

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 23

11 mars 2019

ML
1565

DANS CE NUMERO (commence à la page suivante)

Hypolipidémiants.....p. 177

Message Important à propos du Copyright

Les publications du Medical Letter sont protégés par les règlements américains et internationaux sur le copyright. Il est interdit de transmettre, reproduire ou distribuer le contenu de La Lettre Médicale.

Il est strictement interdit de partager un mot de passe avec un non-abonné ou de distribuer le contenu de ce site à une tierce partie.

En accédant à et en lisant le contenu ci-joint, j'accepte de me conformer aux règlements américains et internationaux sur le copyright et ces conditions du Medical Letter, Inc.

Pour plus de renseignements, cliquez sur: [Subscriptions](#), [Site Licenses](#), [Reprints](#)

Ou appelez le service à la clientèle: 800-211-2769

La Lettre Médicale®

Sur les Médicaments et la Thérapeutique

Adaptée pour le Canada

Volume 42, N° 23 (ML 1565)

11 mars 2019

ML
1565

DANS CE NUMÉRO

Hypolipidémiants

Les lignes directrices du groupe de travail de l'*American College of Cardiology/American Heart Association* sur la prise en charge de l'hypercholestérolémie ont été récemment publiées¹. Les lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie sur la prise en charge de la dyslipidémie ont été révisées en 2016^{4b}. Voir le Tableau 1 pour un bref résumé de leurs recommandations.

TABLEAUX DANS CE NUMÉRO :

Recommandations 2016 de la Société canadienne de cardiologie	p. 178
Quelques hypolipidémiants	p. 180-181
Tableau développé : Hypolipidémiants (en anglais)	en ligne

STATINES – Les inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines) demeurent les médicaments de choix pour la plupart des patients nécessitant un traitement hypolipidémiant. Les statines bloquent l'étape limitante de la vitesse de synthèse du cholestérol. La réduction consécutive du cholestérol hépatique entraîne la régulation positive des récepteurs des lipoprotéines de basse densité (LDL), ce qui favorise la captation et la clairance du cholestérol LDL (C-LDL) depuis le sang. Les traitements d'intensité élevée par statine (atorvastatine à 40-80 mg/jour; rosuvastatine à 20-40 mg/jour) réduisent le taux de C-LDL de ≥ 50 %, les traitements d'intensité moyenne (p. ex. atorvastatine à 10-20 mg/jour, rosuvastatine à 5-10 mg/jour, simvastatine à 20-40 mg/jour) réduisent le taux de C-LDL de 30 à 49 %, et les traitements de faible intensité (p. ex. pravastatine à 10-20 mg/jour, lovastatine à 20 mg/jour) réduisent le taux de C-LDL de < 30 %. Les statines abaissent aussi le taux de cholestérol des lipoprotéines de très basse densité (C-VLDL) et de triglycérides, et augmentent légèrement le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL).

Prévention primaire – En appoint à un régime alimentaire, à l'exercice et à l'abandon du tabac, les statines réduisent le risque d'un premier événement cardiovasculaire et de décès chez les patients présentant un risque accru de maladie cardiovasculaire athérosclérotique². Même chez les patients à risque modéré, le traitement par statine réduit significativement plus l'incidence d'événements cardiovasculaires qu'un placebo³.

Prévention secondaire – Des études contrôlées menées auprès de patients qui présentaient des antécédents d'événements cardiovasculaires ont montré qu'un traitement d'intensité élevée par statine diminuait significativement plus l'incidence d'événements cardiovasculaires, d'AVC et de décès d'origine cardiovasculaire que les traitements par statine moins intensifs⁴.

Choix d'un hypolipidémiant

- ▶ Les statines sont les hypolipidémiants de choix dans le traitement de l'hyperlipidémie et la prévention des maladies cardiovasculaires chez la plupart des patients.
- ▶ Les statines réduisent le risque de premier événement cardiovasculaire et de décès chez les patients qui présentent un risque accru de maladie cardiovasculaire athérosclérotique.
- ▶ Les statines diminuent le risque d'événement coronarien majeur et de décès chez les patients atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique.
- ▶ L'ajout d'ézétimibe à une statine réduit le risque d'événements cardiovasculaires secondaires.
- ▶ L'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9 à une statine réduit beaucoup plus le taux de cholestérol LDL (C-LDL) qu'une statine seule et réduit le risque d'événements cardiovasculaires secondaires.
- ▶ Des données limitées laissent croire qu'un chélateur des acides biliaires seul ou en association avec une statine diminuerait le risque d'événements cardiovasculaires.
- ▶ Le gemfibrozil est le seul fibrate ayant démontré un effet bénéfique sur les résultats cardiovasculaires, mais son utilisation en association avec une statine augmente le risque de myopathie et n'est donc pas recommandée.
- ▶ Il n'existe pas de données convaincantes selon lesquelles l'ajout à une statine de niacine à libération prolongée améliore les résultats cardiovasculaires.
- ▶ Dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée, l'icosapent éthyle, un acide gras polyinsaturé oméga-3, a réduit le risque d'événements cardiovasculaires ischémiques chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie et présentant des facteurs de risque cardiaques.

Dans une méta-analyse de 26 études (incluant des études de prévention primaire et secondaire) totalisant environ 170 000 patients, chaque réduction de 1 mmol/L (39 mg/dL) du C-LDL était associée à une baisse de 22 % des événements vasculaires majeurs et de 10 % de la mortalité toutes causes⁵.

Effets indésirables – Toutes les statines sont généralement bien tolérées⁶. Les patients qui ne tolèrent pas une statine pourraient en tolérer une autre.

En pratique clinique, les patients sous statine rapportent souvent douleur et faiblesse musculaires avec ou sans hausse du taux de créatine kinase (CK), mais dans les études à répartition aléatoire, les symptômes musculaires surviennent aussi souvent chez les patients sous placebo que chez ceux sous statine^{7,8}. Le taux de CK doit être mesuré à l'instauration du traitement puis à nouveau si des myalgies surviennent. La plupart des cas de hausse de la CK sont

Tableau 1. Recommandations 2016 de la Société canadienne de cardiologie¹**Prévention primaire****Patients dont le C-LDL est ≥ 5 mmol/L**

Traitement par statine à la dose maximale tolérée pour réduire le C-LDL cible $\geq 50\%$; envisager d'ajouter un inhibiteur de la PCSK9 ou l'ézétimibe si la cible du C-LDL n'est pas atteinte

Patients dont le score du risque de Framingham modifié² est $\geq 20\%$

Traitement par statine à la dose maximale tolérée visant un C-LDL < 2 mmol/L ou une réduction du C-LDL de $> 50\%$; s'il est impossible d'atteindre la cible, envisager d'ajouter l'ézétimibe (un chélateur des acides biliaires est une solution de rechange à l'ézétimibe)

Patients dont le score du risque de Framingham modifié² est de 10-19 % ET le taux de C-LDL est $\geq 3,5$ mmol/L ou le taux de C-non HDL est $\geq 4,3$ mmol/L ou le taux d'ApoB est $\geq 1,2$ g/L ou les hommes de ≥ 50 ans/femmes de ≥ 60 ans qui présentent un facteur de risque additionnel³

Traitement par statine à la dose maximale tolérée visant un C-LDL < 2 mmol/L ou une réduction du C-LDL de $> 50\%$ ⁴; s'il est impossible d'atteindre la cible, envisager d'ajouter l'ézétimibe (un chélateur des acides biliaires est une solution de rechange à l'ézétimibe)

Patients qui présentent un anévrisme de l'aorte abdominale (> 3 cm de diamètre ou ayant déjà subi une intervention chirurgicale pour un anévrisme)

Traitement par statine à la dose maximale tolérée visant un C-LDL < 2 mmol/L ou une réduction du C-LDL de $> 50\%$ ⁴; s'il est impossible d'atteindre la cible, envisager d'ajouter l'ézétimibe (un chélateur des acides biliaires est une solution de rechange à l'ézétimibe) et peut-être aussi un inhibiteur de la PCSK9 en deuxième intention

Patients atteints de néphropathie chronique (≥ 50 ans si durée > 3 mois et RCA > 3 mg/mmol ou DFGe < 60 mL/min/1,73m²)

Traitement par statine à la dose maximale tolérée visant un C-LDL < 2 mmol/L ou une réduction du C-LDL de $> 50\%$ ⁴; s'il est impossible d'atteindre la cible, envisager d'ajouter l'ézétimibe (un chélateur des acides biliaires est une solution de rechange à l'ézétimibe) et peut-être aussi un inhibiteur de la PCSK9 en deuxième intention

La plupart des patients diabétiques (≥ 30 ans avec une durée de 15 ans [DT1], ≥ 40 ans ou maladie microvasculaire)

Traitement par statine à la dose maximale tolérée visant un C-LDL < 2 mmol/L ou une réduction du C-LDL de $> 50\%$ ⁴; s'il est impossible d'atteindre la cible, envisager d'ajouter l'ézétimibe (un chélateur des acides biliaires est une solution de rechange à l'ézétimibe) et peut-être aussi un inhibiteur de la PCSK9 en deuxième intention

Prévention secondaire**Patients atteints d'athérosclérose clinique⁵**

Traitement par statine à la dose maximale tolérée visant un C-LDL < 2 mmol/L ou une réduction du C-LDL de $> 50\%$ ⁴; s'il est impossible d'atteindre la cible, envisager d'ajouter l'ézétimibe (un chélateur des acides biliaires est une solution de rechange à l'ézétimibe) suivi, au besoin, de l'ajout d'un inhibiteur de la PCSK9

RCA : rapport créatinine:albumine; DT1 : diabète de type 1; DFGe : débit de filtration glomérulaire estimé.

1. Adapté de SM Grundy et coll. J Am Coll Cardiol 2018 November 10 (epub).
2. Société canadienne de cardiologie. Score du risque de Framingham. Estimation du risque de maladie cardiovasculaire sur 10 ans. Accessible à : https://www.ccs.ca/images/Guidelines/Tools_and_calculators_Fr/FRS_fr_2017_fn1.pdf
3. Les facteurs de risque sont faible taux de C-HDL, glycémie à jeun élevée, tour de taille élevé, tabagisme et hypertension.
4. Les autres cibles sont taux d'ApoB $< 0,8$ g/L ou C-non HDL $< 2,6$ mmol/L.
5. Athérosclérose clinique définie comme infarctus du myocarde, syndromes coronariens aigus, angine stable, coronaropathie avérée par angiographie (sténoses $> 10\%$), AVC, accident ischémique transitoire, atteinte avérée de la carotide, artériopathie périphérique, claudication et/ou indice cheville-bras $< 0,9$.

légers à modérés et peuvent être pris en charge en réduisant la dose ou en passant à une statine moins puissante. Des cas de rhabdomyolyse et de myoglobulinémie conduisant à une insuffisance rénale se produisent rarement.

Une hausse du taux sérique d'aminotransférases à > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) se produit chez 1-2 % des patients sous un traitement d'intensité élevée par statine, mais on ignore si les statines causent des lésions hépatiques.

Le traitement par statine est lié à une incidence accrue de nouveaux cas de diabète, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de diabète. Chez tous les patients, y compris ceux présentant un risque élevé de diabète, les bienfaits cardiovasculaires et sur la mortalité d'un traitement par statine surpassent grandement le risque de développer le diabète⁹.

Quelques rapports laissent croire à une association entre les statines et le cancer, mais dans une méta-analyse de 26 études totalisant environ 170 000 patients suivis pendant ≥ 2 ans, on n'a observé aucune corrélation entre l'utilisation ou l'intensité d'un traitement par statine et l'incidence de cancer ou de décès non vasculaires⁵.

Dans certaines études, une incidence accrue d'AVC hémorragiques a été associée aux statines, mais dans une méta-analyse de 31 études, le taux d'AVC hémorragique était comparable et les taux d'AVC et de mortalité toutes causes étaient significativement plus faibles chez les patients sous statine comparativement aux patients qui ne prenaient pas une statine¹⁰.

Neuropathie périphérique, perte de mémoire, troubles du sommeil, dysfonction érectile, gynécomastie, syndromes lupoïdes et pancréatite aiguë ont été rapportés à l'emploi de statines, mais il n'existe aucune donnée convaincante étayant une relation de cause à effet.

Interactions médicamenteuses – La myopathie induite par les statines peut être précipitée par des interactions médicamenteuses¹¹. La simvastatine et la lovastatine subissent un métabolisme de premier passage important par le CYP3A4; l'emploi concomitant d'un inhibiteur puissant du CYP3A4 peut augmenter leurs concentrations sériques de façon très marquée. L'atorvastatine subit un métabolisme de premier passage par le CYP3A4 moins important, mais des rhabdomyolyses se sont produites à l'emploi concomitant d'inhibiteurs du CYP3A4. Le jus de pamplemousse inhibe le CYP3A4; les patients sous atorvastatine, lovastatine ou simvastatine doivent éviter d'en consommer de grandes quantités (> 1 litre/jour). La fluvastatine est métabolisée principalement par le CYP2C9; l'emploi concomitant d'un inhibiteur du CYP2C9 augmenterait le risque de myopathie. La pravastatine, la rosuvastatine et la pitavastatine ne sont pas métabolisées de manière cliniquement significative par les isoenzymes du cytochrome P450.

Les protéines transporteuses comme les polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP), la glycoprotéine P (P-gp) et la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) joueraient un rôle dans la pharmacocinétique des statines, qui doivent être utilisées avec prudence avec les médicaments inhibant ces transporteurs^{12,13}.

L'administration concomitante de cyclosporine (*Neoral* et autres) augmente les concentrations sériques de toutes les statines et par conséquent le risque de rhabdomyolyse, probablement par inhibition du CYP3A4, des OATP et de la P-gp. L'administration concomitante de gemfibrozil (*Lopid* et génériques; génériques seulement au Canada) augmente les concentrations des statines et le risque de rhabdomyolyse, peut-être par l'entremise de l'inhibition des OATP; elle n'est donc pas recommandée. Chez les patients sous le dabigatran éxilate (*Pradaxa*), l'emploi concomitant de simvastatine ou de lovastatine peut augmenter le risque d'hémorragie majeure; le mécanisme de cette interaction est inconnu¹⁴.

Les chélateurs des acides biliaires peuvent entraver l'absorption des statines; ils doivent être pris plusieurs heures avant ou après les statines. Le colésévelam ne semble pas entraver l'absorption de la plupart des statines.

Grossesse et allaitement – Toutes les statines sont contre-indiquées pendant la grossesse et l'allaitement; des anomalies fœtales ont été rapportées chez les nouveau-nés dont la mère avait pris des statines durant la grossesse.

Choix d'une statine – Toutes les statines homologuées par Santé Canada et la FDA ont montré pouvoir réduire le risque cardiovasculaire; l'ampleur de la réduction dépend de l'ampleur de la baisse du C-LDL¹⁵. L'atorvastatine et la rosuvastatine aux doses homologuées maximales sont les plus efficaces pour abaisser le taux de C-LDL et leurs effets bénéfiques sur les résultats cliniques sont bien connus. Toutes les statines sauf la pitavastatine et la pitavastatine magnésienne sont commercialisées sous forme générique (ni l'une ni l'autre n'est homologuée au Canada)^{16,17}. Il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose d'atorvastatine ou de fluvastatine chez les patients présentant une insuffisance rénale grave. La pravastatine, la rosuvastatine et la pitavastatine ne sont pas métabolisées par les isoenzymes du cytochrome P450 et le risque d'interaction avec d'autres médicaments est par conséquent plus faible.

INHIBITEUR DE L'ABSORPTION DU CHOLESTÉROL – L'ézétimibe (*Ezetrol* [*Zetia* aux É.-U.] et génériques) inhibe l'absorption intestinale du cholestérol d'origine alimentaire et biliaire en bloquant son transport à la bordure en brosse de l'intestin grêle. Il réduit le taux de C-LDL d'environ 20 à 25 %. L'association à doses fixes d'ézétimibe et de simvastatine (*Vytorin* et génériques; non homologuée au Canada) abaisse le taux de C-LDL plus que ne le fait la simvastatine seule. Dans une étude prolongée (suivi médian de 6 ans) de prévention secondaire d'envergure (IMPROVE-IT), l'ajout d'ézétimibe à 10 mg/jour à la simvastatine à 40 mg/jour a donné lieu à une réduction statistiquement significative des événements cardiovasculaires comparativement à l'ajout d'un placebo¹⁸.

Effets indésirables – L'ézétimibe est généralement bien toléré. Diarrhée, arthralgie, rhabdomyolyse, hépatite, pancréatite et thrombocytopenie ont été rapportées, mais une relation de cause à effet n'a pas été confirmée. Dans l'étude IMPROVE-IT, l'incidence des effets indésirables sous l'association ézétimibe/statine était semblable à celle observée sous la statine seulement¹⁸. Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à grave ne doivent pas prendre l'ézétimibe.

Interactions médicamenteuses – L'ézétimibe peut potentialiser l'effet anticoagulant de la warfarine. L'administration concomitante d'ézétimibe et de cyclosporine augmente les concentrations sériques des deux médicaments. L'emploi concomitant du gemfibrozil et de l'ézétimibe augmente le risque de cholélithiase et est contre-indiqué. Les chélateurs des acides biliaires entravent l'absorption de l'ézétimibe; ils doivent être pris plusieurs heures avant ou après l'ézétimibe.

Grossesse et allaitement – Des anomalies du squelette ont été détectées chez les rejetons de rates et de lapines ayant reçu 10-150 fois la dose humaine habituelle d'ézétimibe. Le médicament a été détecté dans le lait de rates qui allaitaient. Il n'existe pas de données relatives à la présence de l'ézétimibe dans le lait maternel, ni à ses effets sur le nouveau-né allaité ou la production de lait.

INHIBITEURS DE LA PCSK9 – L'alirocumab (*Praluent*) et l'évolocumab (*Repatha*) sont des anticorps monoclonaux en injection sous-cutanée qui se lient à la proprotéine convertase subtilisine/kexine de type 9 (PCSK9) et l'empêchent de se lier aux récepteurs du LDL, ce qui augmente le nombre de récepteurs et la clairance du C-LDL circulant^{19,20}.

Efficacité – L'ajout d'alirocumab ou d'évolocumab à une statine abaisse de 50 à 60 % le taux de C-LDL^{21,22}. Dans une étude à double insu (ODYSSEY OUTCOMES), 18 924 patients ayant récemment (1-12 mois) présenté un syndrome coronarien aigu qui suivaient un traitement par statine d'intensité élevée ou à dose maximale tolérée ont été répartis au hasard à l'alirocumab ou à un placebo toutes les 2 semaines. Après un suivi médian de 34 mois, le paramètre d'évaluation principal, soit un composite des décès d'origine coronarienne, des infarctus du myocarde non mortels, des AVC ischémiques mortels ou non mortels ou de l'angine instable nécessitant l'hospitalisation, a été observé chez significativement moins de patients sous l'alirocumab que de patients sous le placebo (9,5 c. 11,1 %). Les réductions du paramètres d'évaluation principal ont été plus marquées chez les patients dont le C-LDL initial était $\geq 2,6$ mmol/L (≥ 100 mg/dL). Le décès toutes causes est survenu chez 334 patients (3,5 %) du groupe alirocumab et 392 (4,1 %) du groupe placebo²³.

Dans une étude à double insu (FOURIER), 27 564 patients qui étaient atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique, avaient un taux de C-LDL $\geq 1,8$ mmol/L (≥ 70 mg/dL) et suivaient un traitement d'intensité moyenne ou élevée par statine ont été répartis aléatoirement à l'évolocumab ou à un placebo. L'évolocumab a abaissé le taux médian de C-LDL pour le faire passer de 2,4 à 0,8 mmol/L (de 92 à 30 mg/dL). Après un suivi médian de 26 mois, le paramètre d'évaluation principal, soit un composite des décès d'origine cardiovasculaire, des infarctus du myocarde, des AVC, des hospitalisations en raison d'angine instable ou des revascularisations coronariennes, a été observé chez significativement moins de patients sous l'évolocumab que de patients sous un placebo (9,8 c. 11,3 %). On n'a observé aucune différence significative entre les deux groupes pour ce qui est de la mortalité cardiovasculaire (1,8 % sous l'évolocumab c. 1,7 % sous le placebo) ou de la mortalité toutes causes (3,2 c. 3,1 %)²⁴.

Tableau 2. Quelques hypolipémiants

Médicaments	Présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Baisse moyenne du C-LDL ²	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ³⁶
Statines					
Atorvastatine – générique <i>Lipitor</i> (Pfizer)	co. à 10, 20, 40, 80 mg	Initiale : 10-20 mg 1 f.p.j. Maximale : 80 mg 1 f.p.j.	35-40 % 50-60 %	5,60 \$ 299,40	5,20 \$ 58,00
Fluvastatine – générique <i>Lescol</i> (Novartis)	caps. à 20, 40 mg	Initiale : 40 mg 2 f.p.j. Maximale : 40 mg 2 f.p.j.	30-35 % 30-35 %	220,10 306,00	18,60 N.H.C.
libération prolongée – générique <i>Lescol XL</i>	co. ER à 80 mg	Initiale : 80 mg 1 f.p.j. Maximale : 80 mg 1 f.p.j.	35-40 % 35-40 %	194,10 323,00	N.H.C. 51,50
Lovastatine – générique	co. à 10, 20, 40 mg ¹⁷	Initiale : 20 mg 1 f.p.j. Maximale : 80 mg 1 f.p.j. ^{4,5}	25-30 % 35-40 %	6,30	14,80
libération prolongée – <i>Altoprev</i> (Covis)	co. ER à 20, 40, 60 mg	Initiale : 20 mg 1 f.p.j. Maximale : 60 mg 1 f.p.j. ⁵	20-25 % 40-45 %	921,10	N.H.C.
Pitavastatine calcique ⁶ – <i>Livalo</i> (Kowa)	co. à 1, 2, 4 mg	Initiale : 2 mg 1 f.p.j. ⁷ Maximale : 4 mg 1 f.p.j. ⁷	35-40 % 40-45 %	295,60	N.H.C.
Pitavastatine magnésienne ⁶ – <i>Zypitamag</i> (Medicure)	co. à 1, 2, 4 mg	Initiale : 2 mg 1 f.p.j. ⁷ Maximale : 4 mg 1 f.p.j. ⁷	35-40 % 40-45 %	232,50	N.H.C.
Pravastatine – générique <i>Pravachol</i> (BMS)	co. à 10, 20, 40, 80 mg ³⁸ co. à 20, 40, 80 mg ³⁷	Initiale : 40 mg 1 f.p.j. ⁸ Maximale : 80 mg 1 f.p.j.	30-35 % 35-40 %	14,20 169,70	12,40 32,20
Rosuvastatine – générique <i>Crestor</i> (AstraZeneca)	co. à 5, 10, 20, 40 mg	Initiale : 10-20 mg 1 f.p.j. ^{9,10} Maximale : 40 mg 1 f.p.j. ^{10,11}	45-50 % 50-60 %	11,80 260,90	4,10 44,40
Simvastatine – générique <i>Zocor</i> (Merck) <i>Flolipid</i> (Salerno)	co. à 5, 10, 20, 40, 80 mg co. à 10, 20, 40, 80 mg ³⁸ susp. de 20 mg/5 mL, 40 mg/5 mL	Initiale : 10-20 mg 1 f.p.j. ¹² Maximale : 40 mg 1 f.p.j. ^{13,14}	35-40 % 45-50 %	3,20 138,60 121,70	6,10 85,00 N.H.C.
Inhibiteur de l'absorption du cholestérol					
Ézétimibe – générique <i>Ezetrol</i> ; <i>Zetia</i> aux É.-U. (Merck)	co. à 10 mg	10 mg 1 f.p.j.	20-25 %	36,80 345,00	5,40 61,50
Association inhibiteur de l'absorption du cholestérol-statine					
Ézétimibe/simvastatine – générique <i>Vytarin</i> (Merck)	co. à 10/10, 10/20, 10/40, 10/80 mg	Initiale : 10/10-10/20 mg 1 f.p.j. Maximale : 10/40 mg 1 f.p.j. ^{13,14}	40-50 % 50-60 %	158,90 341,70	N.H.C. N.H.C.
Inhibiteurs de la PCSK9					
Alirocumab – <i>Praluent</i> (Sanofi-Aventis; Sanofi/ Regeneron aux É.-U.)	stylos à usage unique de 75, 150 mg/mL	Initiale : 75 mg SC q2 sem. ou 300 mg SC q4 sem. ¹⁵ Maximale : 150 mg SC q2 sem. ou 300 mg SC q4 sem. ¹⁵	45-50 % ¹⁶ 50-60 % ¹⁶	560,00 ¹⁷	294,70 ¹⁷
Évolocumab – <i>Repatha</i> (Amgen)	seringues préremplies à usage unique de 140 mg/mL	Initiale : 140 mg SC q2 sem. ou 420 mg SC 1 f.p.m. ^{18,19}	55-60 % ¹⁶	225,00 ¹⁷	N.H.C.
<i>Repatha Sureclick</i> ³⁹	auto-injecteurs préremplis à usage unique de 140 mg/mL ⁴⁰	Maximale : 420 mg SC 1 f.p.m. ¹⁹		225,00 ¹⁷	265,80 ¹⁷
<i>Repatha Pushtronex</i> ³⁹	perfuseurs à usage unique avec cartouches préremplies de 420 mg/3,5 mL ⁴⁰			487,50 ¹⁷	287,90 ¹⁷

f.p.j. : fois par jour; f.p.m. : fois par mois; N.H.C. : non homologué au Canada; N.D. : non commercialisé aux É.-U.; P.N.D. : prix pas encore disponible. Le produit n'est pas encore commercialisé; ER : libération prolongée; SR : libération soutenue

- Doses homologuées par Santé Canada et la FDA. Certains experts cliniciens utilisent des doses initiales plus faibles chez les patients dont la hausse du C-LDL est modeste ou qui présentent des antécédents de mauvaise tolérance à ces médicaments. Chez les patients qui nécessitent une réduction marquée du C-LDL, certains utiliseraient une dose initiale plus forte. Les statines sont généralement plus efficaces lorsqu'elles sont prises le soir. Il pourrait être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients qui présentent une insuffisance rénale ou hépatique.
- Les intervalles indiqués correspondent aux doses initiales et maximales. Les doses de statines abaissant le C-LDL de $\geq 50\%$ sont considérées être des traitements d'intensité élevée. Les doses qui abaissent le C-LDL de 30 à $< 50\%$ sont considérées être des traitements d'intensité modérée et les doses qui abaissent le C-LDL de $< 30\%$ sont considérées être des traitements de faible intensité. La baisse du C-LDL peut varier de façon significative d'une personne à l'autre.
- Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la dose initiale habituelle la plus faible chez les adultes; ces prix représentent les prix courants publiés et pourraient ne pas représenter les prix transactionnels réels. Source : AnalySource® Monthly. 5 janvier 2019. Réimprimé avec la permission de First Databank Inc. Tous droits réservés. ©2019. www.fdbhealth.com/policies/drug-pricing-policy.
- Ou 40 mg 2 fois par jour.
- Utiliser les doses > 20 mg/jour avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.
- La FDA considère *Livalo* (non homologué au Canada) et *Zypitamag* (non homologué au Canada) comme des bioéquivalents.
- Dose initiale de 1 mg/jour, dose maximale de 2 mg/jour chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ou grave.
- Dose initiale de 10 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave.
- Des concentrations sériques plus élevées de rosuvastatine ont été rapportées chez les patients asiatiques; la dose initiale de 5 mg une fois par jour est recommandée.
- Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave qui ne reçoivent pas l'hémodialyse, la dose initiale est de 5 mg une fois par jour, sans dépasser 10 mg/jour.
- La dose maximale est de 20 mg/jour chez les patients asiatiques (E Lee et coll. Clin Pharmacol 2005;78:330).
- Les patients atteints d'insuffisance rénale grave doivent recevoir une posologie initiale de 5 mg.
- Les patients qui ont pris 80 mg/jour de simvastatine pendant ≥ 12 mois sans signe de myopathie peuvent continuer à cette dose.
- La dose maximale de simvastatine est de 10 mg si elle est prise en concomitance avec le diltiazem, la dronedarone ou le vérapamil, et de 20 mg si elle est prise en concomitance avec l'amiodarone, l'amlodipine ou la ranolazine (non homologuée au Canada).
- La dose de 300 mg s'administre en 2 injections consécutives de 150 mg à deux endroits différents.
- Seul ou en association avec une statine.
- Prix pour un stylo, une seringue, un auto-injecteur ou un perfuseur avec cartouche.
- Dose chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou de maladie cardiovasculaire athérosclérotique. Chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote, la dose est de 420 mg s.c. une fois par mois.
- La dose de 420 mg est administrée en une seule fois par le perfuseur ou en trois injections consécutives de 140 mg dans un intervalle de 30 minutes.
- À prendre avec des aliments.
- Prix pour un approvisionnement de sachets de 30 jours.
- Prix des granules.
- Prix des comprimés.
- Contient de l'aspartame au lieu du sucre.

Tableau 2. Quelques hypolipidémiant (suite)

Médicaments	Présentations	Posologie habituelle (adultes) ¹	Baisse moyenne du C-LDL ²	Coût aux É.-U. ³	Coût au Canada ³⁶
Chélateurs des acides biliaires					
Colésévelam – générique <i>Welchol</i> (Daiichi Sankyo) <i>Lodalis</i> (Valeant)	co. à 625 mg; sachets de 3,75 mg	3,75 g 1 f.p.j. ou 1,875 g 2 f.p.j. ²⁰	15-20 %	561,50 \$ ²¹ 657,00 ²¹ N.D.	N.H.C. N.H.C. 217,57 \$ ²¹
Colestipol – générique <i>Colestid</i> (Pfizer)	co. à 1 g; sachets de 5 g; 5 g/cuillère co. à 1 g; sachets de 5, 7,5 g; 5 g/cuillère ⁴¹	10 g 1 f.p.j. ou 5 g 2 f.p.j. ²² ou 2-16 g 1 f.p.j. ou répartis ²³	15-20 %	188,70 ²¹ 442,10 ²¹	N.H.C. 72,20 ²¹
Cholestyramine – générique <i>Questran</i> (Par) <i>Olestyr</i> (PMS)	sachets de 4 g; 4 g/cuillère ⁴²	8 g 1 f.p.j. ou 4 g 2 f.p.j.	15-20 %	122,30 ²¹ 341,20 ²¹ N.D.	31,70 ²¹ N.H.C. 31,70 ²¹
Cholestyramine légère ²⁴ – générique <i>Prevalite</i> (Upsher-Smith) <i>Olestyr Light</i> (PMS)	sachets de 4 g; 4 g/cuillère sachets de 4 g			123,00 ²¹ 123,00 ²¹ N.D.	N.H.C. N.H.C. 31,70
Dérivés de l'acide fibrique					
Gemfibrozil – générique <i>Lopid</i> (Pfizer)	co. à 600 mg ⁴³	600 mg 2 f.p.j.	5-10 % ²⁵	6,80 403,40	45,10 N.H.C.
Fénofibrate – non micronisé générique <i>Fenoglide</i> (Santarus) <i>Lipofen</i> (Kowa) <i>Lipidil Supra</i> (BGP Pharma)	co. à 54, 160 mg ⁴⁴ co. à 40, 120 mg caps. à 50, 150 mg co. à 160 mg	160 mg 1 f.p.j. ²⁰ 120 mg 1 f.p.j. ²⁰ 150 mg 1 f.p.j. ²⁰ 160 mg 1 f.p.j.	5-10 % ²⁵	62,60 1113,20 222,90 N.D.	23,60 N.H.C. N.H.C. 41,40
micronisé ²⁶ – générique <i>Antara</i> (Lupin) nanocristallisé ²⁶ – générique <i>Tricou</i> (AbbVie) <i>Triglide</i> (Casper) <i>Lipidil EZ</i> (BGP Pharma)	caps. à 43, 67, 134, 200 mg ⁴⁵ caps. à 30, 90 mg co. à 48, 145 mg co. à 48, 145 mg co. à 160 mg co. à 48, 145 mg	200 mg 1 f.p.j. ²⁰ 90 mg 1 f.p.j. 145 mg 1 f.p.j. 145 mg 1 f.p.j. 160 mg 1 f.p.j. 145 mg 1 f.p.j.		66,20 507,90 45,80 31,00 341,90 N.D.	8,20 N.H.C. 16,50 N.H.C. N.H.C. 35,50
Acide fénofibrique – générique <i>Fibracor</i> (Aralez)	co. à 35, 105 mg	105 mg 1 f.p.j.	5-10 % ²⁵	72,10 158,40	N.H.C. N.H.C.
libération retardée – générique <i>Trilipix</i> (AbbVie)	caps. à libération retardée à 45, 135 mg	135 mg 1 f.p.j.		133,40 270,70	N.H.C. N.H.C.
Bézafigrate – libération soutenue – générique <i>Bezalip SR</i> (Actavis)	co. SR à 400 mg	400 mg 1 f.p.j.	5-10 %	N.D. N.D.	55,30 73,60
Niacine					
Niacine à libération immédiate – générique ²⁷ <i>Niacor</i> (Avondale)	caps. à 500 mg; co. à 500 mg	1000 mg 3 f.p.j.	5-25 %	4,10 388,80	12,20 N.H.C.
libération prolongée – générique <i>Niaspan</i> (Sunovion; AbbVie aux É.-U.)	co. ER à 500, 750, 1000 mg ⁴⁶	1000-2000 mg 2 ou 3 f.p.j. 1000-2000 mg 1 f.p.j. ²⁸		180,00 274,20	N.H.C. 91,20
libération soutenue – <i>Slo-Niacin</i> (Main Pointe) ²⁷	co. SR à 250, 500, 750 mg	750 mg 1 f.p.j.		14,50	N.H.C.
Huile de poisson					
Icosapent éthyle – <i>Vascepa</i> (Amarin)	caps. à 500 mg, 1 g ²⁹	2 g 2 f.p.j. ^{20,30}	0-5 %	303,70	N.H.C.
Esters éthyliques d'acide oméga-3 – générique <i>Lovaza</i> (GSK)	caps. à 1 g ³¹	4 g 1 f.p.j. ou 2 g 2 f.p.j. ³⁰	Voir référence 25	129,10 299,40	N.H.C. N.H.C.
Acides carboxyliques oméga-3 – <i>Epanova</i> (AstraZeneca)	caps. à 1 g ³²	2-4 g 1 f.p.j. ³⁰	Voir référence 25	P.N.D.	N.H.C.
Capsules d'huile de poisson vérifié par USP ³³	caps. à 1, 1,2 g ³⁴	4-4,8 g 3 f.p.j.	Voir référence 25	19,30 ³⁵	78,70 ³⁵

25. Le taux de C-LDL peut augmenter lorsque le taux de triglycérides est abaissé par le traitement.

26. Les présentations nanocristallisées ou micronisées seraient plus solubles et auraient donc une meilleure biodisponibilité comparativement aux présentations non micronisées.

27. En vente libre.

28. Doit être pris avec une collation faible en gras juste avant d'aller au lit.

29. Contenu en EPA (acide eicosapentaénoïque).

30. Posologie homologuée par la FDA dans le traitement de l'hypertriglycéridémie ($\geq 5,6$ mmol/L [≥ 500 mg/dL]).

31. Chaque gélule à 1 g contient environ 465 mg d'EPA et environ 375 mg de DHA (acides gras polyinsaturés oméga-3 à longues chaînes totalisant 900 mg).

32. Chaque gélule à 1 g contient au moins 850 mg d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à longues chaînes.

33. En vente libre. Les produits d'huile de poisson vérifiés par l'USP sont considérés être des suppléments alimentaires et sont fabriqués par Nature's Bounty, Kirkland Signature et Nature Made.

34. La plupart des gélules à 1 g contiennent 300 mg d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à longues chaînes (180 mg d'EPA et 120 mg de DHA). Les gélules Nature Made à 1,2 g contiennent 360 mg d'acides gras polyinsaturés oméga-3 à longues chaînes (216 mg d'EPA et 144 mg de DHA); trois gélules équivalent approximativement à une gélule de Lovaza (non homologué au Canada).

35. Prix de 2 flacons contenant 400 gélules Nature Made chez walmart.ca. Consulté le 2 février 2019 (costco.com aux É.-U. Consulté le 30 janvier 2019).

36. Prix d'achat en gros approximatif ou prix publié par le fabricant à l'intention des grossistes pour un traitement de 30 jours à la dose initiale habituelle la plus faible chez les adultes en fonction des prix en dollars canadiens chez un grossiste national (prix en vigueur en Ontario, février 2019).

37. Commercialisé au Canada en comprimés à 20 et 40 mg.

38. Commercialisé au Canada en comprimés à 10, 20 et 40 mg.

39. Appelé *Repatha* au Canada.

40. Commercialisé au Canada en auto-injecteurs préremplis à usage unique de 140 mg/mL et en mini doseurs à usage unique de 420 mg/3,5 mL avec cartouches préremplies.

41. Commercialisé au Canada en comprimés à 1 g et en sachets de 5 et 7,5 g.

42. Commercialisé au Canada en sachets de 4 g.

43. Commercialisé au Canada en capsules à 300 mg et comprimés à 600 mg.

44. Commercialisé au Canada en comprimés à 100 et 160 mg.

45. Commercialisé au Canada en capsules à 67 et 200 mg.

46. Commercialisé au Canada en comprimés à libération prolongée de 500 mg.

Effets indésirables – L'alirocumab et l'évolocumab semblent être bien tolérés. Myalgies, éruptions cutanées, urticaires et réactions légères au point d'injection ont été rapportées. Aucune augmentation du risque d'effets indésirables cognitifs n'a été observée dans les études cliniques sous l'un ou l'autre des médicaments comparativement au placebo^{25,26}. Bien que les inhibiteurs de la PCSK9 puissent causer une baisse anormale du taux de C-LDL (0,6 mmol/L [<25 mg/dL]), aucun événement indésirable connexe n'a été rapporté.

Grossesse et allaitement – Quelques études laissent croire à une association entre la prise d'inhibiteurs de la PCSK9 par les femmes enceintes et des anomalies du tube neural chez le bébé^{27,28}. Il est improbable que les anticorps monoclonaux traversent la barrière placentaire durant le premier trimestre, mais ils peuvent le faire par la suite. On ignore si l'alirocumab ou l'évolocumab sont présents dans le lait maternel, mais les anticorps IgG humains traversent le placenta et se retrouvent dans le lait maternel.

CHÉLATEURS DES ACIDES BILIAIRES – Les résines cholestyramine (*Olestr* et génériques; *Questran* et autres aux É.-U.) et colestipol (*Colestid* et génériques; pas de génériques au Canada) et le polymère hydrophile chlorhydrate de colésévelam (*Lodalis* [*Welchol* aux É.-U.] et génériques) préviennent la réabsorption des acides biliaires, ce qui stimule la conversion du cholestérol en acides biliaires, et entraîne la déplétion du cholestérol intrahépatique et la régulation positive de la synthèse des récepteurs du LDL. Ces médicaments abaissent de jusqu'à 20 % le taux de C-LDL et augmentent le taux de C-HDL, mais ils augmentent aussi le taux plasmatique de triglycérides chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie; ils ne doivent donc pas être utilisés si le taux de triglycérides est $> 3,4$ mmol/L (> 300 mg/dL). Des données limitées laissent croire qu'un chélateur des acides biliaires utilisé seul ou en association avec une statine diminuerait le risque d'événements cardiovasculaires²⁹.

Effets indésirables – La constipation survient fréquemment avec la colestipol et la cholestyramine et peut être accompagnée de brûlures d'estomac, de nausées, d'éruclations et de ballonnements. Le colésévelam est mieux toléré.

Interactions médicamenteuses – Les chélateurs des acides biliaires peuvent entraver l'absorption d'autres médicaments par voie orale, dont les statines et l'ézétimibe; ils doivent être pris plusieurs heures avant ou après les autres médicaments. Le colésévelam ne semble pas entraver l'absorption de la plupart des statines. Ces médicaments peuvent aussi entraver l'absorption des vitamines liposolubles.

Grossesse et allaitement – Les chélateurs des acides biliaires pourraient entraver l'absorption des vitamines par la mère. Le colésévelam n'a pas causé de toxicité maternelle ni fœtale dans les études chez les animaux. La cholestyramine, le colestipol et le colésévelam ne sont pas absorbés dans la circulation générale, et on ne s'attend pas à les retrouver dans le lait maternel.

DÉRIVÉS DE L'ACIDE FIBRIQUE – Les fibrates activent le facteur de transcription nucléaire PPAR-alpha (récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes alpha), qui régule les gènes contrôlant le métabolisme des lipides et du glucose, l'inflammation et la fonction endothéliale. Le

gemfibrozil (*Lopid* et génériques; génériques seulement au Canada), le fénofibrate (*Fenoglide* et autres; génériques seulement au Canada), l'acide fénofibrique (*Fibricor* et autres; non homologué au Canada) et le bésafibrate (non commercialisé aux É.-U.) diminuent habituellement de 25 à 50 % les taux de triglycérides et de C-VLDL, et augmenteraient aussi le taux de C-HDL. Ils pourraient abaisser le taux de C-LDL chez les patients qui présentent un taux normal ou faible de triglycérides, mais ils augmenteraient le taux de C-LDL lorsqu'ils sont utilisés dans le traitement de l'hypertriglycéridémie. Les patients atteints d'hypertriglycéridémie (taux constamment > 10 mmol/L [886 mg/dL]) assez grave pour augmenter le risque de pancréatite doivent recevoir un fibrate³⁰.

Efficacité – Le gemfibrozil est le seul fibrate ayant démontré des effets bénéfiques sur les résultats cardiovasculaires³¹, mais son emploi en concomitance avec les statines augmente le risque de myopathie et n'est par conséquent pas recommandé. Le fénofibrate serait plus efficace que le gemfibrozil pour abaisser les taux de C-LDL et de triglycérides; il n'existe cependant aucune donnée selon laquelle l'ajout du fénofibrate à une statine améliore les résultats cardiovasculaires^{32,33}.

L'acide fénofibrique n'est plus homologué par la FDA en concomitance avec une statine dans le but d'abaisser le taux de triglycérides et d'augmenter le taux de C-HDL³⁴.

Effets indésirables – Les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents avec les fibrates. Cholélithiase, hépatite et myosite peuvent survenir. Une baisse paradoxale sévère du taux de C-HDL a été rapportée; si cela se produit, il faut mettre fin au traitement par le fibrate. Les fibrates sont contre-indiqués chez les patients atteints de maladie hépatique ou de la vésicule biliaire. Le fénofibrate augmente le taux sérique de créatinine; la dose doit être réduite chez les patients qui présentent une insuffisance rénale légère à modérée et le fénofibrate ne doit pas être utilisé chez les patients dont l'insuffisance rénale est grave.

Interactions médicamenteuses – Les fibrates peuvent potentialiser les effets de la warfarine et des antihyperglycémiques. Le gemfibrozil peut augmenter les concentrations sériques des statines, peut-être par l'entremise de l'inhibition des OATP, ce qui augmente le risque de rhabdomyolyse; l'emploi concomitant n'est donc pas recommandé. L'emploi concomitant de gemfibrozil et d'ézétimibe augmente le risque de cholélithiase et est contre-indiqué. Le fénofibrate est éliminé par les reins et doit donc être utilisé avec prudence chez les patients qui prennent de la cyclosporine ou d'autres médicaments néphrotoxiques.

Grossesse et allaitement – Des effets indésirables sur le développement fœtal ont été observés sous le gemfibrozil et le fénofibrate dans le cadre d'études chez les animaux. Il n'existe pas de données relatives à la présence des dérivés de l'acide fibrique dans le lait maternel, ni à leurs effets sur le nouveau-né allaité ou la production de lait.

NIACINE – La niacine (acide nicotinique) exerce un effet favorable sur tous les lipides et lipoprotéines plasmatiques. La monothérapie augmente de 15 à 35 % le taux de C-HDL, abaisse de 10 à 50 % le taux de triglycérides et abaisse de 5 à 25 % le taux de C-LDL. La niacine réduit aussi le taux

plasmatique de lipoprotéine(a), un marqueur du risque cardiovasculaire³⁵.

Efficacité – Une méta-analyse de 11 études à répartition aléatoire et contrôlées totalisant 6616 patients a montré que la niacine avait un effet bénéfique en prévention secondaire des événements cardiovasculaires, mais la qualité et la taille des études prises en compte étaient variables³⁶. Dans une étude menée auprès de patients atteints de maladie cardiovasculaire athérosclérotique (HPS2-THRIVE), l'ajout de la niacine et de l'inhibiteur des prostaglandines laropiprant (pour atténuer les bouffées vasomotrices; non homologué au Canada et retiré du marché aux É.-U.) à un traitement par statine n'a pas significativement réduit l'incidence des premiers événements cardiovasculaires majeurs et était associé à une incidence accrue de diabète, d'événements gastro-intestinaux graves, d'infections et d'hémorragies³⁷. Il n'existe pas de données convaincantes selon lesquelles l'ajout à une statine d'une présentation à libération prolongée de niacine améliore les résultats cardiovasculaires; la niacine à libération prolongée n'est plus homologuée par Santé Canada ni la FDA dans le traitement de l'hypercholestérolémie en association avec une statine³⁸.

Effets indésirables – La niacine cause bouffées vasomotrices, prurit, détresse gastro-intestinale, vision trouble, fatigue, intolérance au glucose, hyperuricémie, toxicité hépatique, exacerbation des ulcères gastro-duodénaux et, rarement, sécheresse oculaire ou hyperpigmentation cutanée. Certains effets indésirables, en particulier les bouffées vasomotrices, sont plus fréquents sous la présentation à libération immédiate. Les réactions cutanées à la niacine peuvent être réduites en instaurant le traitement avec une dose faible qui est prise après les repas et au moins 30 minutes après l'aspirine (81-325 mg).

Grossesse et allaitement – La niacine traverse la barrière placentaire et son emploi n'est pas recommandé pendant la grossesse. Elle est présente dans le lait maternel.

HUILE DE POISSON – Les acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes proviennent des algues et des poissons d'eau froide comme le hareng et le saumon. Ils abaissent de 20 à 50 % les concentrations élevées de triglycérides à jeun en diminuant la synthèse hépatique et en augmentant la clairance³⁹. Leur emploi prolongé augmenterait le taux de C-HDL.

Efficacité – La plupart des études cliniques portant sur les suppléments d'huile de poisson n'ont pas donné lieu à des données convaincantes selon lesquelles ils permettraient de prévenir les maladies cardiovasculaires ou d'améliorer les résultats cardiovasculaires chez les patients déjà atteints⁴⁰⁻⁴².

Une association des acides eicosapentaénoïque et docosahexaénoïque (EPA/DHA; *Lovaza* et génériques; non homologuée au Canada) disponible sur ordonnance a été le premier produit contenant des acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes à recevoir l'homologation de la FDA pour le traitement de l'hypertriglycéridémie grave. Des doses quotidiennes de 3 à 12 g abaissent de 20 à 50 % le taux de triglycérides, mais ces doses n'ont pas montré pouvoir prévenir la pancréatite, une préoccupation majeure chez les

patients présentant une hypertriglycéridémie prononcée. L'icosapent éthyle (*Vascepa*; non homologué au Canada), le deuxième produit sur ordonnance contenant des acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes à avoir reçu l'homologation dans le traitement de l'hypertriglycéridémie grave, est l'éthylesther de l'EPA. Dans une étude à répartition aléatoire et à double insu menée auprès de patients atteints d'hypertriglycéridémie et présentant des facteurs de risque cardiaques, il a abaissé le taux de triglycérides et a significativement réduit l'incidence des événements cardiovasculaires comparativement au placebo (17,2 c. 22,0 %) ⁴³. *Epanova* (non homologué au Canada), un troisième produit sur ordonnance à base d'acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes et contenant de l'EPA et du DHA sous forme d'acides gras libres, est homologué par la FDA dans le traitement de l'hypertriglycéridémie grave, mais il n'est pas encore commercialisé⁴⁴.

Effets indésirables – Les suppléments d'huile de poisson sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables sont éructations, dyspepsie et arrière-goût déplaisant. La détérioration de la maîtrise de la glycémie a été rapportée chez les patients diabétiques qui en recevaient de fortes doses. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire et l'allongement du temps de saignement peuvent se produire sous de fortes doses d'huile de poisson; on ignore si cela peut causer des hémorragies cliniquement significatives. Le DHA peut augmenter le taux de C-LDL, mais ce n'est apparemment pas le cas de l'EPA.

Grossesse et allaitement – Les acides gras polyinsaturés oméga-3 à longues chaînes administrés à des doses 7 fois supérieures à celles recommandées chez l'homme se sont montrés embryocides chez les rats. Les acides gras oméga-3 polyinsaturés à longues chaînes sont sécrétés dans le lait maternel.

HYPERCHOLESTÉROLÉMIE FAMILIALE HOMOZYGOTE – L'hypercholestérolémie familiale homozygote, une maladie génétique rare (prévalence estimée : de 1:300 000 à 1:1 000 000 de personnes) le plus souvent due à une anomalie du gène du récepteur des LDL, cause un taux très élevé de C-LDL, le xanthome cutané peu après la naissance et, si elle n'est pas traitée, une maladie cardiovasculaire et un décès prématurés.

Deux médicaments sont homologués par la FDA (un seul est homologué par Santé Canada) dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote : le mipomersen (*Kynamro*; non homologué au Canada), qui s'injecte par voie sous-cutanée et est homologué chez les personnes de ≥ 12 ans, et le lomitapide (*Juxtapid*), qui est administré oralement et homologué chez les adultes⁴⁵. Les deux médicaments peuvent abaisser le C-LDL (de 25 % pour le mipomersen, et de 40 % pour le lomitapide) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote prenant déjà des doses maximales d'autres hypolipémiants⁴⁶. Des effets indésirables graves, en particulier l'hépatotoxicité, peuvent survenir avec les deux médicaments. L'inhibiteur de la PCSK9 évolocumab (*Repatha*) a aussi été récemment homologué dans le traitement de l'hypercholestérolémie familiale homozygote en fonction des résultats d'une étude d'envergure à répartition aléatoire ayant montré qu'il réduisait de 31 % le taux de C-LDL comparativement au placebo⁴⁷. ■

Contenu additionnel à consulter en ligne

Tableau développé : Hypolipémiants (en anglais)
<http://medicalletter.org/TML-article-1565b>

1. SM Grundy et coll. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018 November 3 (epub).
2. R Chou et coll. Statins for prevention of cardiovascular disease in adults: evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA* 2016; 316:2008.
3. S Yusuf et coll. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016; 374:2021.
4. F Rodriguez et coll. Association between intensity of statin therapy and mortality in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *JAMA Cardiol* 2017; 2:47.
5. CTT Collaboration et coll. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376:1670.
6. CB Newman et coll. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2019; 39:e38.
7. A Gupta et coll. Adverse events associated with unblinded, but not with blinded, statin therapy in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA): a randomised double-blind placebo-controlled trial and its non-randomised non-blind extension phase. *Lancet* 2017; 389:2473.
8. HV Ganga et coll. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. *Am Heart J* 2014; 168:6.
9. PM Ridker et coll. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012; 380:565.
10. JS McKinney et WJ Kostis. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: a meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke* 2012; 43:2149.
11. Inhibitors and inducers of CYP enzymes and P-glycoprotein. *Med Lett Drugs Ther* 2017 September 18 (epub). Accessible à : medicalletter.org/downloads/CYP_PGP_Tables.pdf.
12. R Elsbj et coll. Solitary inhibition of the breast cancer resistance protein efflux transporter results in a clinically significant drug-drug interaction with rosuvastatin by causing up to a 2-fold increase in statin exposure. *Drug Metab Dispos* 2016; 44:398.
13. BS Wiggins et coll. Recommendations for management of clinically significant drug-drug interactions with statins and select agents used in patients with cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134:e468.
14. Interactions médicamenteuses : le dabigatran (Pradaxa) et les statines. *Lettre Médicale* 2017; 40:152.
15. MG Silverman et coll. Association between lowering LDL-C and cardiovascular risk reduction among different therapeutic interventions: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016; 316:1289.
16. Pitavastatine (Livalo) – La septième statine. *Lettre Médicale* 2010; 34:33.
17. En bref – Pitavastatine magnésienne (Zypitomag) contre l'hyperlipidémie. *Lettre Médicale* 2018; 42:58.
18. CP Cannon et coll. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372:2387.
19. Alirocumab (Praluent) pour abaisser le cholestérol LDL. *Lettre Médicale* 2015; 39:71.
20. Évolocumab (Repatha) – Un second inhibiteur de la PCSK9 pour abaisser le cholestérol LDL. *Lettre Médicale* 2015; 39:98.
21. JG Robinson et coll. Efficacy and safety of alirocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1489.
22. MS Sabatine et coll. Efficacy and safety of evolocumab in reducing lipids and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2015; 372:1500.
23. GG Schwartz et coll. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018; 379:2097.
24. MS Sabatine et coll. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017; 376:1713.
25. RP Giugliano et coll. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017; 377:633.
26. PD Harvey et coll. No evidence of neurocognitive adverse events associated with alirocumab treatment in 3340 patients from 14 randomized phase 2 and 3 controlled trials: a meta-analysis of individual patient data. *Eur Heart J* 2018; 39:374.
27. Z Yuan. Dysregulated expressions of PCSK9 are associated with neural tube defects. *Atherosclerosis* 2018; 32:143.
28. RN Jerome et coll. Using human 'experiments of nature' to predict drug safety issues: an example with PCSK9 inhibitors. *Drug Saf* 2018; 41:303.
29. S Ross et coll. Effect of bile acid sequestrants on the risk of cardiovascular events: a Mendelian randomization analysis. *Circ Cardiovasc Genet* 2015; 8:618.
30. Médicaments contre l'hypertriglycéridémie. *Lettre Médicale* 2013; 36:97.
31. HB Rubins et coll. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:410.
32. The ACCORD Study Group et coll. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362:1563.
33. AB Goldfine et coll. Fibrates in the treatment of dyslipidemias – time for a reassessment. *N Engl J Med* 2011; 365:481.
34. FDA. AbbVie Inc. et coll.; withdrawal of approval of indications related to the coadministration with statins in applications for niacin extended-release tablets and fenofibric acid delayed-release capsules. Federal Register 2016 April 18; 81 FR 22612. Docket No. FDA-2016-N-1127.
35. P Willeit et coll. Baseline and on-statin treatment lipoprotein(a) levels for prediction of cardiovascular events: individual patient-data meta-analysis of statin outcome trials. *Lancet* 2018; 392:1311.
36. E Bruckert et coll. Meta-analysis of the effect of nicotinic acid alone or in combination on cardiovascular events and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010; 210:353.
37. HPS2-THRIVE Collaborative Group et coll. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014; 371:203.
38. DM Lloyd-Jones. Niacin and HDL cholesterol – time to face facts. *N Engl J Med* 2014; 371:271.
39. Suppléments d'huile de poisson. *Lettre Médicale* 2012; 36:59.
40. Risk and Prevention Study Collaborative Group et coll. N-3 fatty acids in patients with multiple cardiovascular risk factors. *N Engl J Med* 2013; 368:1800.
41. SM Kwak et coll. Efficacy of omega-3 fatty acid supplements (eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid) in the secondary prevention of cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Arch Intern Med* 2012; 172:686.
42. JE Manson et coll. Marine n-3 fatty acids and prevention of cardiovascular disease and cancer. *N Engl J Med* 2019; 380:23.
43. DL Bhatt et coll. Cardiovascular risk reduction with icosapentethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:11.
44. JJ Kastelein et coll. Omega-3 free fatty acids for the treatment of severe hypertriglyceridemia: the EpanoVa for Lowering Very high triglyceridEs (EVOLVE) trial. *J Clin Lipidol* 2014; 8:94.
45. JJ Rader et JJ Kastelein. Lomitapide and mipomersen: two first-in-class drugs for reducing low-density lipoprotein cholesterol in patients with homozygous familial hypercholesterolemia. *Circulation* 2014; 129:1022.
46. Deux nouveaux médicaments contre l'hypercholestérolémie familiale homozygote. *Lettre Médicale* 2013; 37:1.
47. FJ Raal et coll. Inhibition of PCSK9 with evolocumab in homozygous familial hypercholesterolemia (TESLA Part B): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015; 385:341.
48. TJ Anderson et coll. 2016 Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of dyslipidemia for the prevention of cardiovascular disease in the adult. *Can J Cardiol* 2016; 32:1263.

The Medical Letter®

Continuing Medical Education Program

medicalletter.org/cme-program

Earn up to 52 Credits per Year for Free

Choose CME from *The Medical Letter* in the format that's right for you!

- ▶ **Free Individual Exams** – Free to active subscribers of *The Medical Letter*. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.
- ▶ **Comprehensive Exam** – Available online or in print to Medical Letter subscribers, this 130 question exam enables you to earn 26 credits immediately upon successful completion of the test. A score of 70% or greater is required to pass the exam. Our comprehensive exams allow you to test at your own pace in the comfort of your home or office. Comprehensive exams are offered every January and July enabling you to earn up to 52 credits per year. \$79.50/exam.
- ▶ **Paid Individual Exams** – Available to non-subscribers. Answer 10 questions per issue and submit answers online. Earn 2 credits/exam. \$15/exam. A score of 70% or greater is required to pass the exam.

ACCREDITATION INFORMATION:

ACCME: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education to provide continuing medical education for physicians. The Medical Letter designates this enduring material for a maximum of 2 *AMA PRA Category 1 Credits™*. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. This CME activity was planned and produced in accordance with the ACCME Essentials and Policies.

ABIM MOC: Successful completion of this CME activity, which includes participation in the evaluation component, enables the participant to earn up to 2 MOC points in the American Board of Internal Medicine's (ABIM) Maintenance of Certification (MOC) program. Participants will earn MOC points equivalent to the amount of CME credits claimed for the activity. It is the CME activity provider's responsibility to submit participant completion information to ACCME for the purpose of granting ABIM MOC credit. Your participation information will be shared with ABIM through PARS.

AAFP: This Enduring Material activity, The Medical Letter Continuing Medical Education Program, has been reviewed and is acceptable for credit by the American Academy of Family Physicians. Term of approval begins 01/01/2019. Term of approval is for one year from this date. Physicians should claim only the credit commensurate with the extent of their participation in the activity. Participants who successfully complete this activity can claim 2 Prescribed credits.

AAPA: This program has been reviewed and is approved for a maximum of 52.00 AAPA Category 1 CME credits by the AAPA Review Panel. Approval is valid for one year from the issue date of 01/01/2019. Participants may submit the post-test at any time during that period. Each issue is approved for 2 AAPA Category 1 CME credits. This program was planned in accordance with AAPA CME Standards for Enduring Material Programs and for Commercial Support of Enduring Material Programs.



ACPE: The Medical Letter is accredited by the Accreditation Council for Pharmacy Education as a provider of continuing pharmacy education. This exam is acceptable for 2.0 hour(s) of knowledge-based continuing education credit (0.2 CEU).



AOA: This activity, being ACCME (AMA) accredited, is acceptable for Category 2-B credit by the **American Osteopathic Association (AOA)**.

The **American Nurses Credentialing Center (ANCC)** and the **American Academy of Nurse Practitioners (AANP)** accept *AMA PRA Category 1 Credit™* from organizations accredited by the ACCME.

Physicians in Canada: Members of **The College of Family Physicians of Canada** are eligible to receive Mainpro-M1 credits (equivalent to AAFP Prescribed credits) as per our reciprocal agreement with the American Academy of Family Physicians.

PRINCIPAL FACULTY FOR THIS ACTIVITY

Mark Abramowicz, M.D., President – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Jean-Marie Pflomm, Pharm.D., Editor in Chief – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
Brinda M. Shah, Pharm.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.
F. Peter Swanson, M.D., Consulting Editor – The Medical Letter; no disclosure or potential conflict of interest to report.

MISSION:

The mission of The Medical Letter's Continuing Medical Education Program is to support the professional development of healthcare providers including physicians, nurse practitioners, pharmacists, and physician assistants by providing independent, unbiased drug information and prescribing recommendations that are free of industry influence. The program content includes current information and unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs, their mechanisms of action, clinical trials, dosage and administration, adverse effects, and drug interactions. The Medical Letter delivers educational content in the form of self-study material.

The expected outcome of the CME program is to increase the participant's ability to know, or apply knowledge into practice after assimilating, information presented in materials contained in *The Medical Letter*.

The Medical Letter will strive to continually improve the CME program through periodic assessment of the program and activities. The Medical Letter aims to be a leader in supporting the professional development of healthcare providers through Core Competencies by providing continuing medical education that is unbiased and free of industry influence. The Medical Letter does not sell advertising or receive any commercial support.

GOAL:

Through this program, The Medical Letter expects to provide the healthcare community with unbiased, reliable, and timely educational content that they will use to make independent and informed therapeutic choices in their practice.

LEARNING OBJECTIVES:

Activity participants will read and assimilate unbiased reviews of FDA-approved and off-label uses of drugs and other treatment modalities. Activity participants will be able to select and prescribe, or confirm the appropriateness of the prescribed usage of, the drugs and other therapeutic modalities discussed in *The Medical Letter* with specific attention to clinical trials, pathophysiology, dosage and administration, drug metabolism and interactions, and patient management. Activity participants will make independent and informed therapeutic choices in their practice.

Upon completion of this program, the participant will be able to:

1. Discuss the pharmacologic options available for lowering blood cholesterol and compare them based on their efficacy, dosage and administration, potential adverse effects, and drug interactions.
2. Determine the most appropriate lipid-lowering therapy given the clinical presentation of an individual patient.

Privacy and Confidentiality: The Medical Letter guarantees our firm commitment to your privacy. We do not sell any of your information. Secure server software (SSL) is used for commerce transactions through VeriSign, Inc. No credit card information is stored.

IT Requirements: Windows 7/8/10, Mac OS X+; current versions of Microsoft IE/Edge, Mozilla Firefox, Google Chrome, Safari, or any other compatible web browser. High-speed connection.

Have any questions? Call us at 800-211-2769 or 914-235-0500 or e-mail us at: custserv@medicalletter.org

Questions on next page

The Medical Letter®

Online Continuing Medical Education

DO NOT FAX OR MAIL THIS EXAM
To take CME exams and earn credit, go to:
medicalletter.org/CMEstatus

Issue 1565 Questions

(Correspond to questions #21-30 in Comprehensive Exam #80, available July 2019)

Lipid-Lowering Drugs	
1. In addition to reducing low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, statins decrease which of the following? a. very low-density lipoprotein cholesterol (VLDL-C) levels b. triglyceride levels c. the incidence of secondary cardiovascular events d. all of the above	6. Adding alirocumab or evolocumab to a statin reduces LDL-C levels by: a. 20-25% b. 30-40% c. 50-60% d. >70%
2. Which of the following statements regarding statins and muscular adverse effects is true? a. myalgia is often reported with or without an increase in creatine kinase (CK) levels b. muscle symptoms occurred in randomized clinical trials at a significantly higher rate with statins than with placebo c. patients who develop elevated CK levels while taking a statin should be switched to gemfibrozil d. all of the above	7. In the FOURIER trial, adding evolocumab to moderate- or high-intensity statin therapy significantly reduced the incidence of: a. cardiovascular events b. cardiovascular mortality c. all-cause mortality d. all of the above
3. The reduction in cardiovascular risk with statin therapy is most closely related to: a. the magnitude of LDL-C lowering b. the patient's age c. the absence of drug interactions d. comorbidities	8. The most common adverse effect of bile acid sequestrants is: a. hepatotoxicity b. constipation c. diarrhea d. nephrotoxicity
4. A 46-year-old man with an LDL-C level of 208 mg/dL is taking dabigatran (Pradaxa) for atrial fibrillation. Which of the following statins may increase the risk of hemorrhage in this patient? a. atorvastatin b. rosuvastatin c. simvastatin d. fluvastatin	9. Niacin: a. has favorable effects on all plasma lipoproteins and lipids b. can cause flushing c. is no longer FDA-approved for use with a statin for treatment of high cholesterol levels d. all of the above
5. In the IMPROVE-IT secondary prevention trial, adding ezetimibe to simvastatin 40 mg/day: a. increased the incidence of adverse effects b. decreased the incidence of adverse effects c. increased the incidence of cardiovascular events d. decreased the incidence of cardiovascular events	10. A 54-year-old woman with fibromyalgia and severe hypertriglyceridemia refuses to take a statin because she is concerned that it could worsen her muscle pain. She asks about taking fish oil instead. You could tell her that: a. fish oils have not been shown to reduce triglyceride levels b. Lovaza has been shown to prevent pancreatitis c. fish oils that contain EPA can increase LDL-C levels d. in one clinical trial, icosapent ethyl reduced the incidence of cardiovascular events in patients with hypertriglyceridemia and cardiac risk factors

ACPE UPN: Per Issue Exam: 0379-0000-19-565-H01-P; Release: February 11, 2019, Expire: February 11, 2020
Comprehensive Exam 80: 0379-0000-19-080-H01-P; Release: July 2019, Expire: July 2020

PRÉSIDENT: Mark Abramowicz, M.D.; **VICE-PRÉSIDENT/DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA RÉDACTION :** Gianna Zuccotti, M.D., M.P.H., F.A.C.P., Harvard Medical School; **RÉDACTRICE EN CHEF :** Jean-Marie Pflomm, Pharm.D.; **RÉDACTEURS ADJOINTS:** Susan M. Daron, Pharm.D., Amy Faucard, M.L.S., Corinne Z. Morrison, Pharm.D., Michael P. Viscusi, Pharm.D.; **RÉDACTEURS CONSULTATIFS:** Brinda M. Shah, Pharm.D., F. Peter Swanson, M.D.; **RÉDACTRICE CANADIENNE:** Sandra R. Knowles, BScPhm, Sunnybrook Health Sciences Centre; **Sharon Yamashita, Pharm.D., FCSHP,** Sunnybrook Health Sciences Centre; **TRADUCTRICE:** Élise Parent, Déjà Vu Translation Services

COLLABORATEURS À LA RÉDACTION: Carl W. Bazil, M.D., Ph.D., Columbia University College of Physicians and Surgeons; Ericka L. Crouse, Pharm.D., B.C.P.P., C.G.P., F.A.S.H.P., F.A.S.C.P., Virginia Commonwealth University; Vanessa K. Dalton, M.D., M.P.H., University of Michigan Medical School; Eric J. Epstein, M.D., Albert Einstein College of Medicine; Jane P. Gagliardi, M.D., M.H.S., F.A.C.P. Duke University School of Medicine; David N. Juurlink, BPhm, M.D., Ph.D., Sunnybrook Health Sciences Centre; Richard B. Kim, M.D., University of Western Ontario; Franco M. Muggia, M.D., New York University Medical Center; Sandip K. Mukherjee, M.D., F.A.C.C., Yale School of Medicine; Dan M. Roden, M.D., Vanderbilt University School of Medicine; Esperance A.K. Schaefer, M.D., M.P.H., Harvard Medical School; Neal H. Steigbigel, M.D., New York University School of Medicine; Arthur M. F. Yee, M.D., Ph.D., F.A.C.R., Weill Medical College of Cornell University

DIRECTRICE-RÉDACTRICE EN CHEF ET DIRECTRICE, CONTENU: Susie Wong; **ADJOINTE À LA RÉDACTION:** Karrie Ferrara

DIRECTRICE DE L'ORGANISATION ET DE LA GESTION DES COMMANDES: Cristine Romatowski; **VENTES DE LICENCES SUR SITE:** Elaine Reaney-Tomaselli **DIRECTRICE EXÉCUTIVE DE LA COMMUNICATION COMMERCIALE:** Joanne F. Valentino; **VICE-PRÉSIDENT ET ÉDITEUR:** Yosef Wissner-Levy

Fondée en 1959 par Arthur Kallet et Harold Aaron, M.D.

Droit d'auteur avertissement: The Medical Letter est une organisation à but non lucratif qui fournit des recommandations impartiales sur les médicaments aux professionnels de la santé. Le processus de rédaction utilisé pour ses publications est basé sur une révision de la littérature publiée et non publiée, surtout les études cliniques contrôlées, et les opinions de ses consultants. The Medical Letter ne vend pas de publicité ni ne reçoit aucun soutien commercial. Aucune partie de cette publication ne peut être ni reproduite ni transmise par quelque moyen que ce soit sans une permission écrite préalable. Les rédacteurs ne garantissent pas que toutes les informations contenues dans cette publication sont entièrement exactes et complètes. Ils n'assument aucune responsabilité en ce qui concerne des dommages-intérêts provenant d'une erreur, d'une inexactitude ou d'une omission.

Services d'abonnement

Adresse:
The Medical Letter, Inc.
145 Huguenot St. Ste. 312
New Rochelle, NY 10801-7537

Service à la clientèle:
Tél: 800-211-2769 ou 914-235-0500
Télec.: 914-632-1733
Courriel: custserv@medicalletter.org
www.medicalletter.org

Permissions:
Pour reproduire une portion de ce numéro, demandez une autorisation préalable à:
permissions@medicalletter.org

Abonnements (É.-U.):
1 an - 159 \$; 2 ans - 298 \$;
3 ans - 398 \$. 65 \$ par année
pour les étudiants, internes, résidents
et associés aux É.-U. et au Canada.
Réimpressions - 45 \$/article ou
numéro

**Questions sur la licence
d'utilisation du site:**
Courriel: SubQuote@medicalletter.org
Tél.: 800-211-2769
Tarif spécial pour les groupes
d'abonnement.