudes de vie sont la pierre angulaire de cette prise en charge et, dans une grande proportion, outre les personnes démontrant des signes cliniques préétablis, la prescription d'un traitement par statines serait tributaire de l'échec de l'adhésion à de saines habitudes de vie. L'omnipraticien a en somme besoin d'être soutenu dans tout le processus de modification des habitudes de vie du patient et de prise de décision concernant la meilleure stratégie à appliquer pour diminuer son risque cardiovasculaire, et ce, en respectant les valeurs et les préférences de celui-ci. Fort heureusement, des professionnels qualifiés et bon nombre de conditions gagnantes sont présents au Québec. Ces conditions gagnantes doivent toutefois reposer de façon impérative sur le déploiement de campagnes d'éducation grand public, qui emploieraient un langage commun, et de programmes pour favoriser la prise de décision informée/partagée en matière de prévention des maladie cardiovasculaires.

De surcroît, le moment d'amorcer un traitement de même que son arrêt possible dépendent du suivi adéquat des habitudes de vie afin d'éviter de conclure à l'échec de l'adoption de ces habitudes. Avec l'arrivée sur le marché de molécules de plus en plus coûteuses comme les anti-PCSK9 et la sortie du nouveau *Guide alimentaire canadien*, une fenêtre d'opportunité s'ouvre pour appliquer différents outils et stratégies afin de modifier efficacement les habitudes de vie, et de diminuer l'usage de ce type de thérapie sans en limiter l'accès, par des mesures administratives, aux populations ciblées qui en bénéficieraient.

À la lumière de l'ensemble des données, l'INESSS a formulé onze recommandations de pratique clinique et dix recommandations de mise en œuvre de ces recommandations, par lesquelles il interpelle différents acteurs de milieu de la santé au Québec.

	Recommandations cliniques
Repérage	I. Repérer les femmes et les hommes de 40 à 75 ans ou les femmes ménopausées, qui ont au moins un facteur augmentant leur risque cardiovasculaire (par exemple l'hypertension, des LDL au-dessus des valeurs seuils, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, le tabagisme, des antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires précoces, l'obésité), avec qui il serait approprié d'amorcer une discussion éclairée sur l'évaluation globale de leur risque CV.
	II. Entamer une discussion avec le patient présentant au moins un facteur de risque concernant l'option d'évaluer globalement son risque cardiovasculaire en précisant qu'il peut choisir de ne pas le faire, et ce, dans un contexte de décision partagée. La décision du patient devra être consignée à son dossier médical.
	Mise en garde relative aux recommandations cliniques I et II *Les antécédents de maladies cardiovasculaires et de taux élevé de cholestérol dans l'histoire familiale sont des facteurs de risque et ils n'établissent pas automatiquement le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale.*
Évaluation globale du risque CV et bilan lipidique	III. Ne prescrire le dosage de cholestérol que si cette mesure est intégrée à une évaluation globale du risque cardiovasculaire chez les femmes et les hommes de 40 à75 ans. Chez les individus plus jeunes, le dosage du cholestérol ne devrait être fait qu'en présence de facteurs de risque personnels ou familiaux importants de maladies cardiovasculaires.
	Mise en garde relative à la recommandation clinique III *Lorsque le facteur de risque d'hypercholestérolémie est détecté, il est recommandé d'en évaluer la cause, par exemple une cause secondaire médicale comme l'hypothyroïdie, l'anorexie, un syndrome néphrotique, une maladie obstructive du foie, l'usage de médicaments[1] ou de mauvaises habitudes de vie.* *Une hypercholestérolémie avec les LDL > 5,0 mmol/L devrait entraîner la recherche d'une hypercholestérolémie familiale. Ce diagnostic doit être établi à partir des critères du registre de Simon Broome ou du Dutch Lipid Clinic Network tel que recommandé dans le* Position Paper 2014 *de la Société canadienne de cardiologie.*

[1] Diurétiques, cyclosporine, glucocorticoïdes, amiodarone, estrogènes, séquestrants de l'acide biliaire, inhibiteurs de la protéase, acide rétinoïque, stéroïdes anabolisants, sirolimus, raloxifène, tamoxifène, bêta-bloquants (sauf carvédilol), thiazides [Stone *et al.*, 2014].

Recommandations cliniques	
Évaluation globale du risque CV et bilan lipidique	IV. Évaluer globalement le risque cardiovasculaire en interprétant le résultat obtenu avec le calcul du risque de Framingham, tout en tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque du patient dont l'histoire familiale, le niveau d'activité physique, la capacité aérobique et le type d'alimentation. Le résultat du calcul et l'interprétation du risque cardiovasculaire global devront être consignés au dossier du patient.
	Mise en garde relative à la recommandation clinique IV *Le calcul du risque cardiovasculaire est fait à l'aide d'un outil validé chez la population canadienne, soit le calculateur de risque de Framingham. Ce calculateur n'est pas validé chez les patients > 75 ans et le résultat demeure, quel que soit l'âge, une estimation imparfaite qui doit être nuancée en tenant compte des autres facteurs de risque cardiovasculaire.* *L'évaluation globale du risque cardiovasculaire et la mesure systématique des lipides sont déconseillées chez les patients âgés de plus de 75 ans (qui n'ont pas eu d'événement cardiovasculaire), à moins qu'ils ne soient actifs et présentent une bonne espérance de vie. Les données scientifiques concernant cette population sont peu nombreuses pour appuyer le jugement clinique.* *Le calcul du risque cardiovasculaire requiert les valeurs de lipides avant l'amorce du traitement hypolipémiant parce que les calculateurs ne sont pas conçus pour s'ajuster en fonction des changements obtenus avec une telle thérapie.* *À ce stade-ci de l'évaluation du risque, la mesure des lipides n'est qu'un facteur de risque inclus dans le calcul du risque, qui doit servir d'élément de discussion avec le patient au même titre que le calcul de l'âge cardiovasculaire, lequel inclut le tabagisme.* *Le patient n'a pas besoin d'être à jeun pour la mesure des lipides.* *Sauf pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale, une concentration élevée de LDL ne doit pas être considérée comme une maladie à traiter, mais plutôt comme un facteur de risque cardiovasculaire, objectivé à même le calcul du risque cardiovasculaire.*
Stratégie d'accompagnement et suivi	V. Présenter au patient l'impact des différents facteurs de risque sur le risque cardiovasculaire au moyen d'un outil, tel que la calculatrice des bénéfices et des risques absolus de maladies cardiovasculaires[2] ou la calculatrice de calcul de l'âge cardiovasculaire[3], outils pour lesquels des hyperliens sont disponibles directement dans le DME et Vigilance Santé, démontrant ainsi les avantages qu'il y a à modifier les facteurs de risque.
	VI. Choisir avec le patient l'approche préventive (non pharmacologique ou pharmacologique) la plus appropriée pour lui en considérant ses valeurs et ses préférences, et ce, dans un contexte de décision informée/partagée.
	VII. Déterminer avec le patient, lors d'une première rencontre d'accompagnement pour changer ses habitudes de vie, les facteurs de risque cardiovasculaire qui peuvent être modifiés. Par la suite, prioriser avec lui les changements souhaités et établir un plan d'action.
	VIII. Optimiser les saines habitudes de vie avant d'envisager un traitement pharmacologique en prévention primaire. Pour ce faire, orienter le patient vers une équipe interprofessionnelle, si disponible, ou des professionnels de la santé spécialisés en modification des habitudes de vie, accessibles dans le milieu.
	Mise en garde relative à la recommandation clinique VIII *L'optimisation des saines habitudes de vie peut nécessiter un temps variable selon les objectifs fixés avec le patient. Pour permettre l'atteinte de ces objectifs, il faut lui allouer suffisamment de temps (minimalement entre 6 et 12 mois) et l'accompagner adéquatement dans sa démarche avant de réévaluer et possiblement d'introduire un traitement pharmacologique.*

[2] Calculatrice des bénéfices et des risques absolus de maladies cardiovasculaires. Disponible à : http://chd.bestsciencemedicine.com/calc2.html.
[3] Connaissez-vous votre âge cardiovasculaire ? Disponible à : http://monbilansante.com/cvd/?lang=fr.

Recommandations cliniques	
Stratégie d'accompagnement et suivi	IX. Prescrire une statine lorsque l'option de traitement pharmacologique en prévention primaire a été retenue dans un processus de prise de décision partagée.
	Mise en garde relative à la recommandation clinique IX *En prévention primaire, l'usage d'un traitement d'intensité élevée par statines, ou en association, est déconseillé quel que soit l'âge du patient (à l'exception des cas d'hypercholestérolémie familiale).* *Le patient doit être sensibilisé à la nécessité d'adhérer à sa thérapie médicamenteuse et de persister pendant plusieurs années, voire à vie, afin d'obtenir les avantages escomptés.*
	X. Éviter généralement l'usage des classes suivantes en prévention primaire et secondaire, sauf pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale, les patients chez qui on a reconnu une intolérance objectivée aux statines et les patients avec une dyslipidémie complexe : fibrates, chélateurs de l'acide biliaire, niacine tant en association qu'en monothérapie, en prévention primaire et secondaire, sauf pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale.

	XI. Inclure à la stratégie de suivi :
	• l'accompagnement par une équipe interprofessionnelle formée du médecin, d'une infirmière et d'un pharmacien, et à laquelle devrait s'ajouter un diététiste/nutritionniste et un kinésiologue;
	• l'évaluation de l'adhésion aux saines habitudes de vie par la mesure de cibles adéquates en fonction des indicateurs retenus (par exemple la capacité à l'effort, le temps de sédentarité, la perte de poids, le tour de taille, etc.);
	• après le début du traitement avec un hypolipémiant :
	  ○ recenser de façon systématique, lors des visites de suivi, tous les effets indésirables rapportés par le patient depuis l'amorce du traitement, qui pourraient être liés à la prise de statines et interférer avec le traitement en empêchant son optimisation ou en entraînant son arrêt par le patient;
	  ○ valider objectivement les symptômes musculaires ou hépatiques, en mesurant la CK et l'ALT et en tentant un court arrêt suivi d'une réintroduction, une diminution de la dose ou une substitution pour établir un lien de causalité entre la prise de statines et la manifestation des symptômes.
	  ○ évaluer l'adhésion aux saines habitudes de vie ou les raisons de l'inobservance; et
	  ○ évaluer l'équilibre entre les risques et les avantages du traitement dans le but de décider, avec le patient, de la poursuite, de l'ajustement, du changement ou de l'arrêt du traitement pharmacologique.

	Mise en garde relative aux recommandations cliniques X et XI *La modification des habitudes de vie a des retombées sur la santé globale, qui vont au-delà de celles obtenues par l'usage des statines ou d'autres hypolipémiants. Il est donc préférable de cibler des résultats selon les objectifs établis avec le patient dans le plan d'action et non en fonction d'une valeur cible de LDL.* *Le suivi des cibles de cholestérol peut éventuellement mener à la prescription d'un hypolipémiant ou à l'augmentation des doses ainsi qu'à l'ajout d'une autre classe d'hypolipémiant pour laquelle les données ne montrent pas d'avantages en prévention primaire.* *Bien qu'il ne soit pas nécessaire de suivre systématiquement les valeurs de LDL pour réduire les maladies cardiovasculaires, ces valeurs peuvent s'intégrer, au besoin, au suivi de l'adhésion au même titre que le calcul du risque cardiovasculaire et de l'âge cardiovasculaire.* *Les patients âgés de plus de 75 ans ou atteints de comorbidités importantes sont plus susceptibles de subir des effets indésirables des statines, et les doses devraient être réévaluées régulièrement chez ces personnes.* *Les douleurs musculaires ne sont pas toujours associées à une élévation de la CK.* *Bien qu'un arrêt d'une semaine de la prise de statines permette généralement d'objectiver le lien de causalité, il est parfois nécessaire de poursuivre cet arrêt au-delà de cette période, ou quelquefois de refaire des arrêts-réintroductions, pour voir disparaître les effets indésirables.*

Recommandations de mise en œuvre	
Au MSSS	1. S'assurer d'établir les conditions favorables à la diffusion et à l'implantation à grande échelle des outils proposé par l'INESSS en établissant des liens de collaboration avec les différents partenaires du réseau des services de santé. • Concevoir et diffuser une formation pour les professionnels de la santé concernant l'utilisation des outils développés par l'INESSS, dont celui portant sur l'évaluation du risque cardiovasculaire et la prise de décision partagée en prévention primaire et secondaire qui intègre l'efficacité relative en matière des saines habitudes de vie et des traitements pharmacologiques en prévention primaire des maladies cardiovasculaires. • Héberger dans le site du MSSS les différents outils d'aide à la pratique conçus par l'INESSS et s'assurer qu'ils seront facilement accessibles aux différents professionnels de la santé. • S'assurer que l'information contenue dans l'outil d'aide à la décision partagée (calculatrice) proposé par l'INESSS est exploitable par les différents logiciels de soins de santé sous forme de données interopérables / numérisées / indexées. • *Parmi les avenues à examiner, notons la modification des critères de certification (normes fonctionnelles et techniques) des différents logiciels de soins de santé (p. ex. DME, DCI, logiciel de pharmacie).* 2. Élaborer, en partenariat avec l'INESSS, des outils destinés au public afin de soutenir le déploiement d'une campagne d'information ciblant directement la population afin que les personnes puissent prendre des décisions éclairées en matière de saines habitudes de vie et de traitement pharmacologique en prévention des maladies cardiovasculaires. Cette campagne devrait les informer afin de leur permettre d'avoir un langage commun avec le clinicien sur[4] : • l'autoévaluation des facteurs de risque cardiovasculaire; • le taux élevé de cholestérol dans le sang comme facteur de risque cardiovasculaire et non comme une maladie (sauf l'hypercholestérolémie familiale); • les retombées favorables des saines habitudes de vie sur le risque cardiovasculaire en considérant l'ordre de grandeur de ces effets; • la non-interchangeabilité des saines habitudes de vie par rapport au traitement pharmacologique; • les avantages et les risques potentiels associés aux statines; • la décision tenant compte des valeurs et des préférences accordées à ces avantages et risques potentiels; • le fait que la décision de prendre une statine doit inclure implicitement une prise à long terme selon la posologie prescrite pour qu'elle ait l'efficacité escomptée; • le fait qu'un traitement pharmacologique doit être réévalué périodiquement en fonction du changement des habitudes de vie et du risque cardiovasculaire, en prévention primaire, ainsi que de la tolérance au traitement prescrit. 3. Consolider, dans les milieux de première ligne, une offre de service interprofessionnelle avec un accès rapide et faciliter dans toutes les régions du Québec, voire à l'intérieur des GMF et GMF-Réseau, la présence des diététistes/nutritionnistes et des kinésiologues pour soutenir le médecin, de l'infirmière clinicienne ou praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSPL) et du pharmacien dans l'accompagnement des patients pour ainsi favoriser l'appropriation et l'adoption des saines habitudes de vie à long terme. La consolidation de cette offre de service pourrait bénéficier du soutien de milieux de soins déjà établis dans les grands centres. 4. Travailler de concert avec le ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport, les municipalités, les organismes communautaires et l'INSPQ afin d'élaborer un plan d'action

[4] Les concepts suivants seront à intégrer dans l'outil de décision partagée.

Recommandations de mise en œuvre	
	destiné à la population québécoise visant l'adoption de saines habitudes de vie.
Aux ordres, fédérations et associations profes-sionnels	5. Promouvoir l'appropriation et l'utilisation des outils conçus par l'INESSS, dont l'outil d'aide à la décision partagée et celui sur l'évaluation du risque cardiovasculaire, pour soutenir la prise de décision partagée en matière de saines habitudes de vie et de traitement pharmacologique en prévention primaire des maladies cardiovasculaires, par l'intermédiaire des moyens de diffusion usuels à l'intérieur des activités de formation continue. 6. Lors de congrès ou de formations organisés pour leurs membres et portant sur les MCV, s'assurer de faire une place aux recommandations de l'INESSS pour favoriser la diffusion et l'implantation des recommandations.
Aux milieux cliniques	7. Soutenir les agents de changement[5], reconnus par des informateurs clés tels que les DSP, les universités, les CIUSSS et les CISSS, dans les différents milieux de première ligne afin de les faire participer activement à l'implantation des recommandations cliniques et de l'outil d'aide à la décision pour la population québécoise dès qu'ils seront disponibles.
Aux facultés de médecine, pharmacies, centres de soins infirmiers, de kinésiologie et de nutrition	8. Encourager les enseignants responsables des cours traitant du système cardiovasculaire dans les facultés de médecine et de pharmacie, les centres de soins infirmiers, de kinésiologie et de nutrition à intégrer dans leur plan de cours les recommandations de cet avis et des outils, y compris la formation portant sur l'outil d'aide à la décision partagée destiné à la population québécoise.
Aux fournisseurs de DME et aux conseillers thérapeu-tiques	9. Intégrer le lien menant vers l'outil d'aide à la décision partagée destiné à la population québécoise par l'entremise d'une fenêtre surgissante. 10. Intégrer les différents outils de transfert de connaissance élaborés par l'INESSS et les mettre à la disposition des professionnels de la santé afin d'uniformiser l'information destinée au patient et de le soutenir dans sa démarche pour réduire son risque cardiovasculaire et améliorer sa santé.

[5] Un agent de changement est une personne qui, par une action directe ou indirecte, agit consciemment sur son environnement pour implanter le changement souhaité. C'est un individu idéal, précieux, qui se trouve à tous les échelons de la hiérarchie et même à l'extérieur de l'entreprise (consultant externe). Inspiré, dévoué et stimulant, c'est « celui ou celle qui se passionne pour le changement, qui transmet son enthousiasme aux autres et assure des responsabilités majeures dans sa conception et son application » (Heller R. Gérer le changement. 1999 : p. 46).

SUMMARY

Statins, lipid-lowering agents and cardiovascular risk reduction

Introduction

With a view to improving cardiovascular health, ensuring the optimal use of statins and other lipid-lowering agents, and, ultimately, avoiding unnecessary expenses that do not provide any health benefits, the Ministère de la Santé et des Services sociaux asked the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux to produce a clinical relevance report on the use of statins and other lipid-lowering agents in primary prevention, including in people over 75 years of age. At the end of this report, INESSS presents the best practices for the global management of cardiovascular risk factors. Identifying the gaps between these best practices and those currently employed in Quebec primary care in Québec led us to make recommendations for decision-makers and clinicians with the aim of optimizing the use of statins and other lipid-lowering agents in cardiovascular risk prevention, including secondary prevention.

Methods

The scientific, contextual and experiential data on the pathophysiological aspects of atherosclerosis, the clinical and organizational aspects of cardiovascular disease (CVD) prevention, the use of lipid-lowering agents in Quebec, and the coverage policies for lipid-lowering agents in Canada and internationally were gathered using various methodological approaches. A narrative review was conducted to document the pathophysiological aspects of and risk factors for atherosclerosis, and three systematic reviews were performed to document the clinical aspects in accordance with INESSS's standards. One of the systematic reviews focused on best clinical practice recommendations (2010-2015; updated in February 2017), the other two, the effectiveness of healthy life habits in reducing cardiovascular risk, namely, physical activity and the Mediterranean diet.

To enrich the safety and efficacy data on statins, which had already been documented in the best practice recommendations, one of the systematic reviews supporting the selected clinical practice guidelines concerning these aspects and considered to be of good methodological quality was analyzed. A second analysis, of a second systematic review, published by Cochrane, was performed to calculate the number needed to treat (NNT) to prevent a first coronary event over a 5-year period according to the risk level and treatment persistence. The safety data were supplemented by searches in product monographs and reports from regulatory agencies.

The clinical practices and organizational aspects specific to Quebec were documented during consultations with different stakeholders, including the members of the advisory and follow-up committees, and were validated by means of a targeted search in the literature on management frameworks, policies, government programs, the available resources, and laws and regulations.

Lastly, a retrospective cohort study was carried out using the four digital files stored at the Régie de l'assurance maladie du Québec, in order to provide an overview of lipid-lowering agents use in adults covered by the public drug insurance plan from 2010 to 2015.

The recommendations were drawn up with the members of the advisory committee, taking into account the whole of the scientific evidence and the organizational, professional and population-related issues specific to Québec. The recommendations' applicability and their impact on decision-makers and health professionals were discussed in consultation with the different

stakeholders, including the members of the clinical governance committee set up by the MSSS's Direction des affaires pharmaceutiques et des médicaments.

Results

The recommendations extracted from the 11 selected clinical practice guidelines vary substantially, even though they are often based on the same scientific data. With advances in knowledge of the pathophysiology of atherosclerosis, now known to be a silently progressing, multifactorial disease rather than one that is solely cholesterol-dependent, these new data should be taken into account when identifying patients at risk to ensure a proper evaluation.

Identifying and evaluating people at risk

A high low-density lipoprotein (LDL) level is a risk factor that has long been associated with cardiovascular disease, but our understanding of LDL's pathophysiological role in the long-term inflammatory process of atherosclerosis during each stage of life is relatively recent. This understanding has led to cardiovascular risk being considered a set of multiple factors where it seems obvious to focus treatment objectives on managing a person's overall risk rather than on adjusting a single intermediate parameter such as the LDL level. This paradigm shift is reflected in the clinical practice guideline recommendations examined on the subject of lipids and the use of lipid-lowering agents, the most recent of which also include shared decision-making.

There is no direct atherosclerosis diagnostic test for the purpose of identifying people at risk for developing CVD. Only a first cardiovascular event is a clinical sign of full-blown atherosclerosis, and it leads to secondary prevention. In the absence of a CVD history , primary prevention should first focus on identifying individuals in whom such prevention should be practiced and then on assessing the individual risk level. In this regard, according to all the clinical practice guidelines examined, the earlier people with risk factors are identified, the better the chances of motivating them to make lifestyle changes. Age, a nonmodifiable risk factor, generally prompts a systematic search for other risk factors. Although the threshold age varies slightly across the clinical practice guidelines, this systematic search is not encouraged before the age of 40 years, according to Canadian publications, unless there is a family history of early CVD. In people over 75 years of age , systematically identifying risk factors is not encouraged in most of the publications selected, but it seems wise to propose this search if these individuals are active and in good physical condition and if they have a good life expectancy. In Quebec, according to the stakeholders consulted, primary care physicians have a good knowledge of cardiovascular risk factors, but they are sometimes not well integrated into individual assessments. It also seems necessary to carefully check if there is a history of familial hypercholesterolemia (FH) during the evaluation to avoid, on the one hand, wrongly labelling the individual as having familial hypercholesterolemia and, on the other hand, minimizing its importance or underdiagnosing it, something that seems to be a problem, even in regions with a higher prevalence, such as Saguenay-Lac-Saint-Jean and the Côte-Nord.

Once identified, people at risk should be able to decide whether or not they want an estimate of their risk of suffering a coronary event or a stroke in the coming years. An overall cardiovascular risk assessment estimates this risk by taking individual factors into account in addition to the risk factors included in a calculator. All the clinical practice guidelines agree that the use of a population-based cardiovascular risk calculator should be encouraged because it provides a much more valid estimate than the use of a regular lipid profile. To this end, clinicians should gather the latest clinical data and insert them into the calculation. Blood samples for a lipid profile, whose results are one component of the risk calculation, no longer have to be collected

in the fasting state, and an Apo-B, a more expensive test, can be reserved for cases where the triglyceride level is higher than the cutoff values. Evaluating individual risk factors is the last step for obtaining a more accurate estimate of a patient's overall cardiovascular risk. This aspect is generally poorly documented in the clinical practice guidelines examined, but these factors are very important, according to the stakeholders consulted.

Support strategy

When the results of the overall risk assessment are known, an informed discussion with the patient for the purpose of explaining the risks and benefits of the different interventions and determining with him/her the best treatment option, given his/her values, preferences and lifestyle, is a practice to be encouraged and is supported by the latest clinical practice guidelines. Since not all patients have the same level of understanding and knowledge of CVD and cardiovascular risk, the clinician is faced with the challenge of adjusting to each person. The experiential and contextual data revealed three main types of support to be provided so that the clinician can discharge this responsibility and thereby optimize the adoption of healthy life habits and decide on the use of statins and other lipid-lowering agents in order to reduce the individual's cardiovascular risk:

- Support in educating the general public, by means of a public information campaign, in order to provide knowledge about cardiovascular risk and CVD and to create a common language among clinicians and patients;
- Available and accessible interprofessional support in order to increase the benefits of patient interventions;
- Informational support to adequately equip clinicians without creating an excessive workload and permitting information-sharing between health professionals.

All the information to be provided concerns the risks, and the benefits of the therapies proposed to the patient: the significant risks posed by CVD and the cardiovascular risk reduction related to treatment.

Efficacy and safety of the treatment options

Physical activity

Despite the heterogeneity of the studies included in the systematic reviews concerning the duration, frequency and intensity of measured physical activity, the results tend to show a favourable association between the level of total physical activity or of leisure-time activity and cardiovascular risk reduction. Engaging in physical activity has an impact on the occurrence of nonfatal cardiovascular events, reducing the risk by 18% to 24% in the case of moderately intense activity and by 24% to 34% in the case of high-intensity activity. These data are, however, from observational studies, and their level of evidence is considered low.

Mediterranean-type diet

When the Mediterranean-type diet is compared with a low-fat diet or no intervention, the risk of both fatal and nonfatal cardiovascular events is 38% to 45% lower in the case of high adherence to the Mediterranean diet. Although the populations were varied, with the result that the risk level could not be differentiated, and although the adherence scores varied in the observational studies included in the selected meta-analyses, the perspective from which the issue of a healthy diet was approached in this report permitted the inclusion of PREDIMED, a good-quality study. It is the only randomized controlled trial with primary prevention as a clinical endpoint in a high-risk group. The trial, in which the participants were followed for a median of 4 to 8 years, found,

among other things, that the occurrence of serious cardiovascular events (e.g., myocardial infarction, stroke and death) was approximately 30% lower, 23% lower for myocardial infarction in particular, in the groups assigned to a Mediterranean diet supplemented with olive oil or nuts than in those in the control group.

Statins and the other lipid-lowering agents

Compared to placebo, statins are statistically more effective in reducing the risk of all-cause mortality after 2 to 6 years of use (7.1% vs. 8.2%) attributable to cardiovascular events (4.6% vs. 5.6%), nonfatal infarctions (3.5% vs. 5.1%) and stroke (2.7% vs. 3.4%). However, only the effect on nonfatal infarctions is clinically significant. For this indicator, the effect persists, based on the subgroup analysis for high-intensity treatments (54%). However, for moderate-intensity treatments (39%), the effect is not clinically significant, but the direction of the effect is in favour of statins (22%). There is no evidence supporting their use as monotherapy or in combination with other lipid-lowering agents in primary prevention, except in special cases generally treated in a specialized setting. The clinical practice guidelines recommend adding another lipid-lowering agent if the therapeutic response to statins is inadequate. The use of ezetimibe is recommended for primary prevention in such cases in high-risk individuals, while ezetimibe, bile acid sequestrants and PCSK9 inhibitors are recommended in populations whose condition requires an optimized, individualized treatment, such as documented cases of familial hypercholesterolemia.

On the subject of safety, the risk of hepatotoxicity (transaminase levels three times the upper limit of normal) associated with statin use over a period of 2 to 6 years is 0.66% vs. 0.35%, while the risk of developing type II diabetes is 4.7% vs. 4.3%. According to randomized clinical trials, there is no statistically significant difference between statins and placebo in terms of the occurrence of muscle pain or rhabdomyolysis, with the exception of simvastatin 80 mg, which is associated with a fourfold higher incidence of rhabdomyolysis and a twofold higher incidence of hepatotoxicity. The Food and Drug Administration (FDA) and Health Canada have published warnings about this and about the increased risk of diabetes, but the risk does not appear to outweigh the benefits associated with the use of this drug.

NNT and persistence-adjusted NNT

The number needed to treat to prevent one health event is a recognized measure for helping institutional and clinical decision-makers interpret data from epidemiological studies of drug efficacy. To take into account the level of cardiovascular risk and the differences in drug adherence between the participants in the clinical studies and the same factors in real-world contexts, INESSS performed an additional analysis of a meta-analysis published by Cochrane in 2013. The new NNT calculated for low to moderate cardiovascular risk (with no comorbidities increasing the cardiovascular risk) is 117 over 5 years, while that for high risk (with comorbidities) is 46. To take into account the persistence with statin therapy observed in Québec in a retrospective cohort of persons covered by the public prescription drug insurance plan (PPDIP), an NNT adjusted according to persistence with statin therapy was calculated. In primary prevention in patients at low or moderate risk, a persistence-adjusted NNT of 146 was obtained, while that for high-risk patients increased to 53.

Use of lipid-lowering agents in Quebec and coverage measures

Data from 2015 show a prevalence of lipid-lowering agent use approximately twice as high in users at high risk than in those at low or moderate risk for CVD, and this prevalence peaks in the 55-74-years age group. Of insured persons treated with a lipid-lowering agent, 99% take only one such agent, which turns out to be a statin in 92% of cases. Although this use is in line with what

might be expected, the level of adherence to statins is suboptimal. Indeed, 47.1% of new statin users exhibited a 5-year therapy adherence rate of less than 80%. This means that new statin users achieved at best a partial benefit with their lipid-lowering therapy in terms of the expected reduction in cardiovascular events and in mortality. Furthermore, close to 8700 (16.3%) new statin users in 2010 exhibited an adherence rate of less than 20% during the 5-year follow-up, which works out to a raw cost of $1.8 million in statin prescriptions. Most of the new statin users (93.7%) with an adherence rate of less than 20% during the 5-year follow-up did not take another lipid-lowering agent during this period. As regards coverage by the Quebec public drug insurance plan, all statins have become generics and are subject to the lowest guaranteed price, while most of the other lipid-lowering agents are governed by codes or exception drug measures.

Follow-up

There are several components to the follow-up that a clinician and his/her team should do to optimize therapy, whether pharmacological or not: objectives based on set targets, adverse effects and adherence, in addition to reevaluating and adjusting the treatment and its targets, including the possibility of stopping the pharmacological treatment. Although the clinical practice guidelines examined differ on how to optimize statin use, all agree on incorporating life habits as an essential component of the cardiovascular risk reduction strategy. It was from this perspective that a practice change was recommended by the stakeholders consulted in order to properly position and optimize all the interventions aimed at reducing cardiovascular risk. Setting therapeutic objectives and targets other than LDL values is essential. It is based on a collaborative approach between the physician and a well-equipped interprofessional team trained in healthy life habits consisting of a nurse, a pharmacist, a dietitian/nutritionist and a kinesiologist.

In primary risk prevention, particularly in individuals at low to moderate risk, devoting time and putting in place a lifestyle modification strategy is the first step in optimizing treatment and the prerequisite to initiating statin therapy. In the other situations where statin therapy is initiated, the follow-up should include systematically identifying any adverse effects and, if applicable, objectively checking for muscle or liver symptoms by measuring the creatinine kinase (CK) and alanine aminotransferase (ALT) levels and attempting a brief pause followed by a reintroduction, dose decrease or switch in order to establish a causal link between statin use and the occurrence of these symptoms.

Conclusion

As part of this report, the use of statins and other lipid-lowering agents was examined in the overall context of reducing cardiovascular risk. The regular assessment of the relevance of treatment and the enhancement of therapeutic adherence, including lifestyle changes, emerged as measures for optimizing cardiovascular risk reduction. All the clinical practice guidelines agree that healthy life habits are the cornerstone of this management and, for a large percentage of them, apart from people with existing clinical signs, the prescribing of statin therapy is contingent on the failure to adhere to healthy life habits. In short, the general practitioner needs to be supported throughout the patient’s lifestyle modification process and the decision-making process for the best strategy for reducing his/her cardiovascular risk, this while respecting his/her values and preferences. Fortunately, there are qualified professionals and a good number of winning conditions in Quebec. However, these conditions necessarily require public education campaigns that would use a common language and programs for promoting informed/shared decision-making in the area of cardiovascular disease prevention.

Furthermore, when to initiate treatment and its possible withdrawal depend on adequate lifestyle monitoring to avoid concluding that the patient has failed to adopt healthy habits. With the arrival of increasingly expensive drugs on the market, such as PCSK9 inhibitors, and the publication of the new version of *Canada's Food Guide*, there is a window of opportunity for using different tools and strategies to effectively make lifestyle changes and to decrease the use of this type of therapy without limiting access to it, through administrative measures, by the target populations who would benefit from it.

In light of all the data, INESSS has made 11 clinical practice recommendations and 10 recommendations for implementing these recommendations, for which it is calling on different players in Quebec's health-care system.

	Clinical Recommendations
Identification	I. Identify men and women aged 40 to 75 years or postmenopausal women with at least one factor increasing their cardiovascular risk (for example, hypertension, an LDL above the cutoff point, diabetes, chronic kidney disease, smoking, a family history of early cardiovascular events, or obesity) and in whom it would be appropriate to initiate an informed discussion about an overall assessment of their CV risk.
	II. For a patient with at least one risk factor, initiate a discussion with him/her concerning the possibility of an overall assessment of his/her cardiovascular risk, stating that he/she can, on a shared decision-making basis, choose not to have this done. The patient's decision must be recorded in his/her medical record.
	Caution concerning Clinical Recommendations I and II *A family history of cardiovascular disease and high cholesterol levels is a risk factor, and they do not automatically establish a diagnosis of familial hypercholesterolemia.*
Overall CV risk assessment and lipid profile	III. Prescribe a cholesterol level titration only if this is part of an overall cardiovascular risk assessment in men and women aged 40 to 75 years. In younger individuals, a cholesterol level should be ordered only if there are significant personal or family risk factors for cardiovascular disease.
	Caution concerning Clinical Recommendation III *When a hypercholesterolemia risk factor is identified, it is advisable to determine its cause, for example, a secondary medical cause, such as hypothyroidism, anorexia, nephrotic syndrome, obstructive liver disease, medication use*[6] *or poor life habits.* *Hypercholesterolemia with an LDL > 5.0 mmol/L should trigger an investigation for familial hypercholesterolemia. This diagnosis should be made on the basis of Simon Broome Registry or Dutch Lipid Clinic Network criteria, as recommended in Canadian Cardiovascular Society* Position Paper 2014.

[6] Diuretics, cyclosporine, glucocorticosteroids, amiodarone, estrogens, bile acid sequestrants, protease inhibitors, retinoic acid, anabolic steroids, sirolimus, raloxifene, tamoxifen, beta-blockers (with the exception of carvedilol) and thiazides [*Stone* et al., 2013a].

	Clinical Recommendations	
Overall assessment of CV risk and lipid profile	IV.	Perform an overall cardiovascular risk assessment by interpreting the result of the Framingham risk calculation while taking into account all of the patient's risk factors, including family history, level of physical activity, aerobic capacity and type of diet. The result of the calculation and the interpretation of the overall cardiovascular risk must be recorded in the patient's medical record.
	Caution concerning Clinical Recommendation IV	*Cardiovascular risk is calculated with a tool that has been validated in the Canadian population, namely, the Framingham risk calculator. This calculator has not been validated in patients > 75 years, and the result is still, regardless of age, an imperfect estimate that should be refined by taking the patient's other cardiovascular risk factors into account.* *Performing an overall cardiovascular risk assessment and systematically measuring lipid levels are not recommended in patients > 75 years (who have not had a cardiovascular event), unless they are active and have a good life expectancy. The scientific data concerning this population is sparse for supporting clinical judgment.* *The cardiovascular risk calculation requires lipid values obtained before lipid-lowering therapy is initiated, because the calculators are not designed to be adjusted according to changes obtained with such therapy.* *At this point in the risk assessment, a lipid value is only one of the risk factors in the risk calculation, which should serve as an item of discussion with the patient, just like the cardiovascular age calculation, which includes smoking.* *The patient does not need to be in the fasting state to measure his/her lipid levels.* *Except for people with familial hypercholesterolemia, and elevated LDL level should not be considered a condition to be treated, but rather a cardiovascular risk factor documented directly in the cardiovascular risk calculation.*
Support strategy and follow-up	V.	Explain to the patient the impact of the different risk factors on his/her cardiovascular risk using a tool, such as the Absolute CVD Risk/Benefit Calculator[7] or a cardiovascular-age calculator[8]. Links to these tools are available directly in the electronic medical file (*Dossier médical électronique* - DME) and Vigilance Santé, and they show the benefits of modifying the risk factors.
	VI.	Together with the patient, choose, on an informed/shared decision-making basis, the most appropriate preventive approach (nonpharmacological or pharmacological) for him/her, taking his/her values and preferences into account.
	VII.	Determine, with the patient, during a first meeting to support him/her in making lifestyle changes, the cardiovascular risk factors that can be modified. Next, prioritize with him/her the desired changes and establish an action plan.
	VIII.	Optimize healthy life habits before considering pharmacological treatment in primary prevention. To this end, refer the patient to an interprofessional team, if one is available, or to health professionals in the community who specialize in lifestyle changes.
	Caution concerning Clinical Recommendation VIII	*Optimizing healthy life habits may require a varying amount of time, depending on the objectives set with the patient. For these objectives to be achieved, the physician should allow enough time (a minimum of 6 to 12 months) and adequately support the patient in his/her path before doing a reevaluation and possibly initiating pharmacological treatment.*

[7] http://chd.bestsciencemedicine.com/calc2.html
[8] http://monbilansante.com/cvd/?lang=fr

	Clinical Recommendations
Support strategy and follow-up	IX. Prescribe a statin when the pharmacological treatment option in primary prevention has been chosen during a shared decision-making process.
	Caution concerning Clinical Recommendation IX *In primary prevention, the use of high-intensity statin therapy or a combination is not recommended, regardless of the patient's age (with the exception of those with familial hypercholesterolemia).* *The patient should be made aware of the need to adhere to his/her pharmacological therapy and to persist with it for several years or even for life in order to achieve the desired benefits.*
	X. Generally, one should avoid using the following classes of drugs in primary and secondary prevention, except in people with familial hypercholesterolemia, patients in whom a statin intolerance has been documented, and patients with a complex dyslipidemia: fibrates, bile acid chelators, niacin, both in combination and as monotherapy, in primary and secondary prevention, except in people with familial hypercholesterolemia.
	XI. Include the items below in the follow-up strategy: • Support from an interprofessional team consisting of the physician, a nurse and a pharmacist, to which should be added a dietitian/nutritionist and a kinesiologist; • Evaluating the patient's adherence to healthy life habits by measuring appropriate targets based on selected indicators (for example, exercise capacity, sedentary time, weight loss, waist measurement, etc.); • After initiating treatment with a lipid-lowering agent: ○ Systematically note, during the follow-up visits, all the adverse effects reported by the patient since the start of treatment that could be associated with statin use and interfere with the treatment, preventing its optimization or even leading the patient to discontinue it. ○ Objectively check for muscle or liver symptoms by measuring the CK and ALT levels and attempting a brief pause followed by a reintroduction, dose decrease or switch in order to establish a causal link between statin use and the occurrence of these symptoms. ○ Determine the patient's adherence to healthy life habits or the reasons for his/her nonadherence; and ○ Evaluate the balance between the treatment's risks and benefits in order to decide, with the patient, whether to continue, adjust, change or discontinue the pharmacological treatment.

	Clinical Recommendations
	Caution concerning Clinical Recommendations X and XI *Lifestyle changes have benefits for overall health that go beyond those obtained by using statins or other lipid-lowering agents. It is therefore better to aim for results according to the objectives set with the patient in the action plan, not according to a LDL target .* *Monitoring cholesterol targets may lead to the prescribing of a lipid-lowering drug or to a dose increase and to the addition of another class of lipid-lowering agents for which the data do not show any primary prevention benefits.* *Although it is not necessary to systematically monitor LDL values in order to reduce cardiovascular disease, these values may, if necessary, be included in adherence monitoring in the same way as the cardiovascular risk and age calculations.* *Patients > 75 years or with significant comorbidities are more likely to experience adverse effects from statins. The doses should be reevaluated on a regular basis in these patients.* *Muscle pain is not always accompanied by an elevated CK level* *Although a one-week pause in taking statins generally enables the physician to document the causal link, it is sometimes necessary to extend this pause beyond this amount of time or sometimes repeat pauses and reintroductions to see the adverse effects disappear.*

Implementation Recommendations	
For the MSSS	1. See that favourable conditions are put in place for the wide-scale dissemination and implementation of the tools proposed by INESSS, by forging collaborative ties with the different partners in the health services network. • Create and disseminate training for health professionals on the use of the tools developed by INESSS, including the one concerning cardiovascular risk assessment and shared decision-making in primary and secondary prevention, which includes the relative efficacy of healthy life habits and pharmacological treatments in primary cardiovascular disease prevention. • Host, on the MSSS's website, the different practice-support tools created by INESSS and ensure that they are easily accessible to the different health professionals. • Ensure that the information in the shared decision-making tool (calculator) proposed by INESSS is usable by the different health-care software programs in the form of interoperable/digitized/indexed data. • *The approaches to be examined include changing the certification criteria (functional and technical standards) for the different health-care software programs (e.g., the electronic medical record, the computerized clinical record and pharmacy software).* 2. Develop, in partnership with INESSS, tools intended for the public for the purpose of supporting the deployment of an information campaign directly targeting the public so that people can make informed decisions in the area of healthy life habits and pharmacological treatment in cardiovascular disease prevention. The campaign should provide a common language to use with the clinician with regard to[9]: • A cardiovascular risk factor self-assessment; • A high blood cholesterol level as a cardiovascular risk factor, not as a condition (except in familial hypercholesterolemia); • The benefits of healthy life habits for cardiovascular risk, with consideration given to the magnitude of these effects; • The nonsubstitutability of healthy life habits forpharmacological therapy ; • The potential benefits and risks associated with statins; • The decision taking into account the values and preferences given to these potential benefits and risks;

[9] The following concepts are to be incorporated into the shared decision-making tool.

Implementation Recommendations	
	• The fact that the decision to take a statin should implicitly include long-term use according to the prescribed dosage so that it has the desired effectiveness; • The fact that pharmacological treatment should be reevaluated periodically on the basis of changes in lifestyle or in the cardiovascular risk, in primary prevention, and on the basis of the patient's tolerance to the prescribed treatment. 3. Strengthen, in primary care settings, an offer of interprofessional service with rapid access and facilitate, in all regions of Québec and even within family medicine groups (GMF) and network GMFs, the presence of dietitians/nutritionists and kinesiologists to support the physician, of a nurse clinician or nurse practitioner specializing in primary care (IPSPL) and a pharmacist to support patients and thus promote the uptake and long-term adoption of healthy life habits. Strengthening this offer of service could benefit from support from existing health-care facilities in the main urban centres. 4. Work together with the Ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport, municipalities, community organizations and the INSPQ to develop an action plan aimed at the Québec population with the goal of their adopting healthy life habits.
For professional orders, federations and associations	5. Promote the uptake and use of the tools created by INESSS, including the shared decision-making support tool and the tool for assessing cardiovascular risk, to support shared decision-making in the area of healthy life habits and pharmacological treatment in the primary prevention of cardiovascular disease via the usual methods of dissemination within continuing education activities. 6. , Ensure that INESSS's recommendations are passed on in order to promote their dissemination and implementation at conferences or during training sessions on CVD organized for their members.
For clinical settings	7. Support change agents[10] recognized by key informers, such as directors of professional services, universities, CIUSSSs and CISSSs in different primary care facilities, to get them to participate actively in the implementation of the clinical recommendations and the decision support tool for the Québec population as soon as they are available.
For the faculties of	8. Encourage the professors responsible for courses in the faculties of medicine and pharmacy dealing with the cardiovascular system, and nursing care centres,

[10] A change agent is a person who, through a direct or indirect action, consciously acts on his/her environment to implement the desired change. Change agents are ideal, valuable individuals encountered at all levels of the hierarchy and even outside the company (external consultant). Inspired, devoted and stimulating, "[a] change agent is an enthusiast for change who can pass their enthusiasm on to others, and so takes on pivotal responsibilities in a change program." (**Robert Heller**. *Managing Change*, "Practical Manager", 1999, p. 65).

Implementation Recommendations	
medicine, pharmacies, and nursing care centres, and kinesiology and nutrition	kinesiology and nutrition to include in their course plans the recommendations in this report, as well as tools, including training on the shared decision-making tool intended for the Quebec population.
For DME suppliers and therapeutic counsellors	9. Include, in a pop-up window, the link to the shared decision-making tool intended for the Quebec population. 10. Include the different knowledge transfer tools developed by INESSS and make them available to health professionals in order to standardize patient information and support patients in their path toward reducing their cardiovascular risk and improving their health.

SIGLES ET ACRONYMES

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
ALT	Alanine aminotransférase
APES	Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec
ApoB	Apo lipoprotéine B
AQPP	Association québécoise des pharmaciens propriétaires
AST	Aspartate aminotransférase
AVC	Accident vasculaire cérébral
A1c	Hémoglobine glyquée
CAB	Chélateur des acides biliaires
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CFP	*Canadian Family Physician*
CK	Créatine kinase
Clcr	Clairance de la créatinine
CMQ	Collège des médecins du Québec
CV	Cardiovasculaire
DASH	*Dietary Approach to Stop Hypertension*
DFGe	Débit de filtration glomérulaire estimé
DGPPQ	Direction générale de la planification, de la performance et de la qualité
DGSSMU	Direction générale des services de santé et de médecine universitaire
DMÉ	Dossier médical électronique
DSP	Direction des services professionnels
e-CPS	Compendium de produits et spécialités pharmaceutiques en ligne
ECRA	Essai comparatif à répartition aléatoire
EIMC	Épaisseur de l'intima-média carotidienne
ESC	European Society of Cardiology
FDA	Food and Drug Administration
FMOQ	Fédération des médecins omnipraticiens du Québec
FMSQ	Fédération des médecins spécialistes du Québec
FR	Framingham
GMF	Groupe de médecine familiale

GPC	Guide de pratique clinique
GRADE	*Grading of recommendations assessment, development and evaluation*
HDL	Lipoprotéine de haute densité
HF	Hypercholestérolémie familiale
HFHo	Homozigote
HFHE	Hétérozigote
HTA	Hypertension artérielle
HV	Habitude de vie
IDEAL	*Incremental Decrease through Aggressive Lipid Lowering study*
IMC	Indice de masse corporelle
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
INSPQ	Institut national en santé publique du Québec
IPSPL	Praticienne spécialisée en soins de première ligne
IR	Insuffisance rénale
IRC	Insuffisance rénale chronique
IUCPQ	Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec
LDL	Lipoprotéine de basse densité
Lp	Lipoprotéine
MCV	Maladie cardiovasculaire
mg	Milligramme
MSSS	Ministère de la Santé et des Services sociaux
NCGC	National Clinical Guideline Centre
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
NO	Oxyde nitrique
NST	Nombre de sujets traités (de l'anglais NNT)
NVDPA	National Vascular Disease Prevention Alliance
OIIQ	Ordre des infirmières et infirmiers du Québec
OPQ	Ordre des pharmaciens du Québec
PAS	Pression artérielle systolique
RAMQ	Régie d'assurance maladie du Québec
RPAM	RPCU

SCC	Société canadienne de cardiologie
SCORE	*Systematic Coronary Risk Evaluation Project*
TG	Triglycéride
UMF	Unité de médecine familiale
USPSTF	US Preventive Services Task Force
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VLDL	Lipoprotéine de très basse densité

GLOSSAIRE

Âge cardiovasculaire

L'âge CV est défini comme la différence entre l'âge du patient et son espérance de vie restante estimée (ajustée selon le risque CV et d'AVC) moins la moyenne d'espérance de vie restante des Canadiens de même âge et sexe [Anderson *et al.*, 2016]

Le calcul de l'âge CV est un moyen facile à comprendre, qui démontre si le cœur et les artères d'une personne sont plus vieux ou plus jeunes qu'elle. Cet âge CV illustre la réduction probable de l'espérance de vie à laquelle une personne jeune, avec un faible risque absolu (calcul sur 10 ans) mais dont le risque CV relatif global est élevé, sera exposée si des mesures préventives ne sont pas adoptées [Perk *et al.*, 2012]

L'âge CV est indépendant du critère de résultat CV appliqué, et il permet d'empêcher d'employer une estimation du risque basée sur la mortalité CV ou sur les événements CV totaux. Le calcul de l'âge CV peut être employé dans toute la population. À l'heure actuelle, l'âge CV est recommandé pour aider la communication concernant le risque, en particulier pour les jeunes avec un risque absolu faible, mais un risque relatif élevé [Perk *et al.*, 2012].

Cardiopathie ischémique

Type de maladie cardiovasculaire le plus répandu au Canada et dans les autres pays industrialisés, qui se traduit par des problèmes d'irrigation sanguine du muscle cardiaque. Un blocage partiel d'une artère coronaire, ou des deux, peut entraîner une insuffisance de sang oxygéné (ischémie), provoquant ainsi des symptômes comme l'angine de poitrine (douleur thoracique) et la dyspnée (essoufflement). Le blocage complet d'une artère provoque une nécrose (dommage aux tissus) ou un infarctus du myocarde, couramment appelé crise cardiaque [ASPC, 2010].

Décision partagée

La prise de décision partagée se définit comme un processus nécessitant la participation conjointe du patient et de son professionnel de la santé, qui constitue une stratégie optimale d'application des connaissances dans les consultations cliniques. Ce processus décisionnel doit reposer sur des données scientifiques éprouvées et mettre en évidence les risques et les avantages de toutes les options disponibles, y compris celle de ne rien faire. De plus, la prise de décision partagée doit tenir compte des valeurs et des préférences du patient[11].

Pléiotrope, ou pléiotropique

Tiré du *Larousse 2014* : effets multiples, affecte plusieurs tissus et organes, et effets variés; lorsqu'il concerne des médicaments, il signifie que ces médicaments ont des effets qui se manifestent indépendamment de leur mécanisme d'action principal.

[11] Chaire de recherche du Canada en décision partagée et en application des connaissances, Faculté de médecine de l'Université Laval. Décision partagée [site Web]. Disponible à : https://www.fmed.ulaval.ca/mfmu/recherche/chaires-de-recherche/decision-partagee/ (consulté le 8 septembre 2016).

Prévention primaire et secondaire

La prévention du risque cardiovasculaire désigne l'ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence de la maladie cardiovasculaire. Elle est dite secondaire chez les personnes qui ont des signes cliniques d'athérosclérose (antécédent d'événement cardiovasculaire) et primaire dans les autres cas.

Syndrome ischémique

Ensemble de signes cliniques et de symptômes qu'un patient est susceptible de présenter dans le cas du blocage partiel d'une artère entraînant une insuffisance d'apport de sang oxygéné (ischémie) au cœur, au cerveau ou en périphérie.

Spumeuse

Une cellule spumeuse est un macrophage qui a internalisé des particules de LDL oxydées transportant des molécules de cholestérol estérifiées par des récepteurs dits désactivateurs (*scavenger*) (p. ex. CD36 et CD68).

.

INTRODUCTION

Problématique

Les maladies cardiovasculaires demeuraient en 2011 l'une des principales causes de décès au Canada[12]. Ces maladies se déclinent en plusieurs types dont la cardiopathie ischémique, laquelle peut se manifester par une angine ou un infarctus du myocarde (IM), la maladie cérébrovasculaire, laquelle peut se manifester par un accident vasculaire cérébral (AVC) et les maladies ischémiques périphériques ou maladies vasculaires athérosclérotiques (MVA). Les études épidémiologiques ont démontré que les MCV sont associées à différents facteurs de risque[13] et que, plus le nombre de facteurs augmente, plus le risque de souffrir d'une MCV est élevé. En 2009, 9 personnes sur 10, âgées de plus de 20 ans, présentaient au moins un facteur de risque, alors que 4 sur 10 présentaient trois facteurs de risque ou plus[14]. Depuis les années 2000, une augmentation de la proportion de la population présentant un surpoids (augmentation de 3 %), souffrant d'obésité (11 %) et ayant reçu un diagnostic d'hypertension artérielle (HTA) (25 %) ou de diabète (29 %) a été observée. Tous ces facteurs de risque sont modifiables, et jusqu'à 80 % des maladies du cœur et des accidents vasculaires cérébraux précoces pourraient être évités en adoptant des comportements sains[15,16].

Une concentration élevée de lipoprotéines de basse densité a aussi été corrélée à une augmentation des MCV. Cette élévation des LDL peut être d'origine génétique (p. ex. hypercholestérolémie familiale ou HF), secondaire à une condition de santé ou à la prise d'un médicament, ou elle peut être la conséquence de mauvaises habitudes de vie comme une mauvaise alimentation, la sédentarité et le tabagisme. L'utilisation des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, communément appelés statines, appartenant à la classe des hypolipémiants représente le traitement pharmacologique préventif de premier choix lorsque la décision d'opter pour un traitement pharmacologique a été privilégié en raison de la preuve de son efficacité chez certaines populations, tant en prévention primaire [Taylor *et al*., 2013] que secondaire [Baigent *et al*., 2010] des MCV. La prise de ces médicaments doit invariablement être accompagnée d'une adhésion à de saines habitudes de vie ou avoir été précédée par celle-ci.

Malgré des efforts de prévention des MVC, le contrôle des facteurs de risque apparaît non optimal, tant en ce qui concerne l'adhésion à de saines habitudes de vie que l'usage des statines chez les populations ciblées par les lignes directrices canadiennes [Anderson *et al.*, 2013], au Québec comme partout ailleurs [Conseil du médicament, 2010]. Parmi les éléments

---

[12] Statistique Canada. Les dix principales causes de décès, 2011 [site Web]. Disponible à : http://www.statcan.gc.ca/pub/82-625-x/2014001/article/11896-fra.htm.

[13] Le guide de pratique clinique (GPC) de la Société canadienne de cardiologie (SCC) de 2016 énumère comme facteurs de risque : les antécédents familiaux de dyslipidémie, antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires précoces (père < 55 ans et mère < 65 ans), diabète (type 1, type 2, grossesse), preuve clinique d'athérosclérose (AVC, infarctus, angine, maladie vasculaire périphérique, dysfonction érectile, etc.), femmes ménopausées de moins de 40 ans, hypertension artérielle incluant celle associée à la grossesse, insuffisance rénale chronique (DFGe < 60 ml/min/1,73 m2 ou RAC >3 mg/mmol, depuis >3 mois), maladies inflammatoires (de types gastro-intestinales, rhumatismales, cutanées chroniques), MPOC, obésité abdominale (tour de taille - F : 80 à 88 cm et H : 94 à 102 cm, IMC ≥30 kg/m2), signes cliniques de dyslipidémie, tabagisme [Anderson *et al.*, 2016].

[14] Agence de la santé publique du Canada (ASPC). 2009 Suivi des maladies du cœur et des accidents vasculaires cérébraux au Canada [site Web]. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/2009/cvd-avc/prevention-fra.php.

[15] Institut de cardiologie de l'Université d'Ottawa. Renseignements généraux [site Web]. Disponible à : http://pwc.ottawaheart.ca/fr/sensibilisation/education-en-sante-cardiaque/renseignements-generaux.

[16] Fondation des maladies du cœur et de l'AVC du Canada. Statistiques [site Web]. Disponible à : https://web.archive.org/web/20160701135833/http://www.fmcoeur.qc.ca/site/c.kpIQKVOxFoG/b.3669917/k.9F47/Statistiques.htm.

trouvés dans la littérature caractérisant l'usage non optimal des statines, notons l'insuffisance de traitement (aucun traitement, doses trop faibles, suivi inadéquat), notamment chez les patients à risque élevé de MCV, mais aussi le traitement par statines injustifié chez des personnes qui ne sont pas à haut risque de MCV. Ajoutons aussi les problèmes d'adhésion au traitement [Evans *et al*., 2009; Benner *et al.*, 2002] et de persistance [Lachaine *et al.*, 2006; Perreault *et al.*, 2005; Jackevicius *et al*., 2002] qui viennent contrecarrer les effets bénéfiques qui ne s'obtiennent qu'après une période relativement longue en termes d'années. En effet, certaines études ne rapportent aucune réduction du nombre des événements cardiovasculaires chez les utilisateurs réguliers de statines sur une période s'échelonnant sur 3 ans [Baigent *et al.*, 2005]. Conséquemment, plusieurs millions de dollars sont possiblement dépensés chaque année en traitements hypolipémiants sans que des avantages cliniques significatifs en résultent, en raison, notamment, d'un arrêt prématuré du traitement.

Par ailleurs, malgré une preuve constatée de l'efficacité des statines pour prévenir les MCV, le traitement du cholestérol est un sujet de controverse chez certains scientifiques et cliniciens [Sultan et Hynes, 2013]. Cette controverse s'est accentuée par la publication en 2013 et 2014 des lignes directrices de l'American College of Cardiology, de l'American Heart Association (ACC/AHA) [Stone *et al.*, 2014] et du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [NICE, 2014] qui abandonnent notamment l'utilisation du cholestérol circulant comme cible dans l'amorce d'un traitement pharmacologique.

Ces lignes directrices encouragent le repérage d'un plus grand nombre de personnes à risque de MCV. Bien que cela vise avant tout à ouvrir une fenêtre d'opportunité pour l'amorce d'une discussion avec les patients à risque et à les sensibiliser aux retombées positives de l'adoption de meilleures habitudes de vie sur leur santé, cela pourrait accentuer l'usage non optimal des hypolipémiants. Par conséquent, le nombre de personnes traitées sans qu'elles en retirent nécessairement les bénéfices cliniques escomptés pourrait s'accroître et la pression financière sur le régime public d'assurance médicaments pourrait augmenter.

Contexte de la demande

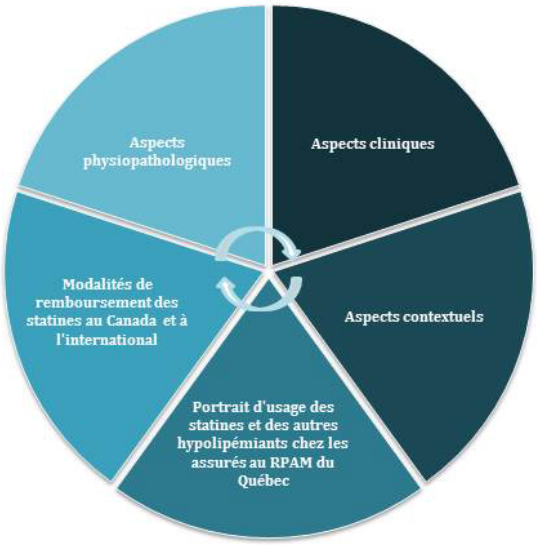
Afin d'améliorer la santé et la qualité de vie des usagers, d'assurer un usage optimal des médicaments et, ultimement, d'éviter des dépenses inutiles qui ne sont pas porteuses d'un bénéfice sur la santé, le ministère de la Santé et des Services sociaux a indiqué différentes problématiques de santé propres à l'usage des médicaments, dont l'usage des statines en prévention primaire, particulièrement chez les personnes âgées de plus de 75 ans. L'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux a reçu le mandat de réaliser des travaux sur les statines dans un contexte de pertinence clinique, à la fin de 2014. Priorisée par l'INESSS dans son plan d'action triennal 2012-2015, la réflexion sur l'orientation des travaux avait déjà été amorcée en janvier 2014. D'ailleurs, l'INESSS avait sollicité les professionnels de la santé abonnés à son bulletin *INESSS Express* en février de cette même année afin de recueillir de l'information et des commentaires sur l'usage des statines et tester le besoin d'un produit livrable par l'Institut. Plusieurs partenaires avaient appuyé la démarche, dont la Société canadienne de cardiologie et la Fondation des maladies du cœur du Québec (FMCQ). Parmi les sujets d'intérêt des participants à la consultation, on trouvait le manque de preuves de bonne qualité concernant l'efficacité clinique en prévention primaire, l'innocuité des statines et aussi la pertinence clinique du remboursement de cette classe de médicament en prévention primaire.

Au terme de cet avis, l'INESSS indique les meilleures pratiques au regard d'un usage optimal des statines et des autres hypolipémiants à l'intérieur de la prise en charge globale des facteurs de risque cardiovasculaire. Le repérage des écarts entre ces meilleures pratiques et celles appliquées actuellement en première ligne au Québec a permis de formuler des recommandations à l'intention des décideurs et des cliniciens dans l'objectif d'optimiser l'usage des statines et des autres hypolipémiants en prévention du risque CV.

1 MÉTHODOLOGIE

L'objectif de cet avis est de fournir aux différentes parties prenantes une évaluation fondée sur les meilleurs données et savoirs disponibles sur la prévention du risque CV et de leur présenter des recommandations destinées à soutenir leur prise de décision afin d'améliorer l'accompagnement des patients à risque d'événement CV. Pour atteindre cet objectif, un cadre d'analyse, présenté à la figure 1, a été élaboré afin de cerner les aspects à documenter pour élaborer les recommandations de cet avis.

Figure 1. Cadre d'analyse



Ces éléments ont été triangulés avec les savoirs contextuel et expérientiel des parties prenantes qui ont collaboré aux travaux, lesquelles ont également soulevé les éléments de controverse, les obstacles et les conditions gagnantes de la pratique actuelle.

La méthodologie appliquée pour collecter l'information respecte les normes de l'INESSS. Le détail de la méthodologie est décrit ci-dessous.

Un modèle logique opérationnel des travaux est présenté en annexe A.

1.1 Questions de recherche

1.1.1 Aspects physiopathologiques

Pour documenter les plus récentes preuves scientifiques sur la physiopathologie et les facteurs de risque de l'athérosclérose, une revue narrative a été réalisée. La question de recherche sur laquelle la revue est fondée est la suivante :

1. Quelles sont les preuves scientifiques les plus récentes, basées sur la recherche expérimentale et la recherche clinique, concernant la physiopathologie de l'athérosclérose et les facteurs de risque cardiovasculaire?

1.1.2 Aspects cliniques

1.1.2.1 Efficacité de l'activité physique sur les MCV

Pour apprécier les avantages de l'activité physique sur les MCV, une revue systématique des récentes revues systématiques (RS) avec méta-analyse a été réalisée. La question de recherche sur laquelle celle-ci est fondée est la suivante :

2. Pour chacune des sous-populations ciblées en prévention primaire et secondaire (p. ex. risque faible, intermédiaire, élevé, personne âgée, diabétique, insuffisance rénale), quel est l'effet de l'activité physique comparativement à la sédentarité, la modification des habitudes de vie autre que l'activité physique ou la prise de statines ou d'autres hypolipémiants sur les événements CV non fatal, les accidents vasculaires cérébraux fatals ou non, la mortalité due aux événements CV et la mortalité toute causes confondues?

1.1.2.2 Efficacité de l'alimentation méditerranéenne sur les MCV

Pour apprécier les avantages de l'alimentation méditerranéenne sur les MCV, une RS des RS récentes avec méta-analyse a été réalisée. La question de recherche sur laquelle celle-ci est fondée est la suivante :

3. Pour chacune des sous-populations ciblées en prévention primaire et secondaire (p. ex. risque faible, intermédiaire, élevé, personne âgée, diabétique, insuffisance rénale), quelle est l'efficacité de l'alimentation de type méditerranéenne comme traitement non pharmacologique, seule ou en combinaison avec différents traitements non pharmacologiques (p. ex. activité physique) ou pharmacologiques (statines et autres hypolipémiants), comparativement à un groupe témoin (autre diète ou absence de diète particulière) sur les événements CV non mortels, les AVC, la mortalité due aux événements CV et la mortalité toute causes confondues?

1.1.2.3 Efficacité des statines sur les MCV et innocuité

Pour apprécier les avantages des statines en prévention primaire et secondaire des MCV, une RS des RS avec méta-analyse récemment publiées a été réalisée. Les questions de recherche sur lesquelles celle-ci est fondée sont les suivantes :

4. Pour chacune des sous-populations ciblées en prévention primaire et secondaire (p. ex. risque faible, intermédiaire, élevé, personne âgée, diabétique, insuffisance rénale), quelle est l'efficacité des différentes statines utilisées seules ou en combinaison avec un autre hypolipémiant, comparativement à un placébo, à d'autres hypolipémiants ou à un traitement non pharmacologique, sur les événements CV non mortels, les accidents vasculaires cérébraux, la mortalité due aux événements CV et la mortalité toutes causes confondues ainsi que sur le taux de LDL ou non HDL (lipoprotéine de haute densité)?

5. Quel est le nombre de sujets à traiter (NST) – en anglais *number needed to treat* (NNT) – reconnu pour les statines en prévention primaire?

Pour apprécier l'innocuité des statines tant en prévention primaire que secondaire, une revue systématique des revues systématiques avec méta-analyse récemment publiées a été réalisée. Les questions de recherche sur lesquelles celle-ci est fondée sont les suivantes :

6. Quelles sont les complications et les effets indésirables liés à l'usage des statines en prévention primaire et secondaire (intensité combinée et élevée)?
7. Quel est le nombre de sujets à traiter pour voir apparaître des effets indésirables – en anglais *number needed to harm* (NNH) – reconnus pour les statines (prévention primaire et secondaire)?

1.1.2.4 Recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international

Pour déterminer les bonnes pratiques puis analyser les divergences et les convergences entre les différentes positions à l'international comparativement à celles de la Société canadienne de cardiologie, une revue systématique des guides de pratique clinique (GPC) et des documents comportant des lignes directrices sur la prise en charge des personnes qui ont des facteurs de risque de MCV a été réalisée. La question de recherche sur laquelle celle-ci est fondée est la suivante :

8. Quelles sont les meilleures modalités de pratique au Canada et à l'international relativement à la prise en charge du risque CV en prévention primaire et secondaire chez l'adulte lors du processus de repérage des personnes à risque, de l'évaluation du risque, du diagnostic et de la prise de décision au regard du traitement et du suivi?

1.1.3 Aspects pharmacoépidémiologiques

Afin de dresser un portrait de l'usage des hypolipémiants chez les adultes assurés par le RPAM de 2010 à 2015, une étude de cohorte rétrospective a été réalisée à partir des quatre fichiers numériques entreposés à la Régie de l'assurance maladie du Québec. Les questions étaient les suivantes :

9. Quelle proportion de la population du RPAM est traitée à l'aide de médicaments hypolipémiants en fonction de son risque de MCV et quelles sont les caractéristiques des personnes traitées et non traitées (âge, sexe, catégorie d'assuré)?
10. Quels sont les facteurs (caractéristiques des personnes) associés au fait de recevoir un traitement hypolipémiant pour les personnes à risque élevé en 2015?
11. Quelles sont les caractéristiques des nouveaux utilisateurs à l'amorce du traitement selon leur risque de MCV, les traitements reçus et les caractéristiques des médecins prescripteurs?
12. Quelles sont les statines en usage chez les nouveaux utilisateurs à l'amorce du traitement, à 180 jours puis chaque année par la suite?
13. Estimer l'adhésion aux statines sur une période de 5 ans et le coût brut déboursé pour ces médicaments selon le niveau d'adhésion.

La méthodologie complète du portrait est disponible sur le site Web de l'INESSS à même le rapport intitulé *Portrait de l'usage des hypolipémiants de 2010 à 2015 chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec* [INESSS, 2017].

1.1.4 Aspects contextuels

Pour mieux comprendre le contexte de l'organisation des soins et services en première ligne, de même que la pratique au Québec au regard de la prise en charge des personnes qui ont des facteurs de risque CV et documenter la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote au Québec, des revues descriptives ont été réalisées. Les questions de recherche sont les suivantes :

14. Quelle est la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe) au Québec?
15. Quels sont les moyens organisationnels et technologiques disponibles en première ligne qui pourraient être utiles à l'optimisation de la prise en charge globale des patients présentant des facteurs de risque CV?
16. Quels sont les éléments du cadre de gestion des groupes de médecine familiale (GMF)/unité de médecine familiale (UMF) et du programme de financement et de soutien professionnel pour les GMF, publiés par le MSSS, qu'il est pertinent de documenter au regard de la prise en charge globale des patients qui ont des facteurs de risque CV?
17. Quels sont les actes réservés et les champs de pratique des médecins, infirmières, pharmaciens, nutritionnistes et kinésiologues, régis ou non par le Code des professions, relativement à l'évaluation, au traitement et au suivi des patients qui ont des facteurs de risque CV?
18. Quels sont les programmes existants concernant la promotion des saines habitudes de vie au Québec?
19. Quels sont les groupes de recherche spécialisés en décision partagée au Québec?

1.1.4.1 Modalités de remboursement des statines et des autres hypolipémiants au Canada et à l'international

Afin de dresser un portrait des mesures de remboursement appliquées au Canada et à l'international, une revue narrative a été réalisée. Les questions sur lesquelles elle est fondée sont les suivantes :

20. Quelles sont les modalités de remboursement des statines et des autres hypolipémiants dans les différentes provinces canadiennes et à l'international?
21. Est-ce que, parmi ces modalités, certaines pourraient être applicables et avantageuses pour l'ensemble du Québec?

L'analyse de la littérature économique n'a pas été effectuée dans le cadre de ces travaux, tout comme celle portant sur la déprescription des hypolipémiants. La déprescription chez la personne âgée est un sujet d'actualité, et beaucoup de groupe s'y intéressent. Une équipe de chercheurs québécois réalise en ce moment une revue systématique sur le sujet, y compris concernant les statines. Lorsque les résultats seront disponibles, l'INESSS pourra évaluer la pertinence de faire une mise à jour de ses recommandations.

1.2 Stratégie de recherche d'information de la littérature et critères de sélection

1.2.1 Aspects physiopathologiques

Pour documenter la question 1, une recherche a été effectuée par un seul auteur dans les bases de données MEDLINE et Embase à l'aide de mots clés suivants : a*therosclerosis, cytokines, inflammation, plaque, pathogenesis, atherogenesis, lipid management, cholesterol, endothelium, statins*. Les critères de sélection suivants ont été appliqués : une revue publiée dans un journal révisé par les pairs, spécialisé dans la thématique et ayant un facteur d'impact supérieur à quatre selon la cote déterminée par l'organisme International Scientific Institute (ISI[17]). Seules les publications rédigées en anglais ou en français entre le 1er janvier 2014 et le 12 février 2016 ont été retenues. Les opinions d'experts, les éditoriaux et les études primaires ont été exclues. Les documents complets ont par la suite été lus par un seul auteur afin de confirmer leur pertinence et de vérifier si les théories élaborées étaient fondées sur des études chez l'humain, des modèles animaux (*in vivo* ou *ex vivo*) ou des modèles cellulaires (*in vitro*). Seules les revues présentant des théories fondées sur des validations chez l'humain ont été retenues.

De l'information sur l'athérosclérose a aussi été tirée des GPC retenus pour répondre à la question 8. Les sites Web des différentes sociétés savantes qui ont publié des lignes directrices ont été consultés afin de repérer des renseignements sur la physiopathologie de l'athérosclérose et toute autre information pertinente comme celle portant sur l'étiologie, la physiopathologie, les facteurs de risque et les complications. La liste de vérification AACODS (les lettres de l'acronyme font référence aux caractéristiques évaluées dans la liste de vérification, c.-à-d. les termes anglais *Authority, Accuracy, Coverage, Objectivity, Date* et *Significance*) a été utilisée pour apprécier la fiabilité de l'information [Tyndall, 2008]. En ce qui concerne les ouvrages de référence dans le domaine, ils ont été exclus de la sélection en raison de la portée plus large des sujets, de l'actualité du contenu, de la limitation pour les répertorier et de la difficulté à les localiser sur Internet ou dans les bibliothèques.

Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres documents pertinents.

1.2.2 Aspects cliniques : efficacité et innocuité des traitements préventifs

Pour répondre à la question 2 traitant de l'efficacité de l'activité physique dans la prévention du risque CV, il a été convenu de réaliser une revue systématique des récentes revues systématiques publiées sur le sujet. La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (MP). La recherche de l'information scientifique a été effectuée dans MEDLINE, Cochrane Library et Embase. La recherche documentaire s'est limitée aux revues avec ou sans méta-analyse publiées entre janvier 2012 et avril 2016, et uniquement les publications en français et en anglais ont été retenues. La sélection des revues systématiques a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (PG et JD) selon les critères de sélection prédéfinis. Le détail de la méthodologie peut être consulté à l'annexe B.

Pour répondre à la question 3 portant sur l'efficacité de l'alimentation méditerranéenne dans la prévention du risque CV, il a été convenu de réaliser une revue systématique des récentes

[17] Journal Impact Factor List [site Web]. Disponible à : http://www.scijournal.org/index.html (consulté en mars 2016).

revues systématiques publiées sur le sujet. La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (MP). Le repérage de l'information scientifique a été fait dans MEDLINE, Cochrane Library et Embase. La recherche documentaire s'est limitée aux revues avec méta-analyse publiées entre avril 2013 et mars 2016, et uniquement les publications en français et en anglais ont été retenues. La sélection des revues a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (PG et JD) selon les critères de sélection prédéfinis. Le détail de la méthodologie peut être consulté à l'annexe B.

Pour répondre aux questions 4 et 5 traitant de l'efficacité des statines, il a été convenu d'examiner la preuve en soutien aux recommandations des GPC et des conférences de consensus retenus. Les revues systématiques avec méta-analyse réalisées par les auteurs des GPC, si disponibles, ont été retenues pour examiner l'efficacité des statines et obtenir une valeur concernant le nombre de sujets à traiter pendant une période donnée pour prévenir un événement CV. Toutefois, la recherche systématique d'autres revues systématiques ou études primaires relatives à l'efficacité des statines n'a pas été réalisée. Seule une récente revue répondant aux critères de sélection, publiée par Cochrane et recensée par l'intermédiaire de la stratégie de recherche (décrite ci-dessous, dans la section des recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international) a été retenue.

Les questions 6 et 7 traitant de l'innocuité ont été examinées à partir des recommandations et de la preuve en soutien (par l'intermédiaire des revues systématiques réalisées par les auteurs des lignes directrices) aux GPC et aux conférences de consensus retenus. Les revues systématiques réalisées par les auteurs des GPC, si disponibles, ont été retenues pour examiner l'innocuité des statines et obtenir une valeur de NST. La recherche systématique de revues systématiques ou d'études primaires relatives à l'innocuité des statines n'a pas été effectuée. Par ailleurs, le moteur de recherche Google a été interrogé afin de trouver des documents provenant des agences réglementaires nord-américaines, par exemple Santé Canada et la Food and Drug Administration, puis des lignes directrices publiées par des sociétés savantes reconnues dans le domaine afin de repérer tous les éléments relatifs à l'innocuité des statines. Les monographies officielles homologuées par Santé Canada ont aussi été consultées (avec e-CPS – Compendium des spécialités pharmaceutiques) de même que les avis de l'INESSS sur l'évaluation des médicaments aux fins d'inscription ou l'évaluation des examens et analyses de laboratoire associés à la thématique des travaux.

1.2.3 Aspects cliniques : recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international

La stratégie de recherche de l'information pour répondre à la question 8, et indirectement aux questions 1 à 7, a été élaborée en collaboration avec un spécialiste en information scientifique (MP). Une recherche systématique a été effectuée dans les banques de données MEDLINE, Embase et EBM Reviews afin de repérer les guides de pratique clinique, les lignes directrices, les conférences de consensus et les revues systématiques. La recherche documentaire a été limitée aux documents publiés entre janvier 2010 et décembre 2015, et uniquement les publications en français et en anglais ont été retenues. Une recherche de la littérature grise, par un auteur, a également été effectuée en consultant les sites Web des agences, organismes, associations et institutions suivants : Guidelines International Network (G-I-N) et National Guideline Clearinghouse (NGC). Une veille informationnelle a été tenue tout au long de la réalisation du projet, jusqu'en septembre 2016. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées

afin de répertorier d'autres documents pertinents. Le détail de la stratégie de recherche est disponible à l'annexe C.

La sélection des documents a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (AP et CJ ou KL) selon les critères de sélection présentés ci-dessous. Les divergences d'opinions ont été réglées en considérant l'avis d'un troisième examinateur (MT).

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des GPC

PARAMÈTRES	CRITÈRES D'INCLUSION
POPULATION	Adultes à risque de MCV, y compris ceux atteints d'HF
INTERVENTION	Utilisation d'une statine en prévention du risque CV
PROFESSIONNELS	Spécialistes ou non
PARAMÈTRES CLINIQUES « *OUTCOME* »	Recommandations sur le repérage des personnes ayant des facteurs de risque CV, l'évaluation du risque CV, le diagnostic, les traitements, le choix à la suite d'une discussion avec le patient et le suivi
CONTEXTE D'INTERVENTION	Prévention primaire ou secondaire
TYPES DE PUBLICATION*	Guide de pratique clinique, rapport d'évaluation des technologies (ETS), panel d'experts, consensus d'experts, conférence consensuelle, lignes directrices, recommandations de bonne pratique Publiés entre 2010/01/01 et 2015/12/31; Anglais et français
TYPE DE PLAN (DEVIS) D'ÉTUDE	Recommandations basées sur une Revue Systématique avec ou sans méta-analyse

En cas de publications multiples, seule la version la plus récente a été retenue.

Les arguments pour une inclusion ou une exclusion ont été conservés dans un fichier de gestion des références. Un diagramme de flot illustrant le processus de sélection des études est présenté à l'annexe D.

1.2.4 Aspects contextuels

Pour répondre aux questions 13 à 18, une recherche particulière à même les sites Web des associations, ordres professionnels ou autres organisations québécoises, y inclus le ministère de la Santé et des Services sociaux, l'Office des professions et l'INSPQ, a été effectuée par un seul auteur, et la sélection a été basée sur le jugement de ce dernier. Pour les données sur la prévalence de l'HF au Québec, une étude publiée en 1989 [Moorjani *et al.*, 1989] a été trouvée à partir du site *HF Canada*[18]. Un seul auteur a extrait les données. Les aspects contextuels issus de la littérature ont été bonifiés par la consultation de différentes parties prenantes.

[18] HF Canada [site Web]. Disponible à : http://www.fhcanada.net/?lang=fr (consulté le 1 septembre 2016).

1.2.5 Modalités de remboursement des statines et des autres hypolipémiants au Canada et à l'international

Pour répondre aux questions 19 et 20, une revue narrative a été réalisée par un auteur afin de répertorier, au Canada et à l'international, les modalités de remboursement des statines et des autres hypolipémiants afin de découvrir si des modalités de remboursement pouvaient être applicables et avantageuses pour l'ensemble du Québec. La recherche a été limitée à l'information actuelle des sites d'agences publiques nationales d'assurance médicaments pour chaque pays (2015-2016), en français ou en anglais. Le détail de la méthodologie est disponible à l'annexe B.

1.3 Évaluation de la qualité méthodologique des documents retenus

L'évaluation de la qualité méthodologique des documents a été effectuée de façon indépendante par deux examinateurs (AP, CJ ou KL ou ÉT). L'outil d'évaluation AGREE II (*Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation*) [Brouwers *et al.*, 2010] a été utilisé pour évaluer la qualité des GPC comportant des recommandations. Les désaccords ont été réglés par consensus. Dans le cadre de ce projet, les documents de bonne qualité sont ceux qui ont obtenu un score global (tenant compte des résultats des deux évaluateurs) fixé arbitrairement à 75 % ou plus, les documents de qualité modérée sont ceux qui ont obtenu un score global variant entre 50 % et 74 %, les documents de faible qualité sont ceux qui ont obtenu un score global variant entre 25 % et 49 %, et les documents de très faible qualité sont ceux dont le score global était de moins de 25 %. Seuls les documents de bonne ou de moyenne qualité ont été retenus pour l'extraction. L'outil d'évaluation R-AMSTAR [Shea *et al.*, 2007a; 2007b] pour les revues systématiques a été utilisé. Pour être jugées de bonne qualité méthodologique, les RS devaient obtenir un score moyen > 75 sur la grille R-AMSTAR. Les RS de moyenne qualité sont celles qui ont obtenu un score variant entre 50 et 74 alors que celles de faible qualité avaient un score de 25 à 49. La liste des GPC retenus, avec la note qu'ils ont obtenue, est présentée aux annexes E et F.

Les lignes directrices publiées par la SCC en 2012 ont été conservées malgré l'absence de revues systématiques en appui aux recommandations. Ce choix vient du fait que ce document reflète la pratique canadienne en matière de prévention du risque CV. Ce document n'a pas été évalué avec la grille AGREE II en raison de ses limites méthodologiques.

Pour les autres types de documents, notamment ceux qui permettaient de répondre aux aspects physiopathologiques et aux aspects contextuels, la qualité n'a pas été évaluée, tout comme les documents issus des agences réglementaires.

1.4 Extraction de l'information

L'extraction des données issues des documents présentant des recommandations a été effectuée par un auteur (AP) à l'aide de tableaux d'extraction préétablis précisant, entre autres, l'organisme, le ou les auteurs, l'année de publication, les recommandations, la force (selon le type de gradation employé et présenté à l'annexe G), la preuve à l'appui, l'argumentaire et les conclusions des auteurs. Les données extraites ont été validées par un deuxième auteur (CJ ou KL). Ces tableaux ont été présentés aux différentes parties prenantes afin d'alimenter la discussion. Les tableaux sont disponibles en annexe H-1 à H-28.

Concernant les données sur l'efficacité et l'innocuité des statines, des tableaux présentant les résultats par paramètre clinique (*outcome*) ont été tirés des tableaux 11.3 et suivants de la RS de NICE [NCGC, 2014].

Pour les autres types de documents contenant des données contextuelles ou de l'information permettant de répondre aux questions 1 et 8, un seul auteur (AP, KL ou SR) s'est occupé de l'extraction des données.

1.4.1 Analyse et synthèse des données issues de la littérature

L'information et les recommandations extraites ont été résumées sous la forme d'une synthèse narrative analytique ou comparative. Les recommandations extraites des GPC, de la SCC et des consensus d'experts, appuyées par le niveau de preuve scientifique et l'argumentaire, ont été consignées dans des tableaux afin de pouvoir les comparer et de repérer les similarités et les différences.

De la méta-analyse Cochrane [Taylor *et al.*, 2013], neuf études contrôlées à répartition aléatoire (ECRA) ont été retenues parce qu'elles présentaient des résultats combinant l'infarctus du myocarde, non mortel et mortel, et la mortalité par maladie coronarienne, des événements retenus dans cette analyse. Les NST ont été calculés pour chaque étude, par la méthode des taux d'incidence. Lorsque le nombre de personnes-années n'était pas rapporté, il a été calculé en se basant sur l'effectif à l'inclusion et la durée moyenne du suivi. Les NST ont été calculés sur un horizon d'utilisation de quatre ans, ce qui correspond à la durée moyenne du suivi dans les onze ECRA. Les intervalles de confiance (IC) à 95 % ont été calculés pour chaque NST en employant ceux des rapports de cote (*odds ratios*) calculés pour les événements coronariens retenus.

Les ECRA ont été regroupés en deux catégories de risque en fonction de la description des facteurs de risque des populations incluses ainsi que du taux d'événements coronariens dans le groupe témoin (placébo). Les données ont été saisies dans une table de méta-analyse (RevMan, version 5.3, 2014) et les résultats stratifiés par sous-groupes ont servi à calculer un NST pour chacun des deux groupes de risque CV.

De plus, pour tenir compte de la persistance au traitement par une statine plus importante dans les ECRA qu'en vie réelle, le NST ajusté selon la persistance pour éviter chaque type d'événement a été calculé. Pour ce faire, le NST obtenu a été multiplié par le ratio de la persistance ECRA / vie réelle (établi à 65 %) [INESSS, 2017].

1.5 Repérage des données contextuelles et expérientielles à partir des consultations

La contribution des parties prenantes, soit celle des membres des comités de suivi et consultatif, a été documentée en utilisant des fiches d'interaction consignées dans un espace de travail commun. Les fiches contiennent l'information précisant la date, le lieu et l'objet de la rencontre, la synthèse des points saillants étudiés et les précisions sur le suivi qui sera effectué. De plus, les consultations des groupes ont été enregistrées avec l'accord des participants. La composition de ces deux groupes de travail est présentée dans les pages liminaires du présent document.

Les membres du comité consultatif ont été invités à comparer et à débattre des renseignements et recommandations extraits à l'occasion de cinq rencontres. Ces échanges ont permis de recueillir les données expérientielles et contextuelles nécessaires à l'élaboration des

recommandations (aspects scientifiques et cliniques, considérations sociales et organisationnelles, etc.), dont, particulièrement, les aspects suivants :

- les retombées éthiques et sociales de la promotion des saines habitudes de vie chez les patients à risque, du point de vue des patients et de celui des professionnels de la santé;
- l'impact éthique et social associé au fait d'informer de façon claire et juste la population et les professionnels à propos de l'efficacité réelle des statines pour prévenir les MCV;
- le repérage des obstacles et la détermination des conditions gagnantes pour faciliter l'adhésion aux traitements proposés en vue de prévenir les MCV ainsi que la persistance thérapeutique (p. ex. approche non pharmacologique ou traitement pharmacologique);
- la détermination des moyens organisationnels à mettre en œuvre afin d'optimiser la prise en charge globale des patients qui ont des facteurs de risque CV;
- la mise en évidence des effets d'un changement des habitudes de prise en charge du risque CV sur les professionnels et les organisations concernés;
- la détermination des facteurs limitatifs et des conditions gagnantes relativement à l'implantation des recommandations cliniques en vue d'un changement de pratique.

Lorsque nécessaire, des informateurs clés ont été consultés pour mieux comprendre la pratique (p. ex. présentation des données du bilan lipidique) ou cerner les enjeux de mise en œuvre compte tenu des moyens technologiques disponibles – p. ex. dossier de santé du Québec (DSQ), dossier médical électronique et conseillers thérapeutiques.

Les consultations avec le comité de suivi, composé des représentants des ordres, associations et fédérations professionnels, la RAMQ, la Direction des affaires pharmaceutiques et du médicament de même que celle de la qualité, de la planification et de la performance au MSSS ont permis de cerner les enjeux professionnels, organisationnels et opérationnels relatifs à la prévention CV afin de favoriser l'acceptabilité et l'applicabilité des recommandations proposées par l'INESSS.

Un autre groupe a été consulté, soit le comité de gouvernance. Celui-ci est composé du président-directeur général de la RAMQ, de la directrice générale de l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ), du secrétaire du Collège des médecins du Québec (CMQ), de la sous-ministre adjointe de la Direction générale des produits pharmaceutiques du Québec (DGPPQ) du MSSS, du sous-ministre adjoint de la Direction générale des services de santé et médecine universitaire (DGSSMU) du MSSS ainsi que du président-directeur général de l'INESSS. Le mandat de ce comité a une portée stratégique afin, notamment, de favoriser la mise en œuvre efficace des recommandations et des mesures à privilégier parmi celles proposées par l'INESSS.

1.6 Approche d'intégration de l'ensemble de la preuve

Pour chacune des questions de recherche, l'ensemble de l'information a été colligé dans des tableaux distincts : le tableau résumant l'énoncé des données scientifiques et le niveau de preuve classifié par les auteurs des GPC a été repris en y ajoutant une synthèse des données contextuelles et expérientielles relatives à chaque thématique. De plus, chacun des tableaux de preuve est accompagné d'une synthèse narrative mettant en parallèle les données issues de la recherche, du contexte et de l'expérience et soulignant les éléments de convergence et de divergence.

Les données portant sur l'efficacité et l'innocuité ont été analysées et présentées en fonction des paramètres de résultat d'intérêt. L'argumentaire a été construit en mettant en parallèle les avantages et les risques associés aux différentes options thérapeutiques. La méthode employée pour évaluer le niveau de la preuve[19], fondée sur des données probantes, est celle du Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN[20]).

1.7 Méthode délibérative et de formulation des recommandations

L'élaboration des recommandations a été réalisée principalement avec le comité consultatif à l'occasion de cinq rencontres et de l'échange de courriels. Ainsi, pour chaque thématique de recherche, un tableau mettant en parallèle : 1) les données de la littérature, 2) les données expérientielles/contextuelles issues des consultations et 3) les constats préliminaires formulés par l'équipe de projet après l'analyse de l'ensemble de la preuve a été présenté au comité consultatif. Les membres du comité ont par la suite échangé dans un processus délibératif informel sur l'ensemble de la preuve afin de formuler des recommandations. Dans un deuxième temps, les membres du comité se sont prononcés sur les recommandations finales, soit en délibéré ou par courriel, selon le niveau de divergence des opinions initiales. Les recommandations ont été retenues si elles obtenaient l'approbation d'au moins 80 % des membres du comité consultatif. À défaut de quoi, ces recommandations ont été retirées ou reformulées.

Les recommandations ont été élaborées en prenant en considération la qualité de la preuve scientifique (niveau de preuve), l'équilibre entre les avantages et les inconvénients d'une recommandation, les valeurs et les préférences des patients à risque de MCV, et cela par l'intermédiaire des professionnels de la santé membres du comité, ainsi que l'applicabilité de l'intervention dans le contexte de la pratique.

Le processus d'élaboration des recommandations requiert également d'examiner, avec le comité consultatif et le comité de suivi, les retombées de leur application sur la population cible et les répercussions potentielles sur la pratique et sur les ressources humaines, matérielles et organisationnelles. Ainsi, le comité a déterminé les éléments nécessaires à l'implantation des recommandations, tels que : les différentes options de traitement ou d'intervention, la disponibilité de ces options, la formation du personnel, les sources possibles de financement, l'allocation des ressources financières et matérielles, etc.

À la suite des échanges, une version de l'avis incluant les recommandations a été envoyée par courriel aux membres du comité consultatif afin qu'ils approuvent une version provisoire. Celle-ci a ensuite été présentée aux membres du comité de suivi, puis aux lecteurs externes. L'avis a été retourné par courriel aux membres du comité consultatif lorsque des changements au contenu ont été proposés par d'autres parties prenantes, comme les membres du comité de suivi et les lecteurs externes, afin de vérifier la pertinence de reformuler ou non les recommandations.

---

[19] 1++ : méta-analyses, *RS* d'ECR ou ECR d'excellente qualité avec un risque de biais très faible ;1+ : méta-analyses, *RS* d'ECR ou ECR d'excellente qualité avec un faible risque de biais ;1 -:méta-analyses, *RS* d'ECR ou ECR avec un risque de biais élevé ;2++:*RS* d'études de cohorte et de série de cas, étude de cohorte ou cas avec groupe comparateur de bonne qualité effectuée où le risque de biais ou de facteur confondant est faible et la probabilité de la relation causale est importante ; 2+: étude de cohorte ou cas avec groupe comparateur bien effectuée où le risque de biais ou de facteur confondant est faible et une probabilité de la relation causale est modérée ; 2 -: étude de cohorte ou de cas avec groupe comparateur où le risque de biais ou de facteur confondant est élevé et où il y a peu de probabilité que la relation causale soit présente ; 3 : étude non-analytique (ex. série de cas, étude de cas) ; 4: opinions d'experts.

[20] SIGN grading system 1999-2012. Disponible à : http://sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf (consulté le 30 mars 2015).

1.8 Validation par les pairs

La validation scientifique a pour objectif de vérifier la rigueur et la qualité scientifique de la réalisation de l'avis. Le rapport préliminaire a été envoyé à trois réviseurs scientifiques externes, l'un médecin-conseil en santé publique dans la région Bas-Saint-Laurent, l'autre chirurgien vasculaire en Outaouais et le troisième médecin de famille de la région de Charlevoix. Les commentaires de ces réviseurs ont été analysés par l'équipe de projet et pris en considération dans le présent avis.

2 RÉSULTATS

La section des résultats comprend cinq parties; les quatre premières concernent le processus clinique. Chacune a été documentée avec des données et de l'information sur les aspects pathophysiologiques, cliniques et contextuels provenant de la littérature, des données des banques médico-administratives de la RAMQ, lorsque pertinent, ainsi que des savoirs contextuel et expérientiel provenant des parties prenantes (principalement les membres du comité consultatif et ceux du comité de suivi) qui ont collaboré aux travaux. La première partie documente les populations à risque de MCV, la deuxième concerne les façons d'évaluer les populations à risque et de communiquer l'information au patient, la troisième porte sur l'efficacité des différentes approches préventives ciblées (modification des habitudes de vie et traitement hypolipémiant) et la quatrième expose les aspects à considérer au moment du suivi, lorsque le traitement hypolipémiant a été amorcé. Enfin, la dernière partie résume les différentes mesures de remboursement des statines et des autres hypolipémiants au Canada et dans d'autres pays comparables et elle propose des mesures issues des échanges avec les parties prenantes. L'analyse de l'ensemble des résultats a permis de découvrir les recommandations les plus utiles et pertinentes au contexte québécois, de cerner la pratique des professionnels de la santé, de préciser les raisons des écarts par rapport aux recommandations de bonnes pratiques et de tenter de trouver des conditions gagnantes pour soutenir les cliniciens dans leur démarche.

2.1 Repérage des patients à risque cardiovasculaire

Le repérage des patients qui présentent des facteurs de risque sur lesquels il est possible d'intervenir pour ralentir le développement de l'athérosclérose est crucial si on veut combattre les MCV. L'ensemble de l'information de cette section repose sur une revue narrative portant sur l'athérosclérose, une revue systématique des recommandations de GPC traitant de cet aspect ainsi que des savoirs contextuel et expérientiel de professionnels de la santé de différentes spécialités qui exercent en première, deuxième ou troisième ligne et qui ont collaboré aux travaux.

2.1.1 Sélection et description des documents retenus

Dix sites Web de sociétés savantes ont été consultés afin de repérer de l'information concernant la physiopathologie de l'athérosclérose, les facteurs prédisposants et les effets présumés de la modification des facteurs de risque qui sont réversibles. De ce nombre, seulement quatre sites indiquaient des références à l'appui, soit les sites Web de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM[21]), du National Institute of Health (NIH[22]), de la clinique Mayo aux États-Unis[23] et de la British Heart Foundation (BHF[24]). Seuls les sites du NIH et de la clinique Mayo ont la certification relative à la fiabilité de l'information (A.D.A.M. *quality* et HONcode, respectivement). Les documents contenant des lignes directrices et des recommandations de

[21] Athérosclérose [site Web]. Disponible à : http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/atherosclerose (consulté le 16 mars 2016).
[22] What is atherosclerosis? [site Web]. Disponible à : http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/atherosclerosis (consulté le 16 mars 2016).
[23] Arteriosclerosis / atherosclerosis [site Web]. Disponible à : http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/arteriosclerosis-atherosclerosis/home/ovc-20167019 (consulté le 16 mars 2016).
[24] All about blocked arteries [site Web]. Disponible à : https://www.bhf.org.uk/heart-matters-magazine/medical/atherosclerosis (consulté le 16 mars 2016).

bonnes pratiques cliniques retenus ont aussi été consultés [Allan *et al.*, 2015; Eckel *et al.*, 2014; Goff *et al.*, 2014; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014; Perk *et al.*, 2012]. Afin de s'assurer que l'information recensée est la plus à jour et qu'elle tient compte des plus récentes théories sur l'athérosclérose et le risque CV, six revues narratives ont été retenues sur la base des critères définis dans la section portant sur la méthodologie [Tousoulis *et al.*, 2014]. Pour les données concernant la prévalence de l'hypercholestérolémie familiale au Québec, une étude publiée en 1989 a été trouvée. Les statistiques présentées dans cette étude sont celles véhiculées par l'organisme HF Canada.

La recherche systématique de documents contenant des recommandations de bonnes pratiques cliniques ou des lignes directrices au regard de la prise en charge du risque CV en prévention primaire et secondaire a permis de répertorier 1070 documents publiés entre 2010 et 2015 par des sociétés savantes ou des agences d'évaluation des technologies en santé. L'application des critères de qualité a permis de retenir sept documents. Trois guides américains publiés en 2013 par l'American College of Cardiology (ACC) / American Heart Association (AHA) portant sur l'évaluation, le traitement et les habitudes de vie [Eckel *et al.*, 2014; Goff *et al.*, 2014; Stone *et al.*, 2014], un britannique du National Institute for Health and Care Excellence paru en 2014 et mis à jour en 2015 [NCGC, 2014], un européen publié en 2012 par la Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology (ESC), [Perk *et al*., 2012], un australien publié en 2012 par la National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA) [NVDPA, 2012] et un guide rédigé en 2015 par le groupe canadien d'Allan [2015]. Parmi les documents retenus, celui d'Allan et ses collaborateurs visait à inclure plus de professionnels de première ligne qui n'avaient que peu ou pas de conflits d'intérêts [Allan *et al.*, 2015]. Les GPC avec la méthodologie (domaine de la rigueur d'élaboration d'AGREE II) la plus robuste sont ceux du NICE et de la NVDPA et les trois de l'ACC/AHA [Eckel *et al.*, 2014; Goff *et al.*, 2014; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014; NVDPA, 2012]. Durant le processus de veille, le nouveau GPC de l'ESC a été repéré et les recommandations ont été comparées, même si ce guide ne satisfaisait pas aux critères d'inclusion [Piepoli *et al.*, 2016]. Celui publié en 2016 par la US Preventive Services Task Force a aussi été repéré, et il a été retenu après évaluation. Ce dernier ne comporte que des recommandations sur l'usage des statines et il n'aborde pas le reste du contexte de la gestion du risque CV [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016].

De plus, bien que le GPC canadien de 2012 publié par la SCC n'ait pas obtenu un résultat suffisamment élevé avec AGREE II parce que sa méthodologie ne mentionne pas de recherche systématique de la littérature, il a été jugé nécessaire de l'inclure puisqu'il contextualise la pratique québécoise [Anderson *et al.*, 2013]. La version 2016 du GPC canadien a aussi été repérée durant la veille documentaire et intégrée à l'avis [Anderson *et al.*, 2016]. En ce qui concerne l'HF, comme une grande partie de l'information sur son dépistage, son diagnostic, ses cibles de traitement et le processus standard de soins est absente de l'information extraite du GPC canadien, les données du *Position Statement* (PS) de la SCC parues en 2014 concernant l'HF ont été considérées même si le processus méthodologique n'incluait aucune recherche systématique [Genest *et al.*, 2014].

L'annexe D présente le processus de sélection des publications sous forme de diagramme de flux, l'annexe E la liste des documents retenus et l'annexe F l'évaluation AGREE II de chacun de ces guides de pratique clinique.

La méthode employée par les auteurs pour apprécier la qualité de la preuve et déterminer la force des recommandations peut être consultée aux tableaux 12 à 18 de l'annexe H. Les niveaux de preuve et la force de chacune des recommandations sont indiqués dans les tableaux correspondant à la thématique à l'annexe H.

Une veille exercée sur la littérature a permis de répertorier les mises à jour des guides de pratique clinique publiés par l'ESC et la SCC à l'été 2016. Ces documents ont été considérés pour vérifier les concordances et les divergences avec les versions antérieures. Par contre, ils n'ont pas été évalués, puisque la méthodologie telle que décrite ne satisfaisait pas aux critères d'inclusion.

La liste des GPC exclus et les raisons de leur exclusion sont présentées à l'annexe I.

2.1.2 Revue narrative sur l'athérosclérose

La MCV constitue une des principales causes de décès dans le monde [WHO, 2011], et l'athérosclérose est la principale condition physiopathologique reconnue à cet égard. Pendant longtemps, les lipides, dont le cholestérol, ont été considérés comme la principale cause de l'athérosclérose. Or, depuis les années 2000, le paradigme a changé et cette affection est maintenant considérée comme une condition inflammatoire chronique à bas bruit de nature multifactorielle. L'athérosclérose se caractérise par la formation et le dépôt de plaques d'athérome à l'intérieur de la paroi des artères de gros ou moyen calibre. L'analyse de plaques provenant de sujets appartenant à différents groupes d'âge a révélé qu'elles étaient constituées d'une accumulation de particules de lipoprotéines de basse densité (ou LDL pour *low-density lipoprotein*), de tissu fibreux, de dépôts calcaires et de cellules immunitaires [Tousoulis *et al.*, 2016; Verweij *et al.*, 2015; Tomey *et al.*, 2014; Tousoulis *et al.*, 2014]). La progression est lente et il peut se passer plusieurs années avant que les symptômes cliniques se manifestent, par exemple à l'occasion d'une angine, d'un IM, d'un AVC ou de symptômes ischémiques périphériques. L'élément déclencheur à l'origine de la formation de la plaque d'athérome est encore un sujet controversé. Par contre, il semble bien accepté qu'une rupture de l'équilibre entre les facteurs anti-athérogéniques et pro-athérogéniques soit un élément clé. L'oxyde nitrique (NO), produit par les cellules endothéliales, est une des molécules vasodilatatrices qui a suscité le plus d'intérêt ces dernières années du point de vue physiopathologique. Considéré comme anti-athérogénique, le NO a aussi des propriétés anti-inflammatoires, anti-agrégantes et antiprolifératives (information tirée de Verweij *et al.*, 2015; Tomey *et al.*, 2014; Tousoulis *et al.*, 2014). À l'opposé, les réactifs de l'oxygène (ROS), produits en réponse à un stress par les cellules endothéliales et les cellules immunitaires, ont une action vasoconstrictrice. Considérés comme des facteurs pro-athérogéniques, ils ont aussi des propriétés pro-inflammatoires, migratoires et pro-apoptotiques. De plus, les ROS ont la capacité de réprimer l'action du NO sur l'endothélium.

Un environnement endothélial riche en ROS favorise le recrutement de cellules immunitaires circulantes telles que les monocytes. Leur recrutement dans la plaque entraîne leur différenciation en macrophages et la production de facteurs solubles pro-inflammatoires (p. ex. cytokines, chimiokines et facteurs de croissance). Sensibles à l'oxydation, les LDL oxydées (oxLDL) présentes dans la plaque sont capturées par les macrophages, ce qui entraîne leur transformation en cellules spumeuses. Ce phénomène contribue à la boucle inflammatoire et à la fragilisation de la plaque (notamment par la production d'enzymes qui dégradent la matrice fibreuse) (information tirée de Tousoulis *et al.*, 2016; Verweij *et al.*, 2015; Tomey *et al.*, 2014; Tousoulis *et al.*, 2014). Lorsque la plaque se rompt, les plaquettes s'agrègent et un thrombus se forme, ce qui est susceptible d'obstruer la lumière de l'artère. Cette obstruction peut alors provoquer un syndrome ischémique résultant généralement en un accident ischémique aigu (p. ex. angine instable ou infarctus) [Davies, 1990].

Les études épidémiologiques ont démontré que l'athérosclérose est liée à l'âge cardiovasculaire, lequel est tributaire de facteurs de risque majeurs non modifiables comme le genre, l'ethnicité et

la génétique (p. ex. mutation dans le gène du récepteur des LDL responsable de l'élimination de ces dernières dans la circulation sanguine, comme avec l'HF) et d'autres modifiables comme l'hypertension artérielle (HTA), l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, le tabagisme, le diabète et le stress psychologique, l'obésité, la sédentarité et une mauvaise alimentation [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012; WHO, 2011].

Le lien entre l'athérosclérose et tous ces facteurs de risque s'explique bien du point de vue physiopathologique. En fait, l'équilibre NO/ROS responsable en partie de l'homéostasie endothéliale peut être menacé en présence d'un stress mécanique (p. ex. contrainte de cisaillement), métabolique (p. ex. concentration élevée de LDL), biologique (p. ex. concentration élevée de facteurs solubles pro-inflammatoires) ou chimique (p. ex. produit du tabac). En réduisant les facteurs de stress par la modification des habitudes de vie ou la prise de médicaments, les molécules anti-athérogéniques sont avantagées.

La réduction des manifestations cliniques de l'athérosclérose par les statines est un phénomène bien connu. Bien que l'effet principal reconnu des statines soit la diminution des LDL circulantes, des preuves expérimentales et cliniques suggèrent que les effets bénéfiques des statines vont au-delà de cet effet sur les LDL et que ces molécules ont des effets dits pléiotropes. Ainsi, on peut observer une amélioration de la fonction endothéliale (notamment par l'augmentation du NO), une diminution de la prolifération des cellules musculaires lisses (*in vitro*) et des effets positifs sur la stabilisation de la plaque d'athérome (information tirée de Tousoulis *et al.*, 2016; Verweij *et al.*, 2015; Tomey *et al.*, 2014; Tousoulis *et al.*, 2014). Bien que l'étude clinique JUPITER ait tenté de démontrer le rôle anti-inflammatoire de la rosuvastatine (en mesurant la concentration d'un marqueur de l'inflammation, protéine C réactive) et son effet sur la prévention des MCV, l'analyse des plaques des participants aurait pu apporter un meilleur éclairage sur cet aspect. D'autres études chez des sujets humains sont donc requises pour clairement démontrer les mécanismes précis à l'origine de l'influence de cette classe d'hypolipémiants sur la progression et la stabilisation des plaques d'athérome et le risque de MCV.

2.1.3 Revue systématique des recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international

Tous les GPC sont cohérents concernant la liste des facteurs de risque risque CV. Par contre, on remarque des divergences à propos du moment où le processus de repérage devrait s'amorcer. Alors que l'ACC/AHA recommande de repérer les patients de 20 à 40 et 50 ans qui ont des facteurs de risque, tendance véhiculée également par le NICE, malgré le niveau de preuve de faible à modéré, la SCC et le groupe d'Allan ne recommandent pas le dépistage systématique. Par contre, tous les GPC retenus s'entendent sur le fait que, plus le dépistage est réalisé tôt, chez des individus plus jeunes, meilleures sont les chances de les motiver afin qu'ils modifient leurs habitudes de vie [Allan *et al.*, 2015; Rabar *et al.*, 2014; Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013].

Le principal signal d'alarme pour repérer les personnes avec une HF s'appuie principalement sur des LDL > 5 mmol/L. Tous les GPC retenus, ainsi que la *Position statement* de la SCC publiée en 2014 sur l'HF, s'entendent à propos de ce seuil. Il est de plus précisé qu'un processus d'évaluation ciblé chez les enfants et adolescents qui ont des antécédents familiaux de dyslipidémie ou de MCV ou des facteurs de risque comme l'obésité, le tabagisme, l'hypertension ou le diabète de type 2 [Anderson *et al.*, 2013] est une pratique recommandée, bien que cette allégation soit soutenue par un niveau de preuve faible.

Le repérage des facteurs de risque chez les personnes âgées de plus de 75 ans n'est pas recommandé par le groupe d'Allan [2015]. Les autres GPC ne présentent aucune recommandation particulière concernant le dépistage des facteurs de risque [Eckel *et al.*, 2014; Rabar *et al.*, 2014; Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013; Perk *et al.*, 2012]. L'US Preventive Services Task Force (USPSTF) spécifie qu'il n'y a pas de recommandations relativement à cette clientèle [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016].

2.1.4 Données contextuelles et expérientielles

Le repérage des patients à risque est généralement fait à l'occasion d'une visite médicale comprenant les étapes habituelles de l'histoire clinique et psychosociale, la documentation des antécédents médicaux et de pharmacologie, puis l'examen physique complet. Cette démarche peut être réalisée dans les centres intégrés de santé et de service sociaux (universitaires ou non) (CISSS ou CIUSSS), dans les groupes de médecine familiale ou unités de médecine familiale (GMF ou UMF) ou dans les cliniques médicales. Les cliniciens de première ligne sont habituellement bien au fait des facteurs de risque, modifiables ou non, et le dépistage de ces facteurs est une pratique intégrée à la médecine familiale. Tous s'entendent sur le principe que le dépistage précoce chez les patients en santé leur donne plus de temps pour adopter de saines habitudes de vie ou pour traiter les comorbidités avant que le facteur âge ne mène au calcul du risque CV sur dix ans.

Par ailleurs, tous les membres du comité consultatif étaient en accord avec la position du groupe d'Allan concernant le fait de ne pas procéder au dépistage de facteurs de risque chez les personnes âgées de plus de 75 ans en bonne santé cardiovasculaire. À la lumière des discussions, il apparaît que la pratique actuelle concernant le dépistage des facteurs de risque serait conforme aux recommandations publiées par les différentes organisations. Par contre, il a été soulevé que le temps médical alloué en clinique et les ressources disponibles pour soutenir un patient en santé (ayant au moins un facteur de risque) dans son changement d'habitudes de vie sont souvent inadéquats. La modification des habitudes de vie nécessite du temps et des efforts de la part des patients et des professionnels de la santé. Pour que ces changements perdurent, il faut du soutien professionnel et une volonté affirmée de la part du patient et du réseau de la santé.

Concernant l'HF, il a été mentionné que sa prévalence au Québec, bien qu'elle soit une des plus élevées au monde[25], est méconnue des cliniciens québécois. La prévalence de l'HF hétérozygote (HFHe) est d'environ 1 :270 au Québec comparativement à 1 :500 ailleurs au Canada[26]. Ces statistiques proviennent d'une étude publiée en 1989, dans laquelle les données sur la prévalence par région étaient rapportées [Moorjani *et al.*, 1989][27]. Le Saguenay–Lac-Saint-Jean et la Côte-Nord sont les deux régions où la prévalence est la plus élevée. Ces différences interrégionales peuvent s'expliquer par « l'effet fondateur[28] ». Une recherche ciblée dans la littérature n'a pas permis de trouver des données plus récentes. Toutefois, elles concordent sensiblement avec celles rapportées par les experts du comité consultatif. Selon certains membres, environ 30 patients qui ont reçu un diagnostic d'HF homozygote (HFHo) seraient suivis

[25] « La prévalence mondiale est estimée à 1:500 pour les HTZ et à 1:1 000 000 pour les HMZ[1]. Ces estimations s'appuient sur des études réalisées dans différents pays : aux États-Unis[65], au Danemark[66], en Norvège[67], en Angleterre[68] et au Japon[69] » [Hogue, 2004 : p. 19].
[26] Registre HF Canada [site Web]. Disponible à : http://www.fhcanada.net/?page_id=374&lang=fr (consulté le 1er septembre 2016).
[27] Les statistiques rapportées en 1989 montraient, par exemple, une prévalence de 1 :81 sur la Côte-Nord; de 1 :122 au Saguenay–Lac Saint-Jean; de 1 :167 en Gaspésie; de 1 :208 à Québec; de 1 :333 à Trois-Rivières et de 1 :909 à Montréal.
[28] L'effet fondateur signifie que la fondation et le peuplement d'une région ont été faits par un petit groupe d'individus porteurs de la mutation génétique.

dans les cliniques de maladies lipidiques du Québec, et la prévalence de l'HFHe atteindrait jusqu'à 1 personne sur 120 dans l'Est-du-Québec. Il semble que l'HFHe soit souvent sous-diagnostiquée même dans des régions où, pourtant, la prévalence est plus importante comme le Saguenay–Lac-Saint-Jean et la Côte-Nord. En contrepartie, il semble que des personnes qui ont des antécédents familiaux de taux de cholestérol élevé soient trop souvent considérées comme ayant une HF, particulièrement si le diagnostic ne tient pas compte des critères diagnostiques proposés par les lignes directrices et si les habitudes de vie modifiables de la famille n'ont pas été prises en considération lors de l'évaluation globale.

2.2 Évaluation globale, calcul et communication du risque cardiovasculaire

L'évaluation du risque CV est une étape clé pour orienter les interventions auprès du patient, qu'elles soient pharmacologiques ou non. Le calcul du risque CV est une des composantes de l'évaluation globale du risque. Afin de connaître l'ensemble des éléments à considérer dans cette évaluation globale et de choisir parmi les outils disponibles pour calculer le risque CV chez différentes populations, une revue systématique des documents contenant des lignes directrices et des recommandations à cet égard a été réalisée. Les échanges avec les membres du comité consultatif et des informateurs clés ont permis de recueillir des données expérientielles et contextuelles afin de cerner la pratique actuelle au Québec relativement à l'évaluation globale du risque CV. Les discussions ont également permis de déterminer les éléments à propos desquels la pratique pourrait être améliorée en ciblant des conditions gagnantes à mettre en place et des obstacles à franchir pour atteindre le but souhaité.

2.2.1 Sélection et description des documents retenus

Les mêmes documents contenant des recommandations de bonnes pratiques cliniques ou des lignes directrices au regard de la prise en charge du risque CV en prévention primaire et secondaire ont servi de documentation à cette section. Les détails sont dans les tableaux H-2 à H-4, H-29 et H-30 de l'annexe H.

Pour compléter l'information obtenue par la consultation des parties prenantes, une recherche ciblée a été effectuée dans les sites Web de fournisseurs de dossiers médicaux électroniques ou de conseillers thérapeutiques. Les documents gouvernementaux et le projet de loi 59 sur le partage de l'information de santé, notamment le Dossier Santé Québec (DSQ), ont été consultés, et une personne nous a permis d'éclaircir certains points. Une recherche pour repérer des outils de prise décision partagée, réalisée par des groupes de recherche québécois, a aussi été effectuée. Enfin, deux biochimistes ont été sollicités afin de documenter le fonctionnement des laboratoires concernant la production des rapports sur les bilans lipidiques dans les établissements du Québec.

2.2.2 Revue systématique des recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international

2.2.2.1 Approche axée sur la prise de décision partagée dès l'évaluation

Le GPC du NICE a formulé une recommandation indiquant qu'il est nécessaire d'adapter le

niveau de langage à employer, de prévoir le temps pour discuter adéquatement du risque avec le patient et de documenter la décision du patient concernant son désir d'évaluer ou non son risque CV [NCGC, 2014]. Les auteurs proposent de discuter avec le patient du processus d'évaluation en indiquant aussi l'option de ne pas évaluer le risque CV [NCGC, 2014]. Les autres GPC ne formulent pas de recommandation sur ce point [Allan *et al.*, 2015; Stone *et al.*, 2014; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012].

2.2.2.2 Éléments à considérer dans l'évaluation du risque cardiovasculaire

Il y a peu de recommandations dans les GPC sur les éléments qui devraient être à considérer lors de la première évaluation du risque CV chez des patients présentant plus d'un facteur de risque. Les recommandations des GPC se concentrent principalement sur l'âge, le bilan lipidique et les outils pour calculer le risque CV, à l'exception du document de la SSC sur l'HF qui donne plus d'information sur les autres éléments à considérer pour compléter l'évaluation avant de poser le diagnostic [Genest *et al.*, 2014].

D'abord, bien que tous les GPC proposent de commencer l'estimation du risque lorsque le patient a entre 40 et 50 ans, il n'y a pas d'âge fixe recommandé par les différents GPC pour amorcer une évaluation des facteurs de risque CV dans la population adulte, à l'exception de l'ACC/AHA qui propose 20 ans; cette recommandation est soutenue par un niveau de preuve modéré [Stone *et al.*, 2014]. Seul le groupe d'Allan ne considère pas nécessaire l'évaluation du risque chez les 20 à 40-50 ans, à moins qu'ils aient d'autres facteurs de risque comme une mesure des LDL bien au-dessus des valeurs normales, des antécédents familiaux de MCV précoces ou de mauvaises habitudes de vie. Par contre, tous les GPC recommandent de ne pas faire d'évaluation du risque à partir d'une certaine tranche d'âge supérieure. Alors que la SCC, le groupe d'Allan et la NVDPA statuent à 75 ans [Allan *et al.*, 2015; Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012], l'ACC/AHA tranche à 80 ans et le NICE à 85 ans. Les divergences entre les différents GPC s'expliquent par les outils recommandés par chacun pour calculer le risque CV et les caractéristiques des participants qui ont collaboré à l'exercice de validation.

Pour l'HF, il est mentionné dans le document de la SCC de préciser les causes secondaires qui pourraient expliquer des LDL > 5 mmol/L, et de les éliminer [Genest *et al.*, 2014]. Parmi celles-ci, on trouve l'hypothyroïdie, l'anorexie, le syndrome néphrotique, la maladie obstructive du foie et l'usage de certains médicaments[29]. La NVDPA mentionne qu'il n'est pas nécessaire de calculer le risque CV chez les patients atteints d'HF, alors que le NICE en spécifie la raison et recommande de ne pas employer un outil d'évaluation du risque chez ces personnes, puisque les calculateurs de risque CV, qui évaluent le risque à court terme, sont inexacts pour ces patients. Selon le *Position Statement* canadien de 2014 [Genest *et al.*, 2014], le diagnostic de l'HF devrait être établi à l'aide du registre de Simon Broome ou des critères du Dutch Lipid Clinic Network, outils également recommandés par le NICE dans son guide sur l'HF. La SCC recommande de considérer tous les adultes avec une HF comme étant à risque élevé. Le niveau de preuve de cette recommandation est modéré [Genest *et al.*, 2014]. L'ACC/AHA, la SCC et Allan et ses collaborateurs n'ont pas formulé de recommandation sur ce point.

Les différents GPC consultés n'ont pas publié de recommandation particulière concernant le bilan lipidique à l'étape de l'évaluation du risque CV, à l'exception de celui du groupe d'Allan. En effet, ce groupe recommande de procéder à une analyse du bilan lipidique prélevé avant le début d'un traitement hypolipémiant, puisque les calculateurs ne sont pas conçus pour s'ajuster

[29] Diurétique, cyclosporine, glucocorticoïdes, amiodarone, estrogènes, séquestrants de l'acide biliaire, inhibiteurs de la protéase, acide rétinoïque, stéroïdes anabolisants, sirolimus, raloxifène, tamoxifène, bêta-bloquants (sauf carvédilol), thiazides [Stone *et al.*, 2014].

en fonction de la modification du taux de LDL conséquente au traitement pharmacologique [Allan *et al.*, 2015]. À la fois ce groupe, la SCC 2016 et le NICE indiquent la non-nécessité d'être à jeun pour prendre la mesure des lipides. La SCC, en 2016, [Anderson *et al.*, 2016] précise de plus de maintenir la prise à jeun pour les personnes qui ont une histoire de triglycérides au départ > 4,5 mmol/L. L'ApoB est l'un des autres marqueurs employés pour raffiner le seuil de l'amorce du traitement recommandé, notamment par la SCC [Anderson *et al.*, 2013], lorsqu'il est disponible; ce marqueur offre l'avantage de ne pas imposer d'être à jeun pour faire le test. Le groupe d'Allan mentionne que la mesure des lipides, dans un contexte d'estimation du risque, peut être envisagée chez les moins de 40 à 50 ans s'il y a, entre autres, des antécédents familiaux de MCV précoce.

2.2.2.3 Évaluation globale, calcul et communication du risque cardiovasculaire

2.2.2.3.1 Évaluation globale du risque CV

L'évaluation globale du risque CV tient compte à la fois du calcul de risque basé sur des données populationnelles et sur le risque individuel ou encore d'autres facteurs propres au patient qui doivent être pris en considération. Peu de GPC soulignent l'importance de cet aspect global de l'évaluation et aucun ne formule une recommandation claire à cet égard.

Beaucoup de similarités existent entre les GPC quant à la façon de cibler les groupes à risque et de repérer ceux qui ont besoin d'un traitement pharmacologique. L'ACC/AHA, le NICE et le groupe d'Allan s'appuient sur le concept de prévention primaire et secondaire alors que le continuum de niveau de risque est employé par l'ESC, la NVDPA et la SCC.

2.2.2.3.2 Calculateur de risque cardiovasculaire

L'utilisation d'un calculateur de risque, fondée sur des données populationnelles, est recommandée par tous les GPC consultés. Par contre, chacun des guides recommande un calculateur différent selon les caractéristiques de la population avec laquelle le calculateur a été validé et sa représentativité pour la population ciblée dans chacun des GPC. L'ACC/AHA et l'USPSTF recommandent d'employer le *Pooled Cohort Equations* [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016; Goff *et al.*, 2014], le NICE propose le QRISK2 [NCGC, 2014], l'ESC recommande le SCORE [Piepoli *et al.*, 2016; Perk *et al.*, 2012] alors que la SCC [Anderson *et al.*, 2016; 2013], le groupe d'Allan [Allan *et al*., 2015] et la NVDPA [2012] conseillent le calculateur de Framingham. Les niveaux seuils du faible risque pour les différents calculateurs sont de 7,5 % pour l'ACC/AHA, diminué de 10 % à 5 % pour l'ESC [Piepoli *et al.*, 2016; Perk *et al.*, 2012] et maintenu à 10 % par la SCC [Anderson *et al.*, 2016; Anderson *et al.*, 2013], Allan et ses collaborateurs [2015] et la NVDPA [2012] (tableau H-3, annexe H).

La majorité des GPC recommandent d'appliquer le calcul du risque sur 10 ans, y compris la SCC et le groupe d'Allan, à l'exception de la NVDPA qui utilise une version du calculateur de Framingham sur 5 ans. Par ailleurs, le seul calculateur qui a été validé avec la population canadienne (population caucasienne) est le calculateur de Framingham. Les variables employées dans son calcul sont le genre, l'âge, le tabagisme, la pression artérielle systolique (PAS), la présence ou l'absence d'un traitement antihypertenseur, la présence de diabète, les valeurs de cholestérol total et de HDL et les antécédents familiaux de coronapathie précoce tenant compte de la proximité dans l'arbre généalogique, de l'âge du membre de la famille et du nombre de membres de la famille touchés. Le calculateur recommandé par l'ACC/AHA ajoute la variable de l'ethnicité alors que le QRISK2 tient compte de l'ethnicité, de l'indice de masse corporelle (IMC), de la fibrillation auriculaire, de l'insuffisance rénale (IR) et de l'arthrite rhumatoïde [Goff *et al.*,

2014]. Pour les antécédents familiaux de coronapathie précoce, seul le critère de l'âge < 60 ans chez un membre de la famille du premier degré est considéré dans le calcul du risque selon l'ACC/AHA, et < 55 ans et < 65 chez les parents de sexe féminin du premier degré pour la SCC, ce qui double le risque individuel relatif [Anderson *et al.*, 2016; Goff *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013].

2.2.2.3.3 Communication du risque cardiovasculaire au patient

La communication du risque CV au patient et sa compréhension de ce que ce risque signifie sont fondamentales. Or, selon le vécu du patient, son tempérament et ses connaissances, il peut être difficile de faire la part des choses. Des outils de vulgarisation existent afin de concrétiser le risque, mais ce ne sont pas tous les GPC qui en font la promotion. Le groupe d'Allan recommande aux médecins de famille d'utiliser l'outil interactif[30] élaboré par l'équipe du Dr James McCormack de l'Université de la Colombie-Britannique, qui combine les trois options des calculateurs de risque de Framingham, le QRISK2 2014 et celui de l'ACC/AHA ASCVD. Cette calculatrice a été conçue pour montrer de façon interactive comment des facteurs de risque particuliers influent sur le risque d'événements CV. Les résultats sont présentés en utilisant cent « visages heureux/malheureux » pour aider à illustrer le risque. Ces résultats sont également fournis sous forme de nombres absolus. L'interface permet d'imprimer les résultats pour les insérer dans le dossier médical et elle peut aussi être employée hors ligne. L'outil est offert en anglais et en français, et il inclut des instructions pour bien interpréter et employer le résultat obtenu par l'intermédiaire des calculateurs de risque. La SCC a développé quant à elle une application pour téléphone intelligent qui comprend le calcul du risque avec le score de Framingham et l'âge CV [Anderson *et al.*, 2013]. Cette application est conviviale, mais elle n'est disponible qu'en anglais. On peut aussi employer une version Web de l'outil sur l'âge CV, développé par l'équipe du Dr Steven A. Grover à l'Université McGill, qui est disponible en anglais et en français[31]. Ce dernier outil est recommandé par la SCC pour augmenter la probabilité d'atteindre les cibles, et il sera donc présenté dans la section portant sur le suivi de la thérapie [Anderson *et al.*, 2013].

L'INESSS n'a pas procédé à une validation détaillée des calculateurs et de l'outil interactif. Leur utilisation ne peut donc pas être considérée comme s'appuyant sur un niveau de preuve élevé faisant suite à une analyse de l'Institut.

2.2.3 Données contextuelles et expérientielles

2.2.3.1 Approche axée sur la prise de décision partagée

La place du patient et son engagement personnel dans sa thérapie ont grandement évolué au fil du temps, et celui-ci est maintenant perçu comme un partenaire dans la prise en charge de sa maladie. Le patient arrive déjà informé sur la MCV. Ses renseignements proviennent de différentes sources comme Internet, des publicités, des professionnels de la santé qu'il côtoie ou encore de son entourage. Cette information peut être de qualité variable, de telle sorte que de fausses attentes ou craintes peuvent se créer chez le patient. Certains mythes persistent, tels qu'une pilule compense pour les mauvaises habitudes de vie ou encore que le cholestérol élevé est systématiquement synonyme de maladie plutôt qu'un facteur de risque, ce qui conduit au

[30] Calculatrice des bénéfices et des risques absolus de maladies cardiovasculaires. Disponible à : http://chd.bestsciencemedicine.com/calc2.html.
[31] Le Programme complet d'amélioration de la santé de McGill [site Web]. Disponible à : http://www.chiprehab.com/.

besoin impératif de prendre un médicament. La perception du risque est aussi un aspect qui varie selon chaque individu. Dans ce contexte, le clinicien doit accueillir le patient et l'informer, en plus de rectifier de mauvaises conceptions, et surtout il doit l'engager à collaborer dès le départ. En effet, la décision du patient à propos de l'évaluation de son risque CV peut être négative, et le processus de décision partagée devrait être favorisé. Selon l'opinion des membres du comité consultatif, la décision d'évaluer ou non le risque CV doit revenir au patient selon ses valeurs, ses préférences et son vécu. Or, le clinicien est très peu outillé pour relever ce défi.

À cet effet, les connaissances et des outils de transfert de connaissance se développent au Québec, notamment grâce à la Chaire de recherche du Canada en implantation de prise de décision partagée dans les soins primaires de l'Université Laval et à celle sur le partenariat avec les patients et le public de l'Université de Montréal. Les outils créés s'inspirent notamment des standards internationaux de la collaboration *International Patient Decision Aid Standards* (IPDAS[32]).

2.2.3.2 Évaluation globale, calcul et communication du risque cardiovasculaire

Les façons différentes d'aborder l'évaluation du risque alimentent la confusion au sein de la population en général, mais aussi chez les cliniciens de première ligne. Selon l'opinion des membres du comité consultatif, l'emploi de la classification en prévention primaire et secondaire est largement répandu au Québec, tout comme celui du continuum de risque. Chacun des deux concepts a par contre ses limites. Le concept de prévention primaire et secondaire, qui évalue principalement les signes cliniques et les données de laboratoire (p. ex. bilan lipidique), augmente la probabilité de donner trop d'importance à un facteur de risque comme la LDL pour cibler la thérapie. Par ailleurs, le concept de continuum de risque CV est plus complexe à mettre en pratique et il est basé, selon les membres du comité consultatif, sur une stratification arbitraire du risque. Pour le mettre en pratique, le clinicien doit utiliser un calculateur de risque. Le calculateur de Framingham est celui qui serait généralement employé au Québec par les cliniciens. Toutefois, se servir d'un calculateur de risque ne semble pas une pratique courante. De surcroît, lorsque ces outils sont utilisés, le résultat obtenu comme pourcentage de risque serait souvent employé seul dans la décision de traiter ou non avec un hypolipémiant, sans nécessairement considérer d'autres éléments importants dans l'évaluation globale du risque CV. Parmi ces éléments, il y a notamment le temps de sédentarité, la capacité aérobie, le type d'alimentation, le tour de taille et l'indice de masse corporelle.

En raison de ces limites, les calculateurs ne devraient être utilisés que comme outil pour amorcer la discussion avec le patient sur le processus d'évaluation afin de tenir compte plus globalement de l'ensemble des facteurs de risque tels que les habitudes de vie, d'inclure les préférences du patient et d'établir une stratégie conjointement avec lui. Le bilan lipidique est essentiel à l'étape de l'évaluation du risque CV, puisque ses résultats sont une composante nécessaire pour permettre au calculateur de donner un pourcentage de risque CV. Par contre, le rapport de laboratoire peut, selon les membres du comité consultatif, biaiser le jugement du professionnel dans l'évaluation du risque CV, puisque des alertes y sont présentées selon que les valeurs sont au-dessus ou en dessous des valeurs cibles. À cet égard, les services de laboratoire sont relativement autonomes dans l'élaboration de leurs rapports; certains renseignements sont de rigueur – analyse concernée, unités de mesure, valeurs de référence selon le genre, l'âge, etc. – et ceux-ci peuvent parfois être adaptés aux clientèles particulières de l'établissement de santé – valeurs de référence plus élaborées, méthode de mesure clairement indiquée si différente des

[32] International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration [site Web]. Disponible à : http://ipdas.ohri.ca/.

méthodes usuelles, annotations concernant les interférences fréquentes et leurs effets sur l'analyse concernée, parfois certaines directives d'interprétation pour l'utilisateur moins familiarisé avec la méthode, etc. L'information doit être claire et permettre au praticien d'interpréter adéquatement le résultat. L'analyse rapportée n'est qu'une information isolée à mettre en contexte clinique dans le processus de prise en charge du patient. Alors qu'un rapport de laboratoire sert essentiellement à rapporter un résultat de dosage avec les valeurs de référence propres à la méthode de mesure appliquée, ce n'est pas traditionnellement son rôle de statuer ou de suggérer systématiquement une cible thérapeutique, car celle-ci peut varier selon le type de patient ou le contexte clinique. Le bilan lipidique fait exception depuis plusieurs années, puisqu'on y a incorporé des seuils de début de traitement et des cibles, lesquels varient selon un risque CV documenté ou estimé. Cette information est fournie à titre indicatif et, au Québec, elle est basée sur les recommandations de la SCC. Les membres ont discuté de la possibilité de faire retirer les cibles du bilan lipidique, à l'exemple de ce qui a été fait en détection du cancer de la prostate. Il faudrait tout de même s'attendre à un débat à plusieurs niveaux et, tel que mentionné par notre informateur, il est possible que ce genre de rapport favorise le surtraitement de certaines personnes relativement peu à risque de MCV. Mais, assurément, il favorise également le traitement plus adéquat de nombreuses personnes à haut risque CV, qui n'auraient pas été traitées sans cette formulation répétée des cibles dans les rapports.

Par ailleurs, les membres du comité consultatif adhèrent aux recommandations du groupe d'Allan qui ne favorise pas la mesure systématique des lipides et le calcul du risque en prévention primaire chez les personnes âgées de plus de 75 ans. Pour compléter l'information sur le bilan lipidique et les autres marqueurs (indicateurs), l'ApoB étant facilement disponible au Québec, l'usage de cet indicateur aurait pu être une option pour éviter de subir le test à jeun. Cependant, après consultation avec des professionnels scientifiques du groupe des analyses de laboratoire à l'INESSS, il aurait été plus coûteux en bout de ligne. C'est pourquoi le bilan lipidique réalisé sans être à jeun devrait être maintenant une option, et on devrait réserver le titrage des Apo-B quand les triglycérides sont > 1,5 mmol/L. [Anderson *et al.*, 2016; Doran *et al.*, 2014].

Concernant l'HF, les membres étaient en accord avec les recommandations des GPC, à savoir que le diagnostic doit reposer sur les critères de Broome ou ceux du Dutch Lipid Clinic Network**.**

Plusieurs obstacles à une évaluation globale du risque CV par les médecins de famille ont émergé des discussions avec les membres du comité consultatif. Au Québec, l'évaluation du risque CV et le suivi des traitements non pharmacologiques sont principalement le fait des omnipraticiens qui sont répartis dans les GMF, les cliniques médicales et en milieu hospitalier. Aucune stratégie systématique d'évaluation n'est appliquée dans la pratique québécoise. Le clinicien peut faire du dépistage lors d'une consultation médicale, mais le temps réservé à l'évaluation du risque CV est une contrainte importante. Il n'est pas rare que le bilan lipidique soit obtenu après une visite, mais pour une raison initiale autre que l'évaluation du risque CV. Cette évaluation du risque CV ne fait pas toujours l'objet d'une deuxième visite médicale au cours de laquelle le patient et le médecin ont une discussion éclairée sur les résultats du calcul du risque et les effets de la modification des facteurs de risque. Bien qu'il existe des outils interactifs permettant de calculer le risque CV et de soutenir la discussion avec le patient, les cliniciens de première ligne ne sont pas nécessairement au courant de leur existence ou ils ne maîtrisent pas bien leur utilisation. L'organisation du travail peut être une autre limite à l'utilisation de ces outils et au partage de l'information entre les professionnels de la santé (p. ex. les bureaux de médecin non informatisés).

Enfin, la nature curative de l'expertise médicale a aussi été soulevée comme obstacle à l'évaluation globale du risque qui relève du côté préventif de la santé. La façon de questionner les patients sur leur alimentation ou leur niveau d'activité physique et ensuite de mettre ces renseignements dans la balance avec les résultats du bilan lipidique ou du calcul du risque CV n'est pas nécessairement enseignée dans le cursus universitaire. Enfin les avantages de certains types d'alimentation ou encore d'activité physique par rapport au risque CV (aspects traités dans la prochaine section) sont méconnus par plusieurs cliniciens de première ligne. Par ailleurs, la perception du risque est différente pour chaque individu, et elle peut différer selon, par exemple, le vécu de la personne, son tempérament, ses connaissances et son statut socio-économique. L'approche doit donc être individualisée. Malheureusement, le médecin n'a pas toujours le temps d'utiliser un calculateur de risque, de bien expliquer au patient les notions de risque et de vérifier sa compréhension pour qu'il puisse faire un choix éclairé en ce qui concerne la meilleure approche préventive pour lui.

Des conditions gagnantes ont été déterminées avec les membres du comité consultatif pour améliorer l'évaluation globale du risque CV et communiquer ce risque au patient. Premièrement, les cliniciens devraient disposer d'outils adéquats et facilement accessibles permettant une discussion efficace avec le patient tout au long du processus d'évaluation du risque CV. La calculatrice proposée par le groupe d'Allan se rapproche d'un outil adéquat pour la première ligne selon le comité consultatif, mais cet outil aurait tout de même besoin d'être arrimé aux logiciels de soins de santé (p. ex. le dossier médical électronique) en place afin d'éviter la double saisie de l'information dans la calculatrice et de permettre de consigner la démarche au dossier pour assurer le suivi. Par ailleurs, l'aspect visuel de l'outil pourrait être amélioré pour le rendre plus convivial et adapté à une discussion avec le patient.

En ce qui concerne l'accessibilité aux outils Web, celle-ci est variable entre les cliniques et elle est tributaire du niveau technologique de chacune. Certaines cliniques, bien qu'elles ne soient qu'une minorité en 2016, n'ont pas encore accès à Internet et, parmi celles qui sont branchées, les logiciels de dossier médical électronique n'offrent pas nécessairement un accès rapide à ce type d'outil Web.

Dans la foulée de l'augmentation de l'accès Internet chez les divers professionnels de la santé, le MSSS a créé le programme québécois d'adoption du dossier médical électronique (PQADME[33]) qui s'est terminé 31 août 2016[34]. Au 1er septembre 2016, plus de 5 000 médecins de famille disposaient d'un DME (sur environ 6 000 qui font de la prise en charge), ce qui correspond au taux le plus élevé d'utilisation d'un DME au Canada. Ce soutien fait en sorte que tous ces médecins utilisent l'un des neuf dossiers homologués au Québec. Deux fournisseurs de DME sur les sept homologués ont été joints par l'INESSS, et les deux se sont montrés très ouverts à l'intégration des outils recommandés par l'INESSS ou à l'insertion d'hyperliens dans leur offre de DME par l'intermédiaire, par exemple, d'une fenêtre surgissante. Ils ont aussi proposé d'en faire la promotion par l'entremise de l'infolettre aux utilisateurs. Une autre fenêtre de visibilité envisageable dans le contexte québécois est le programme Vigilance Santé, un logiciel fournissant de l'information sur les médicaments et la santé à l'intention des cliniciens et de leurs patients. Cet outil est utilisé dans la majorité des DME et des pharmacies au Québec, et les gens avec qui nous avons communiqué se sont eux aussi montrés très ouverts à une collaboration pour rendre accessibles les outils de l'INESSS ou des hyperliens vers les outils conseillés, dès leur mise en ligne sur le site Web. Une utilisation judicieuse de ces outils doit enfin s'accompagner d'une formation adéquate. Les ordres professionnels pourraient être mis à contribution pour développer ce type de formation.

La collaboration interprofessionnelle dans l'évaluation globale du risque CV est une autre condition gagnante reconnue par les membres du comité consultatif. Puisque le calcul du risque CV n'est pas un acte réservé, il peut être fait par d'autres professionnels de la santé que le médecin. Les infirmières ou les pharmaciens travaillant en collaboration avec les médecins dans les GMF/UMF peuvent calculer le risque CV à l'aide d'un calculateur de risque, puisqu'ils ont accès au dossier des patients. Par contre, l'interprétation du calcul du risque CV et l'évaluation globale reviennent au médecin. Le nouveau programme de soutien professionnel des GMF et le cadre de gestion des GMF/UMF sont des atouts quant à l'amélioration de l'évaluation globale du risque CV en première ligne, à la prise en charge des facteurs de risque et au suivi des traitements, pharmacologiques ou non.

Enfin, le risque CV, obtenu à partir d'un calculateur, devrait pouvoir être consigné dans une interface mise à la disposition de tous les professionnels de la santé pour éviter la duplication de l'évaluation du risque par différents professionnels de la santé côtoyant le patient. À titre d'exemple, il existe des journées santé dans les pharmacies communautaires, sur une base volontaire, dont le sujet est l'évaluation du risque CV. Le calcul du risque peut aisément être fait en pharmacie, puisque les renseignements sur le tabagisme, la pression sanguine, le glucose et le bilan lipidique sont des données accessibles à ce professionnel de la santé. Les personnes sans médecin de famille peuvent donc se rendre à la pharmacie pour apprécier leur risque CV et recevoir, le cas échéant, des conseils sur les avantages qu'il y aurait à modifier leurs habitudes de vie. Le résultat de ce calcul fait à la pharmacie devrait être mis à la disposition des autres cliniciens participant au suivi. C'est pourquoi les membres du comité consultatif croient que le Dossier Santé Québec serait le meilleur endroit pour conserver le résultat du calcul du risque CV.

---

[33] Le Programme québécois d'adoption du dossier médical électronique (PQADME) est une entente pour favoriser l'adoption des dossiers médicaux électroniques (DME) par les médecins omnipraticiens. Le programme est en vigueur depuis novembre 2012 et il est basé sur un cycle de quatre ans. Pour se prévaloir du PQADME, les médecins doivent exercer au sein d'une clinique médicale en première ligne. Dès leur adhésion, ils s'engagent non seulement à utiliser leur DME dans leur pratique, mais aussi à participer au Dossier Santé Québec (DSQ). L'utilisation d'un DME est encouragée compte tenu des nombreux avantages qui en découlent pour les patients ainsi que pour les médecins, le personnel infirmier et l'équipe administrative, MSSS, DME, 2015.

[34] Ce programme a pris fin le 31 août 2016, mais les négociations pour le prochain cycle sont en cours. Les adhésions ont été suspendues après cette date.

Or, à l'heure actuelle, le projet de loi sur le partage de l'information de santé n'aborde pas ce sujet qui permettrait à de l'information de cette nature d'être accessible. Faute de disposer d'une interface appropriée, le résultat pourrait être imprimé et donné au patient afin de le responsabiliser pour qu'il le remette à son médecin à l'occasion d'une prochaine visite médicale, ou il pourrait être télécopié directement au médecin traitant.

2.3 Stratégie d'accompagnement concertée avec le patient présentant des facteurs de risque cardiovasculaire

Lorsque les résultats de l'évaluation globale du risque sont connus et ont été communiqués au patient, une discussion éclairée avec lui s'impose afin de décider de la meilleure option en tenant compte de ses valeurs, ses préférences et son mode de vie. L'ensemble de l'information présentée dans cette section repose sur une revue systématique des recommandations de GPC portant sur la modification des habitudes de vie et le traitement pharmacologique, sur une revue de revues systématiques sur les avantages de l'activité physique, une revue de revues systématiques sur les effets de l'alimentation méditerranéenne sur la diminution du risque CV et une revue de revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des statines ainsi que sur les savoirs contextuel et expérientiel du comité consultatif. Une mise à jour du portrait d'usage des hypolipémiants chez les assurés au RPAM, publiée initialement en 2010, a aussi été réalisée afin de documenter l'usage de 2010 à 2015.

Les documents portant sur les bonnes pratiques cliniques au regard de la prise en charge du risque CV en prévention primaire et secondaire ont été utilisés pour rechercher les revues systématiques avec ou sans méta-analyse portant sur ces trois sujets et qui avaient servi à l'élaboration des recommandations des différentes organisations.

2.3.1 Sélection, description et qualité des documents retenus

2.3.1.1 Revue systématique sur l'efficacité de l'activité physique

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier plusieurs revues systématiques avec ou sans méta-analyse portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'activité physique dans la prévention primaire et secondaire des MCV, dont quatre ont été retenues sur la base des critères de sélection. Les documents portant sur les bonnes pratiques cliniques au regard de la prise en charge du risque CV en prévention primaire et secondaire ont été utilisés pour rechercher les revues systématiques avec ou sans méta-analyse portant sur ce sujet.

Les quatre revues systématiques retenues, dont trois incluaient une méta-analyse, ont été réalisées à partir d'études observationnelles [Li et Siegrist, 2012; Li *et al.*, 2013; Kodoma *et al.*, 2013]. Les RS de Li et Siegrist [2012] et de Li et ses collaborateurs [2013] ont été jugées de qualité méthodologique moyenne avec un score respectif de 68 % et de 61 % selon la grille R-AMSTAR. La revue de Kodoma et ses collaborateurs [2013] a été jugée de bonne qualité méthodologique avec un score de 84 % selon la même grille. La RS Cochrane de Seron et ses collaborateurs [2014], quant à elle, a été réalisée à partir d'ECRA, mais une méta-analyse n'a pas pu être faite en raison de l'hétérogénéité des études. Elle a été considérée de bonne qualité méthodologique avec un score R-AMSTAR de 89 %.

2.3.1.2 Revue systématique sur l'efficacité de l'alimentation de type méditerranéenne

La recherche de l'information scientifique portant sur l'efficacité et l'innocuité de l'alimentation de type méditerranéen a permis de répertorier 67 publications, parmi lesquelles 3 revues systématiques, incluant chacune une méta-analyse, ont été retenues [Grosso *et al.*, 2015; Martinez-Gonzalez et Bes-Rastrollo, 2014; Sofi *et al.*, 2014]. Elles ont été jugées de bonne qualité méthodologique avec des scores R-AMSTAR respectifs de 73 %, 68 % et 61 %. La revue systématique de Grosso et ses collaborateurs [2015], était basée sur 4 ECRA et 20 études observationnelles publiés entre 1999 et 2012. Celle de Martinez-Gonzalez et Bes-Rastrollo, [2014], incluait 2 ECRA et 12 études observationnelles publiés entre 1994 et 2009. Enfin, celle de Sofi et ses collaborateurs [2014], reposait sur 27 études observationnelles publiées entre 1995 et 2013.

2.3.1.3 Revue systématique sur l'efficacité et l'innocuité des statines

Les documents portant sur les bonnes pratiques cliniques au regard de la prise en charge du risque CV en prévention primaire et secondaire ont été utilisés pour rechercher les revues systématiques avec méta-analyse portant sur ce sujet. Parmi les documents repérés, un a été retenu pour compléter l'information concernant les questions traitant de l'efficacité et de l'innocuité des hypolipémiants [NCGC, 2014; NHLBI, 2013]. La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier plusieurs revues systématiques avec ou sans méta-analyse portant sur l'efficacité et l'innocuité des statines dans la prévention primaire et secondaire des MCV, et seule celle publiée par Cochrane a été retenue [Taylor *et al.*, 2013].

Au regard de l'innocuité des statines, les avis de Santé Canada et de la FDA ont été répertoriés, mais leur qualité méthodologique n'a pas été évaluée.

2.3.2 Revue systématique des recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international

2.3.2.1 Approche axée sur la prise de décision partagée

Les GPC de l'ACC/AHA, du groupe d'Allan, du NICE et de l'ESC recommandent de discuter afin de présenter les risques et les avantages des interventions dans le cadre de la décision partagée pour choisir l'intervention et favoriser l'adhésion [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014; Perk *et al.*, 2012]. Les GPC de la NVDPA, de l'USPSTF et de l'ESC n'ont pas formulé de recommandation axée sur la décision partagée à l'étape de la prise en charge globale [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012]. Par contre, les éléments à considérer dans la discussion et les façons d'aborder le patient pour l'aider à percevoir les avantages d'un traitement, qu'il soit ou non pharmacologique, lorsqu'il y a un risque potentiel de MCV ne sont pas rapportés dans ces documents.

2.3.2.2 Modification des habitudes de vie

2.3.2.2.1 Moment de l'application d'une stratégie de modification des habitudes de vie

Le NICE et la NVDPA précisent le moment opportun pour l'application d'une stratégie de modification des habitudes de vie [NCGC, 2014; NVDPA, 2012]. D'abord, le NICE recommande de discuter des avantages de la modification du mode de vie et de l'optimisation de la gestion de tous les autres facteurs de risque modifiables des MCV avant de proposer un traitement aux

statines en prévention primaire. Si la modification des habitudes de vie est une stratégie inefficace ou inappropriée, il est alors recommandé de prescrire une statine. Par ailleurs, la NVDPA mentionne que les personnes doivent, en fonction d'un risque : 1- élevé de MCV, être traitées simultanément avec des hypolipémiants et des hypotenseurs en plus du changement des habitudes de vie, à moins de contre-indications; 2- entre 10 et 15 %, considérer les hypolipémiants si la modification des habitudes de vie est insuffisante après 3 à 6 mois; 3- entre 10 et 15 %, modifier les habitudes de vie et prendre un hypolipémiant si la PAS ≥ 160/100 mm Hg et qu'elle est persistante, s'il y a une histoire familiale précoce de MCV et si le patient a d'autres caractéristiques comme être un aborigène et insulaire du détroit de Torres ou s'il est connu pour sous-estimer le risque; 4- < 10 %, ne pas suivre de routine un traitement d'hypolipémiant. L'ESC propose un continuum de traitement en fonction du risque et des LDL, qui varie entre la modification unique des habitudes de vie et la possibilité de traitement par statines et la combinaison des deux [Piepoli *et al.*, 2016; Perk *et al.*, 2012]. Les autres GPC n'ont pas formulé de recommandation à cet égard [Eckel *et al.*, 2014; Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013]. Aucune recommandation n'a été formulée par la USPSTF [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016].

Chez les enfants avec une HF, la SCC suggère qu'un mode de vie sain pendant un minimum de 12 mois soit recommandé avant traitement, y compris la cessation tabagique, un régime équilibré, un apport calorique pour maintenir un poids corporel idéal, l'exercice quotidien et la réduction du stress. Les recommandations ont un niveau de qualité faible [Genest *et al.*, 2014]. Concernant les adultes atteints d'HF, il est recommandé de faire les mêmes efforts pour modifier les habitudes de vie [Anderson *et al.*, 2013].

2.3.2.2.2 Ressources nécessaires à l'adoption de saines habitudes de vie

Le NICE recommande de reconnaître que les personnes peuvent avoir besoin de soutien pour changer leurs habitudes de vie. Pour aider ces patients, on suggère de leur proposer des programmes tels que les plans d'exercices et de donner des conseils sur l'alimentation et l'activité physique en conformité avec les recommandations nationales sur ces thèmes. Selon le groupe d'Allan, il faudrait discuter avec tous les patients à propos des interventions liées aux habitudes de vie, y compris, sans s'y limiter, la cessation tabagique, l'alimentation méditerranéenne et l'activité physique. Le niveau de preuve obtenu est élevé. L'ESC va plus loin et recommande d'établir des stratégies cognitivo-comportementales pour faciliter le changement des habitudes de vie. Selon cette société, des professionnels spécialisés en soins de santé (par exemple des infirmières, des diététistes, des psychologues, etc.) devraient collaborer chaque fois que nécessaire et si l'organisation des soins et services le permet dans le milieu [Perk *et al.*, 2012]. Chez les personnes à risque très élevé de MCV, les interventions multimodales, l'intégration de l'éducation sur les saines habitudes de vie, les ressources médicales, un programme d'exercices, la gestion du stress et des conseils sur les facteurs de risque psychosociaux sont recommandés [Perk *et al.*, 2012]. La SCC ne se prononce pas sur les ressources à employer [Anderson *et al.*, 2016; 2013].

2.3.2.2.3 Activité physique

Les recommandations sur la fréquence, la durée et l'intensité de l'activité physique varient d'un GPC à l'autre. Tous s'entendent sur l'importance de faire environ 150 minutes d'activité physique par semaine [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012]. Toutefois, alors que l'ACC/AHA recommande 3 à 4 séances par semaine d'une durée moyenne de 40 minutes chacune impliquant une activité physique d'intensité de modérée à vigoureuse [Eckel *et al.*, 2014], l'ESC recommande de faire 150 minutes

d’activité physique d’intensité de modérée à élevée par semaine par épisodes de 10 minutes ou plus [Perk *et al.*, 2012] et 75 minutes d’activité d’intensité vigoureuse par semaine [NCGC, 2014; Perk *et al.*, 2012]. Le NICE spécifie que cette recommandation s’adresse aux personnes à risque élevé ou avec une MCV. En prévention secondaire, l’ESC mentionne que les gens devraient faire de l’exercice aérobique d’intensité de modérée à vigoureuse au minimum trois fois par semaine et 30 minutes à la fois tandis que les personnes sédentaires devraient être fortement encouragées à amorcer un programme d’exercice d’intensité légère après évaluation du risque lié à l’exercice. Le NICE conseille de faire des activités de renforcement musculaire deux jours ou plus par semaine, d’encourager les gens qui sont incapables de faire de l’activité physique d’intensité modérée en raison de comorbidités ou d'autres motifs de l’exercer à leur capacité maximale sécuritaire, de tenir compte des circonstances, besoins et préférences de la personne et de lui fournir de l'information écrite sur les bienfaits de l’activité physique et des possibilités d'activités physiques offertes dans leur milieu de vie.

2.3.2.2.4 Alimentation

Le NICE et la NVDPA proposent de conseiller et de soutenir particulièrement les personnes à risque CV élevé ou celles avec une MCV dans leur décision d’adopter de saines habitudes de vie. L’ESC ajoute qu’une alimentation saine est recommandée comme pierre angulaire en prévention des MCV. L’ACC/AHA, fait référence à son GPC *Guideline on Lifestyle Management to Reduce Cardiovascular Risk*, qui recommande l’adhésion à la diète DASH, USDA ou AHA pour la prévention des MCV [Eckel *et al.*, 2014; Stone *et al.*, 2014]. Le NICE recommande de limiter l’apport en gras trans ou saturé et de favoriser plutôt la consommation d'un gras insaturé comme l’huile d’olive [NCGC, 2014]. Le NICE indique précisément les portions minimales à consommer, soit 5 portions de fruits et légumes par jour, 2 portions de poisson par semaine dont une portion de poisson gras, 4 à 5 portions de noix non salées, de graines et de légumineuses par semaine. La SCC recommande de limiter l’apport en gras trans ou saturé et de favoriser plutôt l’emploi de sources de gras insaturé comme l’huile d’olive. Elle recommande une alimentation riche en légumes, fruits, produits céréaliers à grains entiers et poissons (preuves de qualité modérée) [Anderson *et al.*, 2013]. La SCC recommande finalement l’adoption de la diète méditerranéenne, tout comme Allan et ses collaborateurs [Allan *et al.*, 2015; Anderson *et al.*, 2013], ainsi que les diètes Portfolio ou DASH afin d’améliorer le profil lipidique ou de diminuer le risque de MCV. Le niveau de preuve de l'étude est élevé [Anderson *et al.*, 2013].

2.3.2.2.5 Gestion du poids

La diminution du poids chez les personnes obèses ou avec un surpoids est recommandée par l'ESC et la NVDPA [NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012]. Le NICE recommande d’offrir à ces personnes ainsi qu’à celles à risque élevé de MCV des conseils et un soutien appropriés pour atteindre et maintenir un poids santé [NCGC, 2014]. Aucune recommandation particulière n’est formulée par la SCC à ce sujet [Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013].

2.3.2.2.6 Consommation d’alcool

La prise quotidienne d’alcool devrait se limiter à 2 à 3 consommations chez les femmes et de 3 à 4 chez les hommes selon le NICE [NCGC, 2014]. Le groupe d’Allan, la NVDPA et l'ESC ne font pas de recommandation particulière à ce sujet [Allan *et al.*, 2015; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012]. Selon la SCC, la prise d’alcool devrait se limiter à 1 à 2 consommations par jour (preuve de qualité modérée) [Anderson *et al.*, 2013].

2.3.2.2.7 Tabagisme

Tous les guides ont des recommandations sur la cessation tabagique [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012]**.** Le NICE, l'ESC et la NVDPA recommandent aux cliniciens d'offrir des conseils sur les méthodes facilitant l'arrêt tabagique [NCGC, 2014; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012]. Le NICE recommande également de proposer un soutien à l'arrêt tabagique avec la pharmacothérapie [NCGC, 2014]. L'ACC/AHA n'a pas indiqué de nouvelles données sur ce sujet dans son GPC sur les habitudes de vie [Eckel *et al.*, 2014].

2.3.2.2.8 Facteurs psychosociaux

Seuls l'ESC et la NVDPA se prononcent sur les facteurs psychosociaux [NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012]. Les deux GPC qu'ils ont produits s'entendent pour que les facteurs psychosociaux soient évalués. Les études ont un niveau de preuve modéré. Selon l'ESC, des interventions comportementales multimodales, l'intégration de l'éducation à la santé, l'exercice physique et la thérapie psychologique, pour les facteurs de risque psychosociaux et la réaction devant la maladie, devraient être prescrits. D'après l'opinion des auteurs de la NVDPA, le risque CV obtenu avec le calculateur de Framingham peut être sous-estimé chez les adultes souffrant de dépression ou dans les groupes socio-économiquement défavorisés. Aucune recommandation particulière n'est formulée par la SCC, le NICE, l'ACC/AHA ou Allan et ses collaborateurs [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013] à ce propos.

2.3.2.3 Traitement hypolipémiant

2.3.2.3.1 Population cible

Les groupes sont ciblés pour un traitement soit en fonction d'une stratification du risque à l'aide d'un calculateur de risque, soit selon certaines caractéristiques individuelles ou un amalgame des deux méthodes. Chaque GPC quantifie le risque selon une nomenclature différente, et les seuils de traitement en fonction d'un calcul du risque sont variables et tendent à s'abaisser dans les GPC recensés les plus récents parce qu'ils ajoutent des variables comme l'ethnie et le risque d'ACV [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014]. Tous les GPC ciblent des populations en fonction des signes cliniques d'athérosclérose (y compris les MCV – preuve élevée). Parmi ceux-ci, trois emploient les concepts de prévention primaire et secondaire et l'USPSTF ne traite que de la prévention primaire [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016; Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014]. Pour les autres groupes d'individus ciblés à partir de signes cliniques autres qu'une MCV avérée, la preuve est variable. On trouve l'insuffisance rénale chronique (IRC) prise en considération par le NICE, Allan et ses collaborateurs, la NVDPA, l'ESC et la SCC [Anderson *et al.*, 2016; Allan *et al.*, 2015; NICE, 2014; Anderson *et al.*, 2013] ou le diabète considéré par l'ACC/AHA, le NICE, l'ESC, la NVDPA, la SCC et le NICE [Anderson *et al.*, 2016; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012].

Les GPC qui n'emploient pas les concepts de prévention primaire et secondaire se basent sur un continuum de risque qui inclut, pour le risque élevé, les personnes ciblées selon des signes cliniques d'athérosclérose [Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012] On trouve les niveaux seuils de risque pour établir le traitement et l'ensemble des éléments pour cibler les groupes de personnes visées pour un traitement par hypolipémiants au tableau H-2 de l'annexe H.

En ce qui concerne la personne âgée, en prévention primaire, Allan et ses collaborateurs mentionnent d'offrir un traitement avec une statine de faible intensité chez les plus de 75 ans, et le NICE de considérer une dose d'atorvastatine de 20 mg en prévention primaire chez les personnes de 85 ans en raison du risque fortement augmenté par l'âge (qualité faible) [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014]. L'USPSTF ne fait pas de recommandation pour cette population [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016]. En prévention secondaire, Allan et ses collaborateurs encouragent les cliniciens à discuter avec les patients des risques et des bienfaits des statines d'intensité modérée (données de qualité élevée), mais pas de diminuer la dose si elle est bien tolérée [Allan *et al.*, 2015]. Il n'est pas fait état de recommandation particulière pour ces populations dans les autres GPC [Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012].

Enfin, les personnes atteintes d'HF, même à faible risque, devraient recevoir un traitement pharmacologique dès le diagnostic, car les calculateurs sous-estiment le risque [Anderson *et al.*, 2016; 2013].

2.3.2.3.2 Intensité et cible

Parmi les six GPC retenus, trois se prononcent sur l'intensité du traitement avec une statine, soit l'ACC/AHA, l'US TaskForce, le NICE et le groupe d'Allan [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016; Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014] plutôt que sur des valeurs cibles de cholestérol, comme le proposent l'ESC, la NVDPA et la SCC [Anderson *et al.*, 2016; Piepoli *et al.*, 2016; Eckel *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012]. On trouve les cibles de traitement extraites des GPC de l'ESC, de la NVDPA et de la SCC au tableau H-10 de l'annexe H.

Les GPC du NICE et de l'ACC/AHA ont classé l'intensité des statines selon leur capacité à réduire les LDL chez une personne avant son traitement. Le classement comparé est similaire entre les groupes. La différence de classement des médicaments et des doses entre l'ACC/AHA et le NICE tient à l'écart entre les limites de pourcentage de réduction des LDL utilisées pour catégoriser l'intensité du traitement. Le classement du groupe d'Allan est une adaptation de celui de l'ACC/AHA, qui tient compte des molécules disponibles au Canada. On trouve ce classement au tableau 2.

Pour les personnes âgées, le NICE recommande une dose d'atorvastatine de 20 mg en prévention primaire chez les personnes de 85 ans et plus en raison du risque fortement augmenté par l'âge [NCGC, 2014]. Le GPC du groupe d'Allan recommande, chez les plus de 75 ans, une intensité modérée en prévention secondaire et une intensité faible en prévention primaire pour ceux qui ont une bonne espérance de vie et une bonne santé générale. Les autres GPC ne formulent pas de recommandations à ce sujet [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016; Stone *et al.*, 2014; Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012].

Concernant les personnes de 18 ans et plus avec une HF, une diminution des LDL supérieure à 50 % doit être visée selon la SCC. En prévention secondaire, il est recommandé de viser une cible de LDL < 2,0 mmol/L. Ces recommandations sont soutenues par un niveau de preuve élevé [Genest *et al.*, 2014].

Tableau 2 Intensité de traitement en fonction du pourcentage de réduction des LDL

GPC Intensité	ACC/AHA, 2013*	Thornton *et al.*, 2015	Allan *et al.*, 2015 (adaptation de ACC/AHA)	Réduction des LDL (%)
Forte	**Atorvastatine (40†)–80 mg** **Rosuvastatine 20** *(40)* **mg**	Atorvastatine 20-40-80 mg Rosuvastatine 10-20-40 mg Simvastatine 80 mg †††	Atorvastatine 40-80 mg Rosuvastatine 20-40 mg	> 50 % ACC/AHA > 40 % NICE
Modérée	**Atorvastatine 10** *(20)* **mg** **Fluvastatine 40mg bid,** *Fluvastatine XL 80mg,* **Lovastatine 40 mg** *Pitavastatine 2–4 mg* **Pravastatine 40** *(80)* **mg** **Rosuvastatine** (*5*) **10 mg** **Simvastatine 20–40 mg**††	Atorvastatine 10 mg Fluvastatine 80 mg Rosuvastatine 5 mg Simvastatine 20–40 mg	Atorvastatine 10-20 mg Lovastatine 40-80 mg Pravastatine 40-80 mg Rosuvastatine 5-10 mg Simvastatine 20-40 mg	30 %-50 % ACC/AHA 31 %-40 % NICE
Faible	*Simvastatine 10 mg* **Lovastatine 20 mg** *Fluvastatine 20–40 mg* *Pitavastatine 1 mg* **Pravastatine 10–20 mg**	Fluvastatine 20–40 mg Lovastatine 20 mg Pravastatine 10–20-40 mg Simvastatine 10 mg	Atorvastatine 5 mg Rosuvastatine 2,5 mg Simvastatine 5-10 mg Pravastatine 10-20 mg Lovastatine 10-20 mg	< 30 % ACC/AHA > 20-30 % NICE

*Les doses et les statines en gras ont été évaluées dans des ECRA. L'italique représente les statines et les doses approuvées aux États-Unis, mais non évaluées dans des ECR (elles ont été évaluées par le groupe d'experts). Les statines apparaissant dans la colonne 3 du groupe d'Allan sont celles disponibles au Canada

La réponse individuelle varie dans les ECRA et elle peut être dépendante de la réponse biologique individuelle.

† Un seul ECRA soutient la force de la preuve : diminuer la dose si intolérance à l'atorvastatine 80 mg (étude IDEAL).

†† Bien que la simvastatine 80 mg ait été évaluée dans des ECRA, la FDA ne recommande pas l'amorce ou l'ajustement jusqu'à 80 mg en raison du risque augmenté de myopathie, y inclus la rhabdomyolyse.

††† Il y a un risque accru de myopathie associé à la dose de 80 mg de simvastatine. On devrait considérer la dose de 80 mg seulement chez des patients avec une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications CV qui n'ont pas atteint leurs cibles de traitement avec des doses inférieures, quand les avantages surpassent les risques potentiels.

Pour l'ACC/AHA, ce classement par catégorie d'intensité est basé sur une généralisation d'un niveau de preuve élevé voulant que la réduction de MCV liée au traitement par l'atorvastatine 80 mg soit un effet de classe des statines dépendant de l'ampleur de la réduction des LDL. En effet, une preuve de niveau élevé selon la méta-analyse CTT 2010 [Baigent et al.*, 2010], basé sur 26 ECRA portant sur les statines, a démontré que la réduction des événements CV était proportionnelle à la moyenne de réduction des LDL. Ainsi, les taux d'événements CV diminuent d'environ 20 % pour chaque réduction de 1 mmol / L des LDL. De plus, sur la base d'une preuve modérée, il n'a pas été démontré de différence significative dans la réduction du risque CV entre les essais après ajustement en fonction du degré de réduction des LDL [Stone* et al.*, 2014].*

Pour le NICE, le regroupement des statines a été basé sur un consensus d'experts et la RS de Law, 2003 [Law et al.*, 2003] portant sur la réduction des LDL dans 164 essais à court terme (durée minimale de 2 semaines) [NCGC, 2014].*

2.3.2.3.3 Combinaisons

Aucune recommandation n'est formulée par l'ESC et l'USPSTF quant aux combinaisons de traitement avec les statines [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016; Piepoli *et al.*, 2016; Perk *et al.*, 2012]. L'association d'un autre hypolipémiant à une statine n'est pas recommandée en prévention primaire par les GPC d'Allan et ses collaborateurs, du NICE et de l'ACC/AHA, puisqu'aucune preuve n'appuie cette pratique [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014]. Le NICE prend également position contre la combinaison en prévention secondaire [NCGC, 2014]. Seule la

NVDPA recommande l'ajout d'un autre hypolipémiant si la réponse thérapeutique aux statines est insuffisante, mais cette recommandation est soutenue par un niveau de preuve faible [NVDPA, 2012]. Aucune recommandation particulière n'est formulée par la SCC [Anderson *et al.*, 2013], mais on trouve, dans l'algorithme de traitement, l'usage de l'ézétimibe en prévention primaire chez les personnes à risque élevé ainsi que l'ézétimibe, les séquestrants de l'acide biliaire et les anti-PCSK9 dans les populations dont la condition requiert un traitement [Anderson *et al.*, 2016].

Pour la population atteinte d'HF, en prévention secondaire, des doses de statines maximales tolérables, avec ou sans ézétimibe ou chélateur des acides biliaires (cholestyramine, colestipol ou colésévélam), pourraient diminuer davantage les LDL (recommandation basée sur un niveau de preuve faible), ces deux dernières classes étant considérées comme des thérapies de deuxième ligne. La niacine n'est plus recommandée (recommandation basée sur un niveau de preuve faible). Des médicaments de nouvelles classes n'apparaissent que dans les recommandations de la SCC en 2016. En s'appuyant sur une preuve modérée, les recommandations sont d'ajouter un inhibiteur de PCSK9 (évolocumab, alirocumab) pour abaisser les LDL chez les patients HFHe dont les LDL se maintiennent au-dessus de la cible malgré un traitement par statines à la dose maximale tolérée, seules ou en association avec l'ézétimibe [Anderson *et al.*, 2016]. Le lomitapide et le mipomersen pourraient être considérés exclusivement dans les cas d'HF homozygote [Anderson *et al.*, 2016].

2.3.2.3.4 Hypolipémiants autres que les statines

Aucune recommandation n'est formulée par l'ESC et l'USPSTF quant aux options de traitement autres que les statines. L'ACC/AHA et le groupe d'Allan ne recommandent pas l'usage d'autres hypolipémiants en monothérapie de première intention en raison de l'absence de preuve dans la littérature. Seule la NVDPA recommande l'usage de l'ézétimibe, ou d'un chélateur de l'acide biliaire, ou de l'acide nicotinique (preuve de niveau D) comme autre hypolipémiant lorsque les statines ne peuvent être du tout tolérées. Cette recommandation est fondée sur l'opinion d'experts sans appui sur des données scientifiques. Le NICE ne recommande aucune autre option de traitement à l'exception de l'ézétimibe pour les personnes atteintes d'HF. Aucune recommandation particulière n'est formulée par la SCC à cet égard.

2.3.2.3.5 Innocuité

Les recommandations concernant l'innocuité ont été intégrées à la section « 2.3.6 Revue systématique de l'innocuité des statines ».

2.3.3 Revue systématique concernant l'efficacité de l'activité physique sur les maladies cardiovasculaires

Le principal objectif de la revue systématique de Seron et ses collaborateurs [2014] était d'évaluer les effets de l'activité physique sur le risque CV total chez les personnes avec un risque CV accru, mais sans MCV concomitante. Deux des quatre ECRA incluses dans la revue ont évalué le risque CV total, mais les résultats n'ont pas démontré de différence significative entre les groupes [Mendivil *et al.*, 2006; Hellénius *et al.*, 1993]. En effet, selon Mendivil, la probabilité d'un événement CV à 10 ans était de 8,38 % (erreur-type 1,1) dans le groupe expérimental comparativement à 10,71 % (erreur-type 1,5) dans le groupe témoin après 16 semaines de suivi, mais la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative ($p = 0,054$). La valeur moyenne du risque CV des participants selon le score de Framingham était de 10,4 % (IC à 95 %

[8,2 - 12,8]) lors de l'inclusion dans l'étude. L'étude d'Hellénius n'indiquait pas quel était le risque CV total de base à l'inclusion dans l'étude, mais elle a rapporté la différence dans chaque groupe : - 0,87 % (IC à 95 % [- 1,57 – - 0,17]) dans le groupe activité physique comparativement à 0,21 % (IC à 95 % [- 0,52 – 0,94]) dans le groupe témoin. Le score de Framingham moyen après une intervention de 6 mois était donc estimé à 8,8 % (IC à 95 % [5,5 – 12,5]) dans le groupe activité physique comparativement à 9,1 % (IC à 95 % [6 – 13,5]) dans le groupe témoin. Les deux autres ECRA incluses dans la revue systématique n'ont pas évalué directement le risque CV total. Cependant, selon Seron, il était possible, selon l'étude de Nishijima et ses collaborateurs [2007], d'estimer à la fin de l'intervention une moyenne du score de Framingham dans chaque groupe en fonction des facteurs de risque individuels. Le score de Framingham moyen chez les femmes après 6 mois d'intervention s'élevait à 13,4 % (IC à 95 % [10 – 17,2]) et il était donc similaire au résultat de 14,4 % (IC à 95 % [10,07 – 18,3]) dans le groupe témoin. La différence n'était également pas significative chez les hommes avec un risque calculé de 21,9 % (IC à 95 % [16,1 – 28]) dans le groupe activité physique comparativement à 23,1 % (IC à 95 % [17,1 – 29,4]) dans le groupe témoin. Les auteurs indiquent que la réalisation d'une méta-analyse était impossible en raison de l'hétérogénéité des études et des interventions. De plus, les paramètres de résultats mesurés variaient d'une étude à l'autre.

Les résultats des trois revues systématiques réalisées à partir d'études observationnelles [Kodama *et al.*, 2013; Li *et al.*, 2013; Li et Siegrist, 2012] démontrent tous une diminution du risque d'événements CV selon le niveau d'activité physique. Concernant l'incidence globale de MCV, la revue de Kodoma a démontré qu'un haut niveau d'activité physique était associé à une diminution du risque de MCV, fatale ou non, de 29 % (RR = 0,71, IC à 95 % [0,60 à 0,84] p < 0,001) en comparaison avec un faible niveau d'activité physique chez la population diabétique. Les résultats obtenus démontrent une relation dose-réponse et qu'une augmentation de 1 MET-h/jour dans l'intensité de l'activité physique était associée à une réduction du risque de MCV de 7,9 % (4,3 à 11,4 %). Selon les auteurs, 1 MET-h correspond à la dépense énergétique en position assise au repos pendant 1 heure. Les résultats obtenus par Li et Siegrist démontrent également une réduction du risque d'incidence de MCV de 24 % (RR = 0,76, IC à 95 % [0,70 – 0,82], p < 0,001) chez les hommes et de 27 % (RR = 0,73, IC à 95 % [0,68 – 0,78], p < 0,001) chez les femmes ayant un niveau élevé d'activité physique de loisir comparativement à un faible niveau. À un niveau modéré d'activité physique de loisir, le risque était diminué de 20 % (RR = 0,80, IC à 95 % [0,74 – 0,87], p < 0,001) chez les hommes et de 18 % (RR : 0,82, IC à 95 % [0,67 – 0,88], p < 0,001) chez les femmes comparativement à un niveau faible. De façon similaire, les résultats de Li et ses collaborateurs démontrent une réduction du risque de 34 % (RR = 0,66, IC à 95 % [0,60 – 0,72]) à un niveau élevé d'activité physique de loisir et une réduction du risque de 24 % (RR = 0,76, IC à 95 % [0,71 – 0,81]) à un niveau modéré.

Concernant l'incidence de maladie coronarienne, Li et Siegrist ont démontré qu'un haut niveau d'activité physique de loisir réduisait le risque d'incidence de maladie coronarienne de 21 % (RR = 0,79, IC à 95 % [0,73 – 0,85]) chez les hommes et de 29 % chez les femmes (RR = 0,71, IC à 95 % [0,65 – 0,77]). Par ailleurs, un niveau modéré d'activité physique de loisir diminuait le risque de 15 % (RR = 0,85, IC à 95 % [0,77 – 0,93]) chez les hommes et de 22 % (RR = 0,78, IC à 95 % [0,72 – 0,85]) chez les femmes. Enfin, selon Li et ses collaborateurs, un haut niveau d'activité physique de loisir diminuait le risque d'incidence de maladie coronarienne de 34 % (RR = 0,66, IC à 95 % [0,60 – 0,72]) comparativement à 28 % (RR = 0,72, IC à 95 % [0,66 – 0,78]) à un niveau modéré.

Le risque d'incidence d'AVC a également été évalué par ces deux mêmes RS. Selon Li et Siegrist, un niveau élevé d'activité physique de loisir réduisait le risque de 29 % chez les hommes

(RR = 0,71, IC à 95 % [0,60 – 0,84]) et de 22 % (RR = 0,78, IC à 95 % [0,66 – 0,92]) chez les femmes. En outre, un niveau modéré diminuait le risque de 27 % (RR = 0,73, IC à 95 % [0,62 – 0,85]) et de 11 % (RR = 0,89, IC à 95 % [0,79 – 1,00]) chez les hommes et les femmes, respectivement.

La revue systématique de Kodoma et ses collaborateurs a également évalué le risque de mortalité de toute cause en fonction de l'activité physique. Ainsi, les auteurs ont conclu qu'un haut niveau d'activité physique était associé à une diminution de la mortalité de toute cause de 40 % (RR = 0,60, IC à 95 % [0,52 à 0,70] en comparaison avec un faible niveau d'activité physique chez les patients atteints de diabète. Tout comme le risque de MCV, le modèle de régression linéaire démontre une bonne qualité de l'ajustement pour le risque de mortalité de toute cause (R2 ajusté = 0,44, p = 0,001) et l'augmentation de 1 MET-h/jour dans l'intensité de l'activité physique était associée à une réduction du risque de mortalité de 9,5 % (IC à 95 % [5,0 -13,8]).

2.3.4 Revue systématique de l'efficacité de l'alimentation méditerranéenne sur les maladies cardiovasculaires

Les trois revues systématiques retenues avaient comme objectif d'évaluer l'impact de l'alimentation de type méditerranéenne sur le risque CV [Grosso *et al.*, 2015; Martinez-Gonzalez et Bes-Rastrollo, 2014; Sofi *et al.*, 2014]. Malgré la variété des définitions décrivant la composition de l'alimentation méditerranéenne, la majorité des auteurs s'entendent pour dire qu'elle comprend généralement : i) une consommation abondante d'aliments d'origine végétale tels que les légumes, les fruits, les noix, les légumineuses et les produits céréaliers à grains entiers; ii) l'utilisation de l'huile d'olive comme principale source de gras; iii) une grande consommation de poissons; iv) une consommation régulière et modérée de vin rouge aux repas; v) une consommation de faible à modérée de viande maigre et de produits laitiers entiers tels que le yogourt et le fromage; vi) une faible consommation de viande rouge ou de viande transformée. Selon les résultats des revues systématiques retenues, chaque augmentation de 2 points du score d'adhésion à l'alimentation de type méditerranéen est associée à une réduction de 10 % à 13 % de tous les événements CV [Martinez-Gonzalez et Bes-Rastrollo, 2014; Sofi *et al.*, 2014]. Avec une adhésion qualifiée d'« élevée », ce risque diminue de 29 % (RR = 0,71, IC à 95 % [0,65 - 0,78]) [Grosso *et al.*, 2015]. Lorsque l'alimentation de type méditerranéenne est comparée à une alimentation réduite en matières grasses ou à l'absence d'intervention, le risque d'événements CV fatals et non fatals est réduit de 38 à 45 % en faveur de l'alimentation de type méditerranéenne [Grosso *et al.*, 2015; Martinez-Gonzalez et Bes-Rastrollo, 2014].

Lorsque les événements CV fatals et non fatals sont considérés séparément, la méta-analyse de Grosso montre une diminution du risque CV de 27 % pour les événements fatals (RR = 0,73, IC à 95 % [0,68 - 0,79]) et non fatals (RR = 0,73, IC à 95 % [0,66 - 0,80]), les deux résultats étant associés à une adhésion élevée à l'alimentation méditerranéenne.

Pour ce qui est du risque de mortalité associé aux risques CV, à l'IM et à l'AVC d'après les ECRA, la revue systématique de Grosso montre une réduction du risque de 41 %, 40 % et 36 %, respectivement, avec cette diète (RR = 0,59, IC à 95 % [0,38 - 0,93]; RR = 0,60, IC à 95 % [0,44 - 0,82]; RR = 0,64, IC à 95 % [0,47 - 0,86]).

En ce qui a trait à l'incidence d'événements CV, sans distinction concernant le caractère fatal ou non des événements, Grosso et ses collaborateurs rapportent une diminution de l'incidence de l'ordre de 28 % pour les maladies coronariennes (RR = 0,72 IC à 95 % [0,60 - 0,86]), de 33 % pour les IM (RR = 0,67 IC à 95 % [0,54 - 0,83]) et de 24 % pour les AVC (RR = 0,76, IC à 95 % [0,60 -

0,96]). Encore une fois, ces résultats sont associés à une adhésion élevée à l'alimentation méditerranéenne.

2.3.5 Revue systématique de l'efficacité des statines sur les maladies cardiovasculaires

La revue systématique avec méta-analyse réalisée par le NICE, en appui à son GPC, inclut 34 ECRA portant sur l'efficacité et l'innocuité des statines, tant en prévention primaire que secondaire, pour un total de 122 648 participants. Les auteurs ont combiné l'ensemble des résultats des ECRA de chaque indicateur pour réaliser leur méta-analyse. Au final, il ressort que les statines, comparativement à un groupe placébo, sont statistiquement plus efficaces, après deux à six ans d'usage, pour réduire le risque de mortalité toutes causes confondues (7,1 % vs 8,2 %; RR 0,87, IC à 95 % [0,84 à 0,91]), de mortalité due aux événements CV (4,6 % vs 5,6 %; RR 0,82, IC à 95 % de [0,78 à 0,86]), des infarctus non fatals (3,5 % vs 5,1 %; RR 0,69, IC à 95 % [0,65 à 0,73]) et d'AVC (2,7 % vs 3,4 %; RR 0,78, IC à 95 % [0,73 à 0,83]). Par contre, seul l'effet sur les infarctus non fatals est cliniquement significatif [Rabar *et al.*, 2014]. Pour cet indicateur, l'effet persiste dans l'analyse par sous-groupes pour les traitements d'intensité élevée[35] (quatre études, n = 22 825) (RR 0,46, IC à 95 % [0,37 - 0,59]). Cependant, pour les traitements d'intensité modérée (4 études, n = 28 068) (RR 0,61, IC à 95 % [0,55 - 0,68]), l'effet n'est pas cliniquement significatif, mais la direction de l'effet est en faveur des statines (13 études, n = 40 589) (RR 0,78, IC à 95 % [0,72 - 0,84]). Pour estimer si un facteur est cliniquement significatif, les auteurs ont utilisé le *GRADE default* MID pour qualifier l'imprécision [Thornton *et al.*, 2015] avec un RR d'au moins 0,75 ou de 1,25 et plus et un IC 95 % devant être en dehors de 0,75 - 1,25 [NCGC, 2014]. Selon les auteurs de la revue, la taille de l'échantillon pourrait expliquer l'absence d'effet cliniquement significatif sur le risque de mortalité toutes causes confondues, ainsi que de mortalité due aux événements CV et aux AVC parce que les ECRA n'étaient pas conçus pour atteindre la puissance statistique nécessaire afin de mesurer l'effet des statines sur ces indicateurs. Le détail des données est présenté au tableau 11.3 et suivants du GPC de NICE [NCGC, 2014].

2.3.5.1 Nombre de sujets à traiter avec une statine pour prévenir un premier événement cardiovasculaire

En prévention primaire des maladies CV, le NST représente le nombre de patients à traiter pour prévenir l'apparition d'un premier événement CV chez un patient sans antécédent. Le NST se calcule à partir de la différence de risque obtenue pour les différents indicateurs avec la formule suivante NST = 1 /DR.

Le tableau 3 rapporte les résultats de NST sur cinq ans tirés du GPC du NICE. Ces données proviennent de la RS avec méta-analyse publiée par Cochrane [Taylor *et al.*, 2013]. Le nombre de participants était de 56 934 (60,3 % d'hommes, 39,7 % de femmes), et les ECRA ont été réalisés entre 1994 et 2008. Le niveau médian de risque de MCV dans le groupe témoin était de 15 % sur 10 ans. Le tableau suivant détaille les NST sur cinq ans. À titre d'exemple, il faudra traiter 88 personnes en prévention primaire pendant cinq ans pour éviter un infarctus du myocarde (IM), mortel ou non.

[35] Le nombre d'études varie selon l'analyse de l'intensité. Les 21 études n'incluaient pas les mêmes niveaux d'intensité.

Tableau 3 NST des statines en prévention primaire

Résultats	Nombre d'ECRA	NST 5 ans	IC à 95 %
Mortalité toutes causes	13	138	92 à 321
Événements CV fatals ou non	9	49	40 à 66
Événement coronarien fatal ou non	14	88	72 à 119
AVC mortel ou non	10	155	106 à 309
Revascularisation	7	96	78 à 129

*Adaptation de NICE de Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S, *Statin Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease.* JAMA 2013;310(22):2451-2.

Selon les études, les NST sont tributaires des variations des différences de risque, des taux d'événements de référence dans les groupes témoins, des différences de contexte clinique et de la durée du suivi. Ces caractéristiques sont variables dans les études incluses dans les revues systématiques avec méta-analyses des GPC, et il est difficile de connaître le NST spécifique à un risque CV donné ou encore de comparer les NST entre différentes études ou GPC. Plus le risque est faible et plus le nombre de personnes à traiter doit être élevé pour ne pas observer la survenue d'un événement.

C'est dans ce contexte que l'INESSS a sélectionné la méta-analyse de Cochrane [Taylor *et al.*, 2013], qui contient 18 ECRA dont 9 permettaient de calculer les NST pour une statine relativement à la prévention d'un premier événement coronarien, fatal et non fatal, chez des populations à risque de MCV de faible à modéré.

Dans l'analyse de l'INESSS, quatre des neuf ECRA ont été classés dans une catégorie de risque inférieur, leurs populations n'ayant pas de facteur de risque autre que la dyslipidémie et des taux d'événements coronariens allant de 0,002 à 0,007 (tableau H-32 de l'annexe H). Les sept autres ECRA de la catégorie de risque supérieur ont inclus des patients avec des facteurs de risque particuliers (p. ex. diabète, hypertension ou IRC) et leurs taux d'événements sont supérieurs à 0,01, sauf pour une ECRA (PHYLLIS) qui a un taux à 0,005, mais qui n'a inclus que des patients avec hypertension.

Tableau 4 NST et NST ajusté selon la persistance à une statine pendant 5 ans en prévention primaire pour prévenir un premier événement coronarien, mortel et non mortel, calculés par l'INESSS

Événement coronarien fatal ou non par catégorie de risque CV	Taux incidence MCC Témoins (N/p-a)	Rapport de cote[1]	NST[2] Eq. 5-ans[3]	Persistance[4] au traitement	NST ajusté selon la persistance [5] Eq. 5-ans[3]
Hypercholestérolémie sans comorbidité CV	0,0037 215/57576	0,54 (0,43-0,68)	117 (94 - 167)	81 % (moyenne pondérée)	146 (117 - 211)
Hypercholestérolémie avec comorbidités CV	0,0144 358/24868	0,70 (0,60-0,82)	46 (34 - 78)	74 % (moyenne pondérée)	53 (39 - 88)

CV = cardiovasculaire; NST = nombre de sujets à traiter; NS : résultats statistiquement non significatifs; p-a : personne-année.
[1] Les rapports de cote et les intervalles de confiance à 95 % proviennent de la table méta-analyse
[2] NST calculé selon la formule: (1 / [Taux d'incidence chez les témoins – (taux d'incidence chez les témoins x rapport de cote)]) / 5
[3] NST et NST ajusté selon la persistance ajustés pour un équivalent 5 ans (durée médiane de suivi pour toutes les études).
[4] Persistance moyenne au traitement par statine déclarée dans les études, pondérée par le nombre de personnes-années dans le sous-groupe.
[5] NST ajusté selon la persistance = NST x (% persistance au traitement/65 %).
Le 65 % est le taux de persistance moyen provenant d'une cohorte suivis de 2010 à 2015 via la base de données nationale de l'assurance médicaments du Québec [INESSS, 2017].

Le NST, qui correspond au sommaire des résultats pour les quatre ECRA classés dans le risque CV inférieur (sans comorbidité augmentant le risque CV) est de 117 (IC à 95 % [94 - 167]) et celui des cinq ECRA classés à plus haut risque (avec comorbidités augmentant le risque CV) et de 46 (IC à 95 % [34 - 78]). Malgré des écarts importants observés entre les NST des études et des intervalles de confiance très larges, il y a peu de chevauchement des valeurs de NST entre les deux regroupements. La persistance au traitement par statines étant plus importante dans les ECRA que dans la vie réelle, les NST ajusté selon la persistance font passer les NST de 117 à 146 (IC à 95 % [117 - 121]) et de 46 à 53 (IC à 95 % [39 - 88]) pour les catégories sans et avec comorbidités.

Il apparaît qu'en contexte de prévention primaire, le NST pour les patients qui ont un risque CV augmenté par des comorbidités (en plus de la dyslipidémie) est nettement en dessous de celui des patients sans ces facteurs de risque. La différence représente un écart de plus du double. Ces chiffres augmentent fortement lorsque la persistance est prise en considération.

2.3.6 Revue systématique de l'innocuité des statines

La revue systématique du NICE incluant 34 ECRA portant sur les statines, tant en prévention primaire que secondaire, rapporte que le risque d'hépatotoxicité (transaminases trois fois supérieure aux limites normales) associé à l'usage de statines sur une période de deux à six ans est de 0,66 % vs 0,35 % (RR 1,9, IC à 95 % [1,56 - 2,32]) alors que celui de l'apparition de diabète de type 2 est de 4,7 % vs 4,3 % (RR 1,09, IC à 95 % [1,03 - 1,17]). Toutefois, selon les auteurs, cette différence n'est pas cliniquement significative.

Il n'y a pas de différences statistiquement significatives entre les statines et le placébo concernant la survenue des myalgies (RR 1,02, IC à 95 % [0,88 - 1,19]) ou de la rhabdomyolyse (RR 1,21, IC à 95 % [0,66 - 2,12]), sauf avec la simvastatine 80 mg dont l'usage entraîne un taux plus élevé de rhabdomyolyse et d'hépatotoxicité (RR 4,15, IC à 95 % [2,27 - 7,59]) et (RR 2,3, IC à 95 % [1,01 - 5,25]) comparativement à la simvastatine 20 mg [NICE, 2014]. En fait, les données issues de deux ECRA montrent que la simvastatine 80 mg entraîne plus d'incidence de rhabdomyolyse par rapport à la simvastatine 20 mg (+ 5 cas pour 1 000 cas) sur un suivi allant jusqu'à 7 ans [NICE, 2014]. L'ACC/AHA publie une recommandation basée sur une forte preuve mentionnant qu'il peut être nocif de commencer la simvastatine à 80 mg par jour ou d'augmenter la dose de simvastatine à 80 mg par jour [Stone *et al.*, 2014]. Pour les douleurs musculaires, à partir de neuf ECRA, les données ne montrent pas d'impact significatif de la prise de statines comparativement au placébo, même à la suite d'une sous-analyse en fonction de l'intensité des traitements. Les tableaux de la méta-analyse du NICE sont disponibles en pages 135 et suivantes de leur GPC [NCGC, 2014].

Allan et ses collaborateurs recommandent de ne pas prescrire la pravastatine aux personnes de 65 ans et plus en raison de l'incertitude entourant une possible corrélation avec le cancer dans le sous-groupe qui prend ce médicament (preuves de qualité modérée) [Allan *et al.*, 2015]. Toutefois, l'ACC\AHA mentionne ne pas avoir trouvé suffisamment de preuves concernant la survenue d'un cancer associé à la prise de statines, mais elle indique que la méta-analyse du *Cholesterol treatement trialists* ne démontrait pas d'incidence même après stratification en fonction de LDL de départ inférieures à 2 mmol/L [CTT, 2012].

La FDA et Santé Canada ont publié des avis pour limiter l'usage de la simvastatine 80 mg, uniquement chez les personnes qui la prenaient déjà depuis plus de 12 mois [Santé Canada,

2012; FDA, 2011]. En ce qui concerne le diabète, les deux organisations font des mises en garde relativement à l'augmentation du risque, mais elles soulignent que les avantages associés à la prise du médicament excèdent le risque [Santé Canada, 2013; FDA, 2012]. Les e-CPS (Compendium de produits et spécialités pharmaceutiques en ligne) mentionnent une augmentation faible de l'incidence à ce propos, de 9 % [APhC, 2016]. Le NICE recommande de ne pas arrêter la prise des statines en raison d'une augmentation du niveau de glucose sanguin ou de l'A1c [NCGC, 2014].

En qui concerne l'effet sur la mémoire, Santé Canada mentionne ce qui suit : *Il a été suggéré que les statines peuvent prévenir la démence de type Alzheimer en inhibant la formation de β-amyloïdes, réduisant ainsi la dégénérescence neurofibrillaire et la formation de plaques. D'autres études ont suggéré que les statines pourraient contribuer à la perte de mémoire. Le mécanisme proposé a trait au rôle essentiel du cholestérol dans la production de myéline. Les statines, en particulier les plus lipophiles (p. ex., atorvastatine et simvastatine), peuvent franchir la barrière hémato-encéphalique et réduire, dans le système nerveux central (SNC), la quantité de cholestérol nécessaire à la formation de myéline. La production inadéquate de myéline peut entraîner la démyélinisation des fibres nerveuses du SNC et, par conséquent, une perte de mémoire. Les troubles de la mémoire sont mentionnés dans la monographie du produit Pravachol. [Santé Canada, 2005]*. En 2005, 19 notifications ont été faites concernant ce problème depuis la mise en marché de ce produit. On a observé la résolution des symptômes avec l'arrêt, et Santé Canada a conseillé de surveiller la fonction cognitive ponctuellement. Les deux organismes de surveillance ont conclu que ce symptôme n'était pas commun ni cliniquement significatif [FDA, 2014; FDA, 2012; Santé Canada, 2005].

Dans la monographie du e-CPS, on indique aussi que les problèmes musculaires ont une incidence de 0,1-0,2 % avec une statine seule, mais qu'ils sont tributaires de l'intensité du traitement, des interactions (inhibiteurs et substrats CYP3A4 : amiodarone, clarithromycine, cyclosporine, diltiazem, érythromycine, jus de pamplemouse, itraconazole, kétoconazole, inhibiteurs de la protéase; substrats CYP2C9 : AINS, phénytoine, warfarine) et des caractéristiques intrinsèques du patient (âge, ethnie, sexe). Pour les cas d'interaction avec les inhibiteurs et substrats CYP3A4, la pravastatine et la rosuvastatine seraient à privilégier puisqu'elles ne sont pas métabolisées par ce cytochrome [APhC, 2016].

En ce qui a trait aux problèmes hépatiques, l'augmentation des ALT est rapportée avec une incidence de 1 à 2 % dans les 3 à 12 mois suivant le début du traitement par une statine. L'arrêt est recommandé selon l'e-CPS lorsque ce médicament triple les concentrations initiales [APhC, 2016].

Les autres effets indésirables rapportés sont : douleur abdominale / crampes (3,3 %), constipation (2,7 %), diarrhée (4,5 %), bouche sèche (0,8 %), flatulences (3,0 %), brûlures d'estomac (2,2 %), nausées / vomissements (3,3 %), goût perturbé (0,8 %), vertiges (2,3 %), céphalées (7,7 %), insomnie (1,9 %), paresthésie (1,0 %) et rash / prurit (3,0 %) [APhC, 2016].

2.3.6.1 Nombre de sujets à traiter avec une statine pour observer un effet indésirable

En prévention primaire des maladies CV, le NST représente le nombre de patients à traiter sur une période donnée avant de voir apparaître un effet indésirable. Le NST est calculé à partir de la différence de risque (DR) obtenue pour les différents indicateurs avec la formule suivante NST = 1/DR sur une période donnée. Plus le NST est petit et plus le risque d'effet indésirable est élevé.

L’analyse réalisée par Taylor et ses collaborateurs montre qu’en prévention primaire le taux d'événements indésirables associés aux statines versus le placébo est de 17 % et que celui de l'arrêt du traitement en raison de leur présence est de 12 %, des taux relativement similaires dans les deux groupes. L'incidence de la myalgie, de la rhabdomyolyse, de l’élévation des enzymes hépatiques et de la dysfonction rénale est aussi similaire entre les groupes en prévention primaire.

Seul l’effet des statines sur le développement du diabète de type 2 a montré une différence statistiquement significative, bien que l’étendue des variations interétudes soit élevée. Pour cet indicateur, le NST calculé à partir de deux ECRA est de 99 avec un IC à 95 % entre 46 et 1 778 sur cinq ans. Ainsi, 99 utilisateurs de statines observants et persistants au traitement pendant 5 ans sont nécessaires pour voir apparaître un cas de diabète de type 2.

L’INESSS n’a pas procédé à une seconde analyse parce que la méta-analyse de Taylor n’a pas publié de données sur le sujet et que les effets indésirables ne sont pas suffisamment rapportés pour les étudier.

2.3.7 Données contextuelles et expérientielles

2.3.7.1 Approche axée sur la prise de décision partagée

Une discussion éclairée avec le patient est particulièrement importante afin qu’il prenne part à son traitement en connaissant les risques et avantages des différentes interventions qui lui sont proposées, tant concernant les habitudes de vie que les médicaments. Le patient doit être conscient des limites sur lesquelles s’appuient les recommandations, et ses préférences devraient faire partie intégrante du processus décisionnel concernant l’amorce, le report, la majoration et l’arrêt de la thérapie, peu importe son âge. Les notions de risque absolu et de risque relatif de MCV devraient être exposées au patient de façon claire et concise, tout comme les effets indésirables et les inconvénients associés au traitement pharmacologique.

2.3.7.2 Modification des habitudes de vie

Bien qu’une priorité soit accordée à la prise en charge du risque CV, tant en prévention primaire que secondaire, la gestion de la modification des habitudes de vie est très complexe. Par ailleurs, la visite médicale est une rencontre trop courte pour suffire à la prise en charge efficace du volet modification des habitudes de vie. Selon les membres du comité, la grande majorité des gens savent que le tabac est nocif pour la santé et qu’il est important de bien manger et de bouger. Par contre, la population doit être mieux informée sur les bonnes habitudes de vie et les effets des mauvaises habitudes sur leur santé, notamment sur le risque CV. Les membres soulignent que les avantages, en prévention primaire, de la modification des habitudes de vie sont de la même ampleur que ceux associés à la prise de statines. Dans les deux cas, le patient doit cependant être observant et persistant quant au traitement préventif.

Les patients doivent être conscients que l'usage d'une statine ne remplace pas l'adhésion à de saines habitudes alimentaires et à un mode de vie plus actif. Le maintien de l'activité physique est d'autant plus important que, selon certains membres, la prise de statines pourrait aussi diminuer la consommation maximale d'oxygène (V02max), ce qui pourrait inciter certains patients à réduire leurs activités aérobiques. Les patients croient beaucoup à ce qui leur est prescrit par le médecin et ils auront plus tendance à suivre ou entreprendre la modification de leurs habitudes de vie si le médecin en fait lui-même la promotion. Le clinicien a par contre

besoin d'outils pour réaliser des interventions plus efficaces (questionnaires, sites de référence, bottin de ressources, etc.) dans le temps imparti à une consultation et recevoir l'aide d'une équipe interprofessionnelle idéalement composée de spécialistes en nutrition et en activité physique pour le soutenir dans les différents aspects de la prise en charge des habitudes de vie. Il est important que ces services et outils soient facilement accessibles, et de préférence à l'intérieur du GMF. Une équipe interprofessionnelle est nécessaire pour accompagner le patient et le soutenir efficacement dans sa démarche de changement. Ainsi, si le clinicien est bien outillé pour discuter avec le patient et s'il est soutenu par une équipe interprofessionnelle pour la prise en charge des modifications des habitudes de vie, il aura bon espoir que son patient atteindra les objectifs de ce traitement non pharmacologique. En conséquence, il ne craindra pas de causer un préjudice à son patient par l'absence ou la remise à plus tard d'un traitement pharmacologique. Il a aussi été soulevé lors des discussions qu'un des éléments pour encourager la modification des habitudes de vie est l'accessibilité à prix abordable à des installations sportives et à une saine alimentation.

Les membres du comité consultatif étaient d'accord avec les recommandations traitant d'interventions multimodales comme stratégie chez les personnes à risque très élevé de MCV, y inclus en prévention secondaire. De surcroît, selon eux, les équipes en place pour cette même clientèle dans les cliniques spécialisées en cardiologie préventive comme celles du Centre hospitalier universitaire de Montréal (CHUM), de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) et de l'Institut universitaire de cardiologie et de pneumologie de Québec (IUCPQ) devraient servir de soutien en première ligne, tant en prévention primaire que secondaire. De plus, une promotion devrait être faite auprès des patients concernant les programmes existants en matière de modification des habitudes de vie, par exemple le programme Agir sur sa santé[36] et le Défi Santé 5-30[37]. Plusieurs centres d'abandon du tabagisme[38] sont également disponibles. Ils offrent des services gratuits à la population qui souhaite amorcer une démarche pour cesser de fumer ou prévenir une rechute.

Les principales limites à la modification des habitudes de vie sont le manque de temps et la présence ou non du soutien global spécialisé et interprofessionnel accordé aux patients dans leur démarche de changement de leurs habitudes de vie. Les programmes existants ne sont pas connus de tous, et le soutien est pratiquement absent en première ligne. Même avec de bons outils, si leur accès est difficile ou s'ils sont complexes à utiliser, les membres sont d'avis qu'ils ne seront pas employés par les patients. Par ailleurs, les patients s'informent beaucoup plus de nos jours, mais, comme l'information recueillie n'a pas toujours été validée, la communication peut être difficile avec le professionnel de la santé. Un outil complet d'aide à la décision informée/partagée devrait être disponible et connu à travers le Québec pour harmoniser les messages et uniformiser le vocabulaire.

Les conditions gagnantes à mettre en place peuvent s'inspirer de l'expérience des infirmières en GMF, qui démontre que le travail interprofessionnel est avantageux pour le patient. De nombreux programmes de suivi, notamment dans les cas de maladies chroniques, ont vu le jour et sont maintenus en place grâce au travail d'équipes – certains milieux y ont intégré des nutritionnistes. Le recrutement d'autres types de professionnels est par contre encouragé par le

[36] Clapperton I et Langlois M-F. Programme Agir Sur Sa SantÉ. Modèle intégré de prévention et gestion des maladies chroniques cardio-métaboliques. Présentation effectuée dans le cadre des 19es Journées annuelles de santé publique (JASP 2015). Disponible à : https://www.inspq.qc.ca/sites/default/files/jasp/archives/2015/JASP2015_ResponsabilitePopulationnelle_ClappertonLanglois.pdf

[37] Le Défi Santé, c'est 6 semaines et 3 objectifs [site Web]. Disponible à : http://www.defisante.ca/fr/histoire-du-defi-sante?_ga=1.105315523.1796488515.1473693175.

[38] Centres d'abandon du tabagisme - CAT [site Web]. Disponible à : http://www.jarrete.qc.ca/fr/centres/index.html.

MSSS et encadré par les guides d'intégration des professionnels en GMF[39]. Il pourra possiblement faire naître de tels programmes dans différents milieux de première ligne. Le déploiement de ce nouveau cadre sera fait graduellement et selon les besoins ressentis par les médecins de GMF, notamment en ce qui a trait à l'ajout d'autres types de professionnels.
Il existe déjà des modèles de pratique porteurs en GMF comme le suivi par des kinésiologues au GMF du Boisé-Langevin et au GMF du Fleuve, Bas-Saint-Laurent, et le suivi par la kinésiologue au GMF-CRI Maisonneuve-Rosemont à Montréal[40]. Ces professionnels dans le domaine de la modification des habitudes de vie sont disponibles au Québec, tout comme certains programmes. La Fédération des kinésiologues du Québec regroupe plus de 1 200 membres, dont plus de 800 kinésiologues accrédités. Une démarche auprès de l'Office des professions est actuellement en cours afin 1) que les kinésiologues soient reconnus comme des professionnels de la santé et spécialistes de l'activité physique utilisant le mouvement à des fins de prévention et de traitement et 2) de permettre la création d'un ordre professionnel régi par des lois et règlements encadrant leur pratique[41]. Pour sa part, au 31 mars 2013, l'Ordre professionnel des diététistes et nutritionnistes du Québec comptait 2 898 membres[42].

Tel que mentionné dans la section portant sur l'évaluation, une calculatrice pour quantifier les avantages et les risques absolus de maladies CV est maintenant disponible en français et en anglais. Celle-ci est un outil à la base d'une bonne communication avec le patient dans le cadre d'une décision éclairée et partagée. Il faut rendre les outils facilement disponibles, élaborer la formation sur leur utilisation et établir un langage commun avec le patient et le clinicien tout en les ciblant plus précisément par des campagnes publicitaires. Par contre, ces campagnes sont coûteuses, et leurs avantages sont difficiles à estimer.

2.3.7.3 Traitement hypolipémiant et principaux résultats du portrait d'usage

Les membres du comité consultatif sont unanimes à considérer l'importance de traiter avec un hypolipémiant les patients en prévention secondaire. Par contre, en prévention primaire, chez les gens à risque de faible à modéré, les opinions sont partagées et la décision devrait toujours être individualisée.

Les plus récentes données disponibles montrent que la prévalence de l'usage des hypolipémiants chez les Québécois de plus de 18 ans couverts par le RPAM était de 30,4 % en 2010. Cette proportion a légèrement augmenté au cours des deux années suivantes et elle s'est stabilisée par la suite pour se chiffrer à 31,2 % en 2015. En termes de nombre, ces proportions d'utilisateurs d'hypolipémiants correspondaient à 703 254 et 820 060 personnes respectivement en 2010 et 2015 [INESSS, 2017].

Entre 2010 et 2015, une diminution de la prévalence de l'usage des hypolipémiants a été remarquée chez les personnes de 64 ans ou moins, tant chez les utilisateurs à risque faible ou modéré que chez ceux à risque élevé de MCV. Au contraire, la prévalence de l'usage a augmenté de 2010 à 2015 chez les personnes de 65 ans ou plus indépendamment du niveau de risque de MCV. Les données de 2015 montrent une prévalence de l'usage des hypolipémiants inférieure à 9 % chez les personnes de 54 ans ou moins à risque faible ou modéré de MCV (0,6 % à 8,1 %) alors que cette prévalence était de 20,5 % chez les 55 à 64 ans, de 32,9 % chez les 65 à 74 ans, de

[39] Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Guides d'intégration des professionnels en GMF [site Web]. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001529/.
[40] Guides d'intégration des professionnels en GMF. Kinésiologue. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-920-20W_kinesiologue.pdf.
[41] Fédération des kinésiologues du Québec [site Web]. Disponible à : https://www.kinesiologue.com/.
[42] Ordre professionnel des diététistes du Québec [site Web]. Disponible à : http://opdq.org/.

37,1 % chez les 75 à 84 ans et de 26,9 % chez les plus de 85 ans. En 2015, les utilisateurs à risque élevé de MCV de 18 à 34 ans avaient une faible prévalence de l'usage (5,9 %), alors que les 35 à 44 ans avait une prévalence de 27,5 %, les 45 à 54 ans de 49,7 %, les 55 à 64 ans de 66,0 %, les 65 à 74 ans de 74,3 %, les 75 à 84 ans de 73,8 % et enfin les plus de 85 ans de 58,8 %.
La prévalence de l'usage d'hypolipémiants chez les hommes, les femmes, les personnes de la catégorie d'assuré personne âgée et celles ayant un antécédent d'hypertension artérielle a augmenté légèrement de 2010 à 2015 indépendamment du niveau de risque de MCV [INESSS, 2017].

2.3.7.3.1 Personnes âgées

Les données du portrait montrent que, en 2015, 34,7 % des assurés de plus de 75 ans ayant un risque de faible à modéré de MCV avaient une ordonnance active d'hypolipémiants. Cet usage était de 69,6 % chez les assurés du même âge ayant un risque élevé de MCV. Les membres sont d'avis que, si un patient de plus de 75 ans est actif, en bonne forme physique et avec une bonne espérance de vie, il pourrait être judicieux, si celui-ci le désire et que le résultat de son évaluation globale indique un risque de modéré à élevé, de lui offrir un traitement hypolipémiant après une discussion éclairée sur les risques et avantages associés à l'ensemble des options (pharmacologiques ou non). Chez les patients âgés de plus de 75 ans, peu de données d'efficacité sont disponibles concernant les statines, en particulier en prévention primaire. Les membres considèrent que des doses de faibles à modérées de statines sont préférables aux doses élevées comme traitement de première intention pour cette clientèle, particulièrement lorsque le traitement est amorcé en contexte de prévention primaire. Les données du portrait indiquent que les nouveaux utilisateurs de statines de plus de 75 ans qui ont un risque faible ou modéré de MCV se distinguaient par des proportions inférieures de statines prescrites à intensité élevée à l'amorce du traitement (8,5 %) et après quatre ans de suivi (13,1 %). La proportion des nouveaux utilisateurs de statines de plus de 75 ans à risque élevé de MCV à qui avait été prescrite une statine à intensité élevée s'est maintenue de l'amorce du traitement (26,7 %) jusqu'à quatre ans plus tard (26,0 %). Selon les membres du comité consultatif, il n'est pas nécessaire de diminuer la dose chez les plus de 75 ans traités en prévention secondaire s'ils tolèrent bien la statine. Par contre, le médecin doit rester alerte quant aux effets indésirables, qui sont plus fréquents chez les personnes âgées. Une diminution de l'intensité pourrait être envisagée selon les caractéristiques du patient et si le clinicien le juge nécessaire [INESSS, 2017].

La déprescription des statines chez les plus de 75 ans a été abordée avec les membres, mais considérant les travaux actuels menés par plusieurs partenaires canadiens et internationaux sur cet aspect aux enjeux éthiques, il a été convenu de ne pas se prononcer pour le moment sur le retrait des statines chez cette population.

2.3.7.3.2 Intensité et cible

Les membres du comité consultatif indiquent qu'en prévention primaire, à l'exception de l'HF, lorsque la modification des habitudes de vie ne suffit pas ou que le patient n'y adhère pas et que l'option d'amorcer un traitement pharmacologique est choisie avec le lui pour réduire son taux de LDL, le traitement le plus approprié est celui d'une statine d'intensité modérée. Un traitement d'intensité élevée avec une statine s'appliquerait davantage à la thérapie en prévention secondaire. Cette pratique en prévention primaire semble corroborée par les données du portrait d'usage, puisqu'un traitement avec une statine d'intensité élevée a été observé chez 9,5 % des nouveaux utilisateurs de statines à risque de faible à modéré de MCV à l'amorce du traitement. Chez les nouveaux utilisateurs de statines à risque élevé de MCV, 26,7 % prenaient

une statine à intensité élevée à l'amorce du traitement [INESSS, 2017].

Il semble que la façon d'amorcer le traitement en première ligne devrait tenir compte de l'ajustement de l'intensité de la thérapie en fonction de l'atteinte des cibles recommandées dans les GPC. On trouverait dans la pratique québécoise des intensités trop élevées non justifiées, selon les membres du comité consultatif. Cette hypothèse semble confirmée par les données du portrait, puisqu'on constate une augmentation de l'usage des statines à intensité élevée de 9,5 % à 19,1 % entre l'amorce du traitement et quatre ans plus tard chez les nouveaux utilisateurs à risque de faible à modéré de MCV et de 26,7 % à 30,3 % chez les nouveaux utilisateurs à risque élevé de MCV. Il est ressorti des discussions avec les experts que le clinicien doit toujours considérer qu'en prévention primaire l'intensité du traitement n'a pas à être aussi élevée qu'en prévention secondaire.

2.3.7.3.3 Combinaisons

Selon l'opinion des membres du comité consultatif, la combinaison d'agents hypolipémiants en prévention primaire devrait être réservée à des cas exceptionnels (par exemple en cas d'HF). L'optimisation du traitement en cours avec une statine serait alors la meilleure option – favoriser l'adhésion et la persistance au traitement, optimiser la dose de statine, favoriser une meilleure gestion des effets indésirables et encourager la modification des habitudes de vie. Lorsqu'un traitement pharmacologique est nécessaire, les statines sont le meilleur choix de traitement, mais elles ne devraient pas être prescrites au détriment de la modification des habitudes de vie. Selon les données du portrait d'usage, la pratique québécoise serait conforme concernant ce choix de traitement. En effet, la presque totalité (99,6 %) des 293 584 nouveaux utilisateurs d'hypolipémiants durant les six années à l'étude n'ont reçu qu'un seul médicament à l'amorce du traitement. Il s'agissait d'une statine pour la majorité d'entre eux, soit 272 094 utilisateurs ou 92,4 %. L'usage de plus d'un médicament à l'amorce du traitement était très marginal et concernait seulement 0,4 % des nouveaux utilisateurs. L'usage d'un seul hypolipémiant est demeuré la norme tout au long du suivi. Les nouveaux utilisateurs ne prenaient en effet qu'un seul hypolipémiant dans une proportion de 99,5 %, 99,1 %, 98,6 %, 98,2 % et 97,9 %, respectivement, à 180 jours puis à 1, 2, 3 et 4 ans suivant l'amorce du traitement. La monothérapie était constituée d'une statine dans 92,4 % ou plus des cas. L'usage d'une fibrate, d'un séquestrant de l'acide biliaire ou de la niacine a diminué durant le suivi tandis que celui de l'ézétimibe a augmenté de 0,9 % chez les nouveaux utilisateurs à l'amorce du traitement à 1,7 % quatre ans plus tard. La proportion des nouveaux utilisateurs qui prenaient une combinaison de deux hypolipémiants a augmenté progressivement au cours du suivi pour atteindre 2,1 % à quatre ans. La combinaison statine – ézétimibe concernait 53,9 % des nouveaux utilisateurs qui prenaient une combinaison de deux hypolipémiants à l'amorce de leur traitement. La combinaison statine – ézétimibe est demeurée la bithérapie la plus utilisée avec une proportion des nouveaux utilisateurs prenant une combinaison de deux hypolipémiants de 60,0 %, 67,1 %, 71,0 %, 73,9 % et 74,6 % respectivement à 180 jours puis à 1, 2, 3 et 4 ans suivant l'amorce du traitement. L'usage de trois hypolipémiants chez un même nouvel utilisateur est demeuré marginal durant le suivi.

Parmi les 294 633 nouveaux utilisateurs d'un hypolipémiant pendant les cinq années analysées, 294 628 étaient toujours assurés et suivis après 180 jours. Parmi ces derniers, 219 297 (74,4 %) prenaient encore un hypolipémiant à 180 jours. Pour la majorité d'entre eux (98,7 %), à 180 jours, il s'agissait d'un médicament du même groupe, c'est-à-dire soit une statine seule, soit un autre hypolipémiant seul ou encore une combinaison de médicaments. Parmi les 275 363 personnes toujours assurées et suivies après 365 jours, 196 091 (71,2 %) recevaient

encore un hypolipémiant. Cette proportion diminuait à 68,7 % à deux ans pour se stabiliser à trois ans (67,7 %), à quatre ans (67,0 %) et à cinq ans (66,3 %).

En ce qui concerne les nouveaux traitements dont les combinaisons sont recommandées dans les cas d'HF dans le nouveau GPC de la SCC, le comité consultatif est d'avis que tout ce qui concerne la prescription dans ces cas devrait être encadré par un outil d'aide produit par l'INESSS.

2.3.7.3.4 Hypolipémiants autres que les statines

Les membres du comité consultatif sont d'avis que les statines demeurent le premier choix de traitement pharmacologique parmi les différents hypolipémiants sur le marché, et que les autres agents devraient être prescrits en second recours, en cas d'intolérance aux statines, c'est-à-dire après plusieurs essais, et lorsque le lien de causalité a été établi. La notion d'intolérance aux statines semble parfois être mal comprise, et le recours aux autres hypolipémiants peut être fait au détriment d'une stratégie adéquate d'ajustement des doses ou de l'essai d'une autre statine. Les données du portrait révèlent que la monothérapie reposait dans moins de 8 % des cas sur un hypolipémiant autre qu'une statine.

2.4 Suivi de la thérapie

Plusieurs éléments font partie du suivi qu'un clinicien et son équipe doivent faire à la suite d'une intervention, qu'elle soit pharmacologique ou non, dont l'optimisation, l'adhésion au traitement et la surveillance. Cette section a comme objectif de documenter chacun de ces aspects, à la fois pour la modification des habitudes de vie et le traitement hypolipémiant. Elle repose sur une RS des recommandations de GPC traitant du suivi ainsi que sur des savoirs contextuel et expérientiel du comité consultatif. Le portrait d'usage des hypolipémiants a aussi servi à cerner la pratique à ce propos.

2.4.1 Sélection, description et qualité des documents retenus

Les mêmes documents contenant des recommandations de bonnes pratiques cliniques ou des lignes directrices au regard de la prise en charge du risque CV en prévention primaire et secondaire ont été utilisés pour cette section. Pour les détails, consulter le tableau H-13 de l'annexe H.

2.4.2 Revue systématique des recommandations de bonnes pratiques au Canada et à l'international

2.4.2.1.1 Cibles de traitement

Tel que présenté dans les recommandations de prise en charge globale des patients ayant des facteurs de risque CV, plusieurs GPC donnent des précisions sur le nombre de minutes d'activité physique ou le type et la quantité des aliments à consommer, mais seul le GPC du NICE [NCGC, 2014] mentionne d'établir des objectifs avec le patient et recommande de s'appuyer sur *Behaviour change: the principles for effective interventions*. Il ne poursuit toutefois pas avec le suivi de ces objectifs en termes de cibles de traitement.

Les GPC de l'ACC/AHA et du NICE [NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014] recommandent l'usage des lipides en tant qu'indicateur de la réponse au traitement pharmacologique par rapport à la valeur initiale individuelle et non comme cible thérapeutique spécifique (tableau H-10, annexe H)

comme le font l'ESC, la NVDPA et la SCC [Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012; Perk *et al.*, 2012]. L'ACC/AHA, le NICE et le groupe d'Allan [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014] concluent que les études sur les statines n'ont pas prouvé leur effet en fonction de l'atteinte de cibles spécifiques, puisque les devis étaient basés sur l'intensité des traitements. La fréquence de la mesure des lipides varie de 4 à 12 semaines après l'amorce du traitement ou l'ajustement de la dose et aux 3 à 12 mois par la suite d'après l'ACC/AHA, aux 3 mois pour le NICE, aux 6 à 12 semaines pour la NVDPA et de façon régulière selon l'ESC. Le groupe d'Allan suggère qu'il n'est pas nécessaire de surveiller de façon répétitive les taux de lipide pendant le suivi. La SCC recommande de calculer l'âge CV et d'en discuter pour augmenter la probabilité d'atteindre les cibles thérapeutiques de lipides. Cette recommandation est fondée sur un niveau de preuve élevé selon les auteurs. L'âge CV est défini par la SCC 2016 comme étant la différence entre l'âge du patient et son espérance de vie restante estimée (ajusté selon le risque CV et AVC) moins la moyenne d'espérance de vie restante des Canadiens de même âge et sexe [Anderson *et al.*, 2016]. L'outil proposé par la SCC[43] [Anderson *et al.*, 2013] permet de voir facilement l'impact des modifications des différents facteurs de risque sur l'âge CV et ainsi de fixer avec le patient des cibles d'âge CV. L'USPSTF ne formule pas de recommandation à cet égard [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016].

Puisque l'objectif des travaux n'était pas la réalisation d'un guide sur l'usage optimal des statines, les recommandations sur l'ajustement thérapeutique ne sont donc pas présentées dans ce rapport.

2.4.2.1.2 Adhésion aux saines habitudes de vie et à la médication

L'ACC/AHA mentionne que l'adhésion à la médication et aux saines habitudes de vie devrait être régulièrement évaluée et que les niveaux de LDL ainsi que le pourcentage de réduction devraient être employés seulement pour évaluer la réponse à la thérapie et alimenter la discussion avec le patient.

Le NICE recommande de discuter de l'adhésion dès l'amorce du traitement et de faire une revue de la médication annuellement pour les utilisateurs de statines. Il recommande aussi d'envisager une analyse de sang annuelle non à jeun des lipides et de l'utiliser comme élément de discussion avec le patient à propos de son adhésion à la médication. Enfin, ces valeurs sanguines pourront aussi être employées pour discuter des modifications aux habitudes de vie. Le NICE recommande aussi d'offrir aux gens la possibilité d'évaluer le risque CV à nouveau après qu'ils auront essayé de changer leurs habitudes de vie.

L'ESC mentionne que les médecins doivent évaluer l'adhésion à la médication et déterminer les raisons de l'inobservance pour adapter de nouvelles interventions/stratégies selon les besoins individuels du patient ou de la personne à risque. Elle recommande également d'offrir des interventions comportementales combinées ou en plusieurs séances dans les cas d'inobservance persistante. Le groupe d'Allan mentionne que la conformité à la thérapie aux statines peut être améliorée par des mesures de renforcement appliquées au patient. La SCC et la NVDPA n'ont formulé aucune recommandation concernant l'adhésion [Anderson *et al.*, 2013; NVDPA, 2012].

Ni les GPC consultés ni l'INESSS n'ont procédé à une recherche systématique des meilleures interventions favorisant l'adhésion au traitement, qu'il soit pharmacologique ou non. Seul l'ESC semble avoir fait une revue narrative plus étoffée sur le sujet. Par conséquent, les suggestions proposées ne peuvent donc pas être considérées comme ayant un niveau de preuve élevé faisant suite à une analyse de l'INESSS.

[43] Le Programme complet d'amélioration de la santé de McGill [site Web]. Disponible à : http://www.chiprehab.com/.

2.4.2.1.3 Optimisation de la dose d'hypolipémiant

Selon l'ACC/AHA, la réponse thérapeutique aux statines devrait être régulièrement évaluée [Stone *et al.*, 2014]. La NVDPA suggère de considérer une diminution ou l'arrêt de la pharmacothérapie chez les adultes qui font des changements durables à leurs habitudes de vie et réduisent ainsi considérablement leur risque, ou sinon d'ajuster le traitement en fonction de la réponse évaluée régulièrement (environ 6-12 semaines) jusqu'à ce qu'une amélioration suffisante ait été obtenue ou que la dose maximale tolérée ait été atteinte [NVDPA, 2012]. La pharmacothérapie devrait viser les cibles définies selon le risque CV (tableau H-13 de l'annexe H) en évaluant les avantages et les risques associés aux hypolipémiants.

2.4.2.1.4 Surveillance des effets indésirables (aspect relatif à l'innocuité)

Les caractéristiques prédisposant un patient à des effets indésirables secondaires aux statines et les interactions médicamenteuses ou alimentaires potentielles avec les statines devraient être évaluées chez les patients traités avec ces médicaments [NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014]. D'ailleurs, tous les GPC recommandent d'évaluer périodiquement l'apparition d'effets indésirables associés à la prise de statines, y compris l'intolérance. Par contre, outre les analyses de laboratoire, peu d'information est disponible sur les façons de questionner le patient pour apprécier la présence ou non d'effets indésirables. Aucun suivi des enzymes hépatiques (hépatotoxicité) et de la créatinine kinase (CK) (myopathie) n'est recommandé chez les patients asymptomatiques recevant une statine [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014]. Selon l'ACC/AHA [Stone *et al.*, 2014], un suivi de la fonction hépatique est recommandé chez les patients symptomatiques recevant une statine. Le groupe d'Allan [2015] recommande un suivi de l'ALT chez les patients symptomatiques ou à risque élevé d'événements indésirables. Chez les patients recevant une statine, l'apparition nouvelle d'un diabète de type 2 ou l'augmentation du glucose sanguin ne justifie pas l'arrêt de la prise de statines selon le NICE [NCGC, 2014], et la poursuite de la thérapie par statines est recommandée par l'ACC/AHA chez cette population.

En raison des risques de rhabdomyolyse pour le patient, l'ACC/AHA ne recommande pas d'amorcer la prise de la simvastatine à 80 mg par jour ou d'augmenter la dose jusqu'à 80 mg. Le groupe d'Allan ne recommande pas d'envisager la prise de pravastatine comme thérapie de première intention chez les patients âgés de 65 ans et plus en raison du risque de cancer. Aucune recommandation n'a été publiée par la NVDPA [2012], et la SCC [Anderson *et al.*, 2013] pour sa part, ne recommande pas l'ajout de vitamines, de minéraux ou de suppléments pour traiter les symptômes de myalgie perçus comme étant associés aux statines.

2.4.2.1.5 Gestion de l'intolérance au traitement

Le NICE, l'ACC/AHA et Allan et ses collaborateurs [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014] recommandent, en présence de symptômes musculaires, de consulter un médecin (NICE) et de mesurer la CK. Selon l'ACC/AHA, il est raisonnable d'évaluer et de traiter les symptômes musculaires selon un algorithme de gestion de la thérapie par hypolipémiant passant par l'évaluation du patient pour découvrir d'autres conditions ou causes qui pourraient augmenter les risques de symptômes musculaires, déterminer le lien de causalité avec la statine et décider de la reprise ou de l'ajustement de la dose en fonction de la tolérance du patient [Stone *et al.*, 2014]. Le NICE propose au prescripteur de discuter avec le patient qui suit un traitement par statines des stratégies possibles à envisager lors de l'apparition d'effets indésirables [NCGC, 2014]. Chez les patients qui ont des réactions graves comme une rhabdomyolyse, un autre essai avec une statine ne serait pas approprié selon le groupe d'Allan [2015]. Toujours selon ce groupe, une dose aux deux jours peut être envisagée si un patient ne tolère pas la posologie

quotidienne. Ces recommandations sont par contre soutenues par un niveau de preuve faible [Allan *et al.*, 2015]. L'ACC/AHA et le NICE recommandent de traiter avec la dose maximale de statine tolérée lorsque le patient est intolérant à une statine de forte intensité [NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014]. Finalement, l'ESC recommande de diminuer le dosage minimal acceptable [Piepoli *et al.*, 2016; Perk *et al.*, 2012].

2.4.3 Données contextuelles et expérientielles

2.4.3.1.1 Cibles de traitement

Les membres du comité consultatif sont d'avis qu'il est important de faire un bon suivi des objectifs et de l'atteinte de cibles particulières pour chacune des habitudes de vie à modifier. Certains centres privés de sport proposent à leur clientèle le suivi d'objectifs propres à leur programme. Ces centres offrent souvent la possibilité de rencontrer une nutritionniste. Il en va de même dans certaines pharmacies. Il existe aussi des centres spécialisés aptes à traiter avec des clientèles plus à risque, comme le Centre ÉPIC de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) et le Pavillon de prévention des maladies cardiaques (PPMC) de l'IUCPQ qui sont des centres de prévention et de réadaptation visant à la fois une clientèle de personnes en santé qui désirent le rester (prévention primaire) et des patients qui ont eu un événement cardiaque (réadaptation et prévention secondaire). Bien que ces établissements soient ouverts à tous, les clientèles plus à risque peuvent y trouver un soutien et un suivi plus complets grâce à une équipe interprofessionnelle comptant des omnipraticiens, des cardiologues, un interniste, des urgentologues, des physiologistes, des professeurs invités, des infirmières, des nutritionnistes et des kinésiologues[44].

Les membres du comité consultatif s'entendent sur le fait qu'il n'est pas nécessaire de suivre de façon systématique le dosage des LDL, particulièrement en prévention primaire, lorsque la prise de statines est amorcée. Un bilan lipidique devrait être réalisé dans un contexte de suivi global de l'adhésion à la thérapie prescrite, y inclus le suivi de la modification des habitudes de vie, par une équipe soignante, idéalement interprofessionnelle; ce suivi peut inclure le calcul de l'âge CV proposé par la SCC.

Alors que les GPC recommandent un suivi (mesure des lipides) après 4 à 12 semaines, le contexte actuel d'accessibilité des soins au Québec rend peu réaliste de viser cet objectif avec le médecin traitant. Par contre, il serait possible de déléguer le suivi à l'équipe de soins, notamment par l'intermédiaire d'une ordonnance collective d'ajustement du traitement pharmacologique.
Le suivi strict de la cible comporte aussi à cette étape une possibilité d'ajustement de la dose à la hausse ou d'ajout d'un hypolipémiant autre sans qu'il y ait justification clinique. Les membres sont d'avis que ces valeurs cibles ne seraient peut-être pas nécessaires sur formulaires de résultats de laboratoire ou que les alertes pourraient être retirées (éléments rapportés dans la partie sur l'évaluation globale du risque CV).

2.4.3.1.2 Adhésion à la médication et portrait d'usage des hypolipémiants

Pour évaluer l'adhésion dans les banques du RPAM, une cohorte de nouveaux utilisateurs de statines considérée aux fins de l'analyse de l'adhésion était composée de 53 432 personnes qui avaient commencé leur traitement en 2010. Moins de 3 % des nouveaux utilisateurs de statines de 2010 ont été exclus, dont 352 personnes pour cause de décès et 356 personnes en raison de la fin de leur assurabilité au cours des 5 ans. Le coût brut des ordonnances de statines délivrées

[44] Centre ÉPIC de l'Institut de Cardiologie de Montréal (ICM) [site Web]. Disponible à : http://www.centreepic.org/a-propos/.

aux 53 432 nouveaux utilisateurs s'élevait à 71,9 M$ durant les 5 années suivant l'amorce du traitement hypolipémiant (tableau 11, annexe A) [INESSS, 2017]. Parmi les nouveaux utilisateurs de statines en 2010, 28 241 (52,9 %) ont maintenu une adhésion d'au moins 80 % à leur traitement par statine durant 5 ans, ce qui représente un coût brut des ordonnances de statine de 52,7 M$ (tableau 11 et la figure 2, annexes A et B) [INESSS, 2017]. Les durées moyenne et médiane des ordonnances de statines délivrées aux nouveaux utilisateurs en 2010 étaient respectivement de 22 et 30 jours durant les 5 années du suivi.

Les nouveaux utilisateurs de statines ayant montré une adhésion insuffisante (47,1 %), soit inférieure à 80 % pendant 5 ans, ont généré un coût brut de 19 M$ relativement aux ordonnances de statines, dont plus de la moitié était attribuable à de nouveaux utilisateurs de statines dont l'adhésion était inférieure à 60 %. Près de 8 700 nouveaux utilisateurs ayant amorcé leur traitement en 2010 ont montré un niveau d'adhésion inférieur à 20 % pendant 5 ans, soit un coût brut de 1,8 M$ relativement aux ordonnances de statines (tableau 11, annexe A) [INESSS, 2017].

Le quart (25,4 %) des nouveaux utilisateurs de statines affichaient un MPR (*medication possession ratio*) de 20 % avec un taux d'adhésion à moins de 80 % à 3 mois. Cette proportion n'a que légèrement augmenté par la suite pour atteindre 30,9 % à 5 ans. La proportion des nouveaux utilisateurs de statines dont le MPR était inférieur à 20 % a doublé, du sixième mois (8,3 %) à la cinquième année (16,3 %) suivant l'amorce du traitement. Pendant la même période, la proportion des nouveaux utilisateurs de statines dont le MPR était d'au moins 80 % est passée de 69,7 % à 52,9 %, soit une diminution de 16,8 points de pourcentage.

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

2.4.3.1.3 Surveillance des effets indésirables

En ce qui concerne le suivi de la CK et de l'ALT, certains membres soulignent les avantages d'une mesure de base pour avoir un comparatif lors d'un dosage suivant le constat d'un effet indésirable. Malgré cet argument en faveur du dosage préalable au traitement pharmacologique, trop de personnes subissent inutilement un test. Les membres concluent à la mesure de la CK et de l'ALT seulement en présence de symptômes musculaires ou hépatiques, d'autant plus qu'il est mentionné que la mesure des CK est souvent normale et que la créatine kinase n'est pas un indicateur absolu. Concernant la mesure de l'ALT pour détecter une atteinte hépatique, il est mentionné qu'encore trop souvent la mesure de l'AST est demandée alors que l'INESSS, dans son outil pratique intitulé *Usage judicieux de 14 analyses biomédicales* [INESSS, 2014], mentionne que la mesure de l'AST ne doit pas être prescrite pour la détection d'une atteinte hépatique dans la majorité des cas, la valeur de l'ALT lui étant préférable. Le dosage combiné de ces enzymes n'apporte généralement pas d'information supplémentaire. L'indication du ratio AST/ALT demeure utile pour le diagnostic d'une atteinte hépatique d'origine alcoolique.

L'apparition d'un diabète associé à la prise de statines ne doit pas être banalisée : l'équilibre entre les risques et avantages à court terme semble favorable à l'usage des statines, mais l'effet à long terme sur les effets cardiovasculaires et la glycémie n'est pas connu. Aucun commentaire n'a été fait par les membres quant aux recommandations liées à la dose de simvastatine 80 mg indiquée par l'ACC/AHA et au risque de cancer associé à la pravastatine mentionné par Allan et ses collaborateurs. Par contre, selon les données du portrait, aucun assuré à risque évalué de faible à modéré ou élevé ne prenait la simvastatine à haute intensité.

2.4.3.1.4 Gestion de l'intolérance

La notion d'intolérance aux statines est souvent mal définie et comprise selon les membres du comité consultatif. Afin de s'assurer que l'intolérance est bien associée à la prise de la statines, un court arrêt peut permettre de vérifier la corrélation entre le traitement et l'effet indésirable sans pour autant augmenter le risque d'événement CV. L'amélioration de la symptomatologie est généralement vue après une semaine d'arrêt, et la réintroduction viendra confirmer l'association si les symptômes réapparaissent. Il est possible aussi de répéter cette phase pour mieux objectiver et établir le lien de causalité. L'administration d'une faible dose ou le changement de statine sont d'autres options, surtout sachant que le profil de tolérance peut varier d'un dosage à un autre et d'une statine à une autre.

Bien qu'on ne veuille pas interrompre le traitement par statines en raison de fausses intolérances, le médecin doit être attentif aux effets indésirables des statines chez un patient, plus particulièrement à ceux qui apparaissent depuis l'amorce de la prise des statines ou qui semblent inhabituels. En effet, plusieurs patients présentent des symptômes qui pourraient ne pas être au départ associés aux statines et, conséquemment, diminuer leur qualité de vie. À titre d'exemple, certains patients pourraient développer une intolérance à l'effort et ainsi diminuer leur capacité ou leur motivation à faire de l'activité physique sans qu'ait été établi au départ un lien de causalité avec la prise de statines.

En ce qui concerne le schéma posologique aux deux jours recommandé par le groupe d'Allan, pour lequel la preuve est faible, l'étude rétrospective de Backes et ses collaborateurs publiée en 2008 [Backes *et al.*, 2008] a permis à 50 % des patients qui avaient eu précédemment une intolérance à une statine d'atteindre les cibles de LDL avec une dose de rosuvastatine aux deux jours, mais sans diminution des risques d'événements CV. Dans l'éventualité où la tolérance d'un patient à une statine serait limitée à une dose inférieure à la plus petite dose possible administrée une fois par jour, la dose aux deux jours pourrait alors être envisagée, et ce, particulièrement chez les patients à plus haut risque, soit ceux en prévention secondaire. À la lumière de cette information, l'usage d'outils informatifs, comme un guide d'usage optimal, destinés aux professionnels de la santé et visant à préciser la vraie notion d'intolérance aux statines est souhaitable.

Une obstacle réside cependant dans le fait que la charge du suivi (adhésion, intolérance, effets indésirables) et de l'ajustement du traitement hypolipémiant est généralement assurée par le médecin traitant. Comme mentionné précédemment, dans le contexte actuel d'accessibilité des soins, il lui est difficile d'assurer la totalité de cette charge.

Parmi les conditions gagnantes, notons le suivi adéquat des autres facteurs de risque (habitudes de vie) dont la modification est toujours la pierre angulaire du traitement, particulièrement en prévention primaire. La présence au Québec de professionnels qualifiés en nutrition et en kinésiologie est un élément à exploiter pour l'obtention de ce résultat. La mise en œuvre de lois, règlements et outils est une autre condition gagnante qui a déjà permis à d'autres professionnels de prendre une plus grande part au suivi de leurs patients. En effet, depuis quelques années, le pharmacien peut porter à l'attention du médecin des effets indésirables, des manifestations d'intolérance ou une mauvaise adhésion au traitement et lui suggérer des changements possibles de thérapie par l'intermédiaire de l'opinion pharmaceutique. Par ailleurs, les infirmières cliniciennes sont des professionnelles en mesure d'observer les effets indésirables et de les rapporter au médecin. Ces deux catégories de professionnels peuvent ainsi servir d'exemple pour l'intégration de professionnels dans le suivi du patient et contribuer à diminuer la charge du médecin en plus d'augmenter les avantages pour celui-ci. Enfin, il ne faut pas

oublier les infirmières praticiennes (IPS) qui, depuis quelques années, permettent de soulager les médecins de première ligne quant à l'évaluation et au suivi des patients qui ont des facteurs de risque CV.

2.5 Mesures de remboursement des statines et des autres hypolipémiants

L'instauration de mesures de remboursement concernant les statines a été envisagée par l'équipe de projet en collaboration avec le comité consultatif. Par ailleurs, afin de documenter ce qui est fait au Québec, ailleurs au Canada et à l'international concernant les modalités de remboursement des statines et des autres hypolipémiants, et potentiellement de découvrir si des modalités de remboursement pourraient être applicables et avantageuses pour l'ensemble du Québec, une revue narrative a été réalisée.

2.5.1 Sélection, description et qualité des documents retenus

Des documents provenant de deux provinces canadiennes et de neuf pays ont été retenus pour cette section. Les *Listes des médicaments* de la RAMQ et les avis de l'INESSS ont aussi été consultés.

Le détail de la méthodologie est disponible à l'annexe B.

2.5.2 Revue descriptive des mesures de remboursement des statines et des autres hypolipémiants

2.5.2.1 Canada

Au Québec, les génériques des statines et de l'ézétimibe sont remboursés sans restriction par la Régie de l'assurance maladie du Québec à partir du prix le plus bas (PPB) qui s'applique à une dénomination commune, forme et teneur [RAMQ, 2015]. Si l'usager désire un médicament d'origine inscrit à la liste, il doit payer la différence de prix entre celui-ci et le générique, sauf si le médecin inscrit sur l'ordonnance la mention « ne pas substituer » accompagnée d'un code justificatif. En Ontario et en Colombie-Britannique, les statines sont remboursées sans restriction selon un prix de référence alors que l'ézétimibe est assorti d'un code et d'une indication de non-couverture [British Columbia Ministry of Health, 2015; Ministry of Health and Long-Term Care, 2015].

Outre les traitements usuels mentionnés précédemment (peu efficaces en présence d'HF homozygote (HFHo) présentant une mutation identique sur les deux allèles des récepteurs LDL), le lomitapide (Juxtapid^{MD}) a l'indication pour le traitement des adultes atteints d'HFHo confirmée par génotypage ou par phénotypage en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité d'au moins deux hypolipémiants de classes différentes à doses optimales et en association avec un traitement d'aphérèse des LDL, à moins que l'accès à un centre d'aphérèse soit particulièrement difficile. Le phénotypage est défini par les trois éléments suivants : 1) une concentration du cholestérol des LDL de plus de 13 mmol/L avant le début d'un traitement, 2) la présence de xanthomes avant l'âge de 10 ans et 3) la présence chez les deux parents d'une HFHe confirmée. L'utilisation de ce médicament est toutefois limitée par la mesure sur le médicament d'exception en raison de son coût élevé (62 400 à 93 600 $/mois) et son profil d'effets indésirables désavantageux [INESSS, 2015].

En ce qui concerne le colésévélam (Lodalis[MD]), son remboursement est assorti d'une codification (le code CV163) limitant son utilisation au le traitement de l'hypercholestérolémie chez les personnes dont le risque CV est élevé, en association avec une statine à dose optimale ou à dose moindre en cas d'intolérance, dans le cas d'une contre-indication relative à une statine ou d'une intolérance qui a mené à un arrêt de traitement pour au moins 2 statines différentes. L'utilisation de ce médicament est limitée par sa posologie plus complexe (la dose recommandée étant de 4 à 6 comprimés par jour à prendre à un intervalle d'au moins 4 heures après un autre médicament, afin de réduire le risque d'absorption réduite du médicament concomitant) [INESSS, 2012].

Le premier anti-PCSK9, l'évolocumab (Repatha[MD]), est maintenant inscrit à la liste des médicaments d'exception pour le traitement des personnes atteintes d'HFHo confirmée par génotypage ou par phénotypage, en cas d'intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins deux hypolipémiants de classes différentes à doses optimales[45]. Ce médicament a aussi reçu l'indication de Santé Canada comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux statines à la dose maximale tolérée chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou une maladie cardiovasculaire (MCV) artérioscléreuse cliniquement manifeste afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité [Santé Canada, 2015]. L'alirocumab (Praluent[MD]), un second anti-PCSK9, bien que non inscrit à liste du RPAM[46], a son indication par Santé Canada comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux statines à la dose maximale tolérée chez les adultes présentant une hypercholestérolémie familiale (HF) hétérozygote ou une maladie cardiovasculaire (MCV) artérioscléreuse cliniquement manifeste afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de cholestérol à lipoprotéines de faible densité (C-LDL). Rappelons qu'un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par une réduction de la concentration de C LDL d'au moins 50 % par rapport à la valeur de base, soit avant tout traitement hypolipémiant. Chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse, un contrôle adéquat de la cholestérolémie est défini par l'atteinte d'une concentration de C LDL < 2 mmol/l [Santé Canada, 2016].

2.5.2.2 Autres pays

Les États-Unis se sont dotés d'un système particulier largement assuré par le privé, et la variété de statines disponibles de même que les remboursements varient d'un État à l'autre.

En Europe, les modalités de remboursement diffèrent selon les pays. En France, les statines sont remboursées sans restriction à partir du prix de référence, à l'exception du Crestor[MD] et de l'Ezetrol[MD,] pour lesquels une demande d'accord préalable doit être remplie pour obtenir leur remboursement, en raison de l'absence de générique [Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 2015; CNAMTS, 2014]. En Grande-Bretagne, plus précisément en Angleterre, un remboursement direct à l'usager est imposé pour chaque ordonnance. En Belgique, les statines inscrites à la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables sont payables sans restriction à partir d'un prix de référence. Le Crestor[MD] peut être soumis à un contrôle *a posteriori* pour des raisons budgétaires, puisqu'il n'a pas encore de générique [INAMI, 2015]. En Finlande, les

[45] RAMQ. Liste des médicaments - dernière mise à jour le 19 août 2016. Disponible à : http://www.ramq.gouv.qc.ca/SiteCollectionDocuments/liste_med/liste_med_cor1_2016_08_19_fr.pdf (consulté en septembre 2016).
[46] INESSS. PraluentMC – Hypercholestérolémie familiale hétérozygote et maladie cardiovasculaire athéroscléreuse [Extrait d'Avis au ministre]. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Fevrier_2017/Praluent_HFHe__et_CV_2017_02.pdf.

ordonnances de statines sont remboursées selon un prix de référence en accord avec des indications particulières et elles sont régulées par les certificats médicaux soumis à l'assurance avant de pouvoir bénéficier du remboursement. Les statines sont remboursées à 65 % du prix de référence en présence d'un code (206 : coronaropathie chronique associée ou non avec dyslipidémie ou 211 : désordre héréditaire sévère du métabolisme des lipides) et à 35 % en cas d'absence de code [Kela, 2015; Pharmaceuticals Pricing Board, 2015]. En Italie, les statines et l'ézétimibe sont remboursés selon un prix de référence seulement si les critères de l'annexe I de la note 13 produite par l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) sont respectés [AIFA, 2015; 2013]. Le pharmacien qui reçoit l'ordonnance doit s'assurer que la « note 13 » est écrite sur celle-ci, faisant foi du respect des critères de cette note.

En Océanie, plus particulièrement en Australie, les statines sont jugées à usage restreint et elles sont remboursées selon un prix de référence si l'usager satisfait aux critères de qualification ou si l'indication respecte les critères particuliers du General Statement for Lipid-Lowering Drugs Prescribed as Pharmaceutical Benefits [PBS, 2015]. Le prescripteur certifie la conformité de ces critères en rédigeant l'ordonnance. Finalement, en Nouvelle-Zélande, seules trois statines sont remboursées par le régime public, les autres n'étant pas inscrites au formulaire national de la Pharmaceutical Management Agency [PHARMAC, 2015].

2.5.3 Données contextuelles et expérientielles

Il a été soulevé lors des échanges avec les membres du comité consultatif que, pour amener un changement, il faut généralement instaurer des mesures administratives ou des mesures légales. Par exemple, le Québec a dû voter et appliquer des lois pour réduire l'alcool au volant, augmenter le port de la ceinture de sécurité et diminuer le tabagisme. Une mesure pourrait être instaurée pour imposer aux personnes ayant des facteurs de risque, mais qui n'ont pas eu d'événement CV, de commencer une démarche en vue de modifier leurs habitudes de vie pendant 6 à 12 mois avant que le traitement par statines commence et puisse être remboursé par la RAMQ. Or, puisque l'organisation des soins et services est actuellement sous-optimale, l'instauration de mesures de remboursement restreignant l'usage des hypolipémiants n'est pas la meilleure des solutions dans l'immédiat, selon certains membres. En plus d'une amélioration de l'offre de service concernant la modification des habitudes de vie, d'autres mesures pourraient par contre être envisagées comme le remboursement d'impôt pour les entraînements ou les activités sportives et l'augmentation des taxes sur la malbouffe. De surcroît, si les assureurs remboursaient les consultations avec des kinésiologues ou des nutritionnistes, il serait possible que plus de patients qui ont besoin d'un accompagnement soient intéressés à amorcer une démarche sérieuse en vue de modifier leurs habitudes de vie. Des initiatives municipales et communautaires pourraient également être mises en place pour motiver les gens quant à l'adoption de saines habitudes de vie (p. ex. rendre facilement accessibles à la communauté les gymnases, les piscines, les terrains de soccer et les patinoires intérieures).

DISCUSSION

Dans le cadre de cet avis, l'INESSS a réalisé une revue systématique des GPC, une revue de revues systématiques sur l'efficacité de l'activité physique sur le risque CV, une revue de revues systématiques de l'effet de l'alimentation méditerranéenne sur le risque CV et une revue narrative sur la pathophysiologie de l'athérosclérose. Pour apprécier l'efficacité et l'innocuité des statines, la revue systématique avec méta-analyse du NICE, qui a servi aux auteurs pour l'élaboration de leur GPC [NCGC, 2014], puis celle de Taylor et ses collaborateurs [2013], publiée par Cochrane, ont été utilisées, en plus des avis de Santé Canada et de ceux de la FDA. Certains aspects touchant l'organisation des soins et services, les professionnels de la santé et les modalités de remboursement des statines et des autres hypolipémiants au Canada et ailleurs dans le monde ont été documentés à l'aide de revues descriptives. Enfin, un portrait d'usage des hypolipémiants de 2010 à 2015 chez les assurés du RPAM a complété la collecte de données présentées aux parties prenantes. Les consultations avec des cliniciens et experts québécois ont permis de recueillir des savoirs contextuel et expérientiel et de comparer les pratiques du Québec avec celles recommandées dans les GPC. Ces échanges ont permis de repérer les thèmes sur lesquels l'INESSS devait prendre position pour tenter de soutenir les cliniciens, favoriser l'usage optimal des statines, particulièrement en prévention primaire, et ainsi entraîner des changements souhaitables pour le Québec.

Reconnaître la place des statines et des autres hypolipémiants dans le concept de diminution du risque cardiovasculaire en prévention primaire et secondaire

Bien que les auteurs des différents GPC s'appuient relativement sur la même science, il existe des disparités dans les recommandations. Elles sont possiblement attribuables au fait que la preuve disponible ne répond pas toujours clairement aux questions cliniques et qu'en présence d'un faible niveau de preuve l'élaboration des recommandations se fonde sur l'opinion d'experts. Malgré tout, il ressort de façon commune que, pour certaines populations, la meilleure approche est de commencer un traitement par statines immédiatement et simultanément avec la modification des habitudes de vie, que chez d'autres la prise de statines est une option qui s'ajoute au cours de la modification des habitudes de vie et qu'enfin, pour d'autres, une stratégie de modification des habitudes de vie est suffisante. Pour arriver à faire ce choix, l'appréciation de l'état athérosclérotique et l'évaluation globale du risque CV sont requises dans un premier temps. Or, selon les parties prenantes consultées, certains aspects sont moins bien maîtrisés par les cliniciens et méritent qu'on s'y attarde.

Besoin de changer le paradigme

L'importance attribuée historiquement au cholestérol dans la physiopathologie de la MCV a entraîné la prise en charge de la prévention CV par le traitement avec des hypolipémiants. Or, les récentes preuves issues de la recherche expérimentale et clinique démontrent que l'athérosclérose est une condition inflammatoire chronique à bas-bruit de nature multifactorielle, que les LDL sont une des composantes importantes mais qu'elles sont parmi un ensemble de facteurs pouvant entraîner une MCV. Les plus récents GPC ont formulé des

recommandations en tenant compte de ce changement de paradigme, ce qui a soulevé une certaine controverse au sein du corps médical partout à travers le monde.

Une bonne appréciation de l'état athérosclérotique permet d'évaluer le risque CV chez un individu. Outre les personnes atteintes d'une MCV (prévention secondaire), les indicateurs directs de cet état athérosclérotique sont peu accessibles aux cliniciens. La meilleure façon, à ce jour, de l'apprécier est de s'appuyer sur les facteurs de risque non modifiables fortement corrélés à l'athérosclérose, dont l'âge chronologique, le genre, l'ethnicité et la génétique. Plusieurs preuves montrent aussi un lien de causalité avec d'autres facteurs dits modifiables. En effet, 80 % des infarctus aigus peuvent être attribués à seulement cinq facteurs de risque modifiables, soit le tabagisme, la dyslipidémie, l'hypertension, le diabète et l'obésité [FDA, 2012], qui sont également impliqués dans le risque accru d'ACV et d'ischémie périphérique [APhC, 2016; FDA, 2011]. Tous les GPC consultés confirment cette liste de facteurs de risque, auxquels certains auteurs ajoutent des facteurs potentialisateurs dont l'obésité et la sédentarité.

Besoin d'évaluer globalement le risque cardiovasculaire

L'évaluation globale du risque CV est un concept qui prend en considération l'ensemble des facteurs de risque majeurs mentionnés plus haut, les facteurs potentialisateurs et les habitudes de vie propres au patient qui peuvent influer sur son risque CV. Les résultats au terme de l'évaluation globale du risque CV sont un bien meilleur prédicteur que le taux de LDL pris de façon isolée selon le groupe d'Allan, une position fortement appuyée par les parties prenantes consultées.

Considérant que, à l'échelle de la province, l'analyse du bilan lipidique, essentielle au calcul du risque CV, coûte cher et que le résultat peut avoir des conséquences sur la qualité de vie des patients en les obligeant à prendre une pilule à vie, il importe de repérer les bons candidats à l'évaluation du risque et chez qui une intervention, qu'elle soit ou non pharmacologique, pourrait être bénéfique. Généralement, le dépistage populationnel repose sur la prémisse que les interventions en aval apportent des avantages cliniques à la population concernée. Le groupe d'Allan souligne que, bien qu'il soit basé sur des données factuelles limitées et qu'il précède la prise des statines, un dépistage et des interventions individuelles dans la population générale (y compris « l'examen médical annuel » ou les évaluations périodiques de la santé) pour déceler des facteurs de risque CV chez des patients sans antécédent de MCV ne semblent pas réduire la mortalité secondaire aux MCV ou toutes causes confondues [Allan *et al.*, 2015; Lindblad *et al.*, 2015]. En se fondant sur cette prémisse, le groupe ne recommande pas le repérage systématique chez les adultes en bonne santé. Cette position est partagée par les parties prenantes consultées. Par contre, il convient tout de même d'intervenir, peu importe leur âge, lorsque des facteurs de risque modifiables sont présents chez des patients en santé, puisqu'une intervention précoce donne plus de temps à ces derniers pour adopter de saines habitudes de vie ou pour traiter les comorbidités et diminuer ainsi leur risque à long terme de MCV. En contrepartie, des interventions populationnelles ont déjà prouvé leur efficacité, comme en témoigne l'expérience de la Carélie du Nord en Finlande [Puska, 2016].

S'il n'y a pas de comorbidités augmentant le risque CV, l'âge est le principal facteur de risque qui devrait déclencher le processus d'évaluation globale du risque CV; et le calcul du risque devrait être proposé aux personnes qui ont au moins un deuxième facteur augmentant leur risque CV. La présence de facteurs potentialisateurs comme l'obésité/embonpoint et la sédentarité devrait aussi être considérée dans la décision d'évaluer ou non le risque CV. Pour les personnes âgées de 75 ans et plus, il serait injustifié du point de vue clinique de procéder au repérage puis à

l'évaluation du risque CV, selon le groupe d'Allan, position partagée par les parties prenantes consultées [Allan *et al.*, 2015]. Selon elles, la décision d'évaluer ou non le risque CV doit reposer sur une entente partagée avec le patient afin de tenir compte de ses valeurs et de ses préférences.

> RAPPELONS QUE
> Les comorbidités CV sont, par exemple, les antécédents de MCV (prévention secondaire), le diabète, l'IRC ou l'anévrisme de l'aorte abdominale ainsi que l'HF.
> Les facteurs de risque déclenchant une évaluation globale du risque CV sont d'abord l'âge, entre 50-75 ans pour les femmes et entre 40-75 ans chez les hommes, accompagné d'un autre facteur de risque comme l'HTA, la dyslipidémie, le diabète, l'IRC, le tabagisme actuel ou des antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires précoces.

Actuellement, au Québec, la présence d'une concentration élevée de LDL (au-dessus des valeurs seuils) serait un facteur de risque qui influerait fortement sur la décision clinique de donner une statine parce que la LDL est associée à l'HF. Il est vrai qu'une LDL > 5 mmol/L est un signal d'alarme qui devrait entraîner une investigation supplémentaire pour évaluer la possibilité d'HF chez le patient. Le diagnostic d'une HF devrait être établi, notamment, en utilisant par exemple les critères de Broome ou du Dutch Lipid Clinic Network. Si l'HF est écartée, le taux de LDL > 5 mmol/L devrait être considéré comme les autres facteurs de risque dans l'évaluation du risque CV. Considérant la particularité du Québec à l'égard de la prévalence élevée d'HF et les fausses croyances sur l'association de ce taux de LDL avec l'HF, un rappel sur ces éléments serait requis pour soutenir les cliniciens de première ligne et favoriser un usage optimal des différents hypolipémiants dans ce contexte.

Sauf dans le cas des personnes qui manifestent de conditions cliniques particulières, il peut être difficile d'évaluer le risque CV sans l'aide d'un outil validé. L'approche privilégiée par les parties prenantes consultées pour calculer le risque CV chez les < 75 ans, sans HF, demeure le calculateur de Framingham, le seul outil validé pour la population canadienne et recommandé par la SCC. Cet outil permet d'évaluer un risque populationnel sur 10 ans, lequel devrait toujours être équilibré par d'autres facteurs de risque CV propres au patient, en vue d'obtenir un risque individuel. Bien que tous les GPC recommandent l'usage d'un calculateur de risque, celui-ci n'est pas une solution sans limite, notamment concernant la catégorisation du risque (élevé, modéré ou faible) [Kerr *et al.*, 2009], les indicateurs et les données sur lesquels les algorithmes sont fondés et les facteurs pris en considération dans le calcul. Cependant, le pourcentage de risque de développer une MCV obtenu avec un calculateur est un meilleur prédicteur que les seuls taux de lipides [CTT, 2012]. Il permet d'optimiser les bienfaits à tirer des approches préventives (modification des habitudes de vie et traitement hypolipémiant). L'usage du calculateur de Framingham a cependant une limite : il ne tient pas compte de certains paramètres associés aux habitudes de vie, par exemple la capacité aérobie et le tour de taille. Ce fait n'est pas anodin et il entraîne la sous-estimation de l'impact des saines habitudes de vie selon les auteurs de certains GPC et des parties prenantes consultées. L'ESC explique que *le calcul du risque CV classique estime le risque sur 10 ans d'événements CV alors que l'évaluation globale permet d'estimer le risque CV en intégrant des facteurs de risque non pris en charge par un calculateur sur 10 ans.* [Piepoli *et al.*, 2016]. Considérant que l'évaluation globale du risque CV serait une pratique peu commune actuellement en première ligne, de l'accompagnement et du soutien seraient nécessaires pour mener à l'adoption de cette approche par les cliniciens.

Améliorer l'accompagnement des patients à risque cardiovasculaire et le suivi

Pour être en mesure de faire un choix éclairé concernant la meilleure approche préventive lorsque le risque est connu, la connaissance des avantages et des risques de chacune des options ainsi que de l'incertitude relative aux preuves disponibles sont fondamentales. Or, les seules données probantes montrant un avantage cliniquement significatif des statines portent sur la prévention d'un premier infarctus du myocarde non fatal.

> RAPPELONS QUE
> En prévention primaire, les statines réduisent le risque d'infarctus du myocarde non fatal d'environ 39 % (RR 0,61, IC à 95 % [0,51 - 0,73]) (ou 22 de moins par 1000), alors qu'en prévention secondaire ce risque diminue d'environ 30 % (RR 0,70, IC à 95 % [0,66 - 0,75]) (ou 7 de moins par 1 000).

L'appréciation de la preuve scientifique et sa généralisation à plus grande échelle sont limitées par plusieurs paramètres inhérents à la conception des ECRA. Il est difficile de cerner les caractéristiques des répondeurs, et ce, même si des analyses en sous-groupes ont été réalisées par les auteurs de la RS du NICE. Parmi les limites des ECRA, on trouve le fait que les participants recrutés sont souvent hétérogènes, c'est-à-dire qu'ils présentent différents niveaux de risque et ont des habitudes de vie propres à leur milieu, lesquelles sont peu documentées. La majorité des études n'ont pas la puissance statistique pour apprécier l'impact des statines sur des indicateurs primaires comme la mortalité secondaire aux MCV.

Il apparaît clairement que, dans le contexte de la prévention primaire, le NST pour les patients qui ont un risque CV augmenté par des comorbidités (en plus de la dyslipidémie) est nettement en dessous de celui des patients sans ces facteurs de risque. La différence représente un écart de plus du double. Ces chiffres augmentent fortement lorsque la persistance au traitement est prise en compte.

Somme toute, puisque les ECRA sont réalisés dans un environnement contrôlé et que le niveau de risque est calculé à l'aide d'un calculateur validé, il est possible que les avantages cliniques observés puissent ne pas être obtenus dans la population ciblée en condition réelle d'usage. D'ailleurs, le peu d'effets indésirables et de complications rapportés dans les ECRA pourrait s'expliquer en partie par l'exclusion des patients les plus à risque, l'inclusion de participants prenant des statines (ce qui laisse supposer une certaine tolérance), l'arrêt prématuré des études et par un suivi trop court pour permettre l'apparition d'effets indésirables majeurs pouvant se développer à long terme. Les données issues des ECRA révèlent que, malgré une fréquence peu élevée, le risque d'effets indésirables hépatiques, de rhabdomyolyse et d'apparition de diabète de type 2 est plus important dans les groupes qui prennent des statines, particulièrement de haute intensité.

RAPPELONS QUE

Près de deux fois plus d'effets indésirables hépatiques ont été observés dans le groupe statine (RR 1.9, IC à 95 % [1,56 - 2,32]) que dans le groupe placébo. Cette différence s'accentue avec les statines à intensité élevée (RR 2.57, IC à 95 % [1,71 - 3,85].

Concernant la rhabdomyolyse, bien que sa fréquence soit très faible d'après les ECRA, l'analyse montre que 20 % plus de participants du groupe statine (simvastatine 80 mg) ont développé une rhabdomyolyse comparativement à ceux du groupe placébo (RR 1,21, IC à 95 % [0,69 - 2,12]).

Enfin, le risque d'apparition de diabète de type 2 augmente de 25 % dans le groupe statine à intensité élevée comparativement au groupe placébo (RR 1,25, IC à 95 % [1,05 - 1.49]) pour un NST de 99, selon Taylor et ses collaborateurs.

Malgré une preuve cliniquement non significative concernant la mortalité secondaire aux événements CV (16 de moins par 1 000 post-MCV et 2/1 000 sans MCV) et la mortalité toutes causes confondues (15 de moins par 1 000 post-MCV et 5/1 000 sans MCV), les GPC recommandent tous un traitement avec une statine en prévention primaire et secondaire d'un événement CV, puisque ce traitement a montré des avantages du point de vue de la prévention des IM non fatals (22 de moins par 1 000 post MCV et 7/1 000 sans MCV). Par contre, on remarque des divergences selon que l'approche est basée sur une intensité de traitement ou sur l'atteinte d'une cible. L'approche basée sur l'intensité du traitement découle des conclusions tirées des revues systématiques derrière les GPC du NICE, de l'ACC/AHA et d'Allan et ses collaborateurs [Allan *et al.*, 2015; NCGC, 2014; Stone *et al.*, 2014].

LE PORTRAIT D'USAGE REVELE QUE

Les données de 2015 montrent une prévalence de l'usage des hypolipémiants inférieure à 9 % chez les personnes de 54 ans ou moins à risque faible ou modéré de MCV (0,6 % à 8,1 %) alors que cette prévalence était de 20,5 % chez les 55 à 64 ans, de 32,9 % chez les 65 à 74 ans, de 37,1 % chez les 75 à 84 ans et de 26,9 % chez les plus de 85 ans.

La prévalence moyenne de l'usage des hypolipémiants chez les personnes à risque élevé de MCV est passée de 66,5 % en 2010 à 67,9 % en 2015.

En 2015, les utilisateurs à risque élevé de MCV de 18 à 34 ans avaient une faible prévalence de l'usage des hypolipémiants (5,9 %), alors que les 35 à 44 ans avait une prévalence de 27,5 %, les 45 à 54 ans de 49,7 %, les 55 à 64 ans de 66,0 %, les 65 à 74 ans de 74,3 %, les 75 à 84 ans de 73,8 % et enfin les plus de 85 ans de 58,8 %;

Les statines de forte intensité sont prescrites aux personnes à risque élevé, soit 30,3 % comparativement à 19,1 % chez les utilisateurs à risque de faible à modéré de MCV, quatre ans après l'amorce du traitement.

Selon les auteurs, aucun ECRA ne soutient l'atteinte de cibles de LDL, les études ayant été conçues avec des doses fixes de statines que l'on a catégorisées par intensité selon leur capacité à diminuer les LDL. Elles sont recommandées à certaines populations particulières en fonction de l'intensité de la réduction des LDL souhaitée. Or, selon l'ESC, la plupart des preuves en termes de cibles de traitement sont dérivées d'études observationnelles et d'analyses post hoc d'ECRA (et méta-analyses de régression de celles-ci) comprenant différentes stratégies de traitement attribuées au hasard (et non pas les objectifs de traitement). C'est pourquoi, selon eux, les recommandations peuvent diverger d'un GPC à l'autre. Bien que la SCC prône l'atteinte des cibles, cette approche n'a pas fait l'unanimité chez les experts consultés. Toutefois, de façon unanime, ils étaient d'accord pour traiter les patients à risque élevé avec une statine.

LE PORTRAIT D'USAGE REVELE QUE

Parmi les assurés, 99 % de ceux traités avec un hypolipémiant prennent un seul de ces médicaments.

Dans 92 % de ces cas, le traitement est une statine;

Parmi les 275 363 personnes toujours assurées et suivies après 365 jours, 196 091 (71,2 %) recevaient encore un hypolipémiant. Cette proportion diminuait à 68,7 % à deux ans pour se stabiliser à trois ans (67,7 %), à quatre ans (67,0 %) et à cinq ans (66,3 %).

L'emploi d'une statine comme choix de traitement hypolipémiant semble bien implantée au Québec selon les données issues du portrait d'usage chez les assurés au RPAM. Par contre, tout comme dans le portrait antérieur, on remarque que des assurés ayant un risque élevé, qui bénéficieraient d'un hypolipémiant, n'en font pas usage. Chez les patients dont le risque est de faible à modéré, une première approche pour modifier les habitudes de vie doit par contre être privilégiée si le patient a la volonté et la capacité de changer, et si son milieu y est propice. Cette position est soutenue par les valeurs de NST des statines, lesquelles permettent de juger de l'acceptabilité d'amorcer ou non un traitement pharmacologique pour des populations présentant des risques différents. En prévention primaire des MCV, le NST représente le nombre de patients à traiter pour prévenir l'apparition d'un premier événement CV chez un patient sans antécédent.

RAPPELONS QUE

Le NST pour éviter un événement coronarien, calculé sur 5 ans par Cochrane (tous risques cardiovasculaires confondus) est de 88 (IC à 95 % [72 - 119]).

Les NST pour éviter un événement coronarien calculés sur 5 ans par l'INESSS sont : pour le risque CV inférieur (sans comorbidité CV) de 117 (IC à 95 % [94 - 167]) et pour le plus haut risque (avec comorbidités CV), de 46 (IC à 95 % [34 - 78]).

Les NST ajustés selon la persistance permettent de tenir compte d'une persistance, au traitement par statines, plus importante dans les ECRA qu'en vie réelle. Ils font passer les NST de 117 à 146 (IC à 95 % [117 - 121]) et de 46 à 53 (IC à 95 % [39 - 88]) pour les catégories sans et avec comorbidités.

Selon les auteurs du guide canadien 2016, un NST inférieur à 50 est généralement justifiable pour les médecins alors qu'un NST inférieur à 30 est acceptable du point de vue des patients. Par conséquent, un NST à 117, tel qu'obtenu par la seconde analyse de l'INESSS chez des patient à risque de faible à modéré, ne serait très clairement ni justifiable pour les médecins généralistes ni acceptable pour les patients. Il importe de rappeler que le NST, fortement employé par les cliniciens, représente le nombre de sujets à traiter pour reproduire un avantage en comparaison avec une autre option d'intervention (le comparatif). Puisque, dans tous les ECRA cités dans cette analyse, le comparatif est un placébo, le NST donne la fausse impression que ce résultat est obtenu seulement avec l'emploi d'une statine. Cette mauvaise interprétation est bien illustrée par le résultat obtenu dans l'ECRA MEGA réalisé au Japon, où les participants du groupe placébo ont été exposés à un régime alimentaire qui contribue en lui-même à la réduction du risque CV. Le NST très élevé (260) obtenu dans cette étude est une illustration qu'une statine mise en compétition avec une autre intervention efficace perd de son avantage marginal dans des populations à risque de faible à modéré. Un autre élément méthodologique important et qui est une des erreurs fréquentes dans le calcul des NST est l'extrapolation des résultats des études au-delà de leur durée de suivi, communément à cinq ou dix ans, ce qui est contraire aux recommandations actuelles sur l'usage des NST [Suissa, 2015]. C'est pourquoi les NST calculés dans le présent avis pour quatre ans paraissent plus élevés que ceux rapportés par d'autres organisations ou auteurs. De plus, la notion de NST ajusté selon la persistance permet de

prendre en considération l'abandon du traitement par statines et reflète l'importance beaucoup plus grande du nombre d'ordonnances qui doivent être rédigées (augmentation d'environ 1/3 du NST) afin qu'une personne bénéficie du traitement.

Compte tenu des constats sur l'efficacité et l'innocuité des statines, d'autres approches méritent d'être regardées comme la modification des habitudes de vie. D'ailleurs, tous les GPC s'entendent sur le fait que l'adoption de saines habitudes de vie est la pierre angulaire de la prévention des MCV. Les résultats recensés par l'INESSS corroborent cette affirmation. En effet, l'activité physique et l'alimentation méditerranéenne amènent des avantages d'une ampleur égale à celle obtenue avec les statines.

RAPPELONS QUE

L'activité physique, pratiquée à un niveau de modéré à élevé (en terme de durée, fréquence et intensité) permet de diminuer le risque d'un premier événement coronarien d'environ 20 à 34 % respectivement comparativement à une activité physique de faible niveau.

Il n'est pas toujours clair, à l'examen des revues systématiques, de savoir si les participants prenaient ou non une statine dans les études portant sur les habitudes de vie. Dans la majorité des ECRA inclus dans les revues systématiques, environ la moitié des participants prenaient un traitement hypolipémiant, tant dans le groupe de l'intervention que dans le groupe témoin. Seule l'étude publiée par De Lorgeril et ses collaborateurs [1999], incluse dans les deux méta-analyses, avait une proportion moins élevée de participants sous hypolipémiants dans le groupe intervention (26,5 %) que dans le groupe témoin (34 %) et elle a signalé malgré tout une diminution du risque de 49 % en prévention secondaire. Ces données montrent donc que l'alimentation méditerranéenne a un effet positif sur le risque CV, en prévention secondaire, même en présence d'un traitement hypolipémiant. Par ailleurs, un récent ECRA publié en 2013, inclus aussi dans les RS retenues, montre qu'en prévention primaire chez des personnes à risque élevé de MCV une forte adhésion à l'alimentation méditerranéenne permet de diminuer le risque d'IM d'environ 23 % et de 30 % la survenue d'événements cardiovasculaires graves (p. ex. infarctus du myocarde, accident cérébrovasculaire, décès) [Estruch *et al.*, 2013].

RAPPELONS QUE

Une adhésion élevée à l'alimentation méditerranéenne, comparativement à l'absence de diète particulière, engendre une diminution du risque de maladies coronariennes de l'ordre de 28 % (RR = 0,72 IC à 95 % [0,60 - 0,86]) et de 33 % pour les IM (RR = 0,67 IC à 95 % [0,54 - 0,83]) (mixte prévention primaire et secondaire).

Les résultats et conclusions sur les avantages de l'activité physique et l'alimentation de type méditerranéenne reposent en partie sur des études de cohorte pouvant comporter des limites méthodologiques plus importantes que les ECRA. Par ailleurs, les résultats ne sont pas rapportés de la même manière concernant les niveaux d'activité physique ou l'alimentation méditerranéenne. Ainsi, les caractéristiques des participants (p. ex. les comorbidités ou la prise concomitante de médicaments) et leur risque CV étaient difficiles à apprécier.

LE PORTRAIT D'USAGE REVELE QUE

L'usage des statines à intensité élevée chez les plus de 75 ans s'est révélé semblable à celui observé chez tous les nouveaux utilisateurs à l'amorce du traitement.

Durant le suivi, l'usage d'une statine à intensité élevée s'est accentué chez les plus de 75 ans qui avaient un risque faible ou modéré de MCV, mais il est resté stable chez les plus de 75 ans à risque élevé.

Évidemment, l'obtention des avantages associés à l'activité physique et à l'alimentation méditerranéenne requiert un changement des habitudes de vie sur une longue période, idéalement à vie. Comme tout autre traitement, la modification des habitudes de vie doit faire l'objet d'un suivi, par des personnes compétentes, des objectifs fixés avec le patient et des cibles à atteindre (p. ex. suivi par un kinésiologue afin d'atteindre 150 min d'activité par semaine). Les GPC abordent très peu la mise en œuvre des recommandations concernant les habitudes de vie ni la manière d'évaluer les raisons de la non-adhésion/persistance ou celles de l'échec de l'atteinte des objectifs et cibles thérapeutiques avant d'instaurer une thérapie médicamenteuse. On n'y trouve pas non plus l'indication de l'efficacité relative d'une alimentation saine comme la diète méditerranéenne et celle de l'activité physique. Selon les parties prenantes consultées, l'organisation actuelle des soins et services est un frein à l'observance et à la persistance des patients dans la modification de leurs habitudes de vie, notamment en ce qui concerne l'activité physique et la nutrition. Ce serait d'ailleurs une des raisons expliquant que les statines sont rapidement prescrites à des patients à risque de faible à modéré et que ceux à risque élevé ne commencent pas nécessairement une stratégie de modification de leurs habitudes de vie en concomitance avec la prise de statines.

Lorsque la décision de traiter avec une statine est l'approche privilégiée, le choix de suivre des cibles ou de traiter selon une intensité de statine déterminée en fonction du risque et de la fragilité du patient, notamment d'après son âge, devrait, selon les parties prenantes consultées, être une décision prise de façon éclairée avec le patient. À cet effet, il serait adéquat, chez les plus de 75 ans, d'amorcer un traitement par une statine d'intensité plus faible afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables, qui pourraient aussi se produire en raison de changements physiologiques normaux attribuables au vieillissement.

Par ailleurs, l'ajout d'hypolipémiants d'une autre classe ne devrait pas être une option en prévention primaire considérant la faiblesse du niveau de preuve. En effet, seul l'ézétimibe a démontré une réduction relative de 6 % sur les accidents cardiovasculaires selon l'étude IMPROVE-IT, dans laquelle 10 mg d'ézétimibe étaient ajoutés à 40 mg de simvastatine par rapport à 40 mg de simvastatine seule [Lecrubier, 2014]. Selon l'opinion des parties prenantes consultées, la combinaison d'agents hypolipémiants devrait être réservée à des cas exceptionnels (p. ex. d'HF), et c'est ce qui a été observé dans le portrait d'usage. L'optimisation du traitement en cours avec une statine, combinée à du renforcement concernant la modification des habitudes de vie, demeure l'option de choix, puisqu'elle favorise une meilleure gestion des effets indésirables puis l'observance du traitement et la persistance de l'usage.

LE PORTRAIT D'USAGE REVELE QUE

Globalement, 57 % des 12 980 nouveaux utilisateurs de statines, de 2004 à 2010, affichaient une adhésion de moins de 80 % 6 mois après la date de l'amorce du traitement. À 4 ans, 74 % des 12 980 nouveaux utilisateurs affichaient une adhésion au traitement de moins de 80 %.

Le sixième (16,3 %) des nouveaux utilisateurs de statines n'ont pas adhéré à leur traitement durant les 5 ans du suivi, qui représente un coût brut de 1,8 M$.

La plupart des nouveaux utilisateurs de statines (93,7 %) qui avaient un niveau d'adhésion inférieur à 20 % durant le suivi de 5 ans n'ont pas pris un autre hypolipémiant au cours de ce suivi.

Concernant l'adhésion, avant toute intensification de la thérapie hypolipémiante en présence de résultats insuffisants, les cliniciens doivent s'informer sur l'adhésion au traitement par statines, considérant les fortes proportions des nouveaux utilisateurs de ce médicament qui n'ont pas adhéré à leur traitement, et ce, indépendamment de leur âge. L'amélioration de l'adhésion aux

statines par des interventions efficaces imposera des coûts additionnels nécessaires pour pallier l'absence ou l'insuffisance de bienfaits des traitements pharmacologiques. Il restera à évaluer si ces coûts additionnels seront acceptables comparativement à ceux associés au recours aux services de santé suivant des événements cardiovasculaires non prévenus chez les personnes qui n'ont pas adhéré à leur traitement par statines.

Les notions d'intolérance ou d'effets indésirables sont par contre sous-rapportées par plusieurs patients ou, à l'inverse, des symptômes sont faussement associés aux statines. Les effets indésirables doivent ainsi être recherchés avec le suivi, et ceux rapportés devraient être objectivés afin d'éviter les arrêts de traitement aux statines et l'usage d'autres hypolipémiants. En effet, les GPC favorisent l'usage de plus faibles doses de statines ou le changement de molécule plutôt que l'ajout d'une autre classe. En cas de signe d'intolérance ou d'effets indésirables, il est recommandé d'objectiver le lien de causalité.

Moyens pour optimiser l'usage des statines dans la société québécoise

Les grands enjeux

Parmi les grands enjeux identifiés au cours des travaux, notons qu'au Québec l'évaluation du risque CV et le suivi (adhésion, intolérance, effets indésirables) des traitements (pharmacologiques ou non) reposent principalement sur un seul professionnel de la santé, l'omnipraticien. Bien qu'il soit très bien formé dans toutes les sphères de la santé, il est plus précisément orienté et spécialisé en soins curatifs plutôt qu'en modification des habitudes de vie. De plus, le patient se présente à la rencontre médicale avec beaucoup de connaissances sur les MCV, qui sont souvent basées sur des mythes et de l'information recueillie à des sources de qualité variée. Or, la validation de ces connaissances entourant la prévention de la MCV requiert d'équilibrer les risques et les avantages et de s'appuyer sur les meilleures connaissances à ce jour. Cette gestion de l'ensemble des facteurs de risque et le type de discussion pour intégrer le patient dans son traitement prennent beaucoup de temps. Par conséquent, une fois les conseils d'usage donnés sur les habitudes de vie, le clinicien s'attarde sur les facteurs de risque cliniques tels qu'un taux de LDL élevé. Cette donnée, disponible à même un rapport de laboratoire où des alertes signalent les individus pour lesquels les valeurs individuelles sont au-dessus des valeurs seuils, peut influer sur le jugement du clinicien et favoriser la prescription d'une statine. Il est alors possible que ce genre de rapport favorise le surtraitement de certaines personnes relativement peu à risque de MCV, mais il pourrait favoriser également le traitement plus adéquat de nombreuses personnes à haut risque CV qui n'auraient pas été repérées sans cette relance répétée de cibles dans les rapports.

Par ailleurs, bien qu'il existe des outils interactifs et d'autres professionnels permettant de soutenir la rencontre et le suivi sur différents aspects, il peut exister une méconnaissance des avantages réels des différentes approches, un manque de motivation ou une appréhension à l'égard de l'utilisation d'un calculateur de risque, un malaise à discuter de façon éclairée avec le patient et à vérifier sa perception du risque, des limites technologiques et des failles dans l'organisation du travail.

Les conditions gagnantes pour optimiser l'usage des statines dans la société québécoise

Des conditions gagnantes ont été déterminées avec les parties prenantes pour améliorer l'évaluation globale du risque CV ainsi que la prise en charge et le suivi du traitement CV préventif.

Une campagne de marketing social sur les grands enjeux relatifs au sujet

Il faut informer directement la population des données réelles concernant les statines, mettre celles-ci en perspective avec les autres interventions porteuses de résultats sur la santé cardiovasculaire et globale ainsi que démystifier les concepts de cholestérol et de risque CV. Le message véhiculé à l'ensemble de la population doit être unique afin que tous aient un langage commun et que les attentes relatives aux traitements soient réalistes.

Des outils adéquats disponibles facilement et de la formation

Premièrement, les cliniciens devraient disposer d'outils adéquats et facilement accessibles, qui permettraient une discussion efficace avec le patient tout au long du processus d'évaluation du risque CV. Bien qu'il soit possible d'accéder à plusieurs des outils par le Web, les cliniques ne sont pas toutes au même niveau technologique. Certaines cliniques, même si elles sont une minorité en 2017, n'ont pas encore accès à Internet et, parmi celles qui sont branchées, les logiciels de dossier médical électronique n'offrent pas nécessairement un accès rapide à ce type d'outil. Dans la foulée de l'augmentation de l'accès Internet pour les divers professionnels de la santé, le MSSS offrait jusqu'à récemment le programme québécois d'adoption du dossier médical électronique (PQADME). Les fournisseurs de DME ainsi que le programme Vigilance Santé, qui est un logiciel fournissant de l'information sur les médicaments et la santé à l'intention des cliniciens et de leurs patients, ont démontré leur ouverture à une collaboration pour rendre accessibles les outils produits par l'INESSS. Une bonne utilisation de ces outils doit de plus s'accompagner d'une formation adéquate. Les ordres, associations et fédérations professionnels pourraient être mis à contribution pour développer ce type de formation.

Le Québec possède une expertise en transfert de connaissance et en développement d'outils de décision partagée, notamment grâce à la Chaire de recherche du Canada en implantation de prise de décision partagée dans les soins primaires de l'Université Laval et à celle sur le partenariat avec les patients et le public de l'Université de Montréal. Les outils créés respectent notamment les standards internationaux de la collaboration *International Patient Decision Aid Standards* (IPDAS).

Ce type d'outil de prévention CV est tout indiqué puisqu'une discussion éclairée avec le patient est particulièrement importante dans un domaine où subsistent des incertitudes scientifiques de même que des doutes à propos des risques individualisés et où doivent être soupesés les risques et les avantages des différentes approches préventives qui s'offrent à lui, tant concernant la modification des habitudes de vie que la prise d'hypolipémiants. Plusieurs paramètres inhérents aux individus peuvent influer sur leur compréhension du risque et leur choix thérapeutique. La discussion éclairée permet au patient de prendre conscience des limites sur lesquelles s'appuient les recommandations et de tenir compte de ses valeurs et préférences tant en ce qui concerne la décision d'amorcer ou de reporter que d'ajuster ou d'arrêter la thérapie. Les notions de risque absolu et de risque relatif de MCV devraient être exposées au patient de façon claire et

concise, tout comme les EI et les risques associés à un traitement avec un hypolipémiant. En outre, cet outil pourrait reposer sur une calculatrice de type « calculatrice des avantages et des risques absolus de maladie cardiovasculaire » et être arrimé avec le DME pour éviter la double saisie et faciliter le suivi. De plus, cet outil pourrait servir de base au transfert du suivi de la clientèle à un autre professionnel de la santé qui saurait, par son entremise (impression du résultat ou interface commune selon les possibilités), les objectifs de traitement et le type de suivi à effectuer, dont, notamment, le choix d'ajuster le traitement pharmacologique en fonction de l'intensité ou de l'atteinte de cibles.

Une collaboration interprofessionnelle

La collaboration interprofessionnelle dans l'évaluation globale du risque CV est une autre condition gagnante énoncée par les parties prenantes consultées. Puisque le calcul du risque CV n'est pas un acte réservé, il peut être aisément réalisé par d'autres professionnels de la santé que le médecin. Les infirmières ou les pharmaciens travaillant en collaboration avec les médecins dans les GMF/UMF peuvent calculer le risque CV à l'aide d'un calculateur de risque, puisqu'ils ont accès au dossier des patients. Par contre, l'interprétation du calcul du risque CV et l'évaluation globale reviennent au médecin. Le nouveau cadre de gestion des GMF/UMF est un atout visant l'amélioration de l'évaluation globale du risque CV en première ligne, la prise en charge des facteurs de risque et le suivi des traitements, pharmacologiques ou non. La consignation du calcul du risque CV devrait pouvoir être faite dans une interface mise à la disposition de tous les professionnels de la santé pour éviter la duplication de l'évaluation du risque par différents professionnels qui côtoient le patient. Le DSQ serait le meilleur endroit pour conserver le résultat du calcul du risque CV, même si, à l'heure actuelle, le projet de loi sur le partage de l'information de santé n'aborde pas précisément ce sujet.

La présence au Québec de professionnels qualifiés en nutrition et en kinésiologie est un autre élément à exploiter pour tenter d'améliorer la prise en charge des patients qui ont un risque CV de faible à modéré. L'adoption de lois et de règlements, ainsi que la disponibilité d'outils, est une autre condition gagnante qui a déjà permis à d'autres professionnels de prendre une plus grande part au suivi des patients. En effet, depuis quelques années, le pharmacien peut suggérer des changements de thérapie en raison d'effets indésirables ou d'intolérance. De plus, les infirmières praticiennes et cliniciennes sont des professionnelles qui peuvent désormais suivre et rediriger les patients vers le médecin lorsqu'elles observent ces mêmes conditions. Ces deux catégories de professionnels peuvent ainsi servir d'exemple pour l'intégration de professionnels dans le suivi des patients et ainsi contribuer à diminuer la charge du médecin tout en augmentant les avantages pour le patient.

Des expériences inspirantes

Les conditions gagnantes à établir peuvent s'inspirer de l'expérience des infirmières en GMF, qui démontre que le travail interprofessionnel est avantageux pour le patient. De nombreux programmes de suivi, notamment en cas de maladie chronique, ont vu le jour et sont maintenus en place grâce à ce travail de l'équipe de soins qui intègre déjà des nutritionnistes. Le recrutement d'autres types de professionnels est également encouragé par le MSSS et encadré par les guides d'intégration des professionnels en GMF[46], et il pourra possiblement faire naître

[46] Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS). Guides d'intégration des professionnels en GMF [site Web]. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-001529/.

de tels programmes dans différents milieux de première ligne. Le déploiement de ce nouveau cadre sera fait graduellement et selon les besoins ressentis par les médecins de GMF, notamment concernant l'ajout d'autres types de professionnels. En ce moment, il existe déjà des modèles de pratique porteurs en GMF tels que le suivi des kinésiologues au GMF du Boisé-Langevin et au GMF du Fleuve, Bas-Saint-Laurent, et le suivi de la kinésiologue au GMF-CRI Maisonneuve-Rosemont, Montréal[47]. Ces professionnels dans le domaine de la modification des habitudes de vie sont disponibles au Québec, tout comme certains programmes. La Fédération des kinésiologues du Québec regroupe plus de 1 200 membres, dont plus de 800 kinésiologues accrédités[48]. Pour sa part, au 31 mars 2013, l'Ordre professionnel des diététistes du Québec comptait 2 898 membres[49].

Il est difficile de mesurer l'applicabilité des modalités de remboursement d'autres pays au système public universel québécois, et ce, pour plusieurs raisons. Les caractéristiques des populations dans les pays sélectionnés sont hétérogènes en raison de la variété des régions géographiques retenues. Il peut exister des différences considérables concernant la prestation de soins, les technologies employées et l'innovation en matière de soins. Ces résultats peuvent donc ne pas être directement généralisables à la population ou au contexte de soins québécois. Le rapport des ordonnances individuelles et comparées envoyé aux prescripteurs annuellement en Finlande et en Belgique pourrait être un outil pour les prescripteurs québécois. Il leur permettrait de comparer leur comportement individuel en matière d'ordonnance à l'ensemble de la pratique québécoise et canadienne à cet égard. C'est ce qui a un jour été un projet apparaissant dans la politique du médicament du Québec : le profil de prescription. Plusieurs barrières avaient jadis empêché la réalisation de ce projet, et il est peu probable que les problèmes aient été résolus. Certaines parties prenantes ont souligné qu'une mesure pourrait être appliquée pour imposer aux personnes qui ont des facteurs de risque, mais n'ont pas subi d'événement CV, d'amorcer une démarche en vue de modifier leurs habitudes de vie pendant 6 à 12 mois avant que le traitement par des statines ne commence et qu'il puisse être remboursé par la RAMQ. Or, considérant que l'organisation des soins et services en matière d'habitudes de vie est actuellement sous-optimale au Québec, l'instauration de mesures de remboursement restreignant l'usage des statines n'est pas à l'heure actuelle une solution applicable selon la majorité des personnes consultées. Les décideurs devraient miser, dans un premier temps, sur une amélioration de l'offre de services relative à la modification des habitudes de vie pour soutenir la population et, ultimement, retirer des avantages sur les plans de la santé et de l'économie, qui iraient au-delà de la prévention des MCV.

Forces et limites de l'analyse

Cet avis repose sur une méthodologie explicite, qui inclut des recherches systématiques dans la littérature, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions. Sur les onze guides retenus, deux étaient de bonne qualité selon AGREE II [NCGC, 2014; NVDPA, 2012], cinq étaient de qualité modérée [Bibbins-Domingo *et al.*, 2016; Allan *et al.*, 2015; Eckel *et al.*, 2014; Goff *et al.*, 2014; Stone *et al.*, 2014; Perk *et al.*, 2012] et un seul (SCC, 2013 et 2016) était de faible qualité [Anderson *et al.*, 2013] (tableau F-4, annexe F). À l'exception des documents de la SCC, tous les GPC retenus s'appuyaient sur une revue systématique. Les nouveaux GPC de l'ESC et de la SCC ne

[47] Guides d'intégration des professionnels en GMF. Kinésiologue. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2016/16-920-20W_kinesiologue.pdf.
[48] Fédération des kinésiologues du Québec [site Web]. Disponible à : https://www.kinesiologue.com/.
[49] Ordre professionnel des diététistes du Québec [site Web]. Disponible à : http://opdq.org/.

satisfaisaient pas à tous les critères d'inclusion, mais leurs recommandations ont tout de même été comparées [Anderson *et al.*, 2016; Piepoli *et al.*, 2016]. Les populations ciblées par les GPC sont comparables à la population canadienne (p. ex. provenant du Royaume-Uni, des États-Unis ou de l'Australie). Par ailleurs, le choix de documenter les avantages de l'alimentation méditerranéenne provient de l'abondance de la littérature sur ce sujet, dont un premier ECRA confirmant les hypothèses déjà avancées et les avantages largement observés depuis des années chez une grande population. D'autres types d'alimentation auraient pu être analysés, comme l'alimentation japonaise qui semble aussi avoir une corrélation positive par rapport au risque CV [Shimazu *et al.*, 2007].

Le comité consultatif mandaté pour valider les aspects scientifiques et formuler des recommandations était constitué de professionnels venant de différentes régions administratives du Québec, et sa composition représentait toutes les disciplines touchées par ces recommandations (omnipraticien, cardiologue, interniste, kinésiologue, nutritionniste, infirmière, pharmacien d'officine et d'hôpital). De plus, un des membres a collaboré à l'élaboration du GPC de la SCC et un autre est très engagé auprès de la Chaire de recherche du Canada en implantation de la prise de décision partagée dans les soins primaires. Tous les membres du comité consultatif ainsi que les lecteurs externes ont rempli des déclarations de conflit d'intérêts, lesquels ont été gérés à l'intérieur du groupe. Aucun n'avait une apparence de conflit avec les fabricants.

Une limite à l'analyse des données d'efficacité/innocuité des statines tient du type de devis des études retenues (revues systématiques d'ECRA) dont l'équilibre avantages/effets indésirables est calculé à partir de données sous-estimant les effets indésirables, notamment en raison des périodes d'essai (*run-in*) visant à admettre dans l'étude des patients tolérant le médicament. En effet, parmi les effets indésirables associés aux statines, les plaintes relatives à la myalgie sont les plus fréquentes, variant seulement de 1 % à 5 % dans les ECRA contre 11 % à 29 % dans les cohortes d'observation [Rosenson *et al.*, 2014]. De plus, l'analyse de l'effet clinique dans la méta-analyse du NICE repose sur la fixation d'un seuil d'effet arbitraire qui doit être interprété avec prudence.

Finalement, les limites de l'analyse pharmacoépidémiologique sont surtout inhérentes aux banques de données administratives qui ne sont pas précisément conçues pour ce type de recherche. En effet, ces banques de données sont incomplètes, notamment parce qu'elles ne donnent pas de renseignements sur l'ensemble de la population, mais seulement sur les personnes couvertes par la portion publique du RGAM. Une autre limite concerne l'indisponibilité des données cliniques essentielles à l'estimation du risque CV sur 10 ans (p. ex. valeurs de cholestérol total et de l'HDL, histoire familiale de MCV prématurée, tabagisme, alimentation, temps de sédentarité). Ainsi, le nombre de personnes dans la catégorie à risque élevé est certainement sous-estimé, et il est impossible de distinguer les personnes à risque faible de celles à risque modéré. De plus, la méthode employée pour déterminer le risque élevé, c'est-à-dire en employant les codes diagnostiques, les codes d'acte des cinq dernières années et le détail des services pharmaceutiques de l'année précédente, n'est pas parfaite. Même si ces sources d'information ont été validées [Wilchesky *et al.*, 2004; Tamblyn *et al.*, 2000; Tamblyn *et al.*, 1995] et même si des méthodes semblables à celles appliquées dans le cadre de ce projet ont déjà été employées avec succès, leur validité (sensibilité et spécificité) dans ce contexte précis n'a pas été démontrée. Par ailleurs, le portrait d'usage chez les plus de 75 ans peut être sous-représentatif de la situation au Québec, puisque la médication des personnes âgées résidant en établissement de soins de longue durée ou hospitalisées n'est pas saisie dans les banques de données administratives utilisées.

Impacts clinique et sociétal

Bien que le coût associé à l'usage des hypolipémiants soit une préoccupation sociétale, il apparaît, à la lumière du portrait, que leur usage est relativement conforme aux recommandations des GPC en ce qui concerne l'usage de statines comme traitement de première intention, leur intensité en fonction du type de prévention et leur combinaison.

L'usage non optimal semble beaucoup plus être lié au passage trop rapide à la thérapie médicamenteuse en prévention primaire. En effet, toutes les recommandations s'entendent sur l'optimisation du traitement qui passe invariablement par la modification des habitudes de vie comme pierre angulaire. Hormis le fait qu'il reste tout de même des difficultés concernant l'adhésion au traitement en prévention secondaire, le volet de la thérapie pharmacologique est bien encadré et plus facilement accessible au patient. En contrepartie, tout le volet portant sur la modification des habitudes de vie est peu soutenu, particulièrement en prévention primaire, et les objectifs de modification de ces habitudes sont peu documentés dans les recommandations existantes. Toute l'optimisation de l'usage des statines par l'intégration préalable ou conjointe des habitudes de vie est alors mise à mal par un mauvais soutien à l'établissement de saines habitudes de vie.

Il est bien connu que les avantages de l'activité physique et d'une alimentation équilibrée comme la diète méditerranéenne vont au-delà de ceux associés au risque CV. Même si on peut trouver des avantages CV similaires entre la modification des habitudes de vie et l'usage des statines, une stratégie gagnante pour faire changer les habitudes de vie permettrait possiblement de diminuer les coûts liés à l'usage des statines et de réduire les coûts relatifs aux problèmes d'estomac, au diabète, à l'obésité et bien plus, et cela sans compter les avantages sur la qualité de vie des patients dont la santé s'améliorerait et qui subiraient ainsi moins de préjudices.

CONCLUSION

Dans le cadre de cet avis, l'usage des statines et des autres hypolipémiants a été analysé dans le contexte global de la diminution du risque CV. L'évaluation régulière de la pertinence du traitement et le renforcement de l'adhésion au traitement, y compris la modification des habitudes de vie, sont ressortis comme des éléments d'optimisation de l'usage des statines et des autres hypolipémiants pour réduire le risque CV. Tous les GPC s'entendent sur le fait que les habitudes de vie sont la pierre angulaire de cette prise en charge et, dans une grande proportion, outre les personnes démontrant des signes cliniques préétablis, la prescription d'une statine serait tributaire uniquement de l'échec de l'adhésion à de saines habitudes de vie. L'omnipraticien a en somme besoin d'être soutenu dans tout le processus de modification des habitudes de vie et de prise de décision de concert avec le patient concernant la meilleure stratégie à établir pour diminuer son risque CV en respectant ses valeurs et ses préférences. Fort heureusement, des professionnels qualifiés et bon nombre de conditions gagnantes sont présents au Québec. Ces conditions gagnantes doivent toutefois reposer de façon impérative sur le déploiement de campagnes d'éducation grand public et sur des programmes pour favoriser la prise de décision informée/partagée en matière de prévention des MCV.

De surcroît, le moment d'amorcer un traitement (et son arrêt possible) est tributaire du suivi adéquat des habitudes de vie afin d'éviter de conclure à l'échec de l'adoption de saines habitudes de vie. Avec l'arrivée sur le marché de molécules de plus en plus coûteuses comme les anti-PCSK9 et la publication du nouveau *Guide alimentaire canadien*, une fenêtre d'opportunité s'ouvre pour employer différents outils et mettre en œuvre des stratégies afin de modifier efficacement les habitudes de vie et diminuer l'usage de ce type de thérapie, sans en limiter l'accès, et cela par l'application de mesures administratives aux populations ciblées qui en bénéficieraient.

RECOMMANDATIONS

Les recommandations s'appuient principalement sur les données d'usage relatives aux statines et aux hypolipémiants chez les assurés du RPAM : les avantages cliniques de l'activité physique, de l'alimentation méditerranéenne et de la prise de statines sur la prévention des MCV; l'innocuité des statines; les recommandations de bonnes pratiques publiées par des agences d'évaluation des technologies en santé provenant de pays comparables au Canada et des sociétés savantes spécialisées en cardiologie préventive; certains aspects touchant l'organisation des soins et services ainsi que les professionnels de la santé en première ligne; les modalités de remboursement de ces médicaments instaurées au Canada et à l'international; puis l'expérience de cliniciens et experts québécois. Les enjeux organisationnels, professionnels et de mise en œuvre ont été bonifiés par la consultation des membres du comité de suivi ainsi que du comité de gouvernance. L'ensemble de la preuve qui a mené à l'élaboration des recommandations cliniques et de mise en œuvre est présentée dans un tableau-synthèse à l'annexe J.

L'INESSS en arrive d'abord à rappeler les recommandations de pratique clinique (tableau 5), et ensuite, à propos de la mise en œuvre de ces recommandations (tableau 6), l'Institut interpelle différents acteurs du milieu de la santé au Québec.

Tableau 5 Recommandations cliniques

	Recommandations cliniques
Repérage	I. Repérer les femmes et les hommes de 40 à 75 ans ou les femmes ménopausées, qui ont au moins un facteur augmentant leur risque cardiovasculaire (par exemple l'hypertension, des LDL au-dessus des valeurs seuils, le diabète, l'insuffisance rénale chronique, le tabagisme, des antécédents familiaux d'événements cardiovasculaires précoces, l'obésité), avec qui il serait approprié d'amorcer une discussion éclairée sur l'évaluation globale de leur risque CV.
	II. Entamer une discussion avec le patient présentant au moins un facteur de risque concernant l'option d'évaluer globalement son risque cardiovasculaire en précisant qu'il peut choisir de ne pas le faire, et ce, dans un contexte de décision partagée. La décision du patient devra être consignée à son dossier médical.
	Mise en garde relative aux recommandations cliniques I et II *Les antécédents de maladies cardiovasculaires et de taux élevé de cholestérol dans l'histoire familiale sont des facteurs de risque et ils n'établissent pas automatiquement le diagnostic d'hypercholestérolémie familiale.*
Évaluation globale du risque CV et bilan lipidique	III. Ne prescrire le dosage de cholestérol que si cette mesure est intégrée à une évaluation globale du risque cardiovasculaire chez les femmes et les hommes de 40 à75 ans. Chez les individus plus jeunes, le dosage du cholestérol ne devrait être fait qu'en présence de facteurs de risque personnels ou familiaux importants de maladies cardiovasculaires.
	Mise en garde relative à la recommandation clinique III *Lorsque le facteur de risque d'hypercholestérolémie est détecté, il est recommandé d'en évaluer la cause, par exemple une cause secondaire médicale comme l'hypothyroïdie, l'anorexie, un syndrome néphrotique, une maladie obstructive du foie, l'usage de médicaments*[50] *ou de mauvaises habitudes de vie.* *Une hypercholestérolémie avec les LDL > 5,0 mmol/L devrait entraîner la recherche d'une hypercholestérolémie familiale. Ce diagnostic doit être établi à partir des critères du registre de Simon Broome ou du Dutch Lipid Clinic Network tel que recommandé dans le* Position Paper 2014 *de la Société canadienne de cardiologie.*
	IV. Évaluer globalement le risque cardiovasculaire en interprétant le résultat obtenu avec le calcul du risque de Framingham, tout en tenant compte de l'ensemble des facteurs de risque du patient dont l'histoire familiale, le niveau d'activité physique, la capacité aérobique et le type d'alimentation. Le résultat du calcul et l'interprétation du risque cardiovasculaire global devront être consignés au dossier du patient.
	Mise en garde relative à la recommandation clinique IV *Le calcul du risque cardiovasculaire est fait à l'aide d'un outil validé chez la population canadienne, soit le calculateur de risque de Framingham. Ce calculateur n'est pas validé chez les patients > 75 ans et le résultat demeure, quel que soit l'âge, une estimation imparfaite qui doit être nuancée en tenant compte des autres facteurs de risque cardiovasculaire.* *L'évaluation globale du risque cardiovasculaire et la mesure systématique des lipides sont déconseillées chez les patients âgés de plus de 75 ans (qui n'ont pas eu d'événement cardiovasculaire), à moins qu'ils ne soient actifs et présentent une bonne espérance de vie. Les données scientifiques concernant cette population sont peu nombreuses pour appuyer le jugement clinique.* *Le calcul du risque cardiovasculaire requiert les valeurs de lipides avant l'amorce du traitement hypolipémiant parce que les calculateurs ne sont pas conçus pour s'ajuster en fonction des changements obtenus avec une telle thérapie.* *À ce stade-ci de l'évaluation du risque, la mesure des lipides n'est qu'un facteur de risque inclus dans le calcul du risque, qui doit servir d'élément de discussion avec le patient au même titre que le calcul de l'âge cardiovasculaire, lequel inclut le tabagisme.* *Le patient n'a pas besoin d'être à jeun pour la mesure des lipides.* *Sauf pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale, une concentration élevée de LDL ne doit pas être considérée comme une maladie à traiter, mais plutôt comme un facteur de risque cardiovasculaire, objectivé à même le calcul du risque cardiovasculaire.*

[50] Diurétiques, cyclosporine, glucocorticoïdes, amiodarone, estrogènes, séquestrants de l'acide biliaire, inhibiteurs de la protéase, acide rétinoïque, stéroïdes anabolisants, sirolimus, raloxifène, tamoxifène, bêta-bloquants (sauf carvédilol), thiazides [Stone *et al.*, 2014].

	Recommandations cliniques
Stratégie d'accompagnement et suivi	V. Présenter au patient l'impact des différents facteurs de risque sur le risque cardiovasculaire au moyen d'un outil, tel que la calculatrice des bénéfices et des risques absolues de maladies cardiovasculaires[51] ou la calculatrice de calcul de l'âge cardiovasculaire[52], outils pour lesquels des hyperliens sont disponibles directement dans le DME et Vigilance Santé, démontrant ainsi les avantages qu'il y a à modifier les facteurs de risque.
	VI. Choisir avec le patient l'approche préventive (non pharmacologique ou pharmacologique) la plus appropriée pour lui en considérant ses valeurs et ses préférences, et ce, dans un contexte de décision informée/partagée.
	VII. Déterminer avec le patient, lors d'une première rencontre d'accompagnement pour changer ses habitudes de vie, les facteurs de risque cardiovasculaire qui peuvent être modifiés. Par la suite, prioriser avec lui les changements souhaités et établir un plan d'action.
	VIII. Optimiser les saines habitudes de vie avant d'envisager un traitement pharmacologique en prévention primaire. Pour ce faire, orienter le patient vers une équipe interprofessionnelle, si disponible, ou des professionnels de la santé spécialisés en modification des habitudes de vie, accessibles dans le milieu.
	Mise en garde relative à la recommandation clinique VIII *L'optimisation des saines habitudes de vie peut nécessiter un temps variable selon les objectifs fixés avec le patient. Pour permettre l'atteinte de ces objectifs, il faut lui allouer suffisamment de temps (minimalement entre 6 et 12 mois) et l'accompagner adéquatement dans sa démarche avant de réévaluer et possiblement d'introduire un traitement pharmacologique.*
	IX. Prescrire une statine lorsque l'option de traitement pharmacologique en prévention primaire a été retenue dans un processus de prise de décision partagée.
	Mise en garde relative à la recommandation clinique IX *En prévention primaire, l'usage d'un traitement d'intensité élevée par statines, ou en association, est déconseillé quel que soit l'âge du patient (à l'exception des cas d'hypercholestérolémie familiale).* *Le patient doit être sensibilisé à la nécessité d'adhérer à sa thérapie médicamenteuse et de persister pendant plusieurs années, voire à vie, afin d'obtenir les avantages escomptés.*
	X. Éviter généralement l'usage des classes suivantes en prévention primaire et secondaire, sauf pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale, les patients chez qui on a reconnu une intolérance objectivée aux statines et les patients avec une dyslipidémie complexe : fibrates, chélateurs de l'acide biliaire, niacine tant en association qu'en monothérapie, en prévention primaire et secondaire, sauf pour les personnes atteintes d'hypercholestérolémie familiale.

	XI. Inclure à la stratégie de suivi :
	• l'accompagnement par une équipe interprofessionnelle formée du médecin, d'une infirmière et d'un pharmacien, et à laquelle devrait s'ajouter un diététiste/nutritionniste et un kinésiologue;
	• l'évaluation de l'adhésion aux saines habitudes de vie par la mesure de cibles adéquates en fonction des indicateurs retenus (par exemple la capacité à l'effort, le temps de sédentarité, la perte de poids, le tour de taille, etc.);
	• après le début du traitement avec un hypolipémiant :
	  ○ recenser de façon systématique, lors des visites de suivi, tous les effets indésirables rapportés par le patient depuis l'amorce du traitement, qui pourraient être liés à la prise de statines et interférer avec le traitement en empêchant son optimisation ou en entraînant son arrêt par le patient;
	  ○ valider objectivement les symptômes musculaires ou hépatiques, en mesurant la CK et l'ALT et en tentant un court arrêt suivi d'une réintroduction, une diminution de la dose ou une substitution pour établir un lien de causalité entre la prise de statines et la manifestation des symptômes.
	  ○ évaluer l'adhésion aux saines habitudes de vie ou les raisons de l'inobservance; et
	  ○ évaluer l'équilibre entre les risques et les avantages du traitement dans le but de décider, avec le patient, de la poursuite, de l'ajustement, du changement ou de l'arrêt du traitement pharmacologique.

[51] Calculatrice des bénéfices et des risques absolus de maladies cardiovasculaires. Disponible à : http://chd.bestsciencemedicine.com/calc2.html.
[52] Connaissez-vous votre âge cardiovasculaire ? Disponible à : http://monbilansante.com/cvd/?lang=fr.

	Recommandations cliniques
	Mise en garde relative aux recommandations cliniques X et XI *La modification des habitudes de vie a des retombées sur la santé globale, qui vont au-delà de celles obtenues par l'usage des statines ou d'autres hypolipémiants. Il est donc préférable de cibler des résultats selon les objectifs établis avec le patient dans le plan d'action et non en fonction d'une valeur cible de LDL.* *Le suivi des cibles de cholestérol peut éventuellement mener à la prescription d'un hypolipémiant ou à l'augmentation des doses ainsi qu'à l'ajout d'une autre classe d'hypolipémiant pour laquelle les données ne montrent pas d'avantages en prévention primaire.* *Bien qu'il ne soit pas nécessaire de suivre systématiquement les valeurs de LDL pour réduire les maladies cardiovasculaires, ces valeurs peuvent s'intégrer, au besoin, au suivi de l'adhésion au même titre que le calcul du risque cardiovasculaire et de l'âge cardiovasculaire.* *Les patients âgés de plus de 75 ans ou atteints de comorbidités importantes sont plus susceptibles de subir des effets indésirables des statines, et les doses devraient être réévaluées régulièrement chez ces personnes.* *Les douleurs musculaires ne sont pas toujours associées à une élévation de la CK.* *Bien qu'un arrêt d'une semaine de la prise de statines permette généralement d'objectiver le lien de causalité, il est parfois nécessaire de poursuivre cet arrêt au-delà de cette période, ou quelquefois de refaire des arrêts-réintroductions, pour voir disparaître les effets indésirables.*

Tableau 6 Recommandations de mise en œuvre

Recommandations de mise en œuvre	
Au MSSS	1. S'assurer d'établir les conditions favorables à la diffusion et à l'implantation à grande échelle des outils proposé par l'INESSS en établissant des liens de collaboration avec les différents partenaires du réseau des services de santé. • Concevoir et diffuser une formation pour les professionnels de la santé concernant l'utilisation des outils développés par l'INESSS, dont celui portant sur l'évaluation du risque cardiovasculaire et la prise de décision partagée en prévention primaire et secondaire qui intègre l'efficacité relative en matière des saines habitudes de vie et des traitements pharmacologiques en prévention primaire des maladies cardiovasculaires. • Héberger dans le site du MSSS les différents outils d'aide à la pratique conçus par l'INESSS et s'assurer qu'ils seront facilement accessibles aux différents professionnels de la santé. • S'assurer que l'information contenue dans l'outil d'aide à la décision partagée (calculatrice) proposé par l'INESSS est exploitable par les différents logiciels de soins de santé sous forme de données interopérables / numérisées / indexées. • *Parmi les avenues à examiner, notons la modification des critères de certification (normes fonctionnelles et techniques) des différents logiciels de soins de santé (p. ex. DME, DCI, logiciel de pharmacie).* 2. Élaborer, en partenariat avec l'INESSS, des outils destinés au public afin de soutenir le déploiement d'une campagne d'information ciblant directement la population afin que les personnes puissent prendre des décisions éclairées en matière de saines habitudes de vie et de traitement pharmacologique en prévention des maladies cardiovasculaires. Cette campagne devrait les informer afin de leur permettre d'avoir un langage commun avec le clinicien sur[53] : • l'autoévaluation des facteurs de risque cardiovasculaire; • le taux élevé de cholestérol dans le sang comme facteur de risque cardiovasculaire et non comme une maladie (sauf l'hypercholestérolémie familiale); • les retombées favorables des saines habitudes de vie sur le risque cardiovasculaire en considérant l'ordre de grandeur de ces effets; • la non-interchangeabilité des saines habitudes de vie par rapport au traitement pharmacologique; • les avantages et les risques potentiels associés aux statines; • la décision tenant compte des valeurs et des préférences accordées à ces avantages et risques potentiels; • le fait que la décision de prendre une statine doit inclure implicitement une prise à long terme selon la posologie prescrite pour qu'elle ait l'efficacité escomptée; • le fait qu'un traitement pharmacologique doit être réévalué périodiquement en fonction du changement des habitudes de vie et du risque cardiovasculaire, en prévention primaire, ainsi que de la tolérance au traitement prescrit.

[53] Les concepts suivants seront à intégrer dans l'outil de décision partagée.

Recommandations de mise en œuvre	
	3. Consolider, dans les milieux de première ligne, une offre de service interprofessionnelle avec un accès rapide et faciliter dans toutes les régions du Québec, voire à l'intérieur des GMF et GMF-Réseau, la présence des diététistes/nutritionnistes et des kinésiologues pour soutenir le médecin, de l'infirmière clinicienne ou praticienne spécialisée en soins de première ligne (IPSPL) et du pharmacien dans l'accompagnement des patients pour ainsi favoriser l'appropriation et l'adoption des saines habitudes de vie à long terme. La consolidation de cette offre de service pourrait bénéficier du soutien de milieux de soins déjà établis dans les grands centres. 4. Travailler de concert avec le ministère de l'Éducation, du Loisir et du Sport, les municipalités, les organismes communautaires et l'INSPQ afin d'élaborer un plan d'action destiné à la population québécoise visant l'adoption de saines habitudes de vie.
Aux ordres, fédérations et associations profes-sionnels	5. Promouvoir l'appropriation et l'utilisation des outils conçus par l'INESSS, dont l'outil d'aide à la décision partagée et celui sur l'évaluation du risque cardiovasculaire, pour soutenir la prise de décision partagée en matière de saines habitudes de vie et de traitement pharmacologique en prévention primaire des maladies cardiovasculaires, par l'intermédiaire des moyens de diffusion usuels à l'intérieur des activités de formation continue. 6. Lors de congrès ou de formations organisés pour leurs membres et portant sur les MCV, s'assurer de faire une place aux recommandations de l'INESSS pour favoriser la diffusion et l'implantation des recommandations.
Aux milieux cliniques	7. Soutenir les agents de changement[54], reconnus par des informateurs clés tels que les DSP, les universités, les CIUSSS et les CISSS, dans les différents milieux de première ligne afin de les faire participer activement à l'implantation des recommandations cliniques et de l'outil d'aide à la décision pour la population québécoise dès qu'ils seront disponibles.
Aux facultés de médecine, pharmacies, centres de soins infirmiers, de kinésiologie et de nutrition	8. Encourager les enseignants responsables des cours traitant du système cardiovasculaire dans les facultés de médecine et de pharmacie, les centres de soins infirmiers, de kinésiologie et de nutrition à intégrer dans leur plan de cours les recommandations de cet avis et des outils, y compris la formation portant sur l'outil d'aide à la décision partagée destiné à la population québécoise.
Aux fournisseurs de DME et aux conseillers thérapeu-tiques	9. Intégrer le lien menant vers l'outil d'aide à la décision partagée destiné à la population québécoise par l'entremise d'une fenêtre surgissante. 10. Intégrer les différents outils de transfert de connaissance élaborés par l'INESSS et les mettre à la disposition des professionnels de la santé afin d'uniformiser l'information destinée au patient et de le soutenir dans sa démarche pour réduire son risque cardiovasculaire et améliorer sa santé.

[54] Un agent de changement est une personne qui, par une action directe ou indirecte, agit consciemment sur son environnement pour implanter le changement souhaité. C'est un individu idéal, précieux, qui se trouve à tous les échelons de la hiérarchie et même à l'extérieur de l'entreprise (consultant externe). Inspiré, dévoué et stimulant, c'est « celui ou celle qui se passionne pour le changement, qui transmet son enthousiasme aux autres et assure des responsabilités majeures dans sa conception et son application » (Heller R. Gérer le changement. 1999 : p. 46).

RÉFÉRENCES

Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Six types de maladie cardiovasculaire [site Web]. Ottawa, ON : ASPC; 2010. Disponible à : http://www.phac-aspc.gc.ca/cd-mc/cvd-mcv/mcv-cvd-fra.php (consulté le 30 avril 2016).

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Open Data [site Web]. Rome, Italie : AIFA; 2015. Disponible à : http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/open-data (consulté le 29 septembre 2015).

Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). Modifica alla Nota 13 di cui alla determina del 26 marzo 2013. Rome, Italie : AIFA; 2013. Disponible à : http://www.agenziafarmaco.gov.it/sites/default/files/Nota13_GU156_08072014.pdf (consulté le 16 octobre 2015).

Allan GM, Lindblad AJ, Comeau A, Coppola J, Hudson B, Mannarino M, et al. Lignes directrices simplifiées sur les lipides : prévention et prise en charge des maladies cardiovasculaires en soins primaires. Can Fam Physician 2015;61(10):e439-50.

Anderson TJ, Grégoire J, Pearson GJ, Barry AR, Couture P, Dawes M, et al. 2016 Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2016;32(11):1263-82.

Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R, et al. 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the diagnosis and treatment of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2013;29(2):151-67.

Association des pharmaciens du Canada (APhC). Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (Statines). Monographie de l'APhC [site Web]. Ottawa. ON : APhC; 2016. Disponible à : https://www.e-therapeutics.ca/search# (consulté le 16 mars 2016).

Backes JM, Venero CV, Gibson CA, Ruisinger JF, Howard PA, Thompson PD, Moriarty PM. Effectiveness and tolerability of every-other-day rosuvastatin dosing in patients with prior statin intolerance. Ann Pharmacother 2008;42(3):341-6.

Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, Bhala N, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: A meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376(9753):1670-81.

Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: Prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet 2005;366(9493):1267-78.

Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. JAMA 2002;288(4):455-61.

Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW Jr, Garcia FA, et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA 2016;316(19):1997-2007.

British Columbia Ministry of Health. BC PharmaCare Formulary Search [site Web]. Victoria, BC : BC Ministry of Health; 2015. Disponible à : https://pharmacareformularysearch.gov.bc.ca/ (consulté le 30 septembre 2015).

Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ 2010;182(18):E839-42.

Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). Hypocholestérolémiants soumis à accord préalable [site Web]. Paris, France : CNAMTS; 2014. Disponible à :

http://www.ameli.fr/professionnels-de-sante/pharmaciens/exercer-au-quotidien/hypocholesterolemiants-soumis-a-accord-prealable_paris.php?page=print (consulté le 28 septembre 2015).

Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators, Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: Meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. Lancet 2012;380(9841):581-90.

Conseil du médicament. L'usage des hypolipémiants chez les adultes québécois : étude de cohorte. Rédaction : Line Guénette, Michel Gaudet, Éric Tremblay. Québec, Qc : Conseil du médicament; 2010. Disponible à : http://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/CDM/Etudes/CdM-Etude-hypolipemiants-201003.pdf.

Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. Circulation 1990;82(3 Suppl):II38-46.

De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation 1999;99(6):779-85.

Doran B, Guo Y, Xu J, Weintraub H, Mora S, Maron DJ, Bangalore S. Prognostic value of fasting versus nonfasting low-density lipoprotein cholesterol levels on long-term mortality: Insight from the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES-III). Circulation 2014;130(7):546-53.

Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2014;129(25 Suppl 2):S76-99.

Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Aros F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med 2013;368(14):1279-90.

Evans CD, Eurich DT, Lamb DA, Taylor JG, Jorgenson DJ, Semchuk WM, et al. Retrospective observational assessment of statin adherence among subjects patronizing different types of community pharmacies in Canada. J Manag Care Pharm 2009;15(6):476-84.

Food and Drug Administration (FDA). FDA expands advice on statin risks [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2014. Disponible à : http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm293330.htm (consulté le 15 janvier 2015).

Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2012. Disponible à : http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm (consulté le 16 mars 2016).

Food and Drug Administration (FDA). FDA Drug Safety Communication: New restrictions, contraindications, and dose limitations for Zocor (simvastatin) to reduce the risk of muscle injury [site Web]. Silver Spring, MD : FDA; 2011. Disponible à : http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm256581.htm (consulté le 16 mars 2016).

Genest J, Hegele RA, Bergeron J, Brophy J, Carpentier A, Couture P, et al. Canadian Cardiovascular Society position statement on familial hypercholesterolemia. Can J Cardiol 2014;30(12):1471-81.

Goff DC Jr, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D'Agostino RB, Sr., Gibbons R, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: A report of the American College of

Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2935-59.

Grosso G, Marventano S, Yang J, Micek A, Pajak A, Scalfi L, et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: Are individual components equal? Crit Rev Food Sci Nutr 2015 [Epub ahead of print].

Hellénius ML, de Faire U, Berglund B, Hamsten A, Krakau I. Diet and exercise are equally effective in reducing risk for cardiovascular disease. Results of a randomized controlled study in men with slightly to moderately raised cardiovascular risk factors. Atherosclerosis 1993;103(1):81-91.

Hogue J-C. Contribution de la protéine de transfert des esters de cholestérol à l'hétérogénéité des particules LDL dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote [Mémoire de maîtrise présenté à la Faculté de médecine de l'Université Laval]. Québec, Qc : Université Laval; 2004. Disponible à : http://www.theses.ulaval.ca/2004/21837/21837.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Portrait de l'usage des hypolipémiants de 2010 à 2015 chez les personnes couvertes par le régime public d'assurance médicaments du Québec. Portrait d'usage rédigé par Éric Tremblay, Jean-Marc Daigle, Karine Lejeune et Alain Prémont. Québec, Qc : INESSS; 2017. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/publications/publications.html.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Juxtapid^MC – Hypercholestérolémie familiale homozygote. Avis de refus d'inscription – À moins que certaines conditions soient respectées. Québec, Qc : INESSS; 2015. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Novembre_2015/Juxtapid_2015_07_cav.pdf (consulté le 15 août 2016).

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Usage judicieux de 14 analyses biomédicales. Rapport rédigé par Faiza Boughrassa et Alicia Framarin avec la collaboration du Comité d'experts sur la pertinence-OPTILAB. Québec, Qc : INESSS; 2014. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Juin_2014/INESSS_Rapport-Usage_judicieux_14_analyses_biomedicales.pdf.

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Lodalis^MC – Hypercholestérolémie. Ajout aux listes de médicaments – Médicament d'exception. Québec, Qc : INESSS; 2012. Disponible à : https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Octobre_2012/Lodalis_2012_10_CAV.pdf (consulté le 15 août 2016).

Institut national d'assurance maladie-invalidité (INAMI). Remboursement des spécialités pharmaceutiques du chapitre II : le contrôle a posteriori [site Web]. Bruxelles, Belgique : INAMI; 2015. Disponible à : http://www.inami.fgov.be/fr/themes/cout-remboursement/par-mutualite/medicament-produits-sante/remboursement/specialites/chapitres/Pages/remboursement-specialites-pharmaceutiques-chapitreII-controle-aposteriori.aspx#.Vg2V9fl_NBc (consulté le 1 octobre 2015).

Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. JAMA 2002;288(4):462-7.

Kela. Medicinal Products Database [site Web]. Helsinki, Finlande : The Social Insurance Institution of Finland; 2015. Disponible à : https://easiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en (consulté le 28 septembre 2015).

Kerr AJ, Broad J, Wells S, Riddell T, Jackson R. Should the first priority in cardiovascular risk management be those with prior cardiovascular disease? Heart 2009;95(2):125-9.

Kodama S, Tanaka S, Heianza Y, Fujihara K, Horikawa C, Shimano H, et al. Association between physical activity and risk of all-cause mortality and cardiovascular disease in patients with diabetes: A meta-analysis. Diabetes Care 2013;36(2):471-9.

Lachaine J, Rinfret S, Merikle EP, Tarride JE. Persistence and adherence to cholesterol lowering agents: Evidence from Regie de l'Assurance Maladie du Quebec data. Am Heart J 2006;152(1):164-9.

Law MR, Wald NJ, Rudnicka AR. Quantifying effect of statins on low density lipoprotein cholesterol, ischaemic heart disease, and stroke: Systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326(7404):1423.

Lecrubier A. Bénéfice de l'association ézétimibe/simvastatine en post-SCA : l'étude IMPROVE-IT laisse perplexe [site Web]. Medscape, 19 novembre 2014. Disponible à : http://francais.medscape.com/voirarticle/3601109.

Li J et Siegrist J. Physical activity and risk of cardiovascular disease—A meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Environ Res Public Health 2012;9(2):391-407.

Li J, Loerbroks A, Angerer P. Physical activity and risk of cardiovascular disease: What does the new epidemiological evidence show? Curr Opin Cardiol 2013;28(5):575-83.

Lindblad AJ, Kolber MR, Garrison S, Cotton C, Allan GM. Simplified lipid guidelines: Evidence review of 12 key clinical questions. Supplemental material for: Allan GM, Lindblad AJ, Comeau A, Coppola J, Hudson B, Mannarino M, et al. Simplified lipid guidelines. Prevention and management of cardiovascular disease in primary care. Can Fam Physician 2015;61:857-67. Can Fam Physician Suppl 2015. Disponible à : http://www.cfp.ca/content/cfp/suppl/2015/10/05/61.10.857.DC1/EvidenceReview_Lipid_Guideline.pdf.

Martinez-Gonzalez MA et Bes-Rastrollo M. Dietary patterns, Mediterranean diet, and cardiovascular disease. Curr Opin Lipidol 2014;25(1):20-6.

Mendivil CO, Cortes E, Sierra ID, Ramirez A, Molano LM, Tovar LE, et al. Reduction of global cardiovascular risk with nutritional versus nutritional plus physical activity intervention in Colombian adults. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2006;13(6):947-55.

Ministère des Affaires sociales et de la Santé. Base de données publique des médicaments [site Web]. Paris, France : Ministère des Affaires sociales et de la Santé; 2015. Disponible à : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/ (consulté le 28 septembre 2015).

Ministry of Health and Long-Term Care. Ontario Drug Benefit Formulary/Comparative Drug Index [site Web]. Toronto, ON : Ministry of Health and Long-Term Care; 2015. Disponible à : https://www.formulary.health.gov.on.ca/formulary/ (consulté le 22 septembre 2015).

Moorjani S, Roy M, Gagné C, Davignon J, Brun D, Toussaint M, et al. Homozygous familial hypercholesterolemia among French Canadians in Québec Province. Arteriosclerosis 1989;9(2):211-6.

National Clinical Guideline Centre (NCGC). Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Londres, Angleterre : National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2014. Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/evidence.

National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Management of blood cholesterol in adults: Systematic evidence review from the cholesterol expert panel, 2013. Bethesda, MD : National Institutes of Health (NIH), NHLBI; 2013. Disponible à : https://www.nhlbi.nih.gov/sites/www.nhlbi.nih.gov/files/cholesterol-in-adults.pdf.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lipid modification (update): Guideline consultation. Cardiovascular disease: Risk assessment and reduction, including lipid modification. Londres, Angleterre : NICE; 2014. Disponible à : https://www.nice.org.uk/guidance/cg181/documents/lipid-modification-update-guideline-consultation.

National Vascular Disease Prevention Alliance (NVDPA). Guidelines for the management of absolute cardiovascular disease risk. Melbourne, Australie : National Stroke Foundation; 2012. Disponible à : https://www.heartfoundation.org.au/images/uploads/publications/Absolute-CVD-Risk-Full-Guidelines.pdf.

Nishijima H, Satake K, Igarashi K, Morita N, Kanazawa N, Okita K. Effects of exercise in overweight Japanese with multiple cardiovascular risk factors. Med Sci Sports Exerc 2007;39(6):926-33.

Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). Eur Heart J 2012;33:1635-701.

Perreault S, Blais L, Dragomir A, Bouchard MH, Lalonde L, Laurier C, Collin J. Persistence and determinants of statin therapy among middle-aged patients free of cardiovascular disease. Eur J Clin Pharmacol 2005;61(9):667-74.

Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). General statement for lipid-lowering drugs prescribed as pharmaceutical benefits [site Web]. Canberra, Australie : Australian Government, Department of Health; 2015. Disponible à : http://www.pbs.gov.au/info/healthpro/explanatory-notes/gs-lipid-lowering-drugs (consulté le 18 septembre 2015).

Pharmaceutical Management Agency (PHARMAC). Online Pharmaceutical Schedule. Cardiovascular system [site Web]. Wellington, Nouvelle-Zélande : Ministry of Health; 2015. Disponible à : http://www.pharmac.govt.nz/healthpros/PharmaceuticalSchedule/Schedule?code=A07 (consulté le 22 septembre 2015).

Pharmaceuticals Pricing Board. Applying and notifications [site Web]. Helsinki, Finlande : Ministry of Social Affairs and Health, Insurance Department; 2015. Disponible à : http://www.hila.fi/en/applying-and-notifications (consulté le 30 septembre 2015).

Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016;37(29):2315-81.

Puska P. Why did North Karelia-Finland work?: Is it transferrable? Glob Heart 2016;11(4):387-91.

Rabar S, Harker M, O'Flynn N, Wierzbicki AS. Lipid modification and cardiovascular risk assessment for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Summary of updated NICE guidance. BMJ 2014;349:g4356.

Régie de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Liste des médicaments [site Web]. Québec, Qc : RAMQ; 2015. Disponible à : http://www.ramq.gouv.qc.ca/fr/regie/publications-legales/Pages/liste-medicaments.aspx (consulté le 1 octobre 2015).

Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA, The National Lipid Association's Muscle Safety Expert Panel. An assessment by the Statin Muscle Safety Task Force: 2014 update. J Clin Lipidol 2014;8(3 Suppl):S58-71.

Santé Canada. Sommaire des motifs de décision - Praluent. Ottawa, ON : Santé Canada; 2016. Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00277.

Santé Canada. Sommaire des motifs de décision - Repatha [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2015. Disponible à : https://hpr-rps.hres.ca/reg-content/sommaire-motif-decision-detailTwo.php?lang=fr&linkID=SBD00242 (consulté le 16 mars 2016).

Santé Canada. L'étiquetage des statines indiquera le risque d'augmentation du taux de glycémie et de diabète [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2013. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2013/16949a-fra.php (consulté le 16 mars 2016).

Santé Canada. Zocor (simvastatine) - Nouvelles recommandations en matière d'innocuité relatives aux doses associées à un risque accru de troubles musculaires - Pour le public [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; 2012. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15824a-fra.php (consulté le 16 mars 2016).

Santé Canada. Les statines et la perte de mémoire. Bulletin canadien des effets indésirables 2005;15(4):2.

Seron P, Lanas F, Pardo Hernandez H, Bonfill Cosp X. Exercise for people with high cardiovascular risk. Cochrane Database Syst Rev 2014;(8):CD009387.

Shea BJ, Bouter LM, Peterson J, Boers M, Andersson N, Ortiz Z, et al. External validation of a measurement tool to assess systematic reviews (AMSTAR). PLoS One 2007a;2(12):e1350.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007b;7:10.

Shimazu T, Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Sato Y, Nakaya N, et al. Dietary patterns and cardiovascular disease mortality in Japan: A prospective cohort study. Int J Epidemiol 2007;36(3):600-9.

Sofi F, Macchi C, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Mediterranean diet and health status: An updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. Public Health Nutr 2014;17(12):2769-82.

Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2014;63(25 Pt B):2889-934.

Suissa S. The number needed to treat: 25 years of trials and tribulations in clinical research. Rambam Maimonides Med J 2015;6(3):e0033.

Sultan S et Hynes N. The ugly side of statins. Systemic appraisal of the contemporary un-known unknowns. Open J Endocr Metab Dis 2013;3(3):179-85.

Tamblyn R, Reid T, Mayo N, McLeod P, Churchill-Smith M. Using medical services claims to assess injuries in the elderly: Sensitivity of diagnostic and procedure codes for injury ascertainment. J Clin Epidemiol 2000;53(2):183-94.

Tamblyn R, Lavoie G, Petrella L, Monette J. The use of prescription claims databases in pharmacoepidemiological research: The accuracy and comprehensiveness of the prescription claims database in Québec. J Clin Epidemiol 1995;48(8):999-1009.

Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore TH, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database Syst Rev 2013;(1):CD004816.

Thornton J, Shaw B, Ashfaq K. Determining minimal important differences for clinical effectiveness in clinical practice guidelines. Londres, Angleterre : National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2015. Disponible à : http://www.decide-collaboration.eu/sites/www.decide-collaboration.eu/files/public/uploads/Sat%20110%201045%20Judith%20Thornton.pdf (consulté le 10 février 2017).

Tomey MI, Narula J, Kovacic JC. Advances in the understanding of plaque composition and treatment options: Year in review. J Am Coll Cardiol 2014;63(16):1604-16.

Tousoulis D, Oikonomou E, Economou EK, Crea F, Kaski JC. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: Current therapeutic approaches. Eur Heart J 2016;37(22):1723-32.

Tousoulis D, Psarros C, Demosthenous M, Patel R, Antoniades C, Stefanadis C. Innate and adaptive inflammation as a therapeutic target in vascular disease: the emerging role of statins. J Am Coll Cardiol 2014;63(23):2491-502.

Tyndall J. How low can you go? Towards a hierarchy of grey literature. Alice Springs, Australie : Dreaming 08: Australian Library and Information Association Biennial Conference, 2 au 5 septembre 2008. Disponible à : http://dspace.flinders.edu.au/xmlui/bitstream/handle/2328/3326/Tyndall.pdf?sequence=1.

Verweij SL, van der Valk FM, Stroes ES. Novel directions in inflammation as a therapeutic target in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 2015;26(6):580-5.

Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A. Validation of diagnostic codes within medical services claims. J Clin Epidemiol 2004;57(2):131-41.

World Health Organization (WHO). Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control. Genève, Suisse : WHO in collaboration with the World Heart Federation and the World Stroke Organization; 2011. Disponible à : http://www.who.int/cardiovascular_diseases/publications/atlas_cvd/en/.