traitée par warfarine (Coumadine®) dont les INR réalisés régulièrement sont dans les normes [1]. Dix mois après introduction de la warfarine, un traitement par miconazole (Daktarin®) gel buccal a été prescrit pour une mycose buccale. Vingt jours plus tard, elle a présenté une hématurie macroscopique associée à des cervicalgies et des lombalgies. Hospitalisée le lendemain, elle présentait un surdosage en AVK avec un INR indosable, nécessitant l'administration de vitamine K. Deux jours après l'admission, elle a présenté une paraplégie ; l'IRM retrouvait un hématome cervical avec compression médullaire. L'association d'un AVK avec toutes les formes de miconazole est contre-indiquée.

Mots clés : anticoagulants *[anticoagulants]*

Référence :

1. Échos de pharmacovigilance. N° 6. Janvier 2014. www.pharmacovigilance-fcomte.fr

Atteintes musculaires dues aux statines

Les atteintes musculaires dues aux statines constituent un effet indésirable d'une grande banalité. Malgré de fréquentes publications, il reste de nombreuses zones d'ombre.

Quelle incidence ?

Dans les études randomisées, l'incidence des atteintes musculaires n'est que de 1 à 5 % alors que dans les études observationnelles, dans la vraie vie, des symptômes musculaires sont notés chez 10 à 20 % des patients [1]. Cette différence s'explique-t-elle uniquement par le fait que les patients les plus à risque (les plus âgés avec les comorbidités les plus lourdes) sont exclus des essais cliniques, par une définition plus rigoureuse dans les essais cliniques, ou par le fait qu'une proportion importante de symptômes musculaires observés chez les patients recevant des statines ne sont pas imputables à ces médicaments ? Ainsi dans la *National Health and Nutrition Examination Survey*, la prévalence des douleurs musculo-squelettiques est de 23 % chez les sujets traités par statines *versus* 18 % chez les sujets non traités [2].

Peut-on identifier les patients à haut risque ?

Les facteurs de risque les plus importants de symptômes musculaires identifiés dans une étude observationnelle ont été un antécédent de myopathie avec un autre hypolipidémiant et une histoire de crampes musculaires inexpliquées. Les autres facteurs mentionnés dans la littérature sont une hypothyroïdie non traitée, un âge supérieur à 80 ans, un petit poids, l'alcoolisme et une activité physique importante. Une susceptibilité génétique a été évoquée sans que cela débouche pour l'instant sur des conséquences pratiques.

Le risque est-il le même avec toutes les statines ?

Toutes les statines ne sont sans doute pas égales vis-à-vis du risque musculaire comme l'avait montré le retrait du marché de la cérivastatine. Une analyse des notifications spontanées reçues par la FDA de 2005 à 2011 pour chaque statine montre des taux de notification très variables d'une statine à l'autre, la rosuvastatine ayant le taux le plus élevé [3] : si l'on prend une base de 100 pour la rosuvastatine, les taux sont respectivement de 55, 26 et 17 pour l'atorvastatine, la simvastatine et la pravastatine ce qui paraît être à peu près proportionnel à l'effet hypocholestérolémiant de ces statines.

Peut-on réintroduire une statine ?

La question de la réintroduction d'une statine se pose devant des symptômes musculaires, en l'absence d'élévation majeure des CPK et après disparition des symptômes lors de la fenêtre thérapeutique. Dans une petite étude sur 37 patients, 21 ont présenté à nouveau des symptômes avec d'autres statines, tandis que 12 ont toléré une autre statine et 4 la même [4].

Une équipe canadienne s'est intéressée à la réintroduction de la même statine et a mis au point un protocole au cours duquel chaque patient reçoit, après randomisation, en double aveugle, soit un placebo, soit la statine pendant 3 périodes de 3 semaines séparées par des *wash out* [5]. Une étude pilote a inclus 8 patients et n'a pas montré de différence pour les symptômes entre périodes sous statine et périodes sous placebo ; 5 patients ont pu reprendre leur statine en ouvert. Une telle méthode paraît difficile à utiliser en pratique courante.

En pratique, la survenue de symptômes musculaires doit aussi être l'occasion de réévaluer la pertinence de l'indication de la statine.

Mots clés : inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase ; myalgie *[Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors; Myalgia]*

Références :

1. Bitzur R, Cohen H, Kamari Y, Harats D. Intolerance to statins: mechanisms and management. Diabetes Care. 2013;36(S2):S325-30.
2. Buettner C, Rippberger, M J. Smith JK. Statin use and musculoskeletal pain among adults with and without arthritis. Am J Med. 2012;125:176-82.
3. Hoffman KB, Kraus C, Dimbil M, Golomb BA. A Survey of the FDA's AERS Database regarding muscle and tendon adverse events linked to the statin drug class. PLoS ONE. 2012;7(8):e42866.
4. Hansen KE, Hildebrand JP, Ferguson EE, Stein JH. Outcomes in 45 Patients with statin-associated myopathy. Arch Intern Med. 2005;165:2671-6.
5. Joy TR, Monjed A, Zou G Y, et al. N-of-1 (single-patient) trials for statin-related myalgia. Ann Intern Med. 2014;160:301-10.