

Lignes directrices simplifiées de PEER sur les lipides : actualisation 2023

Prévention et prise en charge des maladies cardiovasculaires en soins primaires

Michael R. Kolber MD MSc CCFP Scott Klarenbach MD MSc FRCPC Michel Cauchon MD CCFP FCFP Mike Cotterill MD CCFP Loren Régier BA BSP Raelene D. Marceau MN PhD Norah Duggan MD CCFP FCFP Rebecca Whitley MD MSc CCFP Alex S. Halme RPh MD FRCPC Tanis Poshtar G. Michael Allan MD CCFP FCFP Christina S. Korownyk MD CCFP Joey Ton PharmD Liesbeth Froentjes MSc Samantha S. Moe PharmD ACPR Danielle Perry RN MSc Betsy S. Thomas BScPharm James P. McCormack PharmD Jamie Falk PharmD Nicolas Dugré PharmD MSc BCACP Scott R. Garrison MD CCFP PhD Jessica E.M. Kirkwood MD CCFP(AM) Jennifer Young MD CCFP(EM) FCFP Émélie Braschi MD PhD CCFP Allison Paige MD CCFP Jen Potter MD CCFP Justin Weresch MD CCFP Adrienne J. Lindblad PharmD ACPR

Résumé

Objectif Actualiser le guide de pratique clinique de 2015 et présenter une approche simplifiée de la prise en charge des lipides dans la prévention des maladies cardiovasculaires (MCV) en première ligne.

Méthodes Conformément aux recommandations de l'Institute of Medicine dans *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*, un panel pancanadien d'experts multidisciplinaires en lignes directrices a été formé. Ce panel était représentatif des cliniciens en soins primaires, libre de tout conflit d'intérêts avec l'industrie, et il tenait compte des points de vue des patients. Une équipe distincte, responsable des données probantes scientifiques, a passé en revue l'information sur les statines, l'ézétimibe, les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9, les fibrates, les chélateurs des acides biliaires, la niacine et les suppléments d'omega-3 (acide docosahexaénoïque avec acide eicosapentaénoïque [EPA] ou ester éthylique de l'EPA seul [icosapent]), ainsi que sur la réponse à 11 questions supplémentaires. Le panel des lignes directrices a finalisé les recommandations en utilisant la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

Recommandations Toutes les recommandations sont présentées de manière à être centrées sur le patient et conçues en ayant à l'esprit les besoins des médecins de famille et des autres cliniciens des soins primaires. De nombreuses recommandations sont semblables à celles publiées en 2015. Les statines demeurent le traitement de première intention pour la prévention tant primaire que secondaire des MCV, et le régime méditerranéen et l'activité physique sont recommandés pour réduire le risque cardiovasculaire (en prévention primaire et secondaire). Le panel des lignes directrices a recommandé de ne pas utiliser le dosage des lipoprotéines a, des apolipoprotéines B ou le score calcique coronarien (SCC) dans l'évaluation du risque cardiovasculaire, et de ne pas cibler de seuils précis de taux lipidiques. L'équipe a aussi passé en revue de nouvelles données concernant les acides gras omega-3 (y compris l'ester éthylique d'EAP [icosapent]) et les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9, et a précisé les moments où il convient de procéder à une prise de décision partagée avec les patients sur les interventions pour diminuer le risque cardiovasculaire.

Conclusion Ces lignes directrices actualisées et fondées sur des données probantes présentent une approche simplifiée de la prise en charge des lipides pour la prévention et le traitement des MCV. Ce guide de pratique clinique a été conçu par et pour des professionnels de la santé en soins primaires et leurs patients.

Points de repère du rédacteur

- ▶ Ces lignes directrices présentent une actualisation des lignes directrices simplifiées du groupe PEER sur les lipides de 2015. Visant à répondre aux besoins des médecins de soins primaires et de leurs équipes, elles ont été conçues de manière à être applicables et réalisables.
- ▶ Comme dans les recommandations de 2015, l'atteinte de seuils lipidiques n'est pas recommandée. Les statines demeurent le traitement de première intention pour la prévention primaire des maladies cardiovasculaires en se fondant sur le risque cardiovasculaire estimé du patient et sur la prise de décision partagée. À l'heure actuelle, les lipoprotéines a, les apolipoprotéines B ou le score calcique coronarien ne jouent pas de rôle dans l'évaluation du risque.
- ▶ Les traitements autres que les statines, comme l'ézétimibe et les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9, peuvent être ajoutées aux statines en prévention secondaire, lorsqu'une réduction supplémentaire du risque cardiovasculaire est nécessaire.
- ▶ Il y aurait lieu de faire un nouvel essai des statines avec les patients dont l'intolérance n'est pas sévère.
- ▶ Un résumé du guide de pratique clinique de 2 pages, une brochure à l'intention des patients et une aide à la décision actualisée en ligne ont été produits pour aider à la prise de décision partagée entre les patients et les cliniciens.

Les maladies cardiovasculaires (MCV) sont la principale cause de mortalité dans le monde¹. Les problèmes d'ordre cardiovasculaire (p. ex. hypertension, diabète) sont souvent la raison de consulter des cliniciens des soins primaires². Il y a un nombre grandissant d'agents hypolipémiants utilisés pour réduire le risque cardiovasculaire, notamment les statines, l'ézétimibe, les inhibiteurs de la proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9 (PCSK9), les fibrates, les chélateurs des acides biliaires (CAB), la niacine et les suppléments d'oméga-3 (acide docosahexaénoïque [DHA] avec acide eicosapentaénoïque [EPA] ou ester éthylique de l'EPA seul [icosapent]). En raison des données probantes émergentes sur les tests diagnostiques et les options thérapeutiques, ainsi que de la publication récente d'autres guides de pratique clinique portant sur les lipides³⁻⁷, nous avons actualisé nos lignes directrices simplifiées de PEER sur les lipides de 2015⁸. Comme c'était le cas avec les lignes directrices de 2015, cette actualisation est axée sur la prévention primaire, priorise les données probantes de haut niveau, intègre la prise de décision partagée et présente des recommandations simplifiées, conçues pour être utilisées en soins primaires.

Les médecins de famille prodiguent la majorité des services de santé au Canada, y compris la plupart des soins en prévention primaire des MCV^{9,10}. Par conséquent, notre public cible se compose de médecins de famille et d'autres cliniciens de soins primaires et de leurs équipes. C'est pourquoi les recommandations doivent être accessibles, applicables et possibles à mettre en œuvre dans les milieux de première ligne. Le concept du *temps nécessaire pour traiter* est aussi intégré dans ce guide de pratique actualisé¹¹. La plupart des cliniciens des soins primaires n'ont pas assez de temps pour prodiguer tous les soins nécessaires dans leurs communautés de pratique¹², et la plupart des lignes directrices ne tiennent pas compte du temps qu'il faut pour mettre en application les recommandations pour les patients admissibles¹¹. Dans notre référentiel des données probantes menant à la décision, fondé sur la méthodologie GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)¹³, nous avons tenu compte du temps requis par les cliniciens et les patients pour se conformer aux recommandations des lignes directrices, à la lumière des coûts d'opportunité et des demandes concurrentes¹⁴.

— Méthodes —

Nous nous sommes conformés aux principes de l'Institute of Medicine, énoncés dans *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*¹⁵, à ceux du Guidelines International Network¹⁶ et à la méthodologie GRADE¹³.

Composition du panel

Neuf professionnels de la santé (5 médecins de famille [M.R.K., M. Cauchon, M. Cotterill, N. Duggan, R.W.];

2 internistes [A.S.H., S.K.]; 1 infirmière praticienne [R.D.M.]; 1 pharmacien [L.R.]), 1 patiente (T.P.) et un membre sans droit de vote (pharmacienne et méthodologiste en lignes directrices, A.J.L.), formaient le panel des lignes directrices. La sélection des membres reposait sur la profession, le milieu de travail et son emplacement, et l'absence de conflit d'intérêts avec l'industrie. Une équipe distincte, qui comptait 19 professionnels de la santé (A.J.L., M.R.K., G.M.A., E.B., N. Dugré, J.F., L.F., S.R.G., J.E.M.K., C.S.K., J.P.M., S.S.M., J.P., A.P., D.P., B.S.T., J.T., J.W., J.Y.) ayant de l'expérience en synthèse de données, était responsable de l'examen des données probantes. Aucun membre du panel des lignes directrices ou de l'équipe des données probantes n'avait de conflit d'intérêts avec l'industrie (Annexe 1, disponible en anglais dans **CFPlus***). Les recommandations produites par le panel des lignes directrices se fondaient sur la revue des données probantes effectuée par l'équipe chargée de cet exercice.

Examen des données

L'équipe des données probantes a effectué une revue systématique des revues systématiques portant sur des essais randomisés contrôlés (ERC) examinant les effets de 7 classes de traitements hypolipémiants, notamment les statines, l'ézétimibe, les inhibiteurs de la PCSK9, les fibrates, les CAB, la niacine et les suppléments d'oméga-3 (DHA avec EPA ou ester éthylique seul [icosapent]), sur des résultats axés sur le patient, comme des événements cardiovasculaires indésirables majeurs (ECIM), la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues. Les méthodes et les résultats de ces revues systématiques sont expliqués dans ce numéro (**page 702**)^{17,18}. Nous avons classé nos constatations en sous-groupes pour la prévention primaire et secondaire des MCV. Nous avons colligé les données sur les événements indésirables, principalement les événements dans leur ensemble, les événements graves, et les cessations en raison des effets indésirables, de même que les événements indésirables précisément reliés à l'intervention (p. ex. événements indésirables liés aux muscles avec les statines). Nous avons exclu les données probantes qui portaient spécifiquement sur les patients pédiatriques, les patientes enceintes ou qui allaitent, ou les patients ayant une hypercholestérolémie familiale.

En outre, l'équipe des données probantes a procédé à des revues rapides pour répondre à 11 questions cliniques additionnelles posées par le panel des lignes directrices (Annexe 1*). Ces questions supplémentaires étaient les suivantes :

*Les Annexes 1 et 3 en anglais et l'Annexe 2, de même que le résumé de 2 pages des lignes directrices (Figure 1) en anglais et en français se trouvent à <https://www.cfp.ca>. Allez au texte intégral de l'article en ligne et cliquez sur l'onglet **CFPlus**.

- Chez les patients sans MCV qui ne suivent pas de traitement hypolipidémiant, le renouvellement d'un dosage lipidique aux 5 à 10 ans pour estimer le risque de MCV change-t-il de manière significative les estimations du risque par rapport à des dosages plus fréquents?
- Chez les patients sans MCV connue, l'utilisation du dosage des apolipoprotéines B (apoB) change-t-elle de manière significative l'estimation du risque de MCV par rapport aux estimations du risque habituelles sans ce dosage?
- Chez les patients sans MCV connue, l'utilisation du dosage des apolipoprotéines a (Lp[a]) change-t-elle de manière significative l'estimation du risque de MCV par rapport aux estimations du risque habituelles sans ce dosage?
- Chez les patients sans MCV connue, l'utilisation du score calcique coronarien change-t-elle de manière significative l'estimation du risque de MCV par rapport aux estimations du risque habituelles sans ce score?
- Chez les patients atteints d'une MCV ou à risque de l'être, l'atteinte d'un seuil précis de lipoprotéines de basse densité (LDL), d'apoB ou de lipoprotéines autres que de haute densité diminue-t-elle le risque de MCV par rapport à l'utilisation de statines sans cibles précises à atteindre?
- Chez les patients qui suivent un traitement aux statines, les statines influent-elles sur la cognition, la mémoire, le déclin cognitif ou la démence par rapport à l'abstention de prendre des statines?
- Chez les patients qui signalent des symptômes de nature musculaire liés aux statines, un nouvel essai ou un changement de statine, l'utilisation d'une dose plus faible ou d'une stratégie posologique différente améliorent-ils l'utilisation des statines?
- Chez les patients intolérants aux statines, un autre médicament hypolipidémiant (un inhibiteur de la PCSK9, un CAB, l'icosapent, des fibrates, l'ézétimibe) diminue-t-il le risque de MCV par rapport à l'abstention de prendre des statines?
- Chez les patients de plus de 75 ans, les statines réduisent-elles les événements cardiovasculaires par rapport au placebo, sans augmenter substantiellement les préjudices?
- Chez les patients atteints d'une MCV ou à risque de l'être, une activité physique accrue (incluant la réadaptation cardiaque) réduit-elle le risque de MCV?
- Chez les patients atteints d'une MCV ou à risque de l'être, un régime méditerranéen réduit-il le risque de MCV?

Les présentes lignes directrices ne portent pas sur les stratégies de prévention des MCV autres que celles liées aux traitements hypolipidémiant (p. ex. acide acétylsalicylique, colchicine).

Processus des lignes directrices

Le travail du panel des lignes directrices était itératif et a comporté de multiples séances de discussion sur la production des questions cliniques, la revue des données probantes, l'ébauche et l'approbation des recommandations. Conformément aux principes de la méthodologie GRADE, les recommandations ont été élaborées en tenant compte du juste équilibre entre les issues favorables et défavorables, la qualité des données probantes, les préférences et les valeurs des patients, et l'utilisation des ressources (y compris le coût des médicaments et le temps requis pour mettre en application les recommandations)¹³. De façon informelle, le niveau de preuve a été fixé plus haut pour la prévention primaire que secondaire. Ce choix s'explique par le fait que la prévention primaire requiert qu'on demande à des personnes asymptomatiques de subir un dépistage et de suivre de potentiels traitements pouvant entraîner d'éventuels préjudices, coûts et inconvénients. En ce qui a trait à la force des recommandations, le mot *recommander* indique une forte recommandation, tandis que *suggérer* évoque une faible recommandation¹³.

Ce guide de pratique clinique présente une actualisation des lignes directrices simplifiées de PEER sur les lipides de 2015⁸. Certaines recommandations des lignes directrices de 2015 ont été réitérées (Annexe 1*).

— Recommandations —

À l'**Encadré 1** se trouve un résumé de toutes les recommandations. La revue systématique (**page 702**)¹⁸ et l'Annexe 1* présentent la revue complète des données probantes. Le degré de certitude des données probantes et la force de chacune des recommandations selon GRADE sont indiqués respectivement dans le **Tableau 1** et l'Annexe 1*.

Un résumé de 2 pages du guide de pratique clinique (**Figure 1**, disponible dans **CFPlus***), une brochure à l'intention des patients (Annexe 2, disponible dans **CFPlus***) et une aide à la décision actualisée (<https://decisionaid.ca/cvd/>) ont été produits pour aider à la prise de décision partagée entre les patients et les cliniciens. Le guide de pratique clinique et les outils connexes ont fait l'objet d'une révision par des pairs de l'extérieur, notamment 32 cliniciens et patients (Annexe 3, disponible dans **CFPlus***).

Les recommandations dans ces lignes directrices sont d'ordre général et sont conçues pour la plupart des patients. Par ailleurs, elles peuvent devoir être adaptées aux rencontres avec chaque patient individuel, de manière à intégrer ces recommandations fondées sur des données probantes avec l'expérience du clinicien, ainsi que les valeurs, les préférences et les attentes du patient. Les recommandations ne s'appliquent pas aux patientes enceintes ou qui allaitent, aux patients pédiatriques et aux personnes qui ont une hypercholestérolémie familiale.

Encadré 1. Résumé des recommandations

Dépistage et analyses

1. Dans le cas des patients sans MCV (prévention primaire), nous **suggérons** de procéder à un profil lipidique dans le contexte d'une estimation du risque global de MCV chez les hommes de ≥ 40 ans et les femmes de ≥ 50 ans
-Un dosage peut être envisagé plus tôt pour les patients qui ont des facteurs de risque traditionnels connus de MCV, y compris, sans s'y limiter, l'hypertension, des antécédents familiaux de MCV prématurées, la néphropathie chronique, le diabète et le tabagisme
2. Lorsqu'il s'agit de réévaluer le risque de MCV chez les patients qui ne suivent pas de traitement hypolipidémiant, nous **suggérons** d'attendre 5 ans, et préféablement 10 ans, avant de procéder à nouveau à un dosage lipidique, à moins que les facteurs de risque changent
3. Nous **recommandons de ne pas** imposer le dosage lipidique à jeun. Les taux de lipides mesurés sans être à jeun peuvent être utilisés pour calculer le risque global de MCV
4. Nous **recommandons de ne pas** estimer le risque chez les patients qui ont une MCV préexistante, car ils sont déjà considérés comme étant à risque élevé
5. Nous **suggérons de ne pas** ajouter les SCC dans l'évaluation du risque cardiovasculaire
6. Nous **recommandons de ne pas** utiliser les Lp(a) ou les apoB pour déterminer le risque cardiovasculaire d'un patient

Interventions

7. Nous **suggérons** d'encourager les patients à faire de l'activité physique; le type, la durée et l'intensité de l'activité sont probablement moins importants que l'observance
8. Nous **recommandons** le régime méditerranéen pour réduire le risque cardiovasculaire
9. En prévention primaire chez les patients ayant un risque de MCV sur 10 ans de 20 % ou plus, nous **recommandons** aux cliniciens de discuter avec eux de l'amorce d'un traitement aux statines (préféablement des statines d'intensité élevée)
10. En prévention primaire chez les patients ayant un risque de MCV sur 10 ans de 10 à 19 %, nous **suggérons** aux cliniciens de discuter avec eux de l'amorce d'un traitement aux statines (préféablement des statines d'intensité modérée)
11. En prévention primaire chez les patients ayant un risque de MCV sur 10 ans de < 10 %, nous **suggérons** de refaire un profil lipidique dans 5 ans au plus tôt, et préféablement dans 10 ans, de même qu'une estimation du risque
12. En prévention primaire, nous **recommandons de ne pas** utiliser des médicaments hypolipidémiantes autres que des statines, en monothérapie ou en combinaison avec des statines
13. En prévention secondaire, nous **recommandons** aux cliniciens de discuter avec les patients des risques et des bienfaits d'un traitement aux statines, et de les encourager à commencer un traitement par statines de haute intensité
14. En prévention secondaire, si une réduction additionnelle du risque cardiovasculaire est souhaitable après un traitement aux statines optimisé, nous **recommandons** de discuter de l'amorce de l'ézétimibe ou d'un inhibiteur de la PCSK9. Étant donné ses effets indésirables potentiels (fibrillation auriculaire, saignements), nous **suggérons** d'ajouter l'ester éthylique de l'EPA (icosapent) aux statines, mais seulement après avoir exclu la possibilité d'utiliser l'ézétimibe ou des inhibiteurs de la PCSK9

Considérations chez les adultes de plus de 75 ans

15. En prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans, nous **recommandons de ne pas** faire de bilan lipidique ni d'évaluation du risque à l'aide d'un calculateur des risques de MCV
16. Nous **suggérons de ne pas** amorcer systématiquement un traitement aux statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans. Toutefois, il pourrait être raisonnable de discuter des bienfaits et des risques d'un traitement aux statines en prévention primaire chez certains patients de plus de 75 ans dont l'état de santé général est bon
17. Chez les patients de plus de 75 ans qui ont déjà subi un événement cardiovasculaire, nous **recommandons** aux cliniciens de discuter avec les patients des bienfaits et des risques d'un traitement aux statines et de les encourager à en amorcer un.
18. Chez les patients qui prennent déjà une statine et la tolèrent, nous **recommandons de ne pas** arrêter la statine ou d'en réduire la dose seulement parce que les patients ont atteint plus de 75 ans
19. Nous **recommandons de ne pas** modifier la prescription de statines en raison de préoccupations à propos de la cognition

Intolérance aux statines

20. Chez les patients qui ne tolèrent pas le schéma posologique d'une statine en particulier en raison d'effets indésirables non sévères d'ordre musculaire, nous **recommandons** n'importe quelle intensité de statines plutôt qu'un traitement hypolipidémiant autre qu'avec des statines. Il pourrait s'agir de la même statine ou d'une autre, d'une dose différente ou d'une posologie tous les 2 jours, en se fondant sur une prise de décision partagée
21. En prévention primaire chez les patients qui ne peuvent pas tolérer l'une ou l'autre des options pour essayer à nouveau une statine, nous **suggérons de ne pas** utiliser de pharmacothérapies autres que les statines
22. En prévention secondaire chez les patients qui ne peuvent pas tolérer l'une ou l'autre des options pour essayer à nouveau une statine, nous **suggérons** de discuter de l'ézétimibe, des fibrates ou des inhibiteurs de la PCSK9. Étant donné les effets indésirables potentiels de l'ester éthylique de l'EPA (icosapent) (fibrillation auriculaire, saignements), il ne devrait être envisagé que si les autres options ont été explorées

Suivi

23. Nous **recommandons de ne pas** répéter le profil lipidique ni cibler des seuils de cholestérol une fois que le patient a commencé un traitement hypolipidémiant
24. Nous **suggérons de ne pas** procéder à des analyses pour doser la CK ou l'ALT comme base de référence avant de commencer un traitement aux statines chez les personnes en santé et asymptomatiques. Des tests peuvent être appropriés selon les symptômes ou d'autres facteurs de risque

ALT—alanine aminotransférase, apoB—apolipoprotéine B, CK—créatine kinase, MCV—maladie cardiovasculaire, Lp(a)—lipoprotéine a, PCSK9—proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9, SCC—score calcique coronarien.

Dépistage et analyses

Recommandations :

- Dans le cas des patients sans MCV (prévention primaire), nous *suggérons* de procéder à un profil lipidique dans le contexte d'une estimation du risque global de MCV chez les hommes de 40 ans ou plus et les femmes de 50 ans ou plus.
 - Un dosage peut être envisagé plus tôt pour les patients qui ont des facteurs de risque traditionnels connus de MCV, y compris, sans s'y limiter, l'hypertension, des antécédents familiaux de MCV prématurées, la néphropathie chronique, le diabète et le tabagisme.
- Lorsqu'il s'agit de réévaluer le risque de MCV chez les patients qui ne suivent pas de traitement hypolipidémiant, nous *suggérons* d'attendre 5 ans, et préférablement 10 ans, avant de procéder à nouveau à un dosage lipidique, à moins que les facteurs de risque changent.
- Nous *recommandons de ne pas* imposer le dosage lipidique à jeun. Les taux de lipides mesurés sans être à jeun peuvent être utilisés pour calculer le risque global de MCV.
- Nous *recommandons de ne pas* estimer le risque chez les patients qui ont une MCV préexistante, car ils sont déjà considérés comme étant à risque élevé.
- Nous *recommandons de ne pas* utiliser les Lp(a) ou les apoB pour déterminer le risque cardiovasculaire d'un patient.
- Nous *suggérons de ne pas* ajouter les scores calciques coronariens dans l'évaluation du risque cardiovasculaire.

Les taux de lipides comptent parmi les nombreux facteurs de risque de MCV, l'âge ayant l'impact le plus important sur le risque⁸. Il est nécessaire d'utiliser un calculateur des risques de MCV validé pour estimer le risque futur de MCV des patients ainsi que les bienfaits et les préjudices possibles des traitements. Étant donné la variabilité entre les calculateurs des risques, les cliniciens devraient évaluer le risque avec le même calculateur, préférablement un calculateur qui a été validé pour leur population. Aux fins de ce guide de pratique clinique, nos recommandations se sont basées sur le calculateur du score de risque de Framingham (SRF), qui a été validé au Canada⁸. En prévention primaire, le risque de MCV d'un patient devrait être déterminé même si des conditions à risque plus élevé (p. ex. diabète) sont présentes ou non⁸. Ce calcul du risque permettra aux patients de faire des choix éclairés concernant les bienfaits et les risques d'un traitement.

Il est généralement inutile de demander un profil lipidique plus souvent qu'aux 5 à 10 ans, parce que les changements annuels dans les taux de lipides sont minimaux (environ 1 %) et que les résultats tant analytiques que biologiques varient considérablement (de 10 à 20 %) (Annexe 1*).

Chez les patients de moins de 75 ans, les facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels ont une exactitude raisonnable dans la prédiction des événements

cardiovasculaires, la statistique C se situant à environ 0,75¹⁹. L'ajout des dosages de la Lp(a) et de l'apoB aux facteurs de risque cardiovasculaire traditionnels améliore la statistique C de 0,0017 et 0,0004 respectivement (Annexe 1*). Puisque des changements dans les statistiques C de l'ordre de 0,025 à 0,05 sont considérés

Tableau 1. Certitude des données probantes selon GRADE pour toutes les recommandations

SUJET	CERTITUDE DES DONNÉES SELON GRADE
Dépistage et analyses	
• Profil lipidique	Élevée
• SCC dans l'évaluation du risque cardiovasculaire	Modérée
• Lp(a) et apoB dans l'évaluation du risque cardiovasculaire	Élevée
Interventions	
• Activité physique	Faible
• Régime méditerranéen	Modérée
• Statines en prévention primaire (risque de MCV ≥20 %)	Élevée
• Statines en prévention primaire (risque de MCV de 10 à 19 %)	Élevée
• Non-statines en prévention primaire	Modérée
• Statines en prévention secondaire	Élevée
• Non-statines en prévention secondaire	Élevée
Considérations chez les patients de plus de 75 ans	
• Profil lipidique en prévention primaire	Modérée
• Statines en prévention primaire	Modérée
• Amorce de statines en prévention secondaire	Élevée
• Continuation des statines en prévention secondaire	Modérée
• Statines et cognition	Faible
Intolérance aux statines	
• Intolérance aux statines (nouvel essai)	Élevée
• Intolérance aux statines en prévention primaire (autres médicaments)	Faible
• Intolérance aux statines en prévention secondaire (autres médicaments)	Faible
Suivi	
• Seuils lipidiques et répétition du profil après un traitement hypolipidémiant	Sans objet
• Dosage de la CK et de l'ALT comme base de référence avant un traitement hypolipidémiant	Sans objet

ALT—alanine aminotransférase; apoB—apolipoprotéine B; CK—créatine kinase; GRADE—Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; Lp(a)—lipoprotéine a; MCV—maladie cardiovasculaire; SCC—score calcique coronarien.

comme étant faibles et que des changements de moins de 0,025 sont qualifiés de très faibles²⁰, il est improbable que ces résultats soient cliniquement significatifs. De plus, le manque d'accessibilité aux tests de mesure du score calcique coronarien limite actuellement leur utilisation en soins primaires.

Interventions non pharmacologiques

Recommandations :

- Nous *suggérons* d'encourager les patients à faire de l'activité physique. Le type d'activité, sa durée et son intensité sont probablement moins importants que la constance à en faire.
- Nous *recommandons* le régime méditerranéen pour réduire le risque cardiovasculaire.

Pour les patients ayant une MCV connue, la réadaptation cardiaque axée sur l'exercice diminue de 10 % (réduction du risque relatif) la mortalité toutes causes confondues, et de 20 à 40 % (réduction du risque relatif) la mortalité cardiovasculaire et l'infarctus du myocarde après 3 ans (Annexe A*). Les données probantes concernant l'activité physique en prévention primaire sont moins robustes (Annexe 1*). Quoi qu'il en soit, l'activité physique procure d'autres bienfaits non cardiaques et cause peu de préjudices.

Par rapport aux régimes à faible teneur en gras, le régime méditerranéen se traduit par une réduction relative de 25 à 30 % des événements cardiovasculaires chez les populations en prévention tant primaire que secondaire, et ce, sur une période d'environ 5 à 7 ans (Annexe 1*). D'autres approches pour réduire le risque de MCV (p. ex. tabagisme, traitement de l'hypertension) devraient être discutées avec les patients, mais n'ont pas été explicitement examinées dans ce guide de pratique clinique.

Interventions pharmacologiques

Recommandations :

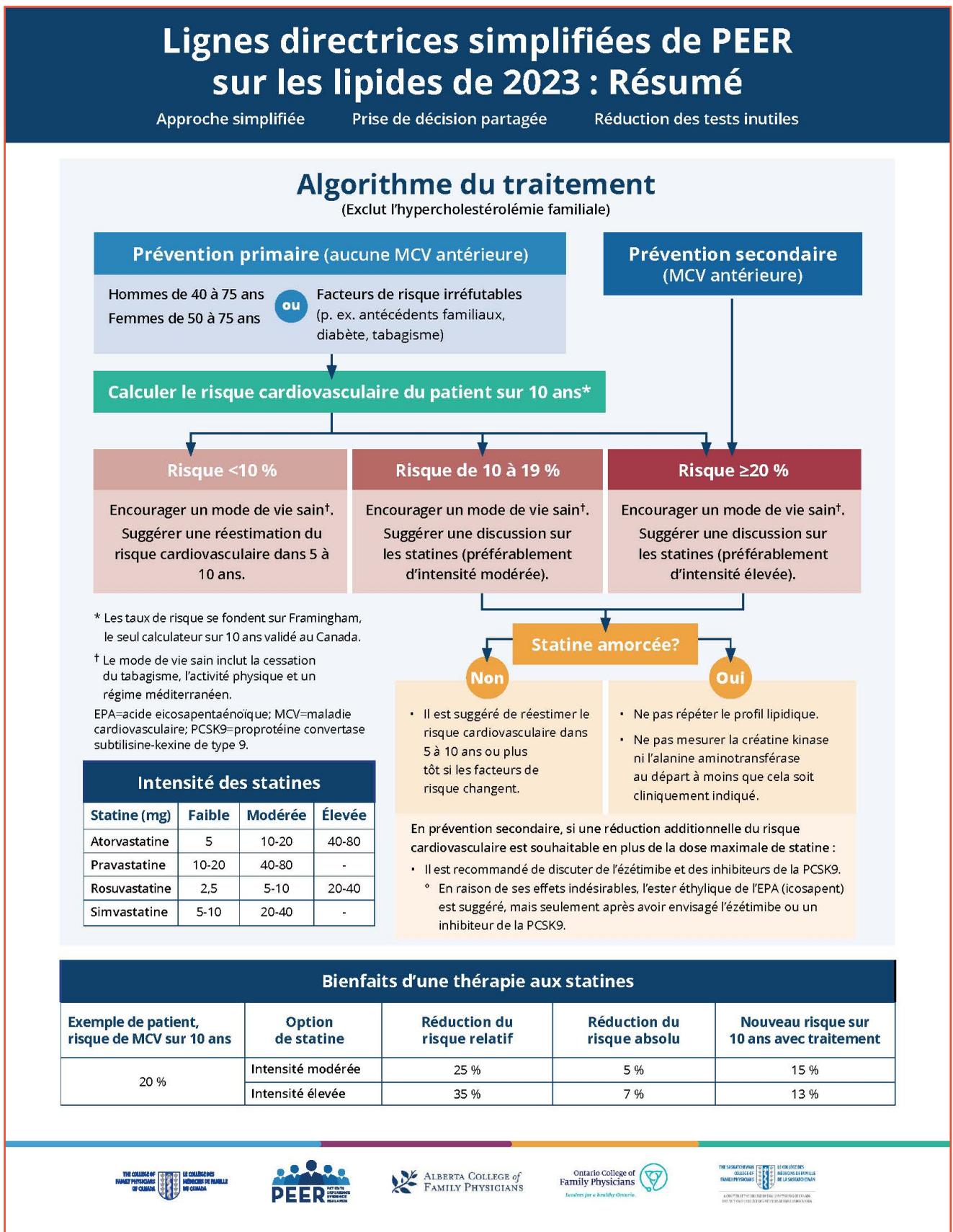
- En prévention primaire chez les patients ayant un risque de MCV sur 10 ans de 20 % ou plus, nous *recommandons* aux cliniciens de discuter avec eux de l'amorce d'un traitement aux statines (préférentiellement des statines d'intensité élevée).
- En prévention primaire chez les patients ayant un risque de MCV sur 10 ans de 10 à 19 %, nous *suggérons* aux cliniciens de discuter avec eux de l'amorce d'un traitement aux statines (préférentiellement des statines d'intensité modérée).
- En prévention primaire chez les patients ayant un risque de MCV sur 10 ans de moins de 10 %, nous *suggérons* de refaire un profil lipidique dans 5 ans au plus tôt, et préférentiellement dans 10 ans, de même qu'une estimation du risque.
- En prévention primaire, nous *recommandons de ne pas* utiliser des médicaments hypolipidémiants autres que des statines, en monothérapie ou en combinaison avec des statines.

- En prévention secondaire, nous *recommandons* aux cliniciens de discuter avec les patients des risques et des bienfaits d'un traitement aux statines et de les encourager à commencer un traitement aux statines de haute intensité.
- En prévention secondaire, si une réduction additionnelle du risque cardiovasculaire est souhaitable au-delà d'un traitement aux statines optimisé, nous *recommandons* de discuter de l'amorce de l'ézétimibe ou d'un inhibiteur de la PCSK9. Compte tenu des effets indésirables potentiels (fibrillation auriculaire, saignements), nous *suggérons* d'ajouter l'ester éthylique de l'EPA (icosapent) aux statines, mais seulement après avoir exclu la possibilité d'utiliser l'ézétimibe ou des inhibiteurs de la PCSK9.

En prévention primaire, seules les statines font l'objet de données probantes substantielles étayant leurs bienfaits; elles réduisent les ECIM, la mortalité cardiovasculaire et la mortalité toutes causes confondues (rapport bénéfice/risque [RB/R]=0,75, 0,83 et 0,91, respectivement)¹⁸. Les fibrates réduisent les ECIM, mais n'ont pas d'effets sur la mortalité cardiovasculaire ou toutes causes confondues. Les fibrates causent aussi une incidence accrue de dysfonction rénale (créatinine sérique plus élevée, R/BR=1,88 à 5,01), de dysfonction hépatique (résultats altérés des tests hépatiques, RR/B=19,1) et de pancréatite (RR/B=1,74 à 2,74)¹⁸. Les autres classes de médicament ne procuraient pas de bienfaits en prévention primaire, n'étaient pas étayées par des données suffisantes en tant que monothérapie ou s'adressaient surtout à des populations particulières (comme les patients ayant une hypercholestérolémie familiale) en prévention primaire¹⁸.

Nous reconnaissons que le risque cardiovasculaire est de nature continue et que les bienfaits relatifs des statines sont probablement constants dans toutes les échelles de risque. Les catégories de risque en prévention primaire (<10 %, 10 à 19 % ou ≥20 %) sont arbitraires et ne se fondent pas sur des données probantes. En prévention secondaire, les statines demeurent le traitement de première intention. L'ajout de l'ézétimibe et des inhibiteurs de la PCSK9 à un traitement aux statines en prévention secondaire réduit les ECIM sans influencer sur la mortalité cardiovasculaire ou la mortalité toutes causes confondues. Les cliniciens pourraient envisager de discuter de ces agents avec les patients qui ont eu une MCV récente ou récurrente, ou encore, en prévention secondaire, avec ceux qui ont des facteurs de risque continus considérables. Même s'il a été démontré que l'ester éthylique de l'EPA (icosapent) réduisait les ECIM et la mortalité cardiovasculaire dans des revues systématiques portant sur les populations mixtes de patients (prévention primaire et secondaire), il augmente le risque de fibrillation auriculaire (RB/R=1,35; IC à 95 % de 1,10 à 1,66) et les saignements (RB/R=1,49; IC à 95 % de 1,20 à 1,84)¹⁸.

Figure 1. Lignes directrices simplifiées de PEER sur les lipides de 2023 : Résumé





LE COLLEGE DES MEDICINS DE FAMILLE DU CANADA



PEER



ALBERTA COLLEGE of FAMILY PHYSICIANS



Ontario College of Family Physicians
Leading for a Healthier Ontario



LE COLLEGE DES MEDICINS DE FAMILLE DE LA SASKATCHEWAN

Agents hypolipidémiants

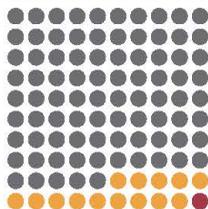
Médicament	Éléments à prendre en compte dans les prescriptions	Réduction du risque relatif de MCV	Coût pour 90 jours ¹
Statines	<ul style="list-style-type: none"> Le seul agent hypolipémiémié qui réduit la mortalité toutes causes confondues. Symptômes musculaires durant la première année : 15 % contre 14 % avec le placebo N'aggrave pas la cognition ni la démence. 	25-35 %	30-50 \$
Ézétimibe	<ul style="list-style-type: none"> Surtout étudié comme ajout aux statines en prévention secondaire. Bien toléré; 10 mg par jour. 	7 %	30-45 \$
Inhibiteurs de la PCSK9	<ul style="list-style-type: none"> Surtout étudié comme ajout aux statines en prévention secondaire. Réactions au site d'injection : 3,5 % contre 2,1 % avec le placebo. Injections sous-cutanées toutes les 2 semaines : alirocumab 75-150 mg ou évolucumab 140 mg. 	~15 %	1500-2400 \$
Fibrates	<ul style="list-style-type: none"> Augmente la créatinine sérique (2-11 % de plus que le placebo), la pancréatite (0,1 % de plus), altère les tests de la fonction hépatique (5 % de plus); exemple : fénofibrate. 	0-14 %*	60-150 \$
Ester éthylique de l'EPA (icosapent)	<ul style="list-style-type: none"> Surtout étudié comme ajout aux statines. Fibrillation auriculaire (5,3 % contre 3,9 % avec le placebo), saignements graves (2,7 % contre 2,1 % avec le placebo); 2 g 2 fois par jour. 	~20 %	1000 \$

* 0 % si ajouté aux statines; jusqu'à 14 % sans une statine

¹Document sur les prix de PEER et du CMFA

EPA=acide eicosapentaénoïque; MCV=maladie cardiovasculaire; PCSK9=proprotéine convertase subtilisine-kexine de type 9.

Sur 100 patients prenant des statines, 15 signalent des symptômes musculaires, mais 1 seul cas est dû aux statines



Prise en charge des symptômes musculaires liés aux statines

Si un patient ne tolère pas une statine, discuter d'un nouvel essai de statine	Si un patient est incapable de les tolérer ou n'est pas réceptif à un nouvel essai
<p>OPTIONS</p> <ul style="list-style-type: none"> Même statine, même dose Dose ou intensité plus faible Statine différente Dose tous les 2 jours 	<p>Prévention primaire</p> <p>Il est suggéré de ne pas suivre un traitement hypolipémiémié autre qu'avec des statines</p> <p>Prévention secondaire</p> <p>Il est suggéré de discuter de l'ézétimibe, des fibrates, des inhibiteurs de la PCSK9 ou de l'ester héthylique de l'EPA (icosapent)</p>

Foire aux questions et ressources utiles

Q : Pourquoi les lignes directrices de PEER ne recommandent pas de cibler des seuils de LDL?

R : La vaste majorité des essais cliniques ont utilisé des doses fixes de statines en se fondant sur les risques de MCV. Les meilleures données probantes font valoir que les 2 stratégies (cibler des seuils de LDL ou utiliser des statines à des doses éprouvées) ont une efficacité semblable pour réduire le risque de MCV. Il est plus compliqué de cibler des seuils de cholestérol que d'utiliser des doses éprouvées. L'approche simplifiée d'utiliser des doses éprouvées réduit le fardeau des tests inutiles pour les patients et les professionnels de la santé. Plus de renseignements à ce sujet se trouvent dans les lignes directrices.

Q : Quelle aide à la décision d'ordre cardiovasculaire devrais-je utiliser?

R : Il existe de nombreux calculateurs des risques cardiovasculaires. Le modèle de Framingham a été validé au Canada. [L'aide à la décision d'ordre cardiovasculaire de PEER](https://decisionaid.ca/cvd/) (<https://decisionaid.ca/cvd/>), fondé sur Framingham, a été produit pour ces lignes directrices.

Q : Comment puis-je aider les patients à adopter un mode de vie sain?

R : Encouragez-les à cesser de fumer. Donnez-leur [une prescription d'exercice](#) et de l'information sur [le régime méditerranéen](#). (Exemples fournis à droite, en anglais)



PRESCRIPTION D'EXERCICE DE RXFILES



RÉGIME MÉDITERRANÉEN



Estimation du risque

L'estimation du risque varie selon les différentes populations, les diverses périodes (p. ex. 5 par rapport à 10 ans) et les paramètres inclus, et lorsque différents modèles et calculateurs sont utilisés²¹. Des chercheurs ont tenté récemment de recalibrer et de valider le SRF au sein d'une grande population canadienne²². En rapportant les estimations sur 5 ans, le SRF recalibré pourrait aussi surestimer le risque, quoique ce ne soit pas dans la même mesure que les estimations traditionnelles du SRF. Par ailleurs, une incertitude persiste quant à la meilleure façon d'estimer le risque sur 10 ans en se fondant sur des données sur 5 ans. Par conséquent, jusqu'à ce que des données sur 10 ans soient disponibles, nous continuerons d'utiliser le modèle traditionnel de Framington sur 10 ans dans nos aides à la décision pour les patients et notre calculateur de risque, gardant à l'esprit que le risque chez certains Canadiens pourrait être surestimé d'environ 30 %.

Considérations chez les adultes plus âgés

Recommandations :

- En prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans, nous *recommandons de ne pas* faire de bilan lipidique ni d'évaluation du risque à l'aide d'un calculateur des risques de MCV.
- Nous *suggérons de ne pas* amorcer systématiquement un traitement aux statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans.
 - Il pourrait être raisonnable de discuter des bienfaits et des risques d'un traitement aux statines en prévention primaire chez certains patients de plus de 75 ans dont l'état de santé général est bon.
- Chez les patients qui prennent déjà une statine et la tolèrent, nous *recommandons de ne pas* arrêter la statine ou en réduire la dose pour la seule raison que les patients ont plus de 75 ans.
- En prévention secondaire chez les patients de plus de 75 ans, nous *recommandons* aux cliniciens de discuter avec les patients des bienfaits et des risques d'un traitement aux statines, et de les encourager à en amorcer un.
- Nous *recommandons de ne pas* modifier la prescription de statines en raison de préoccupations à propos de la cognition.

De nombreux calculateurs des risques couramment utilisés (p. ex. SRF) excluent les patients de plus de 75 ans. En outre, l'exactitude diagnostique de la prédiction d'événements cardiovasculaires futurs est plus faible chez les personnes de plus de 75 ans (statistique $C=0,62$)²³ que chez les adultes plus jeunes (statistique C d'environ $0,75$)¹⁹. Les données les plus probantes font valoir que les statines en prévention primaire chez les patients de plus de 75 ans ne diminuent pas de manière statistiquement significative les ECIM (Annexe 1*) et, par conséquent, l'amorce systématique d'une thérapie aux statines dans cette population n'est pas encouragée.

Toutefois, il peut être raisonnable que les cliniciens discutent d'un traitement aux statines en prévention primaire avec certains patients de plus de 75 ans en bon état de santé général. En outre, il n'existe actuellement pas de données probantes à l'appui d'un arrêt des statines en prévention primaire pour la seule raison que la personne a atteint l'âge de 75 ans. En 2015, l'utilisation de la pravastatine chez les patients de 65 ans et plus n'était pas recommandée en raison d'une potentielle hausse dans l'incidence du cancer⁸. Par ailleurs, des données probantes actualisées, dont 2 grandes revues systématiques, n'ont pas corroboré un risque accru de l'incidence du cancer ni des décès avec les statines (Annexe 1*). De plus, nous recommandons de ne pas modifier la prescription des statines en raison d'inquiétudes entourant la cognition, parce que les données probantes ne font pas de lien entre une détérioration de la cognition et l'utilisation de statines (Annexe 1*).

Intolérance aux statines

Recommandations :

- Chez les patients qui ne tolèrent pas le schéma posologique d'une statine en particulier en raison d'effets indésirables non sévères d'ordre musculaire, nous *recommandons* n'importe quelle intensité de statines plutôt qu'un traitement hypolipidémiant autre qu'avec des statines. Il pourrait s'agir de la même statine ou d'une autre, d'une dose différente ou d'une posologie tous les 2 jours, en se fondant sur une prise de décision partagée.
- En prévention primaire chez les patients incapables de tolérer un nouvel essai avec une statine, nous *suggérons de ne pas* utiliser de pharmacothérapies autres que les statines.
- En prévention secondaire chez les patients incapables de tolérer un nouvel essai avec une statine, nous *suggérons* de discuter de l'ézétimibe, des fibrates ou des inhibiteurs de la PCSK9. Étant donné les effets indésirables potentiels de l'ester éthylique de l'EPA (icosa-pent) (fibrillation auriculaire, saignements), il ne devrait être envisagé que si les autres options ont été exclues.

La plupart des plaintes de nature musculaire chez les personnes qui prennent des statines ne sont pas induites par ce médicament. Durant la première année d'un traitement aux statines, le risque d'avoir des symptômes musculaires était d'environ 15 % par rapport à 14 % chez ceux qui prenaient un placebo (Annexe 1*). Après un an, les différences dans les symptômes musculaires entre la statine et le placebo n'étaient pas statistiquement significatives. Compte tenu des bienfaits des statines en prévention cardiovasculaire primaire et secondaire, et du fait que la plupart des patients toléreront un nouvel essai de statines (Annexe 1*), les patients qui ont des problèmes musculaires non graves devraient essayer de reprendre une statine. Les options de reprise pourraient inclure l'utilisation de la même statine ou d'une autre,

une dose différente ou un schéma posologique tous les 2 jours. Il n'y a pas de données probantes qui établissent la supériorité d'une approche par rapport à une autre sur le plan de la tolérabilité (Annexe 1*).

Dans l'éventualité peu probable où un patient ne tolérerait aucune statine (ou dose), les données pour guider la pratique ne sont pas nombreuses. L'ézétimibe, les inhibiteurs de la PCSK9, l'ester éthylique de l'EPA (icosapent) et les fibrates n'ont pas été suffisamment étudiés chez les patients qui ne tolèrent pas les statines. En outre, les inhibiteurs de la PCSK9, l'ézétimibe et l'ester éthylique de l'EPA (icosapent) sont minimalement étayés en tant que monothérapies ou en prévention primaire (Annexe 1*)¹⁸. Pour ces raisons, nous recommandons de ne pas utiliser de traitements autres que les statines en prévention primaire. Toutefois, en prévention secondaire, lorsque le risque d'une maladie récurrente est plus élevé (mais reconnaissant la rareté des données probantes), les patients et les cliniciens peuvent vouloir explorer ces options de rechange aux statines.

Suivi

Recommandations :

- Nous recommandons de ne pas répéter le profil lipidique ni cibler des seuils de cholestérol une fois que le patient a commencé un traitement hypolipidémiant.
- Nous suggérons de ne pas procéder à des analyses pour mesurer comme point de référence la créatine kinase ou l'alanine aminotransférase avant de commencer un traitement aux statines chez les personnes en santé et asymptomatiques. Des tests peuvent être appropriés selon les symptômes ou d'autres facteurs de risque.

Au moment de la revue des données probantes, les meilleures données scientifiques disponibles ne prouvaient pas qu'un traitement ciblant des seuils précis de LDL était meilleur pour les patients que de simplement utiliser ou ajouter des médicaments éprouvés comme réduisant le risque de MCV (Annexe 1*). La plupart des études cliniques avaient utilisé des statines à doses fixes (principalement d'intensité modérée) en fonction du risque de MCV et ont constaté que des bienfaits étaient obtenus, quels que soient les taux de LDL atteints (Annexe 1*). Étant donné le degré important de variations analytiques et biologiques dans le dosage des lipides, les coûts et les inconvénients liés aux tests à répétition (y compris les visites pour discuter des résultats des analyses), de même que les difficultés à atteindre les seuils, l'approche du traitement en fonction de cibles est moins souhaitable (Annexe 1*)^{24,25}. Après que la revue des données probantes fut terminée, un important ERC a démontré qu'une stratégie avec une statine à haute intensité n'était pas inférieure à une approche de traitement en fonction de cibles dans la prévention des MCV récurrentes (Tableau 2)²⁶⁻²⁹.

Depuis l'achèvement de notre revue des données probantes, plusieurs études pertinentes ont été publiées (Tableau 2)²⁶⁻²⁹.

— Discussion —

Ce guide de pratique clinique présente une actualisation des lignes directrices simplifiées du groupe PEER sur les lipides de 2015⁸. Nous avons effectué une revue systématique des revues systématiques portant sur 7 classes de médicaments et nous avons examiné les données probantes concernant 11 questions supplémentaires. Même si plusieurs de nos recommandations sont semblables à celles de 2015, nous avons de nouvelles recommandations concernant les Lp(a), les apoB et les CAB, de même que sur les acides gras omega-3, l'ester éthylique de l'EPA (icosapent) et les inhibiteurs de la PCSK9.

Les principaux ajouts à ce guide de pratique clinique concernent les traitements autres que les statines pour les lipides, notamment l'intégration de nouvelles classes de médicaments et l'émergence de nouvelles données probantes. Si les statines continuent d'être recommandées pour la prévention primaire et secondaire des MCV, l'ézétimibe et les inhibiteurs de la PCSK9 peuvent être ajoutés chez les patients atteints d'une MCV lorsqu'une réduction additionnelle du risque est souhaitable. En raison du risque accru de fibrillation auriculaire et de saignements, l'ester éthylique de l'EPA (icosapent) ne devrait être envisagé en prévention secondaire que chez les patients qui prennent déjà des statines et pour qui l'ézétimibe et les inhibiteurs de la PCSK9 ont déjà été considérés. Un nouvel essai des statines devrait être effectué chez les patients ayant une intolérance non sévère présumée aux statines. Enfin, chez les patients qui suivent un traitement aux statines, nous recommandons de ne pas répéter le dosage des lipides ni de tenter d'atteindre des seuils de cholestérol. Cette recommandation se fonde sur la variabilité des résultats des bilans lipidiques; sur le temps nécessaire pour répéter les analyses des lipides, discuter des résultats et mettre en œuvre de nouvelles stratégies thérapeutiques; et sur les difficultés à atteindre des seuils. En outre, un récent ERC²⁶ a fait valoir que le recours à la dose de statine maximale tolérée produit des résultats semblables à ceux de la stratégie de traitement en fonction de seuils (Tableau 2)²⁶⁻²⁹.

Forces et faiblesses de ce guide de pratique clinique

Un des points forts de ce guide de pratique clinique se situe dans le fait que nous nous sommes conformés aux pratiques exemplaires de l'Institute of Medicine¹⁵. Nous avons formé un panel multidisciplinaire des lignes directrices, libre de tout conflit d'intérêts, qui était principalement composé de professionnels des soins primaires et d'une patiente, pour produire des recommandations. Nous avons utilisé une revue systématique des revues

Tableau 2. Nouvelles études depuis la revue des données probantes

ÉTUDE	APERÇU OU CARACTÉRISTIQUES DE L'ÉTUDE	PRINCIPAUX RÉSULTATS	COMMENTAIRES ET CONFORMITÉ AVEC LES RECOMMANDATIONS DES LIGNES DIRECTRICES
LODESTAR ²⁶	4400 patients coréens atteints de COP choisis au hasard pour un traitement en fonction de seuils de LDL (2,3 à 1,8 mmol/L) ou une statine d'intensité élevée (20 mg de rosuvastatine ou 40 mg d'atorvastatine) Âge moyen de 65 ans, 72 % d'hommes Étude de non-infériorité	À 3 ans (selon l'analyse du protocole) : résultats composés de décès, d'IM, d'AVC ou de revascularisation coronarienne : 8,2 % avec les seuils, 8,5 % avec intensité élevée (non inférieur) Mortalité : 2,5 % dans chaque groupe	Les taux lipidiques vérifiés au moins 7 fois durant les 3 ans dans le groupe avec cible; aucune titration des statines chez 73 % des patients Soutient la recommandation à l'encontre des seuils lipidiques
PROMINENT ²⁷	10 497 patients diabétiques (67 % avec MCV) prenant des statines qui avaient des taux élevés de TG ou de faibles taux de HDL choisis au hasard pour prendre du pémafibrate ou un placebo	À 3,4 ans, les ECIM, la mortalité CV ou toutes causes confondues : aucune différence	Aucune différence lors de l'analyse en prévention primaire ou secondaire L'ajout de fibrates aux statines ne change pas les paramètres CV. Soutient la recommandation
CLEAR Outcomes ²⁸	13 970 patients atteints de MCV ou à « risque élevé », incapables de prendre des statines ou refusant de le faire. Choisis au hasard pour prendre de l'acide bempédoïque ou un placebo Âge moyen de 66 ans, 70 % en prévention secondaire	À 3,5 ans, l'acide bempédoïque a diminué les ECIM de 4 points (11,7 c. 13,3 % avec le placebo) Aucune différence dans la mortalité CV ou toutes causes confondues. Augmentation de 1 % de la goutte et de la cholélithiase (risque absolu)	23 % des patients prenaient des statines dans l'essai L'acide bempédoïque n'était pas disponible au Canada au moment de la publication Aucun changement dans la recommandation concernant l'intolérance aux statines
Comparaison de 7 programmes alimentaires et risque de mortalité et d'événements CV : revue systématique et méta-analyse de réseaux ²⁹	Déterminer l'efficacité relative de régimes alimentaires structurés et de programmes de comportements sains d'appellation (programmes de régimes) pour la prévention de la mortalité et des événements CV majeurs chez les patients à risque élevé de MCV	Les programmes de régimes méditerranéens se sont révélés supérieurs à une intervention minimale pour la prévention de la mortalité toutes causes confondues, de la mortalité CV, des AVC et des IM non fatals	Soutient la recommandation concernant le régime méditerranéen

CLEAR—Cholesterol Lowering via Bempedoic Acid (ECT1002), an ACL-Inhibiting Regimen; COP—coronaropathie; CV—cardiovasculaire; ECIM—événements cardiovasculaires indésirables majeurs; HDL—lipoprotéine de haute densité; IM—infarctus du myocarde; LDL—lipoprotéine de basse densité; LODESTAR—Low-Density Lipoprotein Cholesterol-targeting Statin Therapy versus the Intensity-based Statin Therapy in Patients with Coronary Artery Disease; MCV—maladie cardiovasculaire; PROMINENT—Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Outcomes by Reducing Triglycerides in Patients with Diabetes; TG—triglycéride.

systématiques portant sur des ERC pour évaluer des résultats axés sur le patient en matière d'éventuels bienfaits et préjudices. Nous avons intégré le principe du *temps nécessaire pour traiter* afin de nous aider dans notre référentiel des données probantes menant à la décision¹¹. Enfin, nous avons valorisé la simplification dans la mesure du possible et nous avons favorisé la prise de décision partagée. L'une des faiblesses est de ne pas avoir évalué la qualité de chaque ERC au-delà de ce que rapportaient les revues systématiques. De plus, nous avons constaté l'inclusion répétitive des mêmes ERC dans plusieurs revues systématiques. Par exemple, nous avons inclus 26 revues systématiques portant sur les inhibiteurs de la PCSK9, mais la plupart des données probantes

provenaient de 2 ERC¹⁸. Pour prévenir ces problèmes à l'avenir, nous pourrions envisager d'extraire les données probantes au niveau des ERC eux-mêmes dans les actualisations futures des lignes directrices. Enfin, nous reconnaissons qu'il n'est pas optimal de se fier seulement aux ERC pour cerner les effets indésirables.

Actualisations futures des lignes directrices

Ces lignes directrices pourraient être actualisées lorsque d'autres données probantes importantes seront publiées. Par exemple, dans l'essai STAREE (Statins in Reducing Events in the Elderly), environ 10 000 patients en prévention primaire de plus de 70 ans ont été choisis au hasard pour recevoir de l'atorvastatine ou un placebo dans le but

de déterminer les effets sur la mortalité, l'incapacité et les ECIM³⁰. Dans l'essai SITE (Statins in the Elderly), des patients en prévention primaire de 75 ans ou plus qui prennent des statines ont été répartis aléatoirement en 2 groupes, dont l'un cesse et l'autre poursuit le traitement afin d'évaluer les effets sur la mortalité toutes causes confondues³¹. En outre, 2 ERC comparent présentement les SCC aux facteurs de risque traditionnels pour la prédiction d'événements cardiovasculaires futurs^{32,33}. Enfin, nous envisagerons de mettre à jour nos lignes directrices lorsque les données sur la version canadienne du score de risque de Framingham sur 10 ans seront publiées.

Nous encourageons de futurs travaux de recherche sur les médicaments autres que les statines en monothérapie pour la prévention primaire, de même que sur les effets des traitements autres que les statines actuellement disponibles chez les patients atteints de MCV véritablement intolérants aux statines. Nous encourageons aussi une définition plus uniforme des ECIM (p. ex. des paramètres en 3 points composés de la mort cardiovasculaire, de l'infarctus du myocarde non fatal et de l'AVC non fatal), parce que les définitions actuelles des ECIM varient d'une étude à l'autre et comportent souvent des paramètres d'une moins grande pertinence clinique, comme il est expliqué dans l'initiative COMET (Core Outcome Measures in Effectiveness Trials)³⁴.

Autres lignes directrices

Notre guide de pratique clinique est très similaire aux lignes directrices de 2020 des ministères des Anciens combattants et de la Défense (VA-DoD) des États-Unis⁵. Les 2 guides de pratique clinique comptaient comme auteurs des panels multidisciplinaires libres de conflits d'intérêts, qui ont systématiquement évalué la littérature scientifique pour cerner les données probantes et élaborer des recommandations relatives à des questions cliniques importantes. Les 2 guides recommandent des profils lipidiques peu fréquents et de ne pas utiliser les taux de LDL pour ajuster l'intensité du traitement, et encouragent à réessayer une statine chez les patients présumément intolérants aux statines. En prévention secondaire, les lignes directrices des VA-DoD recommandent l'ajout aux statines de l'ézétimibe ou des inhibiteurs de la PCSK9 chez les patients « réceptifs à une intensification du traitement »⁵ ou de l'icosapent si les taux de triglycérides demeurent élevés. Nous étions moins enthousiastes à l'égard de l'icosapent en raison de ses effets indésirables potentiels. Une autre légère différence se situe dans l'approche envers les patients à « plus faible risque ». Les lignes directrices des VA-DoD recommandent les statines en prévention primaire chez les patients dont le risque à 10 ans se situe entre 6 et 12 % et qui « préfèrent un traitement aux statines »⁵. Le groupe de travail sur les services préventifs des États-Unis recommande la prescription de statines à ceux dont le risque est de 7,5 %³⁵. Pour calculer le risque, le

groupe de travail sur les services préventifs des États-Unis utilise l'équation des cohortes regroupées (ECR), les VA-DoD se servent de l'ECR ou du SRF, tandis que nous utilisons le SRF. Les résultats de l'ERC incluent la mortalité due à une coronaropathie, l'infarctus du myocarde non fatal et les AVC fatals ou non fatals, tandis que les paramètres du SRF comprennent l'infarctus du myocarde, l'angine ou l'insuffisance coronarienne, l'insuffisance cardiaque, les AVC et la claudication. Par conséquent, un SRF d'environ 10 % est semblable à un score de risque de l'ECR d'environ 6 %.

Enfin, toutes les lignes directrices en soins primaires doivent tenir compte du temps nécessaire pour traiter. Même si nous n'avons pas formellement calculé le temps nécessaire pour traiter pour chaque recommandation, nous comprenons que les cliniciens peuvent avoir de nombreuses priorités concurrentes à chaque rencontre avec un patient. Nous nous sommes donc assurés que les recommandations sont réalisables et pratiques dans une clinique à l'horaire chargé.

Conclusion

Nous présentons une approche simplifiée de la prévention et de la prise en charge des MCV en soins primaires, à l'aide des meilleures données probantes accessibles, de la méthodologie GRADE et de sa conception par un panel des lignes directrices représentatif de la médecine familiale. Ces lignes directrices simplifiées et cet outil d'application des connaissances outilleront les médecins de famille et les autres cliniciens des soins de santé primaires et leur permettront de discuter avec leurs patients des bienfaits et des préjudices possibles des choix pharmacologiques et non pharmacologiques pour une prise de décision partagée. 🌿

Le **D^r Michael R. Kolber** est professeur au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta à Edmonton. Le **D^r Scott Klarenbach** est néphrologue et professeur au Département de médecine et de chirurgie dentaire de l'Université de l'Alberta. Le **D^r Michel Cauchon** est professeur au Département de médecine familiale et d'urgence de l'Université Laval à Québec (Québec). Le **D^r Mike Cotterill** est professeur adjoint à la Division des sciences cliniques de l'École de médecine du Nord de l'Ontario, une université basée à Wawa. **Loren Regier** est rédactrice consultante au Programme de formation continue en pharmacothérapie RxFiles de l'Université de la Saskatchewan à Saskatoon. La **D^r Raelene D. Marceau** est professeure adjointe à l'École des sciences infirmières de l'Université du Nord de la Colombie-Britannique à Prince George. La **D^r Norah Duggan** est professeure agrégée au Département de médecine familiale de l'Université Memorial de Terre-Neuve à St John's. La **D^r Rebecca Whitley** est professeure adjointe au Département de médecine familiale de l'Université du Manitoba à Winnipeg. Le **D^r Alex S. Halme** est interniste gériatre au CISSS Montérégie-Est (Hôpital Pierre-Boucher) et au CISSS de la Gaspésie (Québec). **Tanis Poshtar** est une patiente à Edmonton. Le **D^r G. Michael Allan** est directeur des Programmes et du soutien à la pratique au Collège des médecins de famille du Canada (CMFC). La **D^r Christina S. Korownyk** est professeure au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. Le **D^r Joey Ton** est responsable des programmes aux Programmes et soutien à la pratique au CMFC. **Liesbeth Froentjes** est assistante de recherche au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. La **D^r Samantha S. Moe** est spécialiste des données probantes cliniques au CMFC. **Danielle Perry** est spécialiste des données probantes cliniques au CMFC et professeure agrégée adjointe au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. **Betsy S. Thomas** est spécialiste des données probantes cliniques au CMFC et professeure adjointe auxiliaire au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. Le **D^r James P. McCormack** est professeur à la Faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver. Le **D^r Jamie Falk** est pharmacien et professeur agrégé au Collège de pharmacie de l'Université du Manitoba. Le **D^r Nicolas Dugré** est pharmacien au CIUSSS du Nord-de-l'Île-de-Montréal et professeur de clinique agrégé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal (Québec). Le **D^r Scott R. Garrison** est professeur au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. La **D^r Jessica E.M. Kirkwood** est médecin de famille et professeure

adjoindée au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta. La D^{re} **Jennifer Young** est médecin de famille et praticienne à Collingwood (Ontario). La D^{re} **Émélise Braschi** est hospitalière à l'Hôpital Élisabeth-Bruyère à Ottawa (Ontario) et médecin consultante au CMFC. Les D^{res} **Allison Paige** et **Jen Potter** sont professeures adjointes au Département de médecine familiale de l'Université du Manitoba. Le D^r **Justin Weresch** est professeur adjoint à la Faculté de médecine familiale de l'Université McMaster, à Hamilton (Ontario). La D^{re} **Adrienne J. Lindblad** est spécialiste des données probantes cliniques au CMFC et professeure de clinique agrégée au Département de médecine familiale de l'Université de l'Alberta.

Remerciements

Nous remercions le Collège des médecins de famille du Canada, le Collège des médecins de famille de l'Ontario, le Collège des médecins de famille de l'Alberta et le Collège des médecins de famille de la Saskatchewan pour leur appui financier et leur engagement envers les lignes directrices conçues par et pour les médecins de famille. Nous remercions également **Odelia Moses** et **Deanna Draga** pour leur soutien administratif.

Collaborateurs

Les membres de l'équipe des données probantes (D^r **G. Michael Allan**, D^{re} **Émélise Braschi**, D^r **Nicolas Dugré**, D^r **Jamie Falk**, **Liesbeth Froentjes**, D^r **Scott R. Garrison**, D^{re} **Jessica E.M. Kirkwood**, D^r **Michael R. Kolber**, D^{re} **Christina S. Korownyk**, D^{re} **Adrienne J. Lindblad**, D^r **James P. McCormack**, D^{re} **Samantha S. Moe**, D^{re} **Allison Paige**, **Danielle Perry**, D^{re} **Jen Potter**, **Betsy S. Thomas**, D^r **Joey Ton**, D^r **Justin Weresch**, D^{re} **Jennifer Young**) ont effectué les révisions des données probantes. Les membres du panel des lignes directrices (D^r **Michael R. Kolber**, D^r **Scott Klarenbach**, D^r **Michel Cauchon**, D^r **Mike Cotterill**, **Loren Regier**, D^{re} **Raelene D. Marceau**, D^{re} **Norah Duggan**, D^{re} **Rebecca Whitley**, D^r **Alex S. Halmé**, **Tanis Poshtar**, D^{re} **Adrienne J. Lindblad**) ont formulé les recommandations en se fondant sur les revues des données probantes. Tous les auteurs ont contribué à la préparation du manuscrit aux fins de soumission.

Intérêts concurrents

Il n'y a aucun conflit impliquant l'industrie pharmaceutique. Les autres intérêts en concurrence potentiels sont présentés à l'Annexe 1 accessible dans **CFPlus***.

Correspondance

D^r **Michael R. Kolber**; courriel mkolber@ualberta.ca

Références

- Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM et coll. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol* 2020;76(25):2982-3021. Erratum dans : *J Am Coll Cardiol* 2021;77(15):1958-9.
- Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S et coll. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician* 2018;64:832-40.
- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS et coll. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;139(25):e1046-81. Erratum dans : *Circulation* 2019;139(25):e1178-81.
- Authors/task force members; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 2019;290:140-205. Publ. en ligne du 32 août 2019. Errata dans : *Atherosclerosis* 2020;292:160-2, *Atherosclerosis* 2020;294:80-2.
- O'Malley PG, Arnold MJ, Kelley C, Spacek L, Buel A, Natarajan S et coll. Management of dyslipidemia for cardiovascular disease risk reduction: synopsis of the 2020 updated U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2020;173(10):822-9. Publ. en ligne du 22 sept. 2020.
- Pearson GJ, Thanassoulis G, Anderson TJ, Barry AR, Couture P, Dayan N et coll. 2021 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in adults. *Can J Cardiol* 2021;37(8):1129-50. Publ. en ligne du 26 mars 2021.
- Visseren FJL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M et coll. 2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2021;42(34):3227-337. Erratum dans : *Eur Heart J* 2022;43(42):4468.
- Allan GM, Lindblad AJ, Comeau A, Coppola J, Hudson B, Mannarino M et coll. Lignes directrices simplifiées sur les lipides. Prévention et prise en charge des maladies cardiovasculaires en soins primaires. *Can Fam Physician* 2015;61:857-67 (ang), e439-50 (fr).
- Stewart M, Ryan B. Écologie des soins de santé au Canada. *Can Fam Physician* 2015;61:449-53 (ang), e249-54 (fr).
- Kirkwood J, Ton J, Korownyk CS, Kolber MR, Allan GM, Garrison SR. Who provides chronic disease management? Population-based retrospective cohort study in Alberta. *Can Fam Physician* 2023;69:e127-33.
- Johansson M, Guyatt G, Montori V. Guidelines should consider clinicians' time needed to treat. *BMJ* 2023;380:e072953.
- Porter J, Boyd C, Skandari MR, Laiteerapong N. Revisiting the time needed to provide adult primary care. *J Gen Intern Med* 2023;38(1):147-55. Publ. en ligne du 1^{er} juill. 2022.
- Schünemann H, Brozek J, Guyatt G, Oxman A, rédacteurs. *GRADE handbook*. GRADE Working Group; 2013. Accessible à : <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>. Réf. du 22 août 2023.
- Korownyk C, McCormack J, Kolber MR, Garrison S, Allan GM. Demandes concurrentielles et possibilités en soins primaires. *Can Fam Physician* 2017;63:664-8 (ang), e371-6 (fr).
- Institute of Medicine Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines. *Clinical practice guidelines we can trust*. Washington, DC: National Academies Press; 2011.
- Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P et coll. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med* 2012;156(7):525-31.
- Perry D, Kolber MR, Lindblad A, Allan GM, Korownyk C, Thomas B et coll. *PEER umbrella review of systematic reviews: lipid-lowering pharmacotherapy for the prevention of major adverse cardiac events*. Protocol number: CRD42022333774. Southampton, R.-U.: PROSPERO, National Institute for Health Research; 2022. Accessible à : https://www.crd.york.ac.uk/prospere/display_record.php?ID=CRD42022333774. Réf. du 18 août 2023.
- Dugré N, Lindblad AJ, Perry D, Allan GM, Braschi E, Falk J et coll. PEER umbrella systematic review of systematic reviews. Lipid-lowering therapies for cardiovascular disease prevention and management in primary care. *Can Fam Physician* 2023;69:701-11.
- Welsh P, Welsh C, Celis-Morales CA, Brown R, Ho FK, Ferguson LD et coll. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: prediction, attributable risk fraction, and estimating benefits from novel interventions. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28(18):1991-2000.
- Lin JS, Evans CV, Johnson E, Redmond N, Coppola EL, Smith N. Nontraditional risk factors in cardiovascular disease risk assessment: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2018;320(3):281-97.
- Allan GM, Nouri F, Korownyk C, Kolber MR, Vandermeer B, McCormack J. Agreement among cardiovascular disease risk calculators. *Circulation* 2013;127(19):1948-56. Publ. en ligne du 10 avr. 2013.
- Sud M, Sivaswamy A, Chu A, Austin PC, Anderson TJ, Naimark DMJ et coll. Population-based recalibration of the Framingham risk score and pooled cohort equations. *J Am Coll Cardiol* 2022;80(14):1330-42.
- Nanna MG, Peterson ED, Wojdyla D, Navar AM. The accuracy of cardiovascular pooled cohort risk estimates in U.S. older adults. *J Gen Intern Med* 2019;35(6):1701-8. Publ. en ligne du 30 oct. 2019.
- McCormack JP, Holmes DT. Your results may vary: the imprecision of medical measurements. *BMJ* 2020;368:m149. Publ. en ligne du 20 févr. 2020.
- 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.
- Hong SJ, Lee YJ, Lee SJ, Hong BK, Kang WC, Lee JY et coll. Treat-to-target or high-intensity statin in patients with coronary artery disease: a randomized clinical trial. *JAMA* 2023;329(13):1078-87.
- Das Pradhan A, Glynn RJ, Fruchart JC, MacFadyen JG, Zaharris ES, Everett BM et coll. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2022;387(21):1923-34. Publ. en ligne du 5 nov. 2022.
- Nissen SE, Lincoff AM, Brennan D, Ray KK, Mason D, Kastelein JJP et coll. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients. *N Engl J Med* 2023;388(15):1353-64. Publ. en ligne du 4 mars 2023.
- Karam G, Agarwal A, Sadeghirad B, Jalini M, Hitchcock CL, Ge L et coll. Comparison of seven popular structured dietary programmes and risk of mortality and major cardiovascular events in patients at increased cardiovascular risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2023;380:e072003.
- Zoungas S. *A clinical trial of statin therapy for reducing events in the elderly (STAREE)*. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2023. Accessible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02099123?cond=STAREE&draw=2&rank=1>. Réf. du 25 mars 2023.
- University Hospital, Bordeaux. *Statins in the elderly (SITE)*. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2023. Accessible à : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02547883?term=SITE&cond=statin&draw=2&rank=1>. Réf. du 25 mars 2023.
- Muhlestein JB, Knowlton KU, Le VT, Lappe DL, May HT, Min DB et coll. Coronary artery calcium versus pooled cohort equations score for primary prevention guidance: randomized feasibility trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022;15(5):843-55. Publ. en ligne du 15 déc. 2021.
- Denissen SJ, van der Aalst CM, Vonder M, Oudkerk M, de Koning HJ. Impact of a cardiovascular disease risk screening result on preventive behaviour in asymptomatic participants of the ROBINSICA trial. *Eur J Prev Cardiol* 2019;26(12):1313-22. Publ. en ligne du 9 avr. 2019.
- COMET Initiative. *Core outcome measures in effectiveness trials* [site web]. Liverpool, R.-U.: University of Liverpool. Accessible à : <https://www.comet-initiative.org>. Réf. du 23 mars 2023.
- US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmos D et coll. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2022;328(8):746-53.

Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, allez à <https://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* 2023;69:675-85 (ang), e189-201 (fr). DOI: 10.46747/cfp.6910e189

The English version of this article is available at <https://www.cfp.ca> on the table of contents for the **October 2023** issue on **page 675**.