

Cet article a été publié en anglais dans le numéro 89 (avril-mai 2014) de la *Therapeutics letter*<sup>1</sup>, publication indépendante du département de pharmacologie et thérapeutique de l'Université de Colombie britannique (Canada), sous le titre : *Statins proven and associated harms*. Comme le soulignent nos confrères canadiens, les nombreuses incertitudes sur l'action de ces médicaments continuent à poser question(s), et il reste essentiel de peser pour chaque prescription la balance bénéfices attendus/risques potentiels. Comme pour tous les exemplaires de la *Therapeutics letter*, cette synthèse a fait l'objet de la relecture de 60 experts et généralistes afin de corriger d'éventuelles incohérences et de vérifier que l'information – fond et forme – correspondait bien à l'approche clinique du problème.

### Abstract: Statins proven and associated harms

*The action of statins to reduce many compounds in addition to cholesterol is problematic.*

*Harms with statins are often subtle, usually dose related, sometimes serious and require vigilance to detect.*

*The magnitude of most statins harms remains uncertain at this time.*

*It is essential to weigh the potential benefits and the potential harms in all patients taking or being considered for statin therapy.*

*Key words: Dyslipidemias; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors*

Alan Cassels

Kendra

A. Lawrence

James M. Wright

University of British

Columbia

Traduction :

Michel Gerson

### Mots clés :

dyslipidémies ;

inhibiteurs

de l'hydroxy-

méthylglutaryl-CoA

réductase

# Statines : effets adverses prouvés et suggérés

La *Therapeutics Letter* n° 49 (juillet-septembre 2003) concluait que « les statines apportent un bénéfice en termes de mortalité cardiovasculaire et totale aux patients présentant cliniquement une pathologie vasculaire sténosante (prévention secondaire) ». La *Therapeutics Letter* n° 77 (mars-avril 2010) concluait que « les statines n'apportent pas de bénéfice en prévention primaire » parce qu'elles réduisent le taux de survenue des maladies coronariennes mais non la totalité des effets adverses sévères. Cela suggère que des effets adverses sévères non identifiés dus aux statines pourraient contrebalancer la réduction des effets adverses sévères que sont les maladies coronariennes. Les préoccupations concernant des effets indésirables sévères liés aux inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) ont émergé en 2001, lors du retrait du

marché de la cérvastatine : celle-ci avait été associée à plus de 100 décès en raison d'atteintes musculaires survenues à une fréquence beaucoup plus élevée qu'avec les autres statines [1].

Cette *Therapeutics Letter* passe en revue les effets indésirables des statines démontrés et suggérés. Les effets indésirables démontrés l'ont été par des essais comparatifs randomisés ; les effets indésirables suggérés l'ont été par des études observationnelles, des séries de cas et des cas isolés.

## Quel est le mécanisme d'action des statines ?

Les statines inhibent l'enzyme 3-hydroxy-3 méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) à un stade précoce de la voie du mévalonate. Le cholestérol est produit par cette voie, mais aussi de nombreuses substances, dont le rôle dans l'organisme est fondamental comme le coenzyme Q10, l'hème A, les protéines prénylées, les stéroïdes sexuels, les corticostéroïdes, les acides

1. La *Therapeutics letter* s'appuie sur l'analyse critique des données factuelles issues en priorité des essais contrôlés, donc à des patients semblables à ceux qui ont été inclus dans les essais, ce qui ne permet pas nécessairement de les extrapoler à d'autres patients. *Therapeutics Initiative* a le soutien financier du ministère de la santé de Colombie britannique. La *Therapeutics letter* est en accès libre et gratuit sur [www.ti.ubc.ca](http://www.ti.ubc.ca)



biliaires et la vitamine D [1]. Les statines réduisent le taux plasmatique de cholestérol en inhibant l'HMG-CoA réductase dans le foie, mais elles inhibent aussi cet enzyme dans des tissus de tout l'organisme.

## Pourquoi les effets adverses des statines sont-ils généralement méconnus ?

Premièrement, l'essentiel de la littérature sur les statines s'est concentré sur leurs bénéfiques. Aussi, la prise de conscience de leurs effets indésirables est-elle limitée [2] et de nombreux spécialistes proclament que ces effets indésirables sont très rares [3].

Ensuite, l'incidence des effets indésirables habituels comme les douleurs et la faiblesse musculaire est faible dans les essais randomisés mais plus élevée lors des études dans la vraie vie [1, 4]. Cela s'explique en partie du fait qu'au cours de certains essais randomisés, tous les patients sont exposés aux statines avant le tirage au sort et que seuls les patients qui tolèrent le médicament sont soumis au tirage au sort [5].

Enfin, les mises en garde de la *FDA* ou de *Santé Canada*<sup>2</sup> sur les effets indésirables des statines sont publiées avec retard et ont peu d'impact [6].

2. Santé Canada est le ministère fédéral responsable d'aider les Canadiennes et les Canadiens à maintenir et à améliorer leur santé, tout en respectant les choix individuels et les circonstances.

## Avertissements canadiens et US sur les effets adverses dus aux statines

Depuis 2000, *Santé Canada* a publié cinq mises en garde sur les effets indésirables des statines : rhabdomyolyse et atteinte musculaire (janvier 2002) [7], Crestor® et rhabdomyolyse (novembre 2004) [8], comorbidités pouvant accroître le risque d'atteinte musculaire (juillet 2005) [9], statines et troubles mnésiques (octobre 2005) [10] et statines et pneumopathie interstitielle [11]. Le 28 février 2012, la *FDA* a révisé les mentions légales des statines, attirant l'attention sur le risque « d'effets indésirables cognitifs réversibles et non sévères (perte de mémoire, confusion, etc.) et sur des cas d'élévation de la glycémie et de l'hémoglobine glyquée (Hb A 1c) » [12].

## Effets adverses prouvés des statines

### Niveau de preuve 1 (le plus élevé) : revues systématiques

La quantification des effets indésirables des statines dans les méta-analyses d'essais cliniques est présentée dans le *tableau 1*.

### Niveau de preuve 2 : essais contrôlés randomisés isolés

Certains effets indésirables statistiquement significatifs des statines ont été mis en évidence au cours de vastes essais randomisés. D'autres ont été mis en évidence par de plus petits essais randomisés conçus pour évaluer un seul effet : par exemple, un essai *versus* placebo de 2012 montrant que la simvastatine et la pravastatine diminuent significativement les performances et accroissent la fatigue après un effort [16] et un essai de 2013 *versus* placebo montrant que la simvastatine diminue significativement les capacités cardiorespiratoires chez les patients obèses et en surpoids [17] (*tableau 2*).

## Effets adverses suggérés

### Niveau de preuve 3 : études observationnelles

L'importance des effets adverses des statines a aussi été évaluée dans de grandes études d'observation (*tableau 3*).

### Niveau de preuve 4 : cas cliniques et séries de cas

Une liste d'effets indésirables de plus en plus longue est suggérée par des séries de cas et des cas isolés. Ils sont

**Tableau 1. Effets indésirables des statines démontrés par des méta-analyses d'essais randomisés.**

Effet	Dose de statine	RR ou OR (IC 95 %)	ARA NNT (durée)	Réf.
Arrêt du traitement en raison d'effets indésirables	Forte* vs faible**	1,3 (1,2-1,4)	2,1 % 47 (3,4 ans)	13
<b>Atteinte musculaire</b> (CPK > 10 N)	Forte* vs faible**	10 (1,3-78)	0,07 % 1 534 (3,4 ans)	13
Élévation des enzymes hépatiques	Forte* vs faible**	4,8 (3,3-6,2)	1,2 % 86 (3,4 ans)	13
Diabète de découverte récente	Forte* vs faible**	1,12 (1,04-1,22)	1 % 105 (4 ans)	14
Diabète de découverte récente	Toutes doses	1,09 (1,02-1,17)	0,4 % 250 (4 ans)	15

\* Forte dose : simvastatine 80 mg, atorvastatine 40-80 mg.

\*\* Faible dose : simvastatine 20 mg, pravastatine 40 mg, atorvastatine 10 mg.

RR : risque relatif ; OR : odd-ratio ; ARA : augmentation du risque absolu ; NNT : nombre de sujets à traiter pour entraîner un effet indésirable chez une personne.

**Tableau 2. Effets indésirables des statines démontrés par des essais randomisés uniques.**

Effet	Dose de statine	RR ou OR (IC 95 %)	ARA NNT	Réf.
AVC hémorragique	Forte*	1,7 (1,1-2,6)	0,9 % 108 (5 ans)	18
Capacités cognitives	Faible	Baisse		19, 20
Performances Fatigue à l'effort	Faible	Baisse Augmentation		12
Capacités cardiorespiratoires	Faible	Baisse		13
Qualité du sommeil	Faible	Baisse		21
Diabète de découverte récente	Forte**	1,25 (1,05-1,49)	0,6 % 167 (1,9 ans)	22

\* Atorvastatine 80 mg, \*\* rosuvastatine 40 mg.

**Tableau 3. Effets indésirables des statines suggérés par des études observationnelles.**

Effet	Dose de statine	RR ou OR (IC 95 %)	ARA NNT	Réf.
Atteinte rénale aiguë	Forte* vs faible**	1,34 (1,25-1,43)	0,06 % 1 700 (0,25 an)	23
Insuffisance rénale aiguë	Toutes doses vs absence de statine	1,6 (1,3-1,9)	0,2 % 450 (5 ans)	24
Atteinte hépatique modérée ou sévère	Toutes doses vs absence de statine	1,5 (1,4-1,7)	0,7 % 150 (5 ans)	24
Atteinte musculaire modérée ou sévère	Toutes doses vs absence de statine	6,2 (5,2-7,3)	1 % 100 (5 ans)	24
Atteintes musculo-squelettiques	Toutes doses vs absence de statine	1,19 (1,08-1,30)	2,1 % 48 (4,4 ans)	25
Cataracte	Toutes doses vs absence de statine	1,3 (1,26-1,37)	2 % 50 (5 ans)	24

\* ≥ 10 mg rosuvastatine, ≥ 20 mg atorvastatine, ≥ 40 mg atorvastatine.

documentés et référencés dans l'analyse détaillée de Gomb et Evans, notamment : neuropathies périphériques, troubles sexuels, gynécomastie, agressivité, troubles du comportement, troubles mnésiques, dépression, psychose, pneumopathies interstitielles, insuffisance cardiaque, syndrome parkinsonien, syndrome pseudolupique, dermatomyosite, autres syndromes auto-immuns, pancréatite, etc. [1].

## Symptôme musculaires, l'effet indésirable le plus fréquent

Les patients traités par statine peuvent présenter des douleurs musculaires, des sensations de brûlures ou de gêne, une faiblesse ou une fatigue musculaire, mais ces

symptômes peuvent aussi survenir chez des personnes non traitées par statines [4]. Une approche de prise en charge des patients sous statines présentant ces symptômes a été proposée par Fernandez *et al.* [26]. Il est important de reconnaître que des chutes chez des personnes âgées pourraient être dues à des effets indésirables musculaires des statines. L'incidence des symptômes musculaires est faible dans les études randomisées [4] mais plus élevée dans les études observationnelles [27]. Les symptômes musculaires affectant l'activité physique et la capacité cardiorespiratoire [17] posent problème puisque l'activité physique régulière est la meilleure prévention des événements cardiovasculaires [28]. Des lésions musculaires minimales pourraient être très fréquentes puisque des lésions de l'ultrastructure musculaire étaient détectables par biopsie chez 10 de 14 patients traités par statine et indemnes de symptômes musculaires [29]. Des lésions plus sévères étaient notées chez les patients symptomatiques, avec ou sans élévation des CPK, que le traitement soit poursuivi ou interrompu depuis un temps variable. Cela suggère que ces lésions ne sont pas facilement réversibles [30].

## Implications cliniques

Les statines inhibent une voie enzymatique capitale. Elles ont donc de nombreux effets potentiels en plus de la réduction du cholestérol sérique. **Le spectre complet et l'ampleur de leurs effets indésirables demeurent largement incertains.** Cependant, on peut affirmer à partir de notre analyse que les effets indésirables sont plus importants avec les doses élevées qu'avec les doses faibles de statines et qu'il est peu probable que les bénéfices supplémentaires des doses élevées compensent l'importance des effets indésirables dans la plupart des situations cliniques. Même pour les doses les plus faibles, la fréquence des effets indésirables paraît être de l'ordre de 1 à 2 %, des valeurs du même ordre que le bénéfice des statines en prévention primaire. Les médecins doivent être vigilants afin de détecter les effets indésirables des statines, car nombre d'entre eux sont discrets. Lorsque les statines interfèrent avec l'activité physique, le bénéfice de cette dernière est remis en cause.

*Liens d'intérêts : les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.*

### Références :

1. Golomb BA, Evans MA. Statin adverse effects: a review of the literature and evidence for a mitochondrial mechanism. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2008;8:373-418.
2. Golomb BA, McGraw JJ, Evans MA, Dimsdale JE. Physician response to patient reports of adverse drug effects: implications for patient-targeted adverse effect surveillance. *Drug Saf.* 2007;30:669-75.
3. Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian Working Group Consensus update. *Can J Cardiol.* 2013;29:1553-68.
4. Finegold JA, Manisty CH, Goldacre B, et al. What proportion of symptomatic side effects in patients taking statins are genuinely caused by the drug? Systematic review of randomized placebo-controlled trials to aid individual patient choice. *Eur J Prevent Cardiol.* 2014;21:464-74.
5. Anonymous. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy and of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety and efficacy experience. *Eur Heart J.* 1999;20:725-41.
6. Kurdyak PA, Juurlink DN, Mamdani MM. The effect of antidepressant warnings on prescribing trends in Ontario, Canada. *Am J Public Health.* 2007;97:750-4.
7. Canadian Adverse Reaction. Newsletter. 2002;12:1. [http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v12n1-eng.php#rhabdomyolysis\\_and\\_myopathy](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medeff/bulletin/carn-bcei_v12n1-eng.php#rhabdomyolysis_and_myopathy)
8. Health Canada is advising Canadians about a possible association between Crestor® and rhabdomyolysis. <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2004/14251a-eng.php>
9. Health Canada advises consumers about important safety information on statins <http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2005/13698a-eng.php>
10. Canadian Adverse Reaction. Newsletter. 2005;15(4). [http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v15n4-eng.php#a2](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medeff/bulletin/carn-bcei_v15n4-eng.php#a2)
11. Canadian Adverse Reaction Newsletter. 2010;20(4). [http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medeff/bulletin/carn-bcei\\_v20n4-eng.php#a1](http://www.hc-sc.gc.ca/dhpm/medeff/bulletin/carn-bcei_v20n4-eng.php#a1)
12. FDA Drug Safety Communication: Important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. February 28, 2012. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm293101.htm>
13. Silva M, Matthews ML, Jarvis C, et al. Meta-analysis of drug-induced adverse events associated with intensive-dose statin therapy. *Clin Ther.* 2007;29:253-60.
14. Preiss D, Seshasai SR, Welsh P, et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA.* 2011;305:2556-64.
15. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet.* 2010;375:735-42.
16. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, White HL. Effects of statin on energy and fatigue with exertion: Results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012; doi:10.1001/archinternmed.2012.2171
17. Mikus CR, Boyle LJ, Borengasser SJ, et al. Simvastatin impairs exercise training adaptations. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:709-14.
18. Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med.* 2006;355:549-59.
19. Muldoon MF, Barger SD, Ryan CM, et al. Effects of lovastatin on cognitive function and psychological well-being. *Am J Med.* 2000;108:538-46.
20. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, et al. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med.* 2004;117:823-9.
21. Golomb BA, Kwon EK, Criqui MH, Dimsdale JE. Simvastatin but not pravastatin affects sleep: findings from the UCSD Statin Study. *Circulation.* 2007;116:847.
22. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med.* 2008;359:2195-207.
23. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ.* 2013;346:f880.
24. Hippisley-Cox H, Coupland C. Unintended effects of statins in men and women in England and Wales: population based cohort study using the QRResearch database. *BMJ.* 2010;340:c2197.
25. Mansi J, Frei CR, Pugh MJ, et al. Statins and Musculoskeletal Conditions, Arthropathies, and Injuries. *JAMA Intern Med* published online June 3, 2013. doi:10.1001/jamainternmed.2013.6184
26. Fernandez G, Spatz ES, Jablęcki C, Phillips PS. Statin myopathy: a common dilemma not reflected in clinical trials. *Cleve Clin J Med.* 2011;78:393-403.
27. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding Statin Use in America and Gaps in Patient Education (USAGE): an internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol.* 2012;6:208-15.
28. Heran BS, Chen JMH, Ebrahim S, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 7. Art. No.: CD001800. DOI: 10.1002/14651858.CD001800.pub2
29. Draeger A, Monastyrskaya K, Mohaupt M, et al. Statin therapy induces ultrastructural damage in skeletal muscle in patients without myalgia. *J Pathol.* 2006;210:94-102.
30. Mohaupt MG, Karas RH, Babychuk EB, et al. Association between statin-associated myopathy and skeletal muscle damage. *CMAJ.* 2009;181:E11-8.

## Statines : effets adverses prouvés et suggérés

- ▶ La réduction par les statines de nombreuses substances en plus du cholestérol pose problème.
- ▶ Les effets indésirables des statines sont souvent discrets, habituellement dose-dépendant ; leur détection nécessite de la vigilance.
- ▶ L'ampleur de la plupart des effets indésirables demeure incertaine.
- ▶ Il est essentiel d'évaluer les bénéfices et les risques potentiels chez tous les patients traités par statine ou pour lesquels on envisage un tel traitement.