

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 :

Oui Non

Ordonnance collective nationale sur l'ajustement des hypolipémiants et les analyses de laboratoire pour le suivi de la dyslipidémie (N° :).

Approuvé par : INESSS

Date de révision :

Mars 2019

Date de péremption :

Septembre 2019

PROFESSIONNELS HABILITÉS

Les infirmiers et les pharmaciens¹ 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.

¹ Le masculin est utilisé sans préjudice et seulement pour faciliter la lecture.

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	<p>Risque élevé : Framingham ≥ 20 %</p> <p>Risque intermédiaire : Framingham ≥ 10 % et < 20 %</p> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 	<p>LDL < 2,0 mmol/L OU ↓ LDL > 50 %</p>
Conditions cliniques nécessitant un traitement avec une statine	<p>Signes cliniques d'athérosclérose (maladie cardiovasculaire, cérébrovasculaire ou vasculaire périphérique)</p> <p>Anévrisme de l'aorte abdominale (diamètre > 3 cm)</p> <p>Diabète</p> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 40 ans OU ▪ ≥ 30 ans ET durée > 15 ans (type 1) OU ▪ Complications microvasculaires <p>Insuffisance rénale chronique (≥ 50 ans, durée > 3 mois)</p> <p>ET</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DFGe < 60 ml/min/1,73 m² OU ▪ Ratio albumine/créatinine > 3 mg/mmol 	<p>Cibles alternatives : Apo B < 0,8 g/L OU Non-HDL < 2,6 mmol/L</p>
	LDL ≥ 5,0 mmol/L (incluant l'hypercholestérolémie familiale)	↓ LDL > 50 %

2. 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)		√		
HbA _{1c}	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.

3. CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES ET MODALITÉS DE TITRATION POSOLOGIQUE

3.1 INHIBITEURS DE L'HYDROXYMÉTHYLGLUTARYL-COENZYME A RÉDUCTASE (STATINES)

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES POUR LA CLASSE DES STATINES ²		
Indications	Prévention des événements cardiovasculaires Hypercholestérolémie familiale	
Contre-indications	Allergie médicamenteuse connue aux statines Grossesse ou allaitement Maladie 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'alcool Le 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 hépatiques Myosite, ↑ des enzymes musculaires Rhabdomyolyse	
Interactions les plus significatives	Amiodarone Antifongiques de type « azole » (p. ex. fluconazole, itraconazole, kétoconazole) Bloquants des canaux calciques (p. ex. amlodipine, diltiazem, vérapamil) Cyclosporine Fibrates (en particulier le gemfibrozil) Inhibiteurs de la protéase (p. ex. lopinavir, nelfinavir, siméprévir) Macrolides (p. ex. clarithromycine, érythromycine) Niacine Jus de pamplemousse en grande quantité (> 1 L/jour)	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.

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).

MODALITÉS DE TITRATION POSOLOGIQUE POUR LA CLASSE DES STATINES
INTERVALLE 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

3.2 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 statine Utilisation en monothérapie, lors d'une intolérance aux statines	
Contre-indications	Allergie médicamenteuse connue à l'ézétimibe Grossesse 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	Fatigue Malaises digestifs	
Effets indésirables médicamenteux les plus rares	↑ des transaminases hépatiques Myalgie *	
Interactions médicamenteuses les plus significatives	Cyclosporine Fibrates 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 <ul style="list-style-type: none"> Lors d'une intolérance, de contre-indication ou d'inefficacité à au moins 2 hypolipémiants Code CV100 : ézétimibe utilisé en association avec une statine <ul style="list-style-type: none"> 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

4. CONDUITE EN CAS D'INTOLÉRANCE AUX STATINES

4.1 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 »).

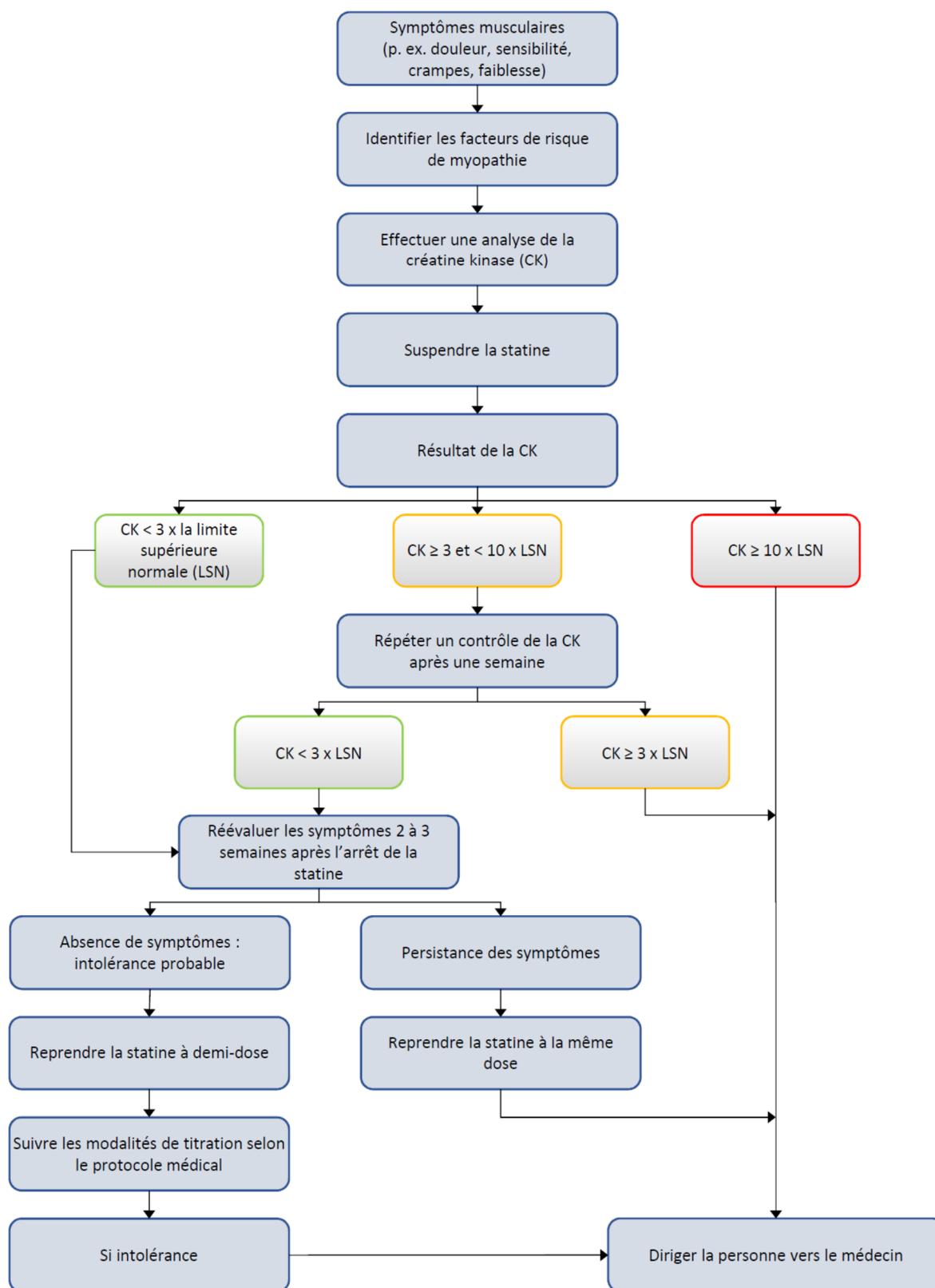
4.2 DÉFINITIONS - SYNDROMES MUSCULAIRES

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 myoglobulinurie. Complication possible : insuffisance rénale aigüe. CK significativement augmentée au-dessus de la LSN.

4.3 PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DE MYOPATHIE

PRINCIPAUX FACTEURS DE RISQUE DE MYOPATHIE AVEC LES STATINES
<ul style="list-style-type: none">- 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 fibraté (en particulier le gemfibrozil) ou de niacine

4.4 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
DFG _e	débit de filtration glomérulaire estimé
DIE	une fois par jour
g	gramme
HbA _{1c}	hémoglobine glyquée ou glycosylée
L	litre
LDL	lipoprotéine de faible densité
LSN	limite supérieure normale
m ²	mètre carré
mg	milligramme
min	minute
ml	millilitre
mmol	millimole
Non-HDL	non-lipoprotéine de haute densité
p. ex.	par exemple
PO	<i>per os</i>
RAMQ	Régie de l'assurance maladie du Québec
TSH	thyroïdostimuline

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](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 Association 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 CRESTOR^{MD} (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.