

# Lignes directrices simplifiées sur les lipides

## Prévention et prise en charge des maladies cardiovasculaires en soins primaires

G. Michael Allan MD CCFP    Adrienne J. Lindblad ACPR PharmD    Ann Comeau MN NP CCN(C)    John Coppola MD CCFP  
 Brianne Hudson MD CCFP    Marco Mannarino MD CCFP    Cindy McMinis Raj Padwal MD MSc    Christine Schelstraete  
 Kelly Zarnke MD MSc FRCPC    Scott Garrison MD PhD CCFP    Candra Cotton    Christina Korownyk MD CCFP  
 James McCormack PharmD    Sharon Nickel    Michael R. Kolber MD CCFP MSc

### Résumé

**Objectif** Produire un guide de pratique clinique comportant une approche simplifiée à la prévention primaire des maladies cardiovasculaires (MCV), en insistant sur l'estimation du risque de MCV et la prise en charge des profils lipidiques à l'intention des cliniciens de soins primaires et leurs équipes; nous avons recherché la contribution de professionnels des soins primaires qui n'avaient que peu ou pas de conflits d'intérêts et nous nous sommes concentrés sur les données probantes de la plus haute qualité accessibles.

#### POINTS DE REPÈRE DU RÉDACTEUR

- Les guides de pratique clinique sont souvent élaborés sans la participation des professionnels des soins primaires qui mettront en œuvre les recommandations et ceux qui contribuent au développement des lignes directrices sont souvent en conflits d'intérêts apparents ou réels dont plusieurs ne sont pas divulgués.
- Le processus utilisé pour élaborer ces lignes directrices visait à inclure plus de professionnels des soins primaires n'ayant que peu ou pas de conflits d'intérêts de manière à produire des lignes directrices simplifiées sur les lipides qui sont pertinentes et faciles à adopter en soins primaires. Les points de vue des patients ont aussi été sollicités.
- Les lignes directrices qui en ont résulté comportent un algorithme de mise en œuvre et des recommandations pratiques sur le dépistage, les investigations, les évaluations du risque, les interventions, le suivi et le rôle de l'acide acétylsalicylique dans la prévention primaire. Au nombre des documents supplémentaires figurent une brochure destinée aux patients, de même que l'exhaustive révision des données probantes effectuée pour produire les lignes directrices.



Cet article donne droit à des crédits Mainpro-M1. Pour obtenir des crédits, allez à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) et cliquez sur le lien vers Mainpro.

Cet article a fait l'objet d'une révision par des pairs. *Can Fam Physician* 2015;61:e439-50

The English version of this article is available at [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca) on the table of contents for the October 2015 issue on page 857.

**Méthodes** Neuf professionnels de la santé (4 médecins de famille, 2 internistes, 1 infirmière praticienne, 1 infirmière autorisée et 1 pharmacienne) et 1 membre non votant (pharmacienne gestionnaire de projet) formaient le comité principal appelé le Lipid Pathway Committee (le comité). La sélection des membres s'est fondée sur la profession, le milieu de pratique et son emplacement. Les membres ont divulgué tous leurs conflits d'intérêts potentiels ou réels. Le processus d'élaboration des lignes directrices était itératif et s'appuyait sur des affichages en ligne, une révision détaillée des données probantes, des réunions par téléphone et en ligne. Le comité a cerné 12 questions prioritaires à répondre. Le groupe de révision des données probantes a répondu à ces questions. À la suite d'un examen des réponses, les principales recommandations ont été formulées par consensus du comité. Nous avons produit une ébauche des lignes directrices qui a ensuite été peaufinée, distribuée à un groupe de cliniciens (médecins de famille, autres spécialistes, pharmaciens, infirmières et infirmières praticiennes) et à des patients pour obtenir de la rétroaction, la réviser en conséquence et le comité l'a ensuite finalisée.

**Recommandations** Des recommandations sont présentées concernant le dépistage et les analyses, les évaluations du risque, le suivi, de même que le rôle de l'acide acétylsalicylique en prévention primaire.

**Conclusion** Ces lignes directrices simplifiées sur les lipides offrent des recommandations pratiques pour la prévention et le traitement des MCV à l'intention des professionnels des soins primaires. Toutes les recommandations ont pour but d'aider à la prise de décision conjointement avec les patients plutôt que de la dicter.

Il existe de nombreux guides de pratique clinique sur la prise en charge de la dyslipidémie et leurs recommandations varient largement<sup>1-5</sup>. L'adoption et la mise en œuvre de ces lignes directrices en soins primaires sont souvent inadéquates<sup>6</sup>. La participation limitée des médecins de soins primaires (17% des collaborateurs) dans l'élaboration de guides de pratique

## Résumé des recommandations

### Dépistage et analyses

- Début du dépistage : chez les patients qui n'ont pas de MCV (prévention primaire), nous suggérons une mesure des lipides dans le contexte d'une estimation du risque global de MCV chez les hommes de  $\geq 40$  ans et les femmes de  $\geq 50$  ans (données de qualité modérée).  
-Des tests peuvent être envisagés plus tôt pour les patients qui ont des facteurs de risque de MCV traditionnels connus, incluant, sans s'y limiter, l'hypertension, des antécédents familiaux de MCV prématurés, le diabète et le tabagisme (données de qualité faible).
- Répétition du dépistage : pour les patients qui ne suivent pas de thérapie hypolipémiante, nous suggérons une mesure des lipides dans le contexte d'une estimation du risque global tous les 5 ans au plus (données de qualité modérée). On peut répéter l'estimation du risque global de MCV plus tôt si d'autres facteurs de risque de MCV se développent entretemps.
- Il n'est pas nécessaire que les patients soient à jeun pour subir le test de mesure des lipides. Les taux de lipides non à jeun peuvent servir à calculer le risque global de MCV (données de qualité modérée).

### Évaluations du risque

- Prévention primaire : nous encourageons l'exécution d'une estimation du risque à l'aide d'un calculateur de risques de MCV (p. ex. Framingham) chaque fois qu'une mesure des lipides est effectuée. Les tests et l'estimation du risque devraient commencer à l'âge de 40 ans chez les hommes et à 50 ans chez les femmes (ou avant si d'autres facteurs de risque l'indiquent) et ce, jusqu'à 75 ans (données de faible qualité).  
-Prévention primaire chez les patients atteints de diabète sucré : nous encourageons une estimation des risques comme ci-haut (données de faible qualité).  
-Prévention primaire chez les patients atteints de néphropathies chroniques : nous recommandons l'utilisation d'un calculateur de risques de MCV qui inclut les néphropathies chroniques dans son estimation du risque (données de faible qualité).
- Nous décourageons l'estimation du risque chez les patients suivants :  
-Ceux qui ont une MCV, parce qu'ils sont automatiquement à risque élevé (données de qualité élevée).  
-Ceux de  $< 40$  ans (qui n'ont pas de facteurs de risque additionnels) et ceux de  $> 75$  ans, parce que les équations des risques ne se fondent pas sur des patients dans ces fourchettes d'âges (données de faible qualité).  
-Les patients qui suivent une thérapie hypolipémiante, parce que les calculateurs ne sont pas conçus pour s'ajuster en fonction des changements présents avec une telle thérapie (données de faible qualité). Si on souhaite calculer le risque chez un patient qui suit une thérapie hypolipémiante, on devrait utiliser les taux de lipides d'avant le traitement et le risque devrait être ajusté en fonction des bienfaits connus d'une thérapie aux statines ou à l'AAS.
- Nous décourageons l'utilisation de biomarqueurs dans le contexte de l'évaluation du risque jusqu'à ce que d'autres données probantes soient disponibles à cet effet (données de qualité modérée).

### Interventions

- Il faudrait discuter avec tous les patients des interventions liées au mode de vie, incluant, sans s'y limiter, la cessation du tabagisme, le régime méditerranéen et l'activité physique (données de qualité élevée).
- Patients traités en prévention secondaire : nous encourageons fortement les cliniciens à discuter des risques et des bienfaits d'une thérapie aux statines à intensité élevée (données de qualité élevée).
- Patients traités en prévention primaire : nous suggérons aux cliniciens de discuter avec les patients des risques et des bienfaits d'une thérapie aux statines à intensité modérée ou élevée en fonction des risques individuels de la personne (données de qualité élevée).  
-Pour les patients dont le risque de MCV à 10 ans est  $< 10\%$ , nous suggérons une répétition de la mesure des lipides dans 5 ans accompagnée d'une estimation du risque (données de qualité modérée).  
-Pour les patients dont le risque de MCV à 10 ans est de 10 à 19 %, nous suggérons aux cliniciens de discuter avec les patients de l'amorce d'une thérapie aux statines (préférentiellement des statines d'intensité modérée) (données de qualité élevée).  
-Pour les patients dont le risque de MCV à 10 ans est  $\geq 20\%$ , nous encourageons fortement les cliniciens à discuter avec les patients de l'amorce d'une thérapie aux statines (préférentiellement des statines d'intensité élevée) (données de qualité élevée).
- On peut offrir aux patients plus âgés (en fonction autant de la fragilité que de l'âge) ou à ceux ayant une déficience rénale une thérapie aux statines de faible intensité (données de qualité faible).

- Prévention primaire pour des patients de  $> 75$  ans : Nous décourageons la mesure systématique des taux de lipides, l'estimation du risque de MCV et la prescription de statines (données de qualité modérée).  
-On peut offrir en prévention primaire une thérapie aux statines à certains patients de  $> 75$  ans qui ont une bonne espérance de vie et sont généralement en bonne santé, mais cette pratique est laissée à la discrétion du clinicien et du patient (données de qualité faible).
- Prévention secondaire pour des patients de  $> 75$  ans : Nous encourageons fortement les cliniciens à discuter avec les patients des risques et des bienfaits des statines d'intensité modérée (données de qualité élevée).  
-Les patients qui prennent déjà une statine et la tolèrent ne devraient pas arrêter de la prendre ou réduire son intensité simplement parce qu'ils ont plus de 75 ans (données de qualité faible).
- Chez les patients de  $\geq 65$  ans, on ne devrait probablement pas envisager la pravastatine comme thérapie de première intention jusqu'à ce que l'incertitude entourant le cancer dans ce sous-groupe qui prend ce médicament soit dissipée (données de qualité modérée).
- Les patients qui ne tolèrent pas une posologie de statines en particulier devraient se voir offrir une posologie de plus faible intensité, soit avec la même statine ou une autre ou encore, prendre un court congé du médicament suivi d'un nouvel essai pour aider à clarifier si l'intolérance est liée aux statines (données de qualité faible).  
-Une thérapie aux statines, quelle que soit son intensité, est préférable à une thérapie hypolipémiante sans statines (données de qualité modérée).  
-Une dose aux 2 jours peut être envisagée si un patient ne tolère pas la posologie quotidienne (données de qualité faible).  
-Chez les patients qui ont des réactions graves, comme une rhabdomyolyse, un autre essai ne serait pas approprié (données de qualité faible).
- En prévention primaire, les médicaments hypolipémiants autres que des statines ne devraient pas être utilisés comme monothérapie de première intention ou en combinaison avec des statines (données de qualité élevée).
- En prévention secondaire, l'ézétimibe peut être envisagé comme thérapie adjuvante à la suite d'une discussion avec le patient, mais étant donné les bienfaits relatifs plus élevés des statines, il vaudrait mieux maximiser d'abord cette thérapie (passer à une intensité de statines plus élevée) (données de qualité élevée).

### Suivi

- Il n'est pas nécessaire d'utiliser des valeurs cibles de cholestérol pour réduire les MCV (données de qualité élevée).
- Nous suggérons que la surveillance répétée des taux de lipides après qu'un patient ait commencé à suivre une thérapie hypolipémiante n'est pas nécessaire (données de qualité faible).  
-La conformité à la thérapie aux statines peut être améliorée par des mesures de renforcement auprès du patient.
- Nous suggérons qu'il n'est généralement pas nécessaire de mesurer au départ les concentrations de CK ou d'ALT chez les personnes en santé avant de commencer une thérapie aux statines (données de qualité faible). Les données qui vont à l'encontre de la mesure des concentrations d'ALT ou de CK au départ sont faibles et certains cliniciens pourraient préférer mesurer l'une d'entre elles ou les 2.
- La surveillance systématique des concentrations de CK et d'ALT devrait être réservée aux patients symptomatiques ou qui sont à risque plus élevé d'événements indésirables. La fréquence devrait être déterminée à la discrétion du clinicien traitant (données de qualité modérée).

### Prévention primaire avec l'AAS

- Nous décourageons l'utilisation de l'AAS chez les patients qui n'ont pas eu de MCV antérieurement et ont un risque estimé de MCV à 10 ans de  $< 20\%$  (données de qualité élevée).
- Nous suggérons que l'AAS peut être envisagée en prévention primaire si le risque de MCV à 10 ans est de  $\geq 20\%$  et que le risque d'hémorragie est faible (données de qualité faible).  
-Le recours à l'AAS en prévention primaire des MCV devrait être envisagé après qu'on ait discuté d'une thérapie aux statines (données de qualité élevée).
- Il faudrait informer des bienfaits et des risques possibles de l'utilisation de l'AAS les patients à qui on l'offre (données de qualité faible).

AAS—acide acétylsalicylique, ALT—alanine transaminase, CK—créatine kinase, MCV—maladie cardiovasculaire.

clinique nationaux pourrait expliquer ce manque de conformité<sup>7</sup>. Il est aussi évident que bon nombre des valeurs cibles recommandées dans les guides de pratique clinique ne sont pas atteignables par la plupart des patients, même dans les essais cliniques conçus spécifiquement pour les étudier<sup>8</sup>. De plus, la quantité de temps requise pour se conformer aux recommandations relatives à la prise en charge et aux soins de prévention des maladies chroniques est peut-être irréaliste<sup>9,10</sup>. En outre, environ 50 % des recommandations dans les guides de pratique se fondent sur les données probantes des plus faibles niveaux de qualité (principalement l'opinion d'experts)<sup>11,12</sup>. Même s'il est raisonnable d'inclure certaines opinions d'experts, un tel fort pourcentage est déconcertant lorsqu'on sait que de nombreux collaborateurs aux lignes directrices sont en conflit d'intérêts<sup>7,13</sup>.

En réponse à ces problèmes, notre objectif était de suivre les recommandations de l'Institute of Medicine dans le document intitulé « Clinical Practice Guidelines We Can Trust »<sup>14</sup>. Nous avons essayé d'accroître la contribution des professionnels des soins primaires, de trouver des participants qui n'avaient que peu ou pas de conflits d'intérêts et de nous concentrer sur les données probantes de la plus grande qualité. Ces lignes directrices ont pour objectif de présenter une approche simplifiée à la prévention primaire des maladies cardiovasculaires (MCV), qui se concentre sur l'estimation du risque de MCV et la prise en charge du profil lipidique à l'intention des cliniciens des soins primaires et de leurs équipes. Toutes les recommandations dans ce document ont pour but d'aider à la prise de décision conjointe avec le patient plutôt que de la dicter. D'autres facteurs doivent être pris en compte dans les décisions thérapeutiques, notamment, sans s'y limiter, les préférences du patient, la comorbidité, les effets indésirables potentiels, les interactions médicamenteuses et les coûts. Les préférences du patient et la prise de décision éclairée de concert avec lui devraient guider toutes les décisions concernant ses soins.

La prise en charge de la dyslipidémie et la question de savoir si l'utilisation de valeurs cibles du cholestérol est fondée sur des données probantes suscitent beaucoup de controverse. Étant donné que ce document se base sur les meilleures données probantes disponibles et insiste sur leur utilisation en soins primaires, ce guide de pratique peut différer des autres lignes directrices canadiennes sur le même sujet et il concorde davantage avec les lignes directrices américaines de 2013<sup>1-3</sup>. Les cliniciens sont encouragés à discuter avec leurs patients de leur approche à la prise en charge du risque de MCV et à laisser chaque patient décider de ce qui lui convient le mieux. Une brochure destinée aux patients se trouve en anglais à **CFPlus\***.

Il convient de signaler que l'hypercholestérolémie génétique devrait être envisagée chez les patients dont les taux lipidiques sont sensiblement élevés (p. ex. lipoprotéines de faible densité [LDL] >5 mmol/l) en dépit de modifications appropriées au mode de vie. Ces lignes directrices ne s'appliquent pas aux patients qui répondent aux critères diagnostiques d'une hypercholestérolémie familiale (notamment des taux de LDL élevés, des constatations physiques, des antécédents familiaux ou personnels de MCV)<sup>4</sup>. De plus, le traitement de l'hypertension est important dans la prise en charge du risque de MCV. Toutefois, la prise en charge de la tension artérielle dépasse la portée du présent guide de pratique.

## MÉTHODES

Neuf professionnels de la santé (4 médecins de famille [G.M.A, J.C., B.H., M.M.], 2 spécialistes de la médecine interne [R.P., K.Z.], 1 infirmière praticienne [A.C.], 1 infirmière autorisée [C.S.], et 1 pharmacienne [C.M.]) ainsi qu'un membre non votant (pharmacienne gestionnaire de projet [A.J.L]) formaient le principal comité appelé le Lipid Pathway Committee (le comité) dont la tâche était de concevoir et d'approuver les lignes directrices. La sélection des membres reposait sur la profession, le milieu de travail et son emplacement, afin d'être représentative d'une diversité de professionnels des soins primaires provenant des milieux rural et urbain. Les membres ont divulgué tous les conflits d'intérêts réels ou potentiels, y compris la partialité établie (les conflits d'ordre financier sont divulgués dans ces lignes directrices; la divulgation complète est présentée dans **CFPlus\***).

Dans l'ensemble, le processus entourant les lignes directrices était itératif et s'appuyait sur des affichages en ligne, une révision détaillée des données probantes, des réunions par téléphone et en ligne. Pour commencer, on a demandé aux membres du comité de cerner 10 questions prioritaires auxquelles il faudrait répondre dans les lignes directrices. Les questions ont ensuite été regroupées et chacun des membres a été appelé à classer ces questions par ordre de priorité pour finalement former la liste des 10 plus importantes.

\*Le document sur la **révision des données probantes**<sup>15</sup>, une **brochure destinée aux patients**, la **divulgation complète** des intérêts concurrents et une version facile à imprimer de **l'algorithme**, y compris des tableaux sur le dosage des statines et les bienfaits du traitement, se trouvent en anglais à [www.cfp.ca](http://www.cfp.ca). Allez au texte intégral de l'article en ligne et cliquez sur **CFPlus** dans le menu du coin supérieur droit de la page.

1. Quand le dépistage du risque cardiovasculaire devrait-il débuter, qui devrait faire l'objet d'un dépistage et à quelle fréquence?
2. Existe-t-il des données probantes justifiant l'utilisation de marqueurs biologiques dans l'évaluation ou la surveillance des risques?
3. En fonction des données probantes, de la facilité d'utilisation et des principes de prise de décision partagée et éclairée, quels calculateurs de risques devrait-on recommander?
4. Quels sont les hypolipémiants qui diminuent les risques de MCV (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral), dans quelle proportion et quels effets nocifs peuvent-ils causer?
5. Existe-t-il des données probantes qui recommandent la réduction des LDL, des triglycérides, du taux de cholestérol total ou du ratio de cholestérol total par rapport aux lipoprotéines de haute densité (HDL); l'augmentation du taux de HDL; ou l'atteinte de cibles lipidiques spécifiques pour diminuer les MCV?
6. Est-il nécessaire de mesurer les taux de lipides sériques après avoir commencé un traitement visant à réduire les lipides?
7. De quelle façon devrait-on surveiller la sécurité et l'efficacité des statines chez les patients?
8. Comment doit-on doser les statines? Quelles sont les données probantes qui appuient la prise de doses élevées comparativement aux doses normales lors d'un traitement aux statines? Quelles sont les données probantes qui appuient la prise de doses normales comparativement aux doses élevées lors d'un traitement aux statines?
9. Comment devrait-on traiter les patients qui ne tolèrent pas une thérapie aux statines?
10. Quelles sont les caractéristiques du patient (p. ex. après un infarctus du myocarde, le diabète, le niveau de risque de MCV) justifiant d'envisager un traitement visant à réduire les lipides?

Deux questions supplémentaires ont été ajoutées après qu'on ait répondu aux 10 premières.

11. Comment devrait-on aborder l'utilisation des statines chez les personnes âgées?
12. Qui, le cas échéant, devrait prendre de l'acide acétylsalicylique (AAS) en prévention primaire?

Le groupe de révision des données probantes, composé de 5 professionnels de la santé (A.J.L., M.R.K., S.G., C.C., G.M.A.) dotés d'une expertise en recherche documentaire, en analyse critique et en application des connaissances, a répondu à ces questions. La stratégie de recherche pour chaque question variait selon sa nature. En général, les lignes directrices pertinentes ont été examinées pour trouver des données factuelles, ensuite on a effectué une recherche dans la base de données des révisions systématiques de

Cochrane et dans PubMed. L'importance était accordée aux révisions systématiques et aux méta-analyses et, au besoin, à l'utilisation des données d'études randomisées contrôlées (ERC). Parfois, il a fallu prendre en compte des données factuelles de moins hauts niveaux (comme pour l'examen des marqueurs biologiques), mais leur pondération était alors réduite. S'il était pertinent de le faire, seules les études ayant des résultats graves sur le plan des MCV (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral et décès) étaient incluses. Une cote a été donnée à la qualité des données probantes (**Tableau 1**)<sup>2</sup>. Des renseignements supplémentaires sur la stratégie de recherche et les réponses aux questions se trouvent dans l'examen des données probantes<sup>15\*</sup>.

Après l'examen des réponses, les principales recommandations ont été produites par consensus du comité. Cinq membres du comité (M.M., B.H., J.C., C.M., G.M.A.) se sont portés volontaires pour créer une ébauche du sommaire des lignes directrices (pathway ou voie à suivre) à partir des données probantes et formuler les recommandations. Une fois l'ébauche terminée, le document a été affiché à l'intention du comité et une réunion a été convoquée. Les lignes directrices ont ensuite été révisées et distribuées à un groupe de cliniciens (médecins de famille, autres spécialistes, pharmaciens, infirmières et infirmières praticiennes) et à des patients afin d'obtenir leur rétroaction, puis peaufinées une seconde fois et finalisées par le comité.

## RECOMMANDATIONS

L'algorithme des lipides élaboré pour ces lignes directrices se trouve à la **Figure 1** et la version originale est accessible en anglais dans **CFPlus**<sup>16\*</sup>. Les recommandations spécifiques sont expliquées en détail ci-après.

### Dépistage et analyses

**Qu'est-ce que le dépistage?** Aux fins de ces lignes directrices, le dépistage désigne un profil lipidique accompagné d'une évaluation du risque global de MCV. Si on utilise seulement 1 facteur de risque (comme les taux de lipides) pour cibler la thérapie, on peut omettre d'identifier de nombreux patients à risque plus élevé. Sans outil d'évaluation des risques (p. ex. le calculateur de risques de Framingham), les cliniciens et les patients estimeront le risque moins précisément et commenceront un traitement lorsqu'il n'est pas justifié de le faire ou encore ne l'amorceront pas chez des personnes à risque plus élevé. Par conséquent, nous recommandons qu'une évaluation du risque de MCV à l'aide d'un calculateur de risques soit effectuée lors de chaque mesure des taux lipidiques. Certains calculateurs suggérés sont indiqués à l'**Encadré 1**.

**Tableau 1. Cotes de qualité des données probantes**

| COTE DE QUALITÉ | DONNÉES PROBANTES   |
|-----------------|---|
| Élevée          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ERC de qualité élevée : <i>qualité élevée</i> inclut une bonne conception, un faible risque de partialité et la confiance dans les estimations</li> <li>• Révisions systématiques d'ERC de qualité élevée</li> </ul>   |
| Modérée         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ERC comportant d'importantes limitations : les <i>limitations d'une ERC</i> pourraient inclure une puissance inadéquate, un suivi insuffisant, l'absence d'éléments de qualité comme la dissimulation de l'affectation des ressources, l'analyse selon le protocole, etc.</li> <li>• Études observationnelles de qualité élevée : les <i>études observationnelles de qualité élevée</i> incluent habituellement des études prospectives de cohortes de grandes populations semblables à celles du Canada et des ajustements adéquats pour les variables confusionnelles</li> <li>• Révisions systématiques d'ERC comportant d'importantes limitations ou d'études observationnelles de qualité élevée</li> </ul>   |
| Faible          | <ul style="list-style-type: none"> <li>• ERC comportant d'importantes limitations : les <i>limitations importantes d'une ERC</i> incluent celles mentionnées plus haut et des préoccupations plus larges et plus nombreuses (p. ex. une étude manquant manifestement de puissance pour les résultats cliniques, des IC qui incluent des effets nocifs et des bienfaits significatifs, la perte de 50 % des sujets durant le suivi, etc.)</li> <li>• Études observationnelles comportant d'importantes limitations : les <i>études observationnelles comportant d'importantes limitations</i> pourraient inclure des études rétrospectives, des sous-populations peu nombreuses ou bien spécifiques, des variables confusionnelles à risque élevé, etc.</li> <li>• Autres études dont les données probantes sont de faible qualité comme les séries de cas ou les études dont les résultats ne sont pas axés sur le patient (études physiologiques)</li> <li>• Révisions systématiques portant sur l'une ou l'autre de ces études</li> </ul> |

ERC—études randomisées contrôlées.  
Adaptation de Stone et coll.<sup>2</sup>.

**Quand faut-il commencer le dépistage.** Un dépistage et des interventions en masse dans la population (y compris « l'examen médical annuel » ou les évaluations périodiques de la santé) pour des facteurs de risque cardiaque chez des patients sans MCV ne semblent pas réduire la mortalité due aux MCV ou toutes causes confondues<sup>15</sup>. Toutefois, ces données factuelles sont limitées; de nombreuses études avaient été effectuées avant l'avènement de la thérapie aux statines ou

portaient sur du counseling concernant le mode de vie comme seule intervention.

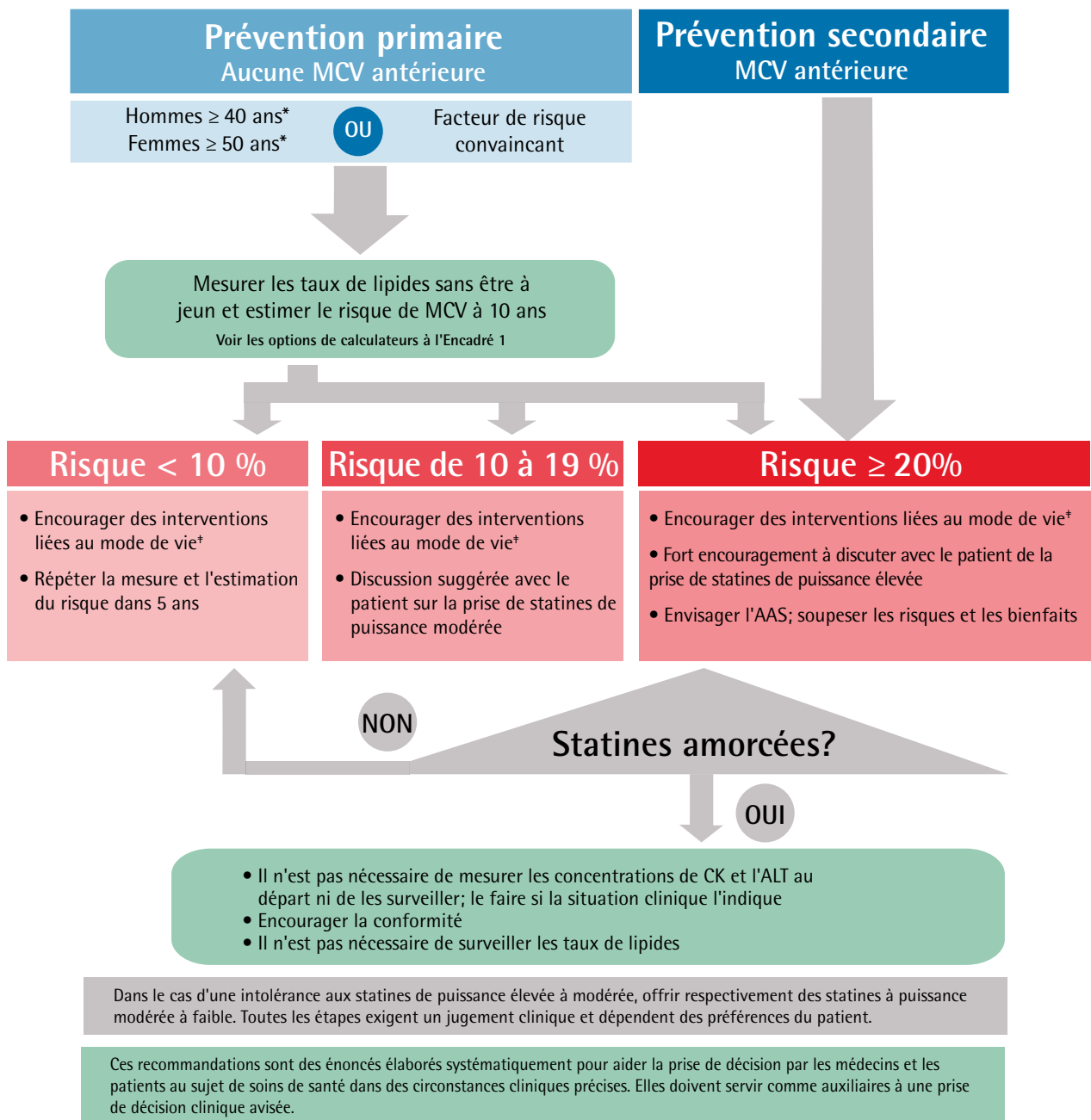
Les maladies cardiovasculaires sont plus étroitement associées avec le vieillissement et les facteurs traditionnels de risque de MCV<sup>15</sup>. Les patients qui ont 1 facteur de risque de MCV sont plus susceptibles d'en compter d'autres<sup>15</sup>. Il faudrait plus de données probantes pour déterminer les ethnicités et les problèmes médicaux chroniques non cardiaques (tels que les problèmes inflammatoires auto-immuns comme l'arthrite rhumatoïde) qui sont véritablement associés de manière distincte à un risque élevé de MCV.

En ce qui concerne le risque de MCV relié au vieillissement, nous préconisons commencer le dépistage à 40 ans chez les hommes et à 50 ans pour les femmes. Nous avons débattu de la possibilité de faire le dépistage de tous les patients à 40 ans, mais la plupart des femmes seraient à trop faible risque à cet âge et la recommandation ne reposerait pas sur les meilleures données probantes disponibles. Le dépistage peut être envisagé plus tôt chez les patients ayant des facteurs de risque connus comme l'hypertension ou le diabète.

**À quelle fréquence devrais-je répéter la mesure du profil lipidique et le dépistage des MCV chez les patients qui ne suivent pas de thérapie?** Pour les patients qui ne suivent pas de thérapie hypolipémiante, il y a une variabilité considérable à court terme et des changements minimaux à long terme dans les taux de lipides<sup>15</sup>. La mesure fréquente des taux de lipides reflétera probablement la variabilité à court terme et il est peu probable qu'elle modifie considérablement l'évaluation du risque global de MCV<sup>15</sup>. Parce que le profil lipidique change minimalement à long terme et ne constitue que 1 variable dans la détermination du risque global de MCV, ce profil demeure pertinent pendant de nombreuses années<sup>15</sup>. Il n'est pas nécessaire de répéter fréquemment la mesure du profil lipidique pour mettre à jour l'estimation du risque chez les patients non traités. Par conséquent, pour ceux qui ne suivent pas de thérapie aux statines, le dépistage (répéter l'évaluation des taux de lipides et du risque) n'est pas nécessaire plus souvent qu'aux 5 ans.

**Les patients doivent-ils être à jeun pour faire mesurer leur taux de cholestérol?** Les différences sont minimales entre les taux de HDL, de LDL et de cholestérol total à jeun ou non<sup>15</sup>. Les différences qui existent sont inférieures à la variabilité chez une même personne dans les mesures répétées de ses lipides<sup>15</sup>. Il y a une corrélation entre les taux de HDL et de non-HDL sans être à jeun et les événements cardiovasculaires futurs<sup>15</sup>. Quoiqu'il soit plus probable que les triglycérides changent quand la personne est à jeun, ces derniers contribuent minimalement aux taux de cholestérol

**Figure 1. Algorithme des lipides : Pour la prévention primaire ou secondaire; exclut ceux qui ont une hypercholestérolémie familiale.**



AAS—acide acétylsalicylique, ALT—alanine transaminase, CK—créatine kinase, MCV—maladie cardiovasculaire.

\*Les cliniciens peuvent effectuer la mesure des lipides et l'estimation du risque plus tôt s'ils ont de forts doutes cliniques (p. ex. s'il y a des facteurs de risque convaincants comme des antécédents familiaux, de l'hypertension, du diabète ou le tabagisme. Quoi qu'il en soit, les tests avant l'âge de 35 ans ne sont pas recommandés et de loin pour la plupart des patients et les outils d'estimation du risque n'incluent pas les moins de 35 ans. Le dépistage pour prévention primaire au-delà de 75 ans n'est généralement pas recommandé.

†Le risque peut être calculé à l'aide de nombreux calculateurs mais chaque clinicien devrait se servir du même de manière constante. Le calculateur de risques de Framingham a été validé pour une population canadienne et est probablement préférable. Le calculateur suivant a été produit aux fins de ces lignes directrices :

<http://chd.bestsciencemedicine.com/calc2html#basic>.

\*Parmi les interventions liées au mode de vie figurent la cessation du tabagisme, l'activité physique et le régime méditerranéen. L'activité devrait comporter > 150 minutes en > de 4 séances par semaine d'exercices de modérés (marche rapide) à intenses.

Adaptation de Toward Optimized Practice<sup>16</sup>

**Encadré 1. Calculateurs de risque cardiovasculaire possibles\***

Calculateur de risque cardiovasculaire de l'Université d'Édimbourg : <http://cvrisk.mvm.ed.ac.uk/calculator/calc.asp>

- Offre 3 bases de données différentes pour comparer les risques calculés, comporte différentes options d'affichage (certains montrent la réduction du risque avec les statines)

Best Science Medicine : <http://bestsciencemedicine.com/chd/calc2.html#basic>

- Offre 3 bases de données différentes, incluant le calculateur de Framingham et QRISK2, pour comparer les risques, montre les bienfaits potentiels de différentes interventions

QRISK2 : [www.qrisk.org](http://www.qrisk.org)

- Inclut les néphropathies chroniques dans l'estimation du risque

\*Cette liste ne se veut pas exhaustive ni un encouragement à utiliser un calculateur plutôt qu'un autre. Ce n'est qu'une liste de suggestions de calculateurs possibles.

total et les taux de triglycérides ne sont pas associés de manière uniforme avec les MCV<sup>15</sup>. L'élimination du jeûne obligatoire devrait améliorer la conformité au test et réduire les préjudices potentiels pour les patients (p. ex. hypoglycémie chez les patients diabétiques)<sup>15</sup>.

**Évaluation du risque**

**Pourquoi faut-il évaluer le risque?** Le risque global, plutôt que les taux de lipides, est le meilleur facteur de prédiction des bienfaits à tirer des statines<sup>17</sup>. Il est difficile d'estimer le risque sans un outil (comme Framingham) pour ce faire; tant les patients que les cliniciens se trompent souvent dans leurs estimations<sup>18</sup>. Si de nombreux patients à risque élevé ne sont pas traités, l'explication est peut-être qu'on se fie trop aux taux de lipides et qu'on n'évalue pas assez le risque<sup>18</sup>. De plus, l'estimation du risque favorise une prise de décision conjointe et éclairée, permet une discussion avec les patients au sujet de leur risque au point de départ et, par conséquent, des bienfaits absolus potentiels de prendre des statines. Les statines à faible puissance réduisent le risque de MCV estimé au départ d'environ 25% et celles à puissance élevée d'environ 35%<sup>15</sup>. Par exemple, un patient dont le risque de MCV est de 20% à 10 ans verrait son risque réduit de 5% (25% de 20%) avec une thérapie aux statines à faible puissance ou de 7% (35% de 20%) avec des statines à puissance élevée.

Nous reconnaissons que les calculateurs de risques ne sont pas sans faiblesses. Par exemple, dans des comparaisons en paires, les calculateurs de risques ne s'entendent pas sur le degré de ce risque (élevé, modéré ou faible) dans environ 33% des cas<sup>19</sup>. Ceci dit, le calcul du risque est la façon la plus fiable d'estimer les risques de MCV des patients et les bienfaits potentiels d'une

thérapie aux statines ou à l'AAS<sup>18</sup>. Même si le calculateur de risques de Framingham a tendance à surestimer le risque dans une certaine mesure, il présente le risque combiné d'issues cardiovasculaires et quelques études de recherche l'ont validé dans une population canadienne<sup>15</sup>. Pour pallier aux problèmes entourant la surestimation du risque avec l'outil de Framingham, nous avons utilisé les scores traditionnels de risque de 10% et 20%, plutôt que celui dans les lignes directrices américaines (7,5%) où un calculateur de risques différent est utilisé<sup>2</sup>.

**Diabète et néphropathie chronique.** Les patients atteints de diabète ou de néphropathie chronique courent un risque accru de MCV, quoique ce risque ne soit pas équivalent à celui des patients souffrant de coronaropathie<sup>15</sup>. Le calculateur de Framingham peut inclure le diabète dans son estimation du risque. Pour les patients souffrant de néphropathie chronique, nous recommandons un calculateur de risques qui inclut cette affection dans l'équation du risque (p. ex. QRISK2).

Certains cliniciens pourraient choisir de simplement prescrire des statines à tous les patients diabétiques ou atteints d'une maladie du rein. Dans la plupart des cas, le risque d'une personne pourrait être supérieur à 10%, mais sans estimation de ce risque, il sera difficile de permettre aux patients de faire un choix éclairé en comprenant leur risque absolu et les bienfaits potentiels d'une thérapie aux statines.

**Biomarqueurs.** Un certain nombre de facteurs de risque et de biomarqueurs sont associés de manière statistiquement significative avec les MCV. Par souci de simplicité, nous les désignerons collectivement sous le nom de *biomarqueurs*. L'interprétation de la recherche est compliquée par de multiples limitations. Pour qu'un biomarqueur soit utile dans l'estimation du risque, il devrait compléter de manière significative les outils d'évaluation du risque acceptés. À l'heure actuelle, un seul biomarqueur (taux de calcium dans les artères coronaires) semble apporter une amélioration potentiellement significative à toutes les mesures du rendement quand il est ajouté aux scores de risque de Framingham<sup>15</sup>. Par ailleurs, il faut pour ce biomarqueur une validation plus approfondie, une évaluation de la sécurité et des analyses de la rentabilité<sup>15</sup>. Un ensemble considérable de données probantes démontrent que des biomarqueurs couramment préconisés (comme les lipoprotéines et la protéine C-réactive) n'ajoutent pas significativement à la prédiction du risque<sup>15</sup>. Il n'y a actuellement pas de données probantes de haut niveau pour justifier et surveiller la mesure de biomarqueurs dans la prise en charge du risque de MCV.

**Quand l'estimation du risque est-elle inutile?**

**Prévention secondaire:** Chez les patients souffrant d'une MCV connue (comme des antécédents d'infarctus

du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral), l'évaluation du risque n'est pas appropriée. Ces patients ont un score de risque de plus de 20% et sont de bons candidats pour une thérapie aux statines, en particulier une thérapie à forte dose ou à intensité élevée<sup>20-22</sup>. Les cliniciens sont fortement incités à discuter avec le patient et à lui recommander la dose et l'intensité de statines les plus élevées qu'il puisse tolérer<sup>15</sup>.

**Patients jeunes et vieux:** En prévention primaire (ceux n'ayant pas d'antécédents de MCV), les outils d'évaluation du risque comme Framingham et ASSIGN incluent les patients de 35 à 75 ans, tandis que l'estimateur du risque ASCVD inclut les patients jusqu'à l'âge de 79 ans. Comme il est mentionné précédemment, nous recommandons le début du dépistage à 40 ans pour les hommes et à 50 ans pour les femmes (ou plus tôt s'il y a des risques identifiés). Étant donné l'incertitude entourant les traitements de prévention primaire chez les plus âgés et les limites dans l'évaluation du risque après 75 ans, nous recommandons l'arrêt du dépistage à 75 ans.

**Patients prenant des médicaments hypolipidémiants:** Une fois que les patients prennent des hypolipidémiants, l'évaluation du risque devient inexacte. Certains médicaments modifient les taux lipidiques avec peu ou pas d'effet sur le risque cardiovasculaire, ce qui pourrait brouiller l'estimation du risque global. Dans le cas des statines, l'estimation du risque la plus fiable serait d'utiliser le profil lipidique avant l'amorce du traitement aux fins d'évaluation du risque, puis de réduire l'estimation de 25 à 35% selon la dose et la puissance de la statine.

## Interventions

Nous présentons au **Tableau 2**<sup>16</sup> les bienfaits des interventions reliées au mode de vie et à la pharmacothérapie dont il est question dans les présentes lignes directrices.

**Mode de vie.** Les interventions concernant le mode de vie (non pharmacologiques) sont considérées comme la pierre angulaire du traitement et devraient être amorcées en première intention pour réduire les MCV et améliorer la santé. Malheureusement, nous n'avions pas l'espace ni les ressources pour effectuer une étude complète des interventions reliées au mode de vie, mais nous recommandons de promouvoir les 3 qui suivent à tous les patients.

**Cessation du tabagisme:** Les données probantes démontrent que des efforts concertés pour arrêter de fumer réduisent la mortalité et d'autres issues défavorables<sup>23-25</sup> et certaines études font valoir des bienfaits de loin supérieurs à ceux observés avec une intervention pharmacologique<sup>25</sup> (données de qualité élevée).

**Activité physique:** L'activité physique chez les personnes à risque élevé se traduit par des réductions des MCV et de la mortalité semblables ou supérieures à celles de la plupart des pharmacothérapies<sup>26,27</sup> (données de qualité élevée). Au moins 150 minutes (30 à 60 minutes de 4 à 7 fois par semaine) d'exercices d'intensité modérée ou élevée (la marche rapide appartient à la catégorie de l'intensité modérée) sont recommandés de manière constante<sup>1,28,29</sup>.

**Régime méditerranéen:** Trois études cliniques font valoir une réduction des MCV chez les patients qui suivent un régime méditerranéen et rapportent une réduction relative en prévention primaire semblable à celle obtenue avec les statines<sup>30-32</sup> (données de qualité élevée).

**Statines.** Les statines sont la seule classe de thérapies hypolipidémiantes pour lesquelles des données probantes corroborent qu'elles réduisent la mortalité toutes causes confondues (réduction du risque relatif d'environ 10%) et les accidents cardiovasculaires (d'environ 25%)<sup>15</sup>. Les statines sont donc recommandées comme thérapie de

**Tableau 2. Bienfaits des thérapies**

| THÉRAPIE                | BIENFAIT ESTIMÉ (RÉDUCTION DU RISQUE RELATIF), % | EXEMPLE SI LE RISQUE AU DÉPART EST ESTIMÉ À 20% À 10 ANS |                             |                                  |
|-------------------------|--|--|-----------------------------|----------------------------------|
|                         |  | RÉDUCTION DU RISQUE ABSOLU, %                            | NOMBRE NÉCESSAIRE À TRAITER | NOUVELLE ESTIMATION DU RISQUE, % |
| Cessation du tabagisme  | Recalculer le risque sans le tabagisme           | 9*   | 12*                         | 11*                              |
| Régime méditerranéen    | 30   | 6  | 17                          | 14                               |
| Activité physique       | 30   | 6  | 17                          | 14                               |
| Intensité de la statine |  |  |                             |                                  |
| • Faible                | 25   | 5  | 20                          | 15                               |
| • Modérée               | 30   | 6  | 17                          | 14                               |
| • Élevée                | 35   | 7  | 15                          | 13                               |
| Acide acétylsalicylique | 12   | 2  | 50                          | 18                               |

\*On a utilisé l'exemple d'un homme fumeur de 53 ans, dont le taux de cholestérol total se situe à 5,0 mmol/l, le taux de lipoprotéines de haute densité est de 1,2 mmol/l et la tension artérielle systolique est de 128 mm Hg; son risque estimé à l'aide de l'outil d'évaluation des risques de Framingham (accessible à <http://cvrisk.mvm.ed.ac.uk/calculator/calc.asp> et <http://bestsciencemedicine.com/chd/calc2.html>) atteint 20% à 10 ans. Adaptation de Toward Optimized Practice<sup>16</sup>.



première intention chez tous les patients pour lesquels on envisage une intervention pharmacologique. Comme il a été mentionné précédemment, l'estimation du risque devrait cesser après 75 ans. De plus, les données probantes appuyant l'amorce d'une thérapie aux statines en prévention primaire sont très limitées pour les patients de plus de 75 ans et il n'en existe aucune pour les patients de 80 ans et plus<sup>15</sup>. Les données en faveur des statines (d'intensité modérée) en prévention secondaire sont plus convaincantes et ce traitement devrait être envisagé en prévention secondaire, quel que soit l'âge<sup>15</sup>. Étant donné l'incertitude entourant un risque possible de cancer avec la pravastatine chez les patients de 65 ans et plus, d'autres statines devraient probablement être envisagées pour ce groupe d'âge<sup>15</sup>. Il n'y a pas de risques prouvés avec l'usage d'autres statines chez des patients de tous âges ou encore avec l'utilisation de la pravastatine chez des patients de moins de 65 ans<sup>15</sup>. Enfin, pour les patients plus âgés qui prennent des statines et les tolèrent, le fait d'avancer en âge n'est pas une raison pour arrêter la thérapie.

*Comment doit-on doser les statines?* Il n'y a pas de données scientifiques permettant de recommander d'ajuster les doses pour atteindre des valeurs cibles précises de LDL, puisque seules des doses fixes sont mises à l'essai dans les études<sup>15</sup>. Les patients qui ont des scores de risque équivalents ont les mêmes bienfaits quels que fussent leurs taux de LDL avant le traitement. Il n'existe pas de données probantes concernant la prévention secondaire à l'effet que de plus fortes doses ou des statines de puissance plus élevée réduisent les MCV davantage que les statines à doses plus faibles ou à puissance moins élevée<sup>15</sup>. Par conséquent, le dosage recommandé devrait reposer sur l'intensité (c'est-à-dire à la fois la puissance du type de statine et la dose) de la thérapie aux statines (**Tableau 3**)<sup>2</sup>.

La médecine factuelle favorise le recours à une thérapie d'intensité allant de modérée à élevée chez tous les patients. Les bienfaits additionnels d'une thérapie aux statines d'intensité élevée par rapport à un traitement d'intensité faible à modérée sont de l'ordre d'environ 10% (p. ex. la réduction du risque s'améliore pour passer de 25 à 35%)<sup>15</sup>. Aucune étude n'a comparé les doses de statines pour la prévention primaire.

**Tableau 3. Gamme des doses et des intensités des statines**

| INTENSITÉ | CHOIX DE STATINES   |
|-----------|---|
| Faible    | Pravastatine 10-20 mg; lovastatine 10-20 mg; simvastatine 5-10 mg; atorvastatine 5 mg; rosuvastatine 2,5 mg       |
| Modérée   | Pravastatine 40-80 mg; lovastatine 40-80 mg; simvastatine 20-40 mg; atorvastatine 10-20 mg; rosuvastatine 5-10 mg |
| Élevée    | Atorvastatine 40-80 mg; rosuvastatine 20-40 mg  |

Adaptation de Stone et coll.<sup>2</sup>.

*Que faut-il faire si une statine n'est pas tolérée?* L'incidence d'événements indésirables, y compris la myalgie et la hausse des taux de transaminase, augmente avec la hausse des doses de statine (la section sur le suivi donne plus de renseignements sur les effets nocifs des statines). Les effets secondaires peuvent mener à cesser la thérapie aux statines et il faut y porter attention. Environ 70% des patients qui ont une réaction indésirable avec une statine seront capables de tolérer un autre schéma posologique<sup>15</sup>. Les avantages de prendre une statine sont plus importants que la différence dans les bienfaits entre une dose élevée et une faible dose. Il est donc essentiel d'amorcer et de maintenir un traitement aux statines pour le patient.

**Thérapie sans statines.** Parmi les traitements autres que les statines figurent les fibrates, la niacine, l'ézétimibe et les agents séquestrants de l'acide biliaire. Il est éprouvé que les fibrates à eux seuls réduisent les infarctus du myocarde non mortels, mais procurent une réduction globale des MCV considérablement moins importante que les statines et n'apportent aucun bienfait pour la mortalité<sup>15</sup>. Ajoutés aux statines, ils n'apportent aucune amélioration<sup>15</sup>. Seule une ancienne étude fait valoir des bienfaits pour la niacine, mais les études depuis l'avènement des statines n'ont pas réussi à démontrer de bienfaits pour son ajout à une thérapie aux statines<sup>15</sup>. Il y a une incidence généralement plus élevée d'effets indésirables avec les fibrates, la niacine et les agents séquestrants de l'acide biliaire par rapport aux statines<sup>15</sup>.

L'ézétimibe est bien toléré, mais n'a pas d'effets éprouvés sur la mortalité ou les MCV dans la prévention primaire<sup>15</sup>. L'étude IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial), dans laquelle 10 mg d'ézétimibe étaient ajoutés à 40 mg de simvastatine par rapport à 40 mg de simvastatine sans ajout, a fait ressortir une réduction relative de 6% dans les accidents cardiovasculaires<sup>33</sup>. En prévention secondaire, l'ézétimibe pourrait être une option raisonnable après une thérapie aux statines, mais il faut signaler que les bienfaits de statines à faible intensité excèdent de beaucoup ceux de l'ézétimibe et que les bienfaits de passer à une thérapie aux statines à forte intensité sont presque le double de ceux qu'apporte l'ajout d'ézétimibe. Si on pouvait extrapoler les bienfaits relatifs en prévention primaire, les bienfaits absolus ne seraient que d'environ 1% sur 10 ans pour les patients à risque élevé (et moins encore chez les patients à risque modéré). C'est pourquoi il n'est pas possible de préconiser l'ézétimibe en prévention primaire. Enfin, il est important de faire remarquer que les bienfaits relatifs dérivés de l'ézétimibe n'étaient pas différents selon que les taux de LDL des patients au départ étaient élevés ou faibles,

ce qui indique une fois de plus que traiter les patients en fonction du taux de LDL n'est pas approprié.

### Suivi

#### Quels taux de lipides faut-il viser chez mes patients?

Traditionnellement, les guides de pratique clinique recommandaient des seuils à atteindre dans les lipides pour différents groupes à risque cardiovasculaire (p. ex. LDL <2 mmol/l, 50% de réduction dans les LDL)<sup>15</sup>. Toutefois, les données probantes sont insuffisantes pour justifier des seuils en particulier pour le titrage de la thérapie aux statines. Les ERC qui ont fait valoir les bienfaits de l'utilisation des statines sur le plan des issues cardiovasculaires ont comparé un traitement aux statines à dose fixe contre placebo ou des thérapies aux statines à doses élevées par rapport à celles à faibles doses<sup>15</sup>. Il n'y a pas de données tirées d'ERC démontrant un avantage significatif d'utiliser des cibles lipidiques en particulier pour obtenir de meilleurs résultats cardiovasculaires<sup>15</sup>.

#### Quand faut-il répéter la mesure des taux de lipides après l'amorce d'une statine?

Comme il est mentionné précédemment, le manque de données probantes pour le titrage d'une thérapie aux statines en fonction de cibles spécifiques de lipides remet en question la nécessité de surveiller les taux de lipides après avoir commencé à prendre des statines. À l'heure actuelle, il n'y a pas de preuve qu'il soit bénéfique de mesurer à nouveau les taux de lipides après le début d'une thérapie aux statines<sup>15</sup>. Certains soutiennent qu'une telle répétition est utile pour évaluer l'observance du traitement, mais il n'y a pas de données corroborant que cette pratique augmente la conformité<sup>15</sup>. Cependant, il existe certaines données que la conformité aux statines est améliorée au moyen de renforcements et de rappels (p. ex. appels téléphoniques, révision des médicaments, calendriers de médication)<sup>15</sup>.

Les patients qui prennent des statines pourraient voir (et verront probablement) une augmentation de leur risque à mesure qu'ils vieillissent ou développent de nouveaux facteurs de risque. Comme nous l'avons mentionné, la prescription de bilans lipidiques pour des patients qui prennent des agents hypolipidémiques et l'utilisation des résultats de ces nouveaux bilans avec des calculateurs de risque de MCV fourniront des estimations inexactes du risque. Il vaut mieux que les cliniciens se servent des taux de lipides d'avant la thérapie, car ils ne changent généralement pas beaucoup avec le temps et y ajoutent les nouveaux facteurs de risque. Le risque global peut être adapté pour tenir compte de la thérapie hypolipidémique en réduisant le risque par la réduction relative anticipée du traitement aux statines (25 à 35% en fonction de l'intensité de la thérapie).

#### Quels sont les principaux effets nocifs des statines?

Parmi les effets nocifs associés aux statines figurent

des lésions musculaires et hépatiques et l'élévation de la glycémie. La myalgie est un effet indésirable courant de l'utilisation des statines, mais les effets indésirables sérieux comme la rhabdomyolyse et l'insuffisance hépatique sont extrêmement rares (Tableau 4)<sup>15,34</sup>. Il peut se produire une augmentation des concentrations de créatine kinase (CK) et d'enzymes hépatiques chez des patients asymptomatiques et bon nombre de ces enzymes reviendront à leur taux de départ en continuant à utiliser les statines<sup>15</sup>. De fait, dans une étude où on a analysé un sous-groupe de patients ayant des résultats de tests hépatiques élevés (stéatose hépatique non alcoolique principalement présumée), on a constaté que les patients randomisés prenant des statines étaient plus enclins à voir une amélioration dans leurs résultats de tests hépatiques anormaux, tandis qu'il était plus probable dans le groupe avec placebo que ces résultats se détériorent<sup>35</sup>. Des variables confusionnelles, y compris la comorbidité et d'autres médicaments, pourraient augmenter les risques de lésions musculaires et hépatiques<sup>15</sup>.

Il n'y a pas de conclusions tirées d'ERC qui appuient la surveillance systématique des concentrations de la

**Tableau 4. Taux d'incidence par 100 000 années-personnes d'effets indésirables touchant les muscles et le foie avec des statines**

| EFFET INDÉSIRABLE  | INCIDENCE PAR 100 000 ANNÉES-PERSONNES |         |                       |
|--|--|---------|-----------------------|
|  | STATINE                                | PLACEBO | DIFFÉRENCE (IC à 95%) |
| Concentration élevée d'ALT (>3 fois la LSN)  | 300                                    | 200     | 100 (64 à 140)        |
| Insuffisance hépatique   | ~0,5                                   | SO      | SO                    |
| Concentration élevée de CK (> 10 fois la LSN)  | 83                                     | 60      | 23 (-4 à 50)          |
| Myalgie (douleur, sensibilité, faiblesse musculaires)  | 5150                                   | 4960    | 190 (-38 à 410)       |
| Myopathie (douleur, sensibilité, faiblesse musculaires assez graves pour arrêter le traitement; les taux de CK ne sont pas toujours spécifiés) | 97                                     | 92      | 5 (-17 à 27)          |
| Rhabdomyolyse (mal définie sauf pour la CK > 10 fois la LSN)   | 4,4                                    | 2,8     | 1,6 (-2,4 à 5,5)      |

ALT—alanine transaminase, CK—créatine kinase, LSN—limite supérieure normale, SO—sans objet. Données de Law et Rudnicka<sup>34</sup>.

CK ni de l'alanine transaminase (ALT) chez les patients qui suivent une thérapie aux statines<sup>15</sup>; des ERC ont fait valoir que les taux d'augmentation de l'ALT et de la CK sont semblables entre les groupes sous traitement ou prenant un placebo<sup>15</sup>. Des données tirées d'études de cohortes montrent que, même si les concentrations d'ALT sont élevées au point de départ, il n'y a pas de corrélation entre ces taux et une probabilité accrue de hausses sévères des enzymes hépatiques<sup>15</sup>. La surveillance systématique des concentrations d'ALT et de CK a le potentiel d'être préjudiciable aux patients si les statines sont interrompues inutilement.

L'utilisation de statines à faible puissance augmente le risque de développer un diabète de type 2 dans une proportion de 1 sur 250 à 5 ans<sup>36</sup>. Les statines à puissance élevée (par rapport à faible) pourraient augmenter le risque de 1 de plus sur 125 à 5 ans<sup>36</sup>. Pour mettre ces données en perspective, environ 1 patient recevra un diagnostic de diabète pour 2 à 15 qui éviteraient une MCV ou un décès.

### Recours à l'AAS en prévention primaire

L'utilisation de l'AAS en prévention primaire des MCV réduit le risque cardiovasculaire, mais au prix d'un risque accru d'hémorragie, sans qu'il n'y ait d'effet sur la mortalité toutes causes confondues ou due aux MCV. La réduction relative des incidents vasculaires avec l'AAS est d'environ 12%, soit environ la moitié de ce qu'apporte en bienfaits une thérapie aux statines de faible intensité<sup>15</sup>. Le risque d'hémorragie gastro-intestinale avec l'AAS augmente d'environ 0,5 à 4% sur 10 ans et ces risques sont plus faibles chez les femmes plus jeunes et plus élevés chez les hommes plus âgés<sup>15</sup>. Malheureusement, les patients à risque accru de MCV futures sont aussi à risque plus élevé d'hémorragie<sup>15</sup>. Par rapport aux statines, l'AAS procure moins de bienfaits relatifs et pose un risque plus élevé d'événements indésirables graves. Par conséquent, l'AAS devrait être envisagée pour la prévention primaire des MCV après la thérapie aux statines.

En se fondant sur les meilleures données probantes disponibles, les patients dont le risque de MCV à 10 ans est de 20% ou plus pourraient tirer un léger bienfait net du recours à l'AAS et il serait donc raisonnable d'envisager un traitement à l'AAS chez de tels patients. Par exemple, sur 1000 hommes de 65 ans et plus ayant un risque de 20% de MCV à 10 ans, l'utilisation de l'AAS se traduirait par une réduction de 64 infarctus du myocarde, mais par 1 AVC hémorragique et 24 hémorragies gastro-intestinales graves de plus. En termes nets, ceci équivaut environ à 40 incidents cardiovasculaires de moins que d'hémorragies graves.

Les patients doivent être informés de ces bienfaits et effets nocifs potentiels et, pour la plupart des patients qui n'ont pas de MCV et sont à risque relativement

faible de MCV futures, les effets indésirables possibles neutralisent ou surpassent les bienfaits de l'AAS.

### Conclusion

Nous avons fondé notre voie à suivre en matière de lipides sur les meilleures données probantes disponibles et la nécessité de simplifier la prise en charge des taux de lipides et du risque de MCV. Le dépistage du risque cardiovasculaire devrait débuter à 40 ans pour les hommes et à 50 ans pour les femmes, et il n'est pas nécessaire d'être à jeun pour subir les analyses des lipides. Conformément aux principes de la prise de décision conjointe et éclairée, nous recommandons de calculer le risque de MCV au point de départ.

On peut s'attendre à ce qu'une statine réduise le risque de 25 à 35% (p. ex. si le taux de départ est de 20%, une statine le fera baisser entre 15 et 13%). Cette information peut aider le patient à décider s'il est disposé à prendre des statines. Aucune autre classe de médicaments n'est appuyée par la plus grande quantité de données cohérentes de grande qualité que les statines en ce qui a trait à la réduction des MCV et de la mortalité. Les données probantes actuelles ne sont pas favorables à l'établissement de seuils cibles précis pour les taux de lipides et il n'est pas nécessaire d'en répéter la mesure pour les patients qui prennent déjà des statines. Des changements au mode de vie sont recommandés pour tous les patients et l'AAS peut être envisagée après une thérapie aux statines chez les personnes à risque élevé qui ont de faibles risques d'hémorragie.

L'élimination des valeurs cibles pour les taux de lipides et de la surveillance qu'elles nécessitaient ainsi que d'autres mesures de rationalisation ont considérablement simplifié la prise en charge des taux lipidiques et du risque de MCV. De plus, l'évaluation du risque identifie les patients les plus susceptibles de bénéficier d'une intervention tout en les impliquant activement dans leurs soins. 🌿

Le **D<sup>r</sup> Allan** est professeur et directeur de la Médecine fondée sur des données probantes au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta à Edmonton et directeur du Programme de médecine factuelle et de DPC du Collège des médecins de famille de l'Alberta. **M<sup>me</sup> Lindblad** est coordonnatrice de l'application des connaissances et des données probantes pour le Collège des médecins de famille de l'Alberta et professeure agrégée de clinique au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. **M<sup>me</sup> Comeau** est gestionnaire des soins primaires et infirmière praticienne pour le Réseau des soins primaires d'Edmonton. Le **D<sup>r</sup> Coppola** est professeur adjoint de clinique au Département de médecine familiale de l'Université de médecine Cumming de l'Université de Calgary en Alberta. La **D<sup>re</sup> Hudson** est médecin de famille à Grande Prairie (Alberta). Le **D<sup>r</sup> Mannarino** est professeur adjoint de clinique et précepteur clinique au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. **M<sup>me</sup> McMinis** est directrice de la pratique clinique aux Services de pharmacie pour les Services de santé de l'Alberta à Wainwright (Alberta). Le **D<sup>r</sup> Padwal** est professeur agrégé en épidémiologie clinique, en pharmacologie clinique et en médecine interne générale et directeur de la Clinique d'hypertension à l'Université de l'Alberta. **M<sup>me</sup> Schelstraete** est infirmière de soins virtuels pour le projet pilote MyHome Health au Réseau de soins primaires du comté de Sherwood Park-Strathcona en Alberta. Le **D<sup>r</sup> Zarnke** est professeur agrégé de médecine et chef de la Division de la médecine interne générale à la Faculté de médecine de l'Université de Calgary et chef de la Section de la médecine interne générale pour la zone de Calgary des Services de santé de l'Alberta. Le **D<sup>r</sup> Garrison** est professeur agrégé au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. **M<sup>me</sup> Cotton** est pharmacienne clinicienne à l'Hôpital Saint-Vincent à Ottawa (Ontario). La **D<sup>re</sup> Korownyk**

est professeure agrégée au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. **M. McCormack** est professeur à la Faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver. **M<sup>me</sup> Nickel** est coordonnatrice du Programme de médecine factuelle et de DPC du Collège des médecins de famille de l'Alberta. Le **D<sup>r</sup> Kolber** est professeur agrégé au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta.

#### Remerciements

Ce guide de pratique clinique a été parrainé par Toward Optimized Practice, appuyé par le Collège des médecins de famille de l'Alberta et entériné par le Collège des médecins de famille du Canada.

#### Collaborateurs

Les **D<sup>rs</sup> Kolber, Garrison et Allan** ainsi que **M<sup>mes</sup> Lindblad et Cotton** formaient le groupe de révision des données probantes. Le comité (Lipid Pathway Committee) comptait comme membres les **D<sup>rs</sup> Allan, Mannarino, Coppola, Hudson, Padwal et Zarnke** de même que **M<sup>mes</sup> Comeau, McMinis et Schelstraete**; **M<sup>me</sup> Lindblad** était un membre sans droit de vote. Les **D<sup>rs</sup> Kolber et Korownyk** étaient les membres du groupe de révision de la voie à suivre. **M. McCormack, M<sup>me</sup> Nickel** et le **D<sup>r</sup> Allan** étaient responsables de l'application des connaissances.

#### Intérêts concurrents

Le **D<sup>r</sup> Padwal** a participé comme membre de conseils consultatifs sur la dénutrition rénale pour l'hypertension résistante pour le compte de Medtronic, a reçu des subventions ou des honoraires d'Abbott, Servier et Merck pour de la formation médicale continue portant sur l'hypertension et a participé à des études cliniques pour Novo Nordisk, CVRx, Vanencia et PharmaSmart. La divulgation complète ainsi que les prédispositions à la partialité se trouvent dans **CFPlus\***.

#### Contribution

**D<sup>r</sup> G. Michael Allan**; courriel [mgallan@ualberta.ca](mailto:mgallan@ualberta.ca)

#### Références

- Anderson TJ, Grégoire J, Hegele RA, Couture P, Mancini GB, McPherson R et coll. 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.
- Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH et coll. 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. *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45. Publ. en ligne du 12 nov. 2013. Erratum dans: *Circulation* 2014;129(25 Suppl 2):S46-8.
- Tobe SW, Stone JA, Brouweres M, Bhattacharyya O, Walker KM, Dawes M et coll. Harmonization of guidelines for the prevention and treatment of cardiovascular disease: the C-CHANGE initiative. *CMAJ* 2011;183(15):E1135-50. Publ. en ligne du 12 sept. 2011. Erratum dans: *CMAJ* 2012;184(3):327.
- Association européenne pour la prévention et la réhabilitation cardiovasculaire; Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR et coll. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011;32(14):1769-818. Publ. en ligne du 28 juin 2011.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M et coll. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constitué par des représentants de neuf sociétés et des experts invités). *Eur Heart J* 2012;33(13):1635-701. Publ. en ligne du 3 mai 2012. Erratum dans: *Eur Heart J* 2012;33(17):2126.
- Liddy C, Singh J, Hogg W, Dahrouge S, Deri-Armstrong C, Russell G et coll. Quality of cardiovascular disease care in Ontario, Canada: missed opportunities for prevention—a cross sectional study. *BMC Cardiovasc Disord* 2012;12:74.
- Allan GM, Kraut R, Crawshaw A, Korownyk C, Vandermeer B, Kolber MR. Contributors to primary care guidelines. What are their professions and how many of them have conflicts of interest? *Can Fam Physician* 2015;61:52-8.
- Lindblad AJ, Makowsky M, Allan GM. Treating to target: ready, fire, aim. *Can Fam Physician* 2014;60:541.
- Østbye T, Yarnall KS, Krause KM, Pollak KI, Gradison M, Michener JL. Is there time for management of patients with chronic diseases in primary care? *Ann Fam Med* 2005;3(3):209-14.
- Yarnall KS, Pollak KI, Østbye T, Krause KM, Michener JL. Primary care: is there enough time for prevention? *Am J Public Health* 2003;93(4):635-41.
- Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA* 2009;301(8):831-41.
- Lee DH, Vilemeyer O. Analysis of overall level of evidence behind Infectious Diseases Society of America practice guidelines. *Arch Intern Med* 2011;171(1):18-22.
- Neuman J, Korenstein D, Ross JS, Keyhani S. Prevalence of financial conflicts of interest among panel members producing clinical practice guidelines in Canada and United States: cross sectional study. *BMJ* 2011;343:d5621.
- Greenfield S, Steinberg EP, Auerbach A, Avorn J, Galvin R, Gibbons R et coll. *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington, DC: Institute of Medicine; 2011.

Accessible à: [www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx](http://www.iom.edu/Reports/2011/Clinical-Practice-Guidelines-We-Can-Trust.aspx). Réf. du 15 août 2014.

- Lindblad AJ, Kolber MR, Garrison S, Cotton C, Allan GM. Simplified lipid guidelines: evidence review of 12 key clinical questions [CFPlus]. *Can Fam Physician* 2015;61:000-0.
- Toward Optimized Practice. *Simplified lipid pathway: CVD risk in primary care. Summary of the clinical practice guideline. Lipid algorithm*. Edmonton, AB: Toward Optimized Practice; 2015. Accessible à: [www.topalbertadoctors.org/cpgs/54252506](http://www.topalbertadoctors.org/cpgs/54252506). Réf. du 26 août 2015.
- Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators; Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, Keech A, Simes J et coll. 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. Publ. en ligne du 17 mai 2012.
- Allan GM, Garrison S, McCormack J. Comparison of cardiovascular disease risk calculators. *Curr Opin Lipidol* 2014;25(4):254-65.
- Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among cardiovascular risk calculators. *Circulation* 2013;127(19):1948-56. Publ. en ligne du 10 avr. 2013.
- 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. Publ. en ligne du 1<sup>er</sup> avr. 2008.
- Wilt TJ, Bloomfield HE, MacDonald R, Nelson D, Rutks I, Ho M et coll. Effectiveness of statin therapy in adults with coronary heart disease. *Arch Intern Med* 2004;164(13):1427-36.
- Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: a meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2008;178(5):576-84.
- Moreno-Palanco MA, Ibáñez-Sanz P, Ciria-de Pablo C, Pizarro-Portillo A, Rodríguez-Salvanes F, Suárez-Fernández C. Impact of comprehensive and intensive treatment of risk factors concerning cardiovascular mortality in secondary prevention: MIRVAS study. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(3):179-85. Publ. en ligne du 16 févr. 2011.
- Anthonsen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE et coll. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142(4):233-9.
- Mohiuddin SM, Mooss AN, Hunter CB, Grollmes TL, Cloutier DA, Hilleman DE. Intensive smoking cessation intervention reduces mortality in high-risk smokers with cardiovascular disease. *Chest* 2007;131(2):446-52.
- Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K et coll. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD001800.
- Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K et coll. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease: a randomized trial. *Circulation* 2004;109(11):1371-8. Publ. en ligne du 8 mars 2014.
- Eckel RH, Jakicic J, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS et coll. 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. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2960-84. Publ. en ligne du 12 nov. 2013. Erratum dans: *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):3027-8.
- Hackam DG, Quinn RR, Ravani P, Rabi DM, Dasgupta K, Daskalopoulou SS et coll. The 2013 Canadian Hypertension Education Program recommendations for blood pressure measurement, diagnosis, assessment of risk, prevention, and treatment of hypertension. *Can J Cardiol* 2013;29(5):528-42. Publ. en ligne du 29 mars 2013.
- De Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, Salen P, Martin JL, Monjaud I et coll. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 1994;343(8911):1454-9. Erratum dans: *Lancet* 1995;345(8951):738.
- Singh RB, Dubnov G, Niaz MA, Ghosh S, Singh R, Rastogi SS et coll. Effect of an Indo-Mediterranean diet on progression of coronary artery disease in high risk patients (Indo-Mediterranean Diet Heart Study): a randomised single-blind trial. *Lancet* 2002;360(9344):1455-61.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F et coll. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 2013;368(14):1279-90. Publ. en ligne du 25 févr. 2013. Erratum dans: *N Engl J Med* 2014;370(9):886.
- Braunwald E, Califf R, Cannon C, Giugliano R, McCagg A, Pelland C et coll. *Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial* [slide presentation]. Dallas, TX: American Heart Association; 2014. Accessible à: [http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm\\_469669.pdf](http://my.americanheart.org/idc/groups/ahamah-public/@wcm/@sop/@scon/documents/downloadable/ucm_469669.pdf). Réf. du 29 nov. 2014.
- Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. *Am J Cardiol* 2006;97(8A):52C-60C. Publ. en ligne du 3 févr. 2006.
- Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K et coll. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376(9756):1916-22. Publ. en ligne du 23 nov. 2010.
- Turgeon R, Allan GM. Statin-induced diabetes: too sweet a deal? *Can Fam Physician* 2013;59:e311. Accessible à: [www.cfp.ca/content/59/7/e311.full.pdf.html](http://www.cfp.ca/content/59/7/e311.full.pdf.html). Réf. du 19 août 2015.