|  |
| --- |
| PROTOCOLE MÉDICAL |
| Objet du protocole médical :Ajustement des hypolipémiants et analyses de laboratoire pour le suivi de la dyslipidémie. |  | **Validé par :**Version originale (octobre 2013) : comité d’experts ministériel sur les ordonnances collectives.Version révisée (septembre 2016) : comité d’experts de l’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS). |  | **Date d’entrée en vigueur :**Septembre 2016 |
|  |
| Référence :[x]  Oui [ ]  NonOrdonnance collective nationale sur l’ajustement des hypolipémiants et les analyses de laboratoire pour le suivi de la dyslipidémie (Nº :      ). |  | Approuvé par : INESSS |  | **Date de révision :**Mars 2019Date de péremption : Septembre 2019 |

Professionnels habilités

Les infirmiers et les pharmaciens[[1]](#footnote-1) exerçant leur profession sur le territoire du Québec.

conditions cliniques visées

Personne ayant reçu un diagnostic de dyslipidémie et référée par le médecin traitant pour suivi conjoint avec le professionnel habilité.

objectifs généraux

Atteindre la cible lipidique déterminée par le médecin traitant.

précautions particulières

La modification des habitudes de vie fait partie d’une prise en charge globale de la dyslipidémie afin de prévenir les événements cardiovasculaires.

directives

1. **cibles lipidiques visées**

Le profil lipidique doit être associé à une évaluation du risque cardiovasculaire à l’aide d’un calculateur de risque (p. ex. Framingham).

|  |
| --- |
| Indications de traitement pharmacologique et cibles lipidiques |
| Indications de traitement pharmacologique | **Cibles lipidiques** |
| Prévention primaire | Risque élevé :**Framingham ≥ 20 %**Risque intermédiaire :**Framingham ≥ 10 % et < 20 %**ET* LDL ≥ 3,5 mmol/L

OU* Non-HDL ≥ 4,3 mmol/L

OU* Apo B ≥ 1,2 g/L

OU* Homme ≥ 50 ans, femme ≥ 60 ans ET présence d’un facteur de risque cardiovasculaire parmi les suivants : HDL bas, intolérance au glucose, tour de taille élevé, tabagisme, hypertension artérielle
 | LDL < 2,0 mmol/LOU🡣 LDL > 50 %Cibles alternatives :Apo B < 0,8 g/LOUNon-HDL < 2,6 mmol/L |
| Conditions cliniques nécessitant un traitement avec une statine | **Signes cliniques d’athérosclérose** (maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou vasculaire périphérique)**Anévrisme de l’aorte abdominale** (diamètre ˃ 3 cm)**Diabète**ET * ≥ 40 ans

OU* ≥ 30 ans ET durée ˃ 15 ans (type 1)

OU* Complications microvasculaires

**Insuffisance rénale chronique** (≥ 50 ans, durée ˃ 3 mois)ET* DFGe < 60 ml/min/1,73 m2

OU* Ratio albumine/créatinine > 3 mg/mmol
 |
| **LDL ≥ 5,0 mmol/L** (incluant l’hypercholestérolémie familiale) | 🡣 LDL > 50 % |

1. **Analyses de laboratoire pour le suivi de la dyslipidémie**

|  |
| --- |
| Analyses de laboratoire |
| Analyses | **Avant le début du traitement** | **Aux 4 à 6 semaines jusqu’à l’atteinte des cibles** | **Si symptômes** |
| Bilan lipidique(à jeun ou non) | 3 mois \* | **√** | **√** |  |
| ALT | **√** |  | **√**(hépatotoxicité ‡) |
| CK | **√** |  | **√**(myopathie §) |
| Créatinine(calcul du DFGe) | **√** |  |  |
| HbA1C | 12 mois † | **√** |  |  |
| TSH | **√** |  |  |

\* Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 3 derniers mois.

† Les prélèvements sont acceptés si effectués dans les 12 derniers mois.

‡ Hépatotoxicité : p. ex. fatigue ou faiblesse inhabituelle, perte d’appétit, douleur abdominale, urine foncée, ictère.

§ Myopathie : p. ex. douleur, sensibilité, crampes, faiblesse musculaires.

1. **Considérations générales et modalités de titration posologique**

## Inhibiteurs de l’hydRoxyméthylglutaryl-coenzyme A réductase (statines)

|  |
| --- |
| Considérations générales pour la classe des statines[[2]](#footnote-2) |
| Indications | Prévention des événements cardiovasculairesHypercholestérolémie familiale |
| Contre-indications | Allergie médicamenteuse connue aux statinesGrossesse ou allaitementMaladie hépatique évolutive grave ou élévation persistante et inexpliquée du taux sérique de transaminases hépatiques (> 3 fois la limite supérieure normale [LSN]) |
| Précautions | Consommation régulière de grande quantité d’alcoolLe risque de toxicité musculaire est plus ↑ chez certaines populations (consulter la section 4.3 « Principaux facteurs de risque de myopathie ») |
| Effet indésirable médicamenteux le plus fréquent | Myalgie |
| Effets indésirables médicamenteux les plus rares | ↑ des transaminases hépatiquesMyosite, ↑ des enzymes musculairesRhabdomyolyse |
| Interactions les plus significatives | AmiodaroneAntifongiques de type « azole » (p. ex. fluconazole, itraconazole, kétoconazole)Bloquants des canaux calciques (p. ex. amlodipine, diltiazem, vérapamil)CyclosporineFibrates (en particulier le gemfibrozil)Inhibiteurs de la protéase (p. ex. lopinavir, nelfinavir, siméprévir)Macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine)NiacineJus de pamplemousse en grande quantité (> 1 L/jour)  | Effet : ↑ de la concentration plasmatique des statines métabolisées par le cytochrome P450 3A4 \* ou effet myotoxique additif |
| Warfarine  | Effet : ↑ du risque de saignement |

\* Atorvastatine, lovastatine et simvastatine.

|  |
| --- |
| Modalités de titration posologique pour la classe des statinesIntervalle d’ajustement : aux 6 à 8 semaines |
| Médicaments | **Modalités de titration posologique** \* |
| Atorvastatine | 10 → 20 → 40 † → 80 mg PO DIE  |
| Fluvastatine | 20 mg PO DIE → 40 mg PO DIE → 40 mg PO BID OU 80 mg (formulation à libération prolongée) PO DIE |
| Lovastatine | 20 → 40 † → 80 mg PO DIE |
| Pravastatine | 10 → 20 → 40 → 80 mg PO DIE |
| Rosuvastatine | 5 → 10 † → 20 ‡ → 40 mg PO DIE |
| Simvastatine | 5 → 10 → 20 → 40 mg PO DIE |

\* Certaines associations médicamenteuses limitent la dose maximale de statine à utiliser (consulter la section 3.1 « Interactions les plus significatives »).

† Posologie maximale recommandée si insuffisance rénale grave (DFGe < 30 ml/min/1,73 m2).

‡ Posologie maximale recommandée chez une personne asiatique.

|  |
| --- |
| Puissance des statines |
| Puissance | **Médicament** | **Dose** |
| FORTE (↓ LDL ≥ 50 %) | Atorvastatine  | 40, 80 mg |
| Rosuvastatine | 20, 40 mg |
| MODÉRÉE (↓ LDL 30 à 50 %) | Atorvastatine  | 10, 20 mg |
| Fluvastatine | 40 mg BID ou 80 mg (formulation à libération prolongée) DIE |
| Lovastatine | 40, 80 mg |
| Pravastatine | 40, 80 mg |
| Rosuvastatine | 5, 10 mg |
| Simvastatine | 20, 40 mg |
| FAIBLE (↓ LDL < 30 %) | Fluvastatine | 20, 40 mg |
| Lovastatine | 20 mg |
| Pravastatine | 10, 20 mg |
| Simvastatine | 5, 10 mg |

## Inhibiteurs de l’absorption du cholestérol (ézétimibe)

|  |
| --- |
| Considérations générales pour l’ézétimibe |
| Indications | Prévention des événements cardiovasculaires, en association avec une statine Hypercholestérolémie familiale, en association avec une statineUtilisation en monothérapie, lors d’une intolérance aux statines |
| Contre-indications | Allergie médicamenteuse connue à l’ézétimibeGrossesse ou allaitement |
| Précautions | Maladie hépatique évolutive grave ou élévation persistante et inexpliquée du taux sérique de transaminases hépatiques (> 3 fois la limite supérieure normale [LSN]) |
| Effets indésirables médicamenteux les plus fréquents | FatigueMalaises digestifs |
| Effets indésirables médicamenteux les plus rares | ↑ des transaminases hépatiquesMyalgie \* |
| Interactions médicamenteuses les plus significatives | CyclosporineFibrates Niacine | Effet : ↑ de la concentration plasmatique de l’ézétimibe ou toxicité additive |
| Conditions de remboursement de la Régie de l’assurance maladie du Québec (RAMQ) | Code CV99 : ézétimibe utilisé seul* Lors d’une intolérance, de contre-indication ou d’inefficacité à au moins 2 hypolipémiants

Code CV100 : ézétimibe utilisé en association avec une statine* Si le traitement avec la statine, à dose optimale ou à dose moindre en cas d’intolérance, ne permet pas un contrôle adéquat de la cholestérolémie
 |

\* De rares cas de myopathie ont été rapportés chez les personnes utilisant l’ézétimibe, conjointement ou non avec une statine, indépendamment du lien de causalité avec le médicament.

|  |
| --- |
| Médicament à dose fixe |
| Médicament | **Dose fixe** |
| Ézétimibe | 10 mg PO DIE |

1. **Conduite en cas d’intolérance aux statines**

## principes généraux

Suite à l’amorce du traitement pharmacologique, une évaluation systématique des effets indésirables doit être effectuée à chaque suivi.

La myalgie est un effet indésirable fréquent pouvant compromettre l’adhésion thérapeutique.

En présence de symptômes musculaires, la mesure de la créatine kinase (CK), l’arrêt sur une période de 2 à 3 semaines et la réintroduction de la statine permettront de vérifier le lien de causalité (consulter la section 4.4 « Algorithme décisionnel »).

## Définitions - syndromes musculaires

|  |
| --- |
| syndromes musculaires associés aux statines |
| Syndromes | **Définitions** |
| Myopathie | Terme général associé aux syndromes musculaires. |
| Myalgie | Condition associée à des symptômes musculaires (p. ex. douleur, sensibilité, crampes).CK sous la limite supérieure normale (LSN). |
| Myosite | Condition habituellement associée à des symptômes musculaires (p. ex. douleur, sensibilité, crampes, faiblesse).CK augmentée au-dessus de la LSN. |
| Rhabdomyolyse | Forme grave et très rare de myosite.Caractérisée par une importante douleur musculaire, une nécrose des muscles et une myoglobinurie.Complication possible : insuffisance rénale aigüe.CK significativement augmentée au-dessus de la LSN. |

## Principaux facteurs de risque de myopathie

|  |
| --- |
| Principaux facteurs de risque de myopathie avec les statines |
| * Abus d’alcool
* Âge > 70 ans
* Antécédent de toxicité musculaire associée à la prise d’une autre statine
* Antécédent personnel ou familial de troubles musculaires héréditaires
* Chirurgie et traumatisme
* Diabète avec stéatose hépatique
* Dose élevée de statine
* État de santé fragile
* Exercice physique excessif
* Hypothyroïdie
* Insuffisance rénale
* Insuffisance hépatique
* Interaction médicamenteuse avec les statines (consulter la section 3.1 « Interactions les plus significatives »)
* Maladie neuromusculaire
* Personne asiatique
* Utilisation concomitante d’un fibrate (en particulier le gemfibrozil) ou de niacine
 |

## Algorithme décisionnel - gestion de l’intolérance aux statines



Processus d’élaboration

Le processus d’élaboration s’appuie sur la triangulation de plusieurs sources de données incluant des recommandations de bonne pratique clinique, des données contextuelles et expérientielles.

Une revue systématique de la littérature des guides de pratique clinique, des rapports de consensus et d’évaluation des technologies en santé, publiés entre 2012 et 2016, a d’abord été menée afin d’identifier les recommandations portant sur les modalités du traitement pharmacologique de la dyslipidémie. Les monographies des médicaments et les avis de Santé Canada ont également été consultés. La méthodologie utilisée pour mener cette revue systématique de la littérature respecte les normes de production de l’Institut national d’excellence en santé et en services sociaux (INESSS).

L’analyse des données provenant de la revue systématique de la littérature a été effectuée dans une perspective de contextualisation de la pratique au Québec, en se basant sur des données expérientielles obtenues par les professionnels de la santé du comité et les membres de l’équipe de projet de l’INESSS.

annexe a : sigles et abréviations

ALT alanine aminotransférase

Apo B apo lipoprotéine B

BID deux fois par jour

CK créatine kinase

DFGe débit de filtration glomérulaire estimé

DIE une fois par jour

g gramme

HbA1c hémoglobine glyquée ou glycosylée

L litre

LDL lipoprotéine de faible densité

LSN limite supérieure normale

m2 mètre carré

mg milligramme

min minute

ml millilitre

mmol millimole

Non-HDL non-lipoprotéine de haute densité

p. ex. par exemple

PO *per os*

RAMQ Régie de l’assurance maladie du Québec

TSH thyréostimuline

# RÉFÉRENCES

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. Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. Can J Cardiol 2016 [Epub ahead of print]. Disponible à : http://www.onlinecjc.ca/article/S0828-282X(16)30732-2/pdf.

Apotex. Apo-Lovastatin (comprimés de lovastatine, USP) – Monographie de produit. Toronto, ON : Apotex Inc.; 2014. Disponible à : https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/item-iteme.do?pm-mp=00024752.

Association des pharmaciens du Canada (APhC). Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (Statines) – Monographie de l'APhC [site Web]. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques (CPS). Ottawa, ON : APhC; 2015. Disponible à : https://www.e-therapeutics.ca/search?lang=fr.

AstraZeneca Canada. Crestor® (rosuvastatine calcique) – Monographie. Mississauga, ON : AstraZeneca Canada Inc.; 2015. Disponible à : http://www.astrazeneca.ca/fr/Medicines/fr-Products-AZ.

Bristol-Myers Squibb Canada. Pravachol (pravastatine sodique) – Monographie de produit. Montréal, Qc : Bristol-Myers Squibb Company; 2015. Disponible à : http://www.bmscanada.ca/static/products/fr/pm\_pdf/PRAVACHOL\_FR\_PM.pdf.

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Assocciation for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2016 [Epub ahead of print].

Department of Veterans Affairs (VA) et Department of Defense (DoD) (VA/DoD). VA/DoD clinical practice guideline for the management of dyslipidemia for cardiovascular risk reduction. Washington, DC : VA/DoD; 2014. Disponible à : http://www.healthquality.va.gov/guidelines/CD/lipids/VADoDDyslipidemiaCPG.pdf.

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.

Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis. Endocr Pract 2012;18(Suppl 1):1-78.

Merck Canada. Zocor® (comprimés de simvastatine) – Monographie de produit. Kirkland, Qc : Merck Canada Inc.; 2014. Disponible à : http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/ZOCOR-PM\_F.pdf.

Merck Canada. Ezetrol® (comprimés d’ézétimibe) – Monographie de produit. Kirkland, Qc : Merck Canada Inc.; 2012. Disponible à : http://www.merck.ca/assets/fr/pdf/products/EZETROL-PM\_F.pdf.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Lipid modification: Cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. NICE clinical guideline CG181. Londres, Angleterre : 2014. Disponible à : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/n/nicecg181/pdf/.

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

Novartis Pharma Canada. Lescol (Gélules de fluvastatine sodique) – Monographie de produit. Dorval, Qc : Novartis Pharma Canada Inc.; 2013. Disponible à : https://www.novartis.ca/sites/www.novartis.ca/files/lescol%20lescol%20xl\_scrip\_f.pdf.

Pfizer Ireland Pharmaceuticals. Lipitor® (atorvastatin calcium tablets) – Product monograph. Kirkland, Qc : Pfizer Canada Inc.; 2016. Disponible à ׃ https://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201603/LIPITOR\_PM\_E\_190074\_18\_Feb\_2016.pdf.

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

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; novembre 2012. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2012/15824a-fra.php.

Santé Canada. Archive – Santé Canada transmet aux consommateurs d'importants renseignements sur l'innocuité des statines [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; juillet 2005. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/13698a-fra.php.

Santé Canada. L'association entre CRESTOR® (rosuvastatine) et des effets indésirables musculaires – AstraZeneca Canada Inc. – Pour les professionnels de la santé [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; mars 2005. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/14317a-fra.php.

Santé Canada. Archivé – Santé Canada avise les patients des risques liés au CRESTORMD (rosuvastatine) [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; mars 2005. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/13453a-fra.php.

Santé Canada. Archivé – Mise à jour de l'information concernant l'innocuité de Crestor [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; novembre 2004. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2004/13076a-fra.php.

Santé Canada. Renseignements importants concernant l'association entre le CRESTOR (rosuvastatine) et la rhabdomyolyse [site Web]. Ottawa, ON : Santé Canada; juin 2004. Disponible à : http://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2004/14251a-fra.php.

Sivem Produits Pharmaceutiques ULC. Pravastatin (pravastatine sodique). Partie III : renseignements pour le consommateur. Saint‑Laurent, Qc : Sivem Produits Pharmaceutiques ULC; 2014. Disponible à : https://www.sivem.ca/documents/1728598/1728692/2014-06-16+Pravastatin+PMf+-+info/08975787-e56d-44c5-ac42-5509205bd5dd.

Sivem Produits Pharmaceutiques ULC. Atorvastatin (comprimés d’atorvastatine calcique). Partie III : renseignements pour le consommateur. Saint-Laurent, Qc : Sivem Produits Pharmaceutiques ULC; 2014. Disponible à : https://www.sivem.ca/documents/1728598/1728692/2014-06+Atorvastatin+PMf-+info/5f69353d-c5b1-4e53-aab9-a02b0e8dc864.

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.

1. Le masculin est utilisé sans préjudice et seulement pour faciliter la lecture. [↑](#footnote-ref-1)
2. Sauf pour l’hypercholestérolémie familiale, peu d’évidences sont associées à des bénéfices cardiovasculaires pour les autres classes d’hypolipémiants (fibrates, chélateurs de l’acide biliaire, niacine). [↑](#footnote-ref-2)