

# Gérer les complications des statines

*"le bénéfice apporté par cette classe de médicament, notamment en prévention cardiovasculaire secondaire est très important et sans commune mesure par rapport aux effets secondaires rapportés".*

Rapport de l'académie de Médecine

Efficacité et effets indésirables des statines : évidences et polémiques

## Absence de conflit d'intérêt

# Enjeux de la prescription de statines

- Un rapport bénéfice risque individuel
- Un **bénéfice démontré** lié à la baisse du LDL <sup>1-2-3-4</sup>
- Un niveau **d'efficacité statine dépendant** <sup>5</sup>

Fluvastatine 20                      <      Simvastatine 10      <                      Atorvastatine 10  
 = pravastatine 10                      <                      = rosuvastatine 5
- Un **risque** médicamenteux non négligeable **dose dépendant**
- Une adhésion insuffisante et de nombreux arrêts aux conséquences délétères : **persistance à 1 an = 70%** <sup>6</sup>

1- Collins R et al. Lancet 2016 ;pii:S0140-6736(16)31357-5    2- Silverman MG et al. Jama. 2016;316(12):1289-97  
 3- Eur Heart J. 2017 Apr 24                      4- Taylor F, et al. Cochrane Database Syst Rev. 2013 ;(1):CD004816  
 5- Karlson SP et al. Am J Cardiol. 2016 May 1;117(9):1444-8.    6- Rev Med Suisse 2016 ; 12 : 445-50

# Effets indésirables

variables en  
fréquence et  
gravité

- **Troubles digestifs**
- **Crampes, myalgies**
- Rhabdomyolyse, tendinite, lombalgie
- Céphalées, sensations vertigineuses, insomnie
- Vision troubles, dysgueusie
- **Élévation transaminases**
- Diabète (RR 1,12 à 1,25 ou NNT 133/5ans)
- Éruption cutanée
- Pancréatites rares
- Neuropathie périphérique
- Pneumopathie interstitielle
- Fibrose pulmonaire
- Réaction hypersensibilité
- Ins rénale (rosuvastatine)
- *Troubles de la croissance ?*
- *Effet tératogène ?*
- *Troubles cognitifs ?*

1- Revue prescrire – guide des interactions médicamenteuses 2018,

2- Ridker PM, et al. N Engl J Med 2008;359:2195-207,

3- Revue Médicale Suisse – www.revmed.ch – 11 novembre 2015

# Le plus fréquent : les douleurs musculaires

- 10 à 25 % des patients <sup>1</sup> (réversibilité à l'arrêt)
- **Myalgies** – myopathie – myosite – myonécrose (CPK+) – **rhabdomyolyse**
- Rhabdomyolyse environ 0,02% avec cofacteurs (interaction médicamenteuse - sarcopénie)
- Toxicité
  - Dose dépendante
  - **Statine dépendante** (différents cytochromes) mais études discordantes
    - fluvastatine (5,1 %), pravastatine (10,9 %), atorvastatine (14,9 %), 18,2 % simvastatine <sup>2</sup>

1- Parker BA, et al. Circulation 2013;127:96-103

2- Bruckert E, Hayem G, Dejager S, Yau C, Begaud B. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients--the PRIMO study. Cardiovasc Drugs Ther 2005;19:403-14

# Quand doit on doser les CPK ?

- Au début : **seulement** devant une des situations à risque suivantes
  - Insuffisance rénale ou hépatique
  - Intolérance préalable aux hypolipémiants
  - ATCD myopathie
  - Élévation préexistante des CPK
  - Hypothyroïdie
  - Traitements à risque d'interaction
  - Age > 75 ans
  - Éthylisme chronique
  - Origine asiatique
- **Sinon en cas d'intolérance musculaire**

# Que faire devant des douleurs musculaires ? (1)

- **Rechercher un facteur aggravant**
  - Exercice physique intense
  - Consommation d'alcool ou de drogue
  - Co-prescription de médicaments
- **Si absence**
  - Arrêt 4 à 6 semaines
    - Disparition consécutive des symptômes ?
    - Sinon : autre cause de myalgies ?
  - Doser **CPK , TSH et créatinine** (1 semaine après arrêt de tout exercice musculaire) et la **vitamine D**.

1- Sophie Béliard-Lasserre; Revue du Praticien. Vol 65. Mai 2015

2- HAS 2017

Symptômes peu intenses + CPK < à 5 N

- 1- **Diminuer la dose** de statine.
- 2- Si douleurs persistantes : **changer de statine** en privilégiant les plus hydrophiles (pravastatine, rosuvastatine et fluvastatine) et en débutant à petite dose.
- 3- Si échec : **rosuvastatine en séquentiel** (1j / 2 ou 3)
  - Souvent bien tolérée sur le plan musculaire
  - Longue demi-vie permet une baisse du LDL-c de 25 à 35 %.

*Faire des **fenêtres thérapeutiques de 4 à 6 sem** entre chaque prescription pour attendre l'élimination complète de la molécule.*

*Essayer au moins **3 statines différentes** avant de parler d'intolérance musculaire définitive*

# Que faire devant des douleurs musculaires ? (2)

CPK > à 5 N

# Que faire devant des douleurs musculaires ? (3)

- 1- **Chercher cause d'augmentation temporaire des CPK.** (effort physique dans les 48h préc ?)
- 2- Arrêter le traitement, contrôle fonction rénale, surveillance CPK /2 sem.
- 3- Essayer une **autre statine** après 4-6 sem de normalisation

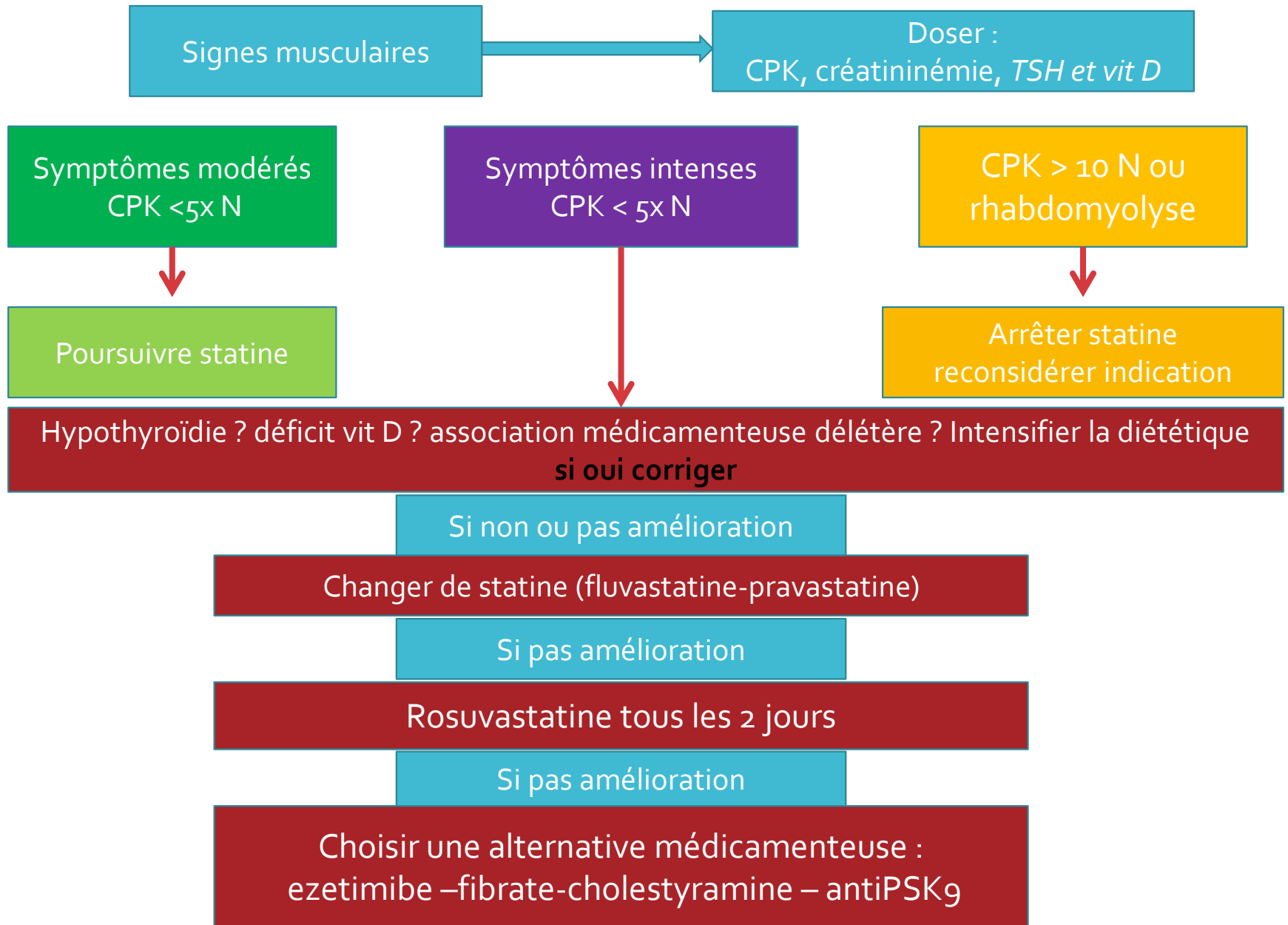
*Chercher **autre cause de myopathie** si CPK restent élevées*



# Et le foie et le diabète ?

- Doser **systematiquement les ALAT**
  - avant le traitement
  - puis 8 semaines après le début
  - ou lors d'augmentation de posologie
  - Puis tous les ans si ALAT < 3 N
- ALAT élevées mais < 3 N
  - Poursuivre le traitement et contrôler après 4 à 6 sem.
- ALAT  $\geq 3$  N
  - Arrêter ou diminuer la statine puis contrôle après 4 à 6 sem
  - Si ALAT se normalisent, réintroduire prudemment le traitement

*Penser à dépister **un diabète** dans le suivi au long cours*



Dans tous  
les cas !

Évaluer les effets secondaires au filtre **des  
bénéfices attendus** lié à l'indication

*"l'interruption intempestive de ce traitement peut  
avoir des effets désastreux sur leur santé »<sup>1</sup>*

# Merci de votre attention