

# Incidence des cas de rhabdomyolyse hospitalisés chez les patients traités par hypolipémiants

David J. Graham, MD, MPH

Judy A. Staffa, PhD

Deborah Shatin, PhD

Susan E. Andrade, ScD

Stephanie D. Schech, MPH

Lois La Grenade, MD, MPH

Jerry H. Gurwitz, MD

K. Arnold Chan, MD, ScD

Michael J. Goodman, PhD

Richard Platt, MD, MSc

Les affections musculaires font partie des effets indésirables associés à la prise d'agents hypolipémiants dont on parle le plus; ces affections vont de la simple élévation de la créatine phosphokinase (CPK) jusqu'à la rhabdomyolyse et sont associées en particulier à la prise d'inhibiteurs de la 3-hydroxy 3-méthyl glutaryl coenzyme A réductase (statines).<sup>1-5</sup> On a également montré une association entre les dérivés de l'acide fibrique (fibrates) et les atteintes musculaires primaires, surtout lorsque ces agents sont associés aux statines.<sup>6-11</sup>

On connaît mal l'épidémiologie de la myopathie associée aux statines ou aux fibrates et la plupart des publications traitent exclusivement de la rhabdomyolyse. Des facteurs de risque potentiels de rhabdomyolyse ont été identifiés en se basant sur des séries de cas: âge plus élevé, sexe féminin, indice de masse corporelle faible, hypothyroïdie, diabète sucré, altération de la fonction rénale ou hépatique.<sup>10,11</sup> Ceci n'a cependant été confirmé ni par des essais cliniques ni par des études d'observation. On estime qu'une myopathie, définie comme une élévation du taux de CPK au-delà de 10 fois la limite supérieure de la normale, survient chez 0,1 % à 0,5 % des patients traités par statines au cours des essais contrôlés randomisés.<sup>10</sup> Cependant, il n'existe aucune estimation fiable de l'incidence de la rhabdomyolyse. Pour certaines statines, les

**Contexte** Les agents hypolipémiants sont largement prescrits aux Etats-Unis. Nous ne disposons pas d'estimations fiables du risque de rhabdomyolyse pour ces agents.

**Objectif** Estimer, dans un cadre ambulatoire, l'incidence de la rhabdomyolyse chez des patients traités par statine et/ou fibrate.

**Plan expérimental, cadre et participants** Des cohortes, spécifiques de médicament, d'utilisateurs de statines et fibrates ont été établies en utilisant les données de 11 plans d'assurance santé répartis sur l'ensemble des Etats-Unis. Les patients devaient être recrutés depuis au moins 180 jours dans ces plans. Ils ont été répartis rétrospectivement dans les cohortes, à partir du début de la prise du médicament, entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 30 juin 2001. Le nombre de personnes-temps a été calculé en séparant monothérapie et traitement combiné statine + fibrate.

**Principaux critères de jugement** Taux d'incidence de la rhabdomyolyse par 10000 personnes-années de traitement, nombre de patients à traiter pour observer 1 cas de rhabdomyolyse et risque relatif de rhabdomyolyse.

**Résultats** Chez 252 460 patients traités par agent hypolipémiant, 24 cas de rhabdomyolyse ayant nécessité une hospitalisation sont survenus au cours du traitement. L'incidence moyenne par 10000 personnes-années pour une monothérapie par atorvastatine, pravastatine ou simvastatine était de 0,44 (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,20 – 0,84); pour la cérvastatine de 5,34 (IC à 95 % : 1,46 – 13,68); et pour les fibrates de 2,82 (IC à 95 % : 0,58 – 8,24). Par comparaison, l'incidence durant les personnes-temps de non-exposition était de 0 (IC à 95 % : 0 – 0,48;  $p = 0,056$ ). L'incidence augmentait à 5,98 (IC à 95 % : 0,72 – 216,0) pour un traitement associant l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine et un fibrate et à 1035 (IC à 95 % : 389 – 2 117) pour un traitement associant cérvastatine et fibrate. Par année de traitement, le nombre de patients à traiter pour observer 1 cas de rhabdomyolyse était de 22 727 pour une monothérapie par statine, de 484 pour les patients âgés diabétiques traités à la fois par statine et fibrate et allait de 9,7 à 12,7 pour les patients traités par cérvastatine + fibrate.

**Conclusion** Le risque de rhabdomyolyse s'est avéré faible et similaire pour l'atorvastatine, la pravastatine et la simvastatine en monothérapie; la prise combinée d'une statine et d'un fibrate augmentait le risque, particulièrement chez les diabétiques âgés. L'association de cérvastatine et d'un fibrate conférait un risque d'environ 1 sur 10 patients traités par an.

JAMA. 2004; 292: 2585-2590.

www.jama.com

fabricants indiquent des taux estimés d'incidence combinée de myopathie et de rhabdomyolyse, tandis que, pour d'autres, la notice indique juste que la survenue d'une rhabdomyolyse est rare.<sup>12,13</sup> Une étude épidémiologique a estimé l'incidence de la myopathie associée aux hypolipémiants à 2,3

par 10000 personnes-années de traitement et suggéré que la prise d'un fibrate en monothérapie confère un risque 5,5 fois plus élevé que la prise d'une statine.<sup>14</sup> Une autre étude a indiqué 1 cas de rhabdomyolyse pour 2935 patients traités simultanément par une statine et un fibrate.<sup>15</sup> Deux analyses

**Affiliations des auteurs** : Office of Drug Safety, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Rockville, Md (Drs Graham, Staffa et La Grenade); Center for Health Care Policy and Evaluation, Eden Prairie, Minn (Dr Shatin et Ms Schech); Meyers Primary Care Institute, Fallon Foundation et the University of Massachusetts Medical School, Worcester (Drs Andrade et Gurwitz); Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School (Drs Chan and Platt), Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Pilgrim Health Care and Harvard Medical School

(Dr Platt), et Department of Epidemiology, Harvard School of Public Health (Dr Chan), Boston, Mass; et Health Partners Research Foundation, Minneapolis, Minn (Dr Goodman).

**Liens financiers** : les Dr Andrade a été consultant et a reçu une bourse de recherche dans le passé de Merck, Pfizer, et Bristol-Myers Squibb, producteurs d'agents hypolipémiants.

**Correspondance** : David J. Graham, MD, MPH, Office of Drug Safety, Center for Drug Evaluation and Research, Food and Drug Administration, 5600 Fishers Ln, HFD-400, Rockville, MD 20857 (grahamd@cder.fda.gov).

Voir aussi p. 31, 41, 48, 52 et 55.

différentes basées sur des séries de cas soumises à l'examen de la *Food and Drug Administration* (FDA) ont indiqué que le nombre de cas rapportés de rhabdomyolyse était plus élevé pour la simvastatine et la cérostatatine que pour d'autres statines<sup>16</sup> et que les cas mortels de rhabdomyolyse rapportés étaient 17 à 79 fois plus nombreux avec la cérostatatine qu'avec d'autres statines.<sup>17</sup>

A la suite du retrait, en août 2001, de la cérostatatine du marché américain en raison du grand nombre de cas rapportés de rhabdomyolyse chez des patients traités par ce produit,<sup>18</sup> nous avons réalisé une étude ayant pour objectif d'estimer l'incidence de la rhabdomyolyse chez les patients traités par statine et/ou fibrate dans un cadre ambulatoire.

## MÉTHODES

Des cohortes d'utilisateurs de statines et de fibrates ont été établies rétrospectivement en prenant des populations de patients recrutés dans 11 plans d'assurance santé mis en place dans des zones géographiques dispersées des Etats-Unis et impliquant diverses structures telles que des *Independent Practice Associations* ou des *Health Maintenance Organizations*.<sup>19,20</sup> Chacun de ces plans assurait aux personnes recrutées une prise en charge des médicaments et possédait un système automatique d'enregistrement dans des bases de données des prescriptions, des consultations médicales en externe, des hospitalisations et des diverses interventions médicales. En utilisant les déclarations de prescriptions, nous avons créé une cohorte – dans laquelle chaque patient était inclus à partir du début d'utilisation du médicament – pour chaque statine (atorvastatine, cérostatatine, fluvastatine, lovastatine, pravastatine et simvastatine) et chaque fibrate (fénofibrate, gemfibrozil) commercialisé aux Etats-Unis entre le 1<sup>er</sup> janvier 1998 et le 30 juin 2001. Un patient ne pouvait être inscrit dans une cohorte que si, à la date de la première prescription du médicament hypolipémiant fourni durant la période d'étude, il n'y avait eu aucune prescription du même médicament dans les 180 jours précédents. En raison des changements de médicament, et donc d'exposition, un patient pouvait être inscrit dans plus d'une cohorte.

Pour chaque patient, la durée de l'exposition au médicament était estimée en se basant sur le nombre de jours inscrit dans la base de données des déclarations de prescriptions. En raison de la possibilité d'observance imparfaite, les espaces existant entre les dates attendues et les dates réelles de prescriptions successives de médicaments ont

été comptées comme des jours d'exposition au médicament s'ils étaient inférieurs à 30 jours; de même, les 30 jours suivant la fin de la dernière prescription pour un patient donné ont été comptés comme jours d'exposition dans une cohorte donnée. Le nombre de personnes-temps dans chaque cohorte médicamenteuse a été calculé d'une part pour la monothérapie et d'autre part pour le traitement combiné statine + fibrate, afin d'avoir des estimations de risque séparées pour chaque type d'exposition.

Pour identifier les cas potentiels de rhabdomyolyse, nous avons examiné les dossiers médicaux des membres des cohortes et sélectionné certains cas d'hospitalisations survenues durant la période d'étude. Nous avons utilisé les déclarations d'hospitalisation pour repérer les diagnostics de sortie pouvant indiquer une atteinte musculaire sévère (codes de la classification internationale des maladies, 9<sup>e</sup> révision). Ces diagnostics étaient les suivants: diagnostic principal de sortie ou tout diagnostic secondaire de sortie de myoglobulinurie (code 791.3); diagnostic principal de sortie d'autres troubles des muscles, ligaments et fascia (728.89, incluant la rhabdomyolyse), de myosite (729.1), de myopathie (359.4, 359.8, 359.9), de polymyosite (710.4), de faiblesse musculaire (728.9), de symptômes musculo-squelettiques des membres (729.8X) ou d'effet indésirable dû à un agent hypolipémiant (E942.2); tout diagnostic secondaire de sortie de trouble relatif aux muscles (l'un quelconque des diagnostics précédents) avec déclaration de réalisation d'un dosage de la CPK dans les 7 jours précédents l'admission ou suivant la sortie; diagnostic principal de sortie d'insuffisance rénale aiguë (584 et codes secondaires) avec tout diagnostic secondaire lié aux muscles; ou tout diagnostic de sortie d'insuffisance rénale aiguë avec dosage sérique de CPK dans les 7 jours précédents l'admission ou suivant la sortie.

Un certain nombre d'informations ont été recueillies dans les dossiers médicaux: l'âge, le sexe, le début des symptômes, le parcours hospitalier, le devenir du patient, les résultats des examens biologiques (dosage urinaire de myoglobine et dosages sériques de CPK, de potassium, des transaminases [ALAT et ASAT] et de la créatinine) et historique de l'exposition au médicament (s'il existait). Les données des déclarations automatisées ont permis d'identifier les antécédents de diabète, d'hépatopathie et d'insuffisance rénale.

Les données extraites des dossiers médicaux ont été revues par 3 des auteurs (D.J.

Graham, J.A. Staffa et L. La Grenade), ceux-ci ignorant le médicament pris par le patient. Les patients ont été classés comme ayant une rhabdomyolyse si la revue des dossiers médicaux montrait qu'il y avait une atteinte musculaire sévère au moment de l'hospitalisation et si, de plus, le médecin en charge du patient avait fait un diagnostic de rhabdomyolyse ou si le taux de CPK était plus de 10 fois supérieur à la limite supérieure de la normale. Le sous-groupe de patients ayant un taux de CPK supérieur à 10 000 UI/l ou supérieur à 50 fois la limite supérieure de la normale était, par définition, atteint de rhabdomyolyse sévère.

Les estimations des risques relatifs (RR) de rhabdomyolyse, ajustées sur l'âge, le sexe et l'existence d'un diabète, ont été calculées en utilisant une régression de Poisson. Nous avons calculé les taux d'incidence de la rhabdomyolyse par 10 000 personnes-années de traitement avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %, ainsi que le nombre de patients à traiter pour observer un cas de rhabdomyolyse.<sup>21</sup> Toutes les analyses ont été effectuées avec le logiciel Stata version 7 (StataCorp, College Station, Texas). Cette étude a été approuvée par les comités d'éthiques de chaque organisation participante.

## RÉSULTATS

Au total, 252 460 patients nous ont permis d'avoir 225 640 personnes-années d'exposition à une monothérapie par statine ou fibrate et 7 300 personnes-années d'exposition à un traitement combiné (voir **Tableau 1**). La proportion de patients ayant un diabète était plus élevée chez les utilisateurs de fibrate, ce qui est en accord avec l'utilisation de ces agents pour traiter l'hypertriglycéridémie.<sup>22</sup> Les prises de fluvastatine ou de lovastatine étant très faibles, ces médicaments ont été exclus des analyses ultérieures.

Chacune des statines évaluées ici était présente sur le marché au démarrage de l'étude, la cérostatatine étant apparue au cours du premier trimestre 1998 (voir **Figure 1**). Les prises de cérostatatine ont augmenté lentement mais le volume d'utilisation n'a pas atteint un niveau très élevé dans les plans-santé étudiés. Les prescriptions d'atorvastatine ont augmenté régulièrement en 2003, l'utilisation de la pravastatine baissant dans le même temps.

Nous avons pu consulter les dossiers hospitaliers de 174 patients (90 %) sur les 194 cas potentiels. Dans 139 dossiers, le taux de CPK sérique était inférieur à 10 fois la limite supérieure de la normale et aucun diagnostic

**Tableau 1.** Description des cohortes de patients prenant un traitement par statine et/ou fibrate.

	Statines						Fibrates	
	Atorvastatine (n = 130 865)	Cérvastatine (n = 12 695)	Fluvastatine (n = 4 706)	Lovastatine (n = 1 207)	Pravastatine (n = 35 713)	Simvastatine (n = 46 799)	Gemfibrozil (n = 14 677)	Fénofibrate (n = 5 808)
Personnes-années, Nb.								
Monothérapie	129 367	7 486	3 292	775	33 149	40 940	8 102	2 529
Traitement combiné	2 664	89	25	10	543	552	2 512	905
Patients prenant l'agent, %								
Agés de 65 ans ou plus	24,7	33,9	49,1	49,5	26,5	30,7	21,3	18,2
Femmes	43,9	50,1	54,9	52,3	46,5	44,5	37,7	35,1
Diabétiques	14,4	13,3	11,6	11,1	13,1	13,0	20,5	23,7
Avec maladie hépatique	0,7	0,7	0,5	0,8	0,9	0,5	1,2	1,3
Avec maladie rénale	0,5	0,3	0,3	0,8	0,5	0,5	0,6	0,5
Cas de rhabdomyolyse, Nb.								
Monothérapie	7	4	0	0	0	2	3	0
Traitement combiné	1*	6†	0	0	0	1‡	4†‡	1*

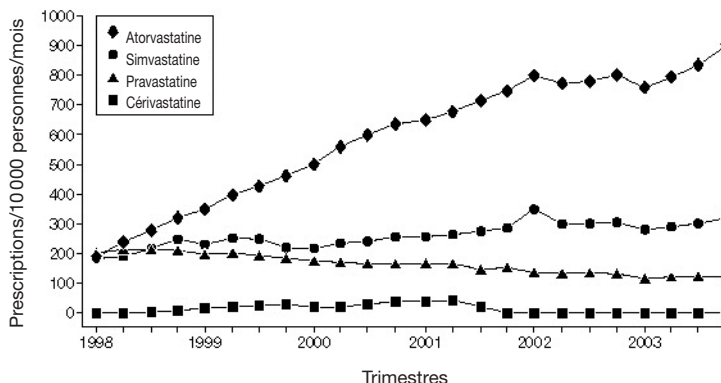
\* Un patient a été inclus à la fois dans la cohorte atorvastatine en traitement combiné et dans la cohorte fénofibrate en traitement combiné.

† Trois patients ont été inclus à la fois dans la cohorte cérvastatine en traitement combiné et dans la cohorte gemfibrozil en traitement combiné.

‡ Un patient a été inclus à la fois dans la cohorte simvastatine en traitement combiné et dans la cohorte gemfibrozil en traitement combiné.

de rhabdomyolyse n'était indiqué; un infarctus du myocarde aigu était la cause de l'élévation de la CPK chez 3 patients; et 1 patient admis pour chirurgie non urgente a développé une rhabdomyolyse en post-opératoire. Chez les 31 patients restants, les critères définissant une rhabdomyolyse incidente ont été remplis. Parmi ces patients, 7 ont été exclus des analyses car la rhabdomyolyse était survenue dans une période où, selon les données des déclarations automatisées, ils n'étaient pas exposés à un médicament hypolipémiant et, de ce fait, un temps d'exposition correspondant n'avait pas été inclus dans une des cohortes. Dans chacun de ces cas, cependant, il était explicitement noté dans le dossier hospitalier que le patient prenait une statine au moment de l'événement (dans 1 cas, atorvastatine, 1 cas, cérvastatine, 1 cas, fluvastatine, 3 cas, pravastatine et 1 cas, simvastatine). Parmi ces patients, 2 sont morts, l'un d'entre eux ayant eu une hémodialyse.

Dans les cohortes, il y avait 16 cas de rhabdomyolyse avec une monothérapie (13 avec une statine et 3 avec le gemfibrozil) et 8 cas avec un traitement combiné statine + fibraté. L'âge moyen (écart type) des patients ayant une rhabdomyolyse était de 64,6 (2,7) ans (voir Tableau 2). Vingt-trois patients (94,4 %) avaient des symptômes à type de douleur ou de faiblesse musculaire avant l'hospitalisation, la durée moyenne des symptômes avant l'admission étant de 6,9 jours (de 1 à 30 jours). Dix-huit patients (75 %) avaient une rhabdomyolyse sévère. Pour les monothérapies, les cas sont survenus après une durée moyenne de traitement de 348 jours pour l'atorvastatine ou la simvastatine (de 21 à 1050 jours), de 56 jours pour la

**Figure.** Prescriptions mensuelles d'atorvastatine, cérvastatine, pravastatine et simvastatine pour 10 000 personnes prises en charge dans 11 plans-santé.


cérvastatine (de 21 à 106 jours) et de 77 jours pour le gemfibrozil (de 21 à 179 jours). Le délai moyen d'apparition de l'affection après le démarrage d'un traitement combiné statine + fibraté était de 32 jours (de 18 à 78 jours). La durée moyenne du séjour hospitalier était de 5,7 jours (de 1 à 11 jours); durant ce séjour, l'ensemble des patients a été traité par hydratation et 10 patients (41,6 %) ont eu des diurétiques. Chez 2 patients (8,3 %), une hémodialyse a été nécessaire; l'un d'entre eux est décédé. Cinq patients prenaient des hormones thyroïdiennes et 1 était exposé simultanément à l'érythromycine. Aucun patient ne prenait un agent antifongique azolé ou de la ciclosporine.

Les taux d'incidence de la rhabdomyolyse avec l'atorvastatine, la pravastatine et la simvastatine en monothérapie n'étaient pas

statistiquement différents, l'estimation ponctuelle globale étant de 0,44 par 10 000 personnes-années d'utilisation (IC à 95 %: 0,20 – 0,84) (voir Tableau 3). Une analyse de sensibilité comprenant les 7 cas survenus dans une période de temps non prise en compte dans les cohortes a abouti à une estimation globale de 0,68 (IC à 95 %: 0,38 – 1,15), les taux d'incidence individuels restant impossibles à différencier. Les taux d'incidence pour la cérvastatine et le gemfibrozil en monothérapie étaient similaires et les 2 étaient supérieurs à ceux constatés pour les 3 autres statines analysées ( $p = 0,002$  pour la cérvastatine et  $p = 0,02$  pour le gemfibrozil). Bien qu'il n'ait été observé aucun cas avec le fénofibrate en monothérapie, les limites de l'IC à 95 % de son taux d'incidence englobaient totalement celles du gemfibrozil en monothérapie; cela

suggérait que les taux étaient comparables. Le taux d'incidence global par 10 000 personnes-années pour les 2 fibrates (fénofibrate et gemfibrozil) combinés était de 2,82 (IC à 95 % : 0,58 – 8,24). Par comparaison, il n'y a eu aucun cas non exposé durant 76 681 personnes-années de non-exposition à l'intérieur des cohortes, ce qui donnait une incidence de 0 (IC à 95 % : 0 à 0,48; *p* = 0,056). Le nombre de patients à traiter pendant 1 an avec une monothérapie pour observer 1 cas de rhabdomyolyse nécessitant une hospitalisation était de 22 727 patients prenant de l'atorvastatine, de la pravastatine ou de la simvastatine; de 1873 patients prenant de la cérovasatine et de 3546 patients prenant un fibrate.

Au cours du temps, les taux d'incidence de la rhabdomyolyse avec l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine en monothérapie sont restés impossibles à différencier. Pour des temps de traitement de moins de 6 mois, de 6 à 12 mois, de 13 à 24 mois et de plus de 24 mois, les incidences respectives de la rhabdomyolyse par 10 000 personnes-années étaient de 0,7 (IC à 95 % : 0,3 – 1,6), 0,2 (IC à 95 % : 0,01 – 1,2), 0,2 (IC à 95 % : 0,01 – 1,1) et 0,6 (IC à 95 % : 0,1 – 2,1). Des schémas similaires étaient observés avec la cérovasatine et les fibrates en monothérapie.

Les taux d'incidence de la rhabdomyolyse avec les traitements combinés statine + fibrate étaient supérieurs à ceux observés avec les monothérapies (voir **Tableau 3**). En étudiant les associations pour lesquelles existaient des cas, on constatait une similitude de l'effet quels que soient la statine et le fibrate impliqués, à l'exception de la cérovasatine. Pour les autres statines, l'incidence composite avec la prise d'un traitement combiné était de 5,98 (IC à 95 % : 0,72 – 216) par 10 000 patients-années, bien que l'étude des cohortes individuelles ait suggéré une estimation ponctuelle probablement située entre 16,9 et 22,5 par 10 000 personnes-années. Pour le traitement combiné cérovasatine + fibrate, les 2 estimations du taux d'incidence de la rhabdomyolyse, l'une obtenue à partir de la cohorte cérovasatine et l'autre à partir de la cohorte gemfibrozil, étaient similaires, avec des estimations ponctuelles allant de 789 à 1 035 par 10 000 personnes-années. Le nombre de patients à traiter pendant 1 an avec un traitement associant l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine et un fibrate était de 1672. Avec le traitement associant cérovasatine et gemfibrozil, le nombre de patients à traiter allait de 9,7 à 12,7 patients.

Tous les cas de rhabdomyolyse sont

survenus chez des patients prenant une dose quotidienne de statines située dans la gamme posologique recommandée par le fabricant (voir **Tableau 4**). Pour l'atorvastatine et la simvastatine, 3 (27 %) des 11 cas sont survenus avec une dose de 40 mg qui est la moitié de la dose maximale recommandée. Les 8 cas restant (73 %) sont survenus à des doses encore inférieures. Pour la cérovasatine, 3 (30 %) des 10 cas sont survenus à la dose maximale recommandée de 0,8 mg, les 7 autres cas (70 %) survenant à des doses quotidiennes plus faibles.

Les cas de rhabdomyolyse nécessitant une hospitalisation survenus sous monothérapie par statine étaient plus fréquents chez les patients âgés de 65 ans et plus (RR: 5,4; IC à 95 % : 1,3 – 21,6) et l'estimation ponctuelle du RR était augmentée chez les diabétiques (2,9; IC à 95 % : 0,7 – 11,8). Il n'y avait pas d'augmentation du RR chez les femmes (0,9; IC à 95 % : 0,2 – 3,2). Les RR de rhabdomyolyse avec la prise de fibrate ou de cérovasatine en monothérapie ou en traitement combiné ont été estimés en prenant pour référence la monothérapie par statine (atorvastatine, pravastatine et simvastatine). Par comparaison avec la prise de statine, la prise de fibrate en monothérapie était associée à un risque 5,5 fois plus élevé (IC à 95 % : 1,5 – 20,4) et la prise de cérovasatine à un risque 10,0 fois plus élevé (IC à 95 % : 3,1 – 32,7). La prise d'un traitement combiné statine + fibrate conférait un risque 12 fois plus important que les statines en monothérapie (RR: 12,20; IC à 95 % : 2,59 – 57,44). Pour un patient diabétique âgé de 65 ans ou plus, le risque de rhabdomyolyse nécessitant une hospitalisation était 48 fois plus élevé (IC à 95 % : 5,2 – 446,0), ce qui se traduisait par un nombre de patients à traiter de 484. Le risque conféré par un traitement combiné cérovasatine + fibrate était 1 411 fois plus élevé (IC à 95 % : 496 – 4 013).

**Tableau 2.** Caractéristiques des patients hospitalisés pour rhabdomyolyse alors qu'ils prenaient une statine et/ou un fibrate.

	Patients ayant une rhabdomyolyse (N = 24)
Age, moyenne (écart type) [éventail], ans	64,6 (2,7) [41-84]
Femmes, nb. (%)	13 (54,2)
Ancienneté du traitement, moyenne (écart type) [éventail], jours	160 (286) [18-1 050]
Durée du séjour hospitalier, moyenne (écart type) [éventail], jours	5,7 (0,6) [1-11]
Douleur ou faiblesse musculaire, nb. (%)	23 (94,4)
Ancienneté des symptômes à l'admission, moyenne (écart type) [éventail], jours	6,9 (1,9) [1-30]
Créatinine, moyenne (écart type) [éventail], mg/dl	2,1 (2,1) [0,6-8,3]
Créatine phosphokinase, moyenne (écart type) [éventail], UI/ml	49721 (15395) [2382-307 846]
Rapport de créatine phosphokinase, moyenne (écart type) [éventail]*	274 (89) [15-1 780]

Conversion dans le système international : pour convertir la créatinine en µmol/l, multipliez par 88,4.  
\* Rapport de créatine phosphokinase = [(créatine phosphokinase)/(limite supérieure de la normale)].

**Tableau 3.** Taux d'incidence de la rhabdomyolyse pour 10 000 personnes-années de traitement par hypolipémiant pris seul ou en association.

Médicament	Monothérapie, Taux d'incidence (IC à 95 %)	Traitement combiné	
		Association	Taux d'incidence (IC à 95 %)
Atorvastatine	0,54 (0,22-1,12)	Atorvastatine + fénofibrate	22,45 (0,57-125)
Cérovasatine	5,34 (1,46-13,68)	Cérovasatine + gemfibrozil	1 035 (389-2 117)
Pravastatine	0 (0-1,11)	Aucun cas	0 (0-67,71)
Simvastatine	0,49 (0,06-1,76)	Simvastatine + gemfibrozil	18,73 (0,47-104)
Fénofibrate	0 (0-14,58)	Fénofibrate + atorvastatine	16,86 (0,43-93,60)
Gemfibrozil	3,70 (0,76-10,82)	Gemfibrozil + cérovasatine	789 (166-2 138)

Abréviation : IC = intervalle de confiance.

**COMMENTAIRES**

En utilisant des cohortes de patients pris dans la population générale et traités par diverses statines et fibrates, l'inscription du patient dans la cohorte se faisant à partir du début de la prise du médicament, nous avons observé que le taux d'incidence de la rhabdomyolyse était similaire pour l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine en monothérapie, statines qui sont actuellement les 3 plus largement prescrites aux Etats-Unis.<sup>17</sup> Par comparaison avec la prise de statine en monothérapie, la prise de fibrate était associée à un risque 5,5 fois plus élevé et la prise combinée d'une statine et d'un fibrate

**Tableau 4.** Doses quotidiennes de médicaments hypolipémiants prises par les 24 patients hospitalisés pour rhabdomyolyse au cours du traitement.

Traitement	Atorvastatine (80 mg)*		Cérvastatine (0,8 mg)*		Simvastatine (80 mg)*		Gemfibrozil (1200 mg)*		Fénofibrate (200 mg)*	
	Dose, mg	Nb. de Patients	Dose, mg	Nb. de Patients	Dose, mg	Nb. de Patients	Dose, mg	Nb. de Patients	Dose, mg	Nb. de Patients
Monothérapie	10	2	0,3	1	20	1	1200	3		
	20	5	0,4	2	40	1				
			0,8	1						
Traitement combiné	40	1	0,3	2	40	1	600	2	200	1
			0,4	2			1200	2		
			0,8	2						

\* Dose journalière maximale indiquée par le fabricant.

entraînait un doublement du risque par rapport à la prise de fibraté seul. Le risque de rhabdomyolyse était 10 fois plus élevé avec la cérvastatine en monothérapie qu'avec les autres statines et 1400 fois plus élevé en cas d'association cérvastatine + fibraté. Avec une incidence estimée d'environ 1000 par 10000 personnes-années de prise, une rhabdomyolyse a pu survenir chez environ 1 patient sur 10 traités par cérvastatine et fibraté durant 1 année. Le risque de rhabdomyolyse ne semble pas diminuer avec la prise au long cours de statine ou fibraté en monothérapie. A noter également que les cas de rhabdomyolyse en l'absence d'un traitement de statine ou de fibraté semblent extrêmement rares.

Dans la seule étude de population publiée à notre connaissance à ce jour portant sur le risque de myopathie avec les médicaments hypolipémiants, les fibrates en monothérapie étaient associés à un risque 5,5 fois plus élevé que les statines en monothérapie et c'est avec le fénofibrate que le RR individuel était le plus élevé.<sup>14</sup> Notre étude était considérablement plus vaste, impliquant plus de 10 fois plus de patients exposés, et nous nous sommes focalisés sur les affections sévères nécessitant une hospitalisation plutôt que sur les événements n'entraînant pas d'hospitalisation. De plus, l'étude précédente incluait les patients même si leur taux de CPK n'était que légèrement au-dessus de la limite supérieure de la normale; dans notre étude, les taux de CPK se situaient entre 15 et 1780 fois au-dessus de la limite supérieure de la normale.

On a décrit le risque de rhabdomyolyse lié aux statines comme dose-dépendant et concentration-dépendant,<sup>4,5</sup> et de nombreux travaux ont été effectués afin d'identifier les différences pharmacocinétiques entre les statines et de comprendre les mécanismes de leur myotoxicité. Toutes les statines, à l'exception de la pravastatine, sont métabolisées dans le foie par le système du cytochrome P450, l'atorvastatine, la

cérvastatine, la lovastatine et la simvastatine étant traitées par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4).<sup>1,23</sup> Il a été montré que l'inhibition compétitive du CYP3A4 par des médicaments tels que le kétoconazole, l'érythromycine ou la ciclosporine a pour conséquences de bloquer l'oxydation de ces statines et d'augmenter leur concentration sérique; ceci a été donné comme explication à l'augmentation du risque de rhabdomyolyse.<sup>5,23,24</sup> Dans notre étude, il n'y avait, parmi les 24 cas, qu'un seul patient qui était traité simultanément par 1 de ces puissants inhibiteurs du CYP3A4. La pharmacocinétique est encore plus complexe lorsque statines et fibrates sont pris simultanément.<sup>25-30</sup>

Les facteurs ci-dessus seuls ne peuvent pas expliquer les RR observés dans notre étude. Les concentrations sériques des différentes statines augmentent entre 2 et 5,5 fois lorsque du gemfibrozil est pris simultanément.<sup>25-30</sup> Contrastant avec ces observations, le risque de rhabdomyolyse constaté dans notre étude lors d'une prise concomitante de statine et de fibraté était multiplié par 12 par rapport au risque conféré par la prise de statine seule. Avec la cérvastatine, la prise combinée entraînait une augmentation du risque supérieure à 1400 fois. Il semble y avoir une disproportion entre la survenue d'une rhabdomyolyse, réponse pharmacodynamique à la prise combinée statine + fibraté, et l'effet attendu sur la concentration sérique de statine. Cela suggère que le mécanisme sous-tendant l'apparition d'une rhabdomyolyse n'est pas linéaire et qu'il est peut-être indépendant d'interactions pharmacocinétiques.

A notre connaissance, ce travail est la première étude complète portant sur l'incidence de la rhabdomyolyse associée à un traitement de statine ou fibraté. L'utilisation de cohortes de patients inclus en début de prise du médicament permettait l'identification du nombre de personnes-temps et leur répartition dans les catégories monothérapie et traitement combiné et permettait la prise en compte des

changements de médicaments qui sont courants chez les utilisateurs de statine. Nous avons utilisé une définition stricte des cas et les cas étaient validés par la revue des dossiers médicaux. De plus, la stratégie que nous avons choisie pour identifier les cas – une inclusion large de dossiers – réduisait le risque que des cas soient oubliés. Ces différents éléments pouvaient contribuer à ce que les estimations des taux d'incidence et des RR de rhabdomyolyse soient fiables.

Notre étude avait également des limites. L'analyse principale était basée sur 24 cas, ce qui peut être considéré comme trop faible pour être fiable. Bien que cela puisse être considéré comme un nombre relativement faible de cas, cela représente un nombre important pour la rhabdomyolyse. Pour compenser la rareté relative de l'événement, nous avons mis sur pied des cohortes d'exposition larges et appliqué une stratégie de recherche de cas rigoureuse. Les estimations des taux d'incidence avaient des IC larges pour plusieurs médicaments, ce qui reflète le petit nombre d'événements. Néanmoins, la précision des estimations était suffisante pour établir une similitude du risque de rhabdomyolyse pour l'atorvastatine, la pravastatine et la simvastatine. De plus, la puissance statistique était suffisante pour montrer l'impact de l'utilisation combinée statine-fibraté, en particulier chez les patients ayant le risque le plus élevé, à savoir les diabétiques âgés de 65 ans ou plus. Sept cas de rhabdomyolyse ont été identifiés durant ce qu'on pouvait penser être des périodes de non-exposition aux statines. Les dossiers médicaux indiquaient, cependant, que tous ces patients prenaient une statine au moment de l'apparition des symptômes, montrant ainsi que les déclarations de prescriptions informatisées n'avaient pas identifié toutes les prises de statines dans la population d'étude. Etant donné le coût élevé des médicaments vendus sur ordonnance, les chercheurs qui utilisent les données de santé informatisées font

fréquemment l'hypothèse que les patients n'achètent pas de médicaments dont une partie du prix restera à leur charge si ceux-ci peuvent être payés par leur assurance.<sup>19,20</sup> On peut donner diverses explications à ces erreurs de classification potentielles d'exposition : l'utilisation d'échantillons gratuits de médicaments, une couverture double par l'assurance santé du patient-cas et de son conjoint, l'utilisation de produits prescrits à d'autres. Une analyse de sensibilité a montré que l'estimation du risque de rhabdomyolyse n'était pas significativement modifiée après inclusion de ces cas dans l'analyse principale et que les conclusions qualitatives de notre étude ne seraient donc probablement pas altérées par ce problème.

Il y avait également un cas qui était classé en monothérapie par fibrate en fonction des déclarations de prescription mais qui, en se basant sur le dossier hospitalier, impliquait peut-être un traitement combiné avec la cérvastatine. Pour se conformer au protocole d'étude, ce cas a été classé dans les monothérapies par fibrate pour l'analyse dans la mesure où la classification de tous les patients de l'étude, en ce qui concerne l'exposition, était basée sur les déclarations informatisées de prescriptions. A noter également que nous n'avions aucun moyen d'identifier des épisodes similaires de prises cachées de statines parmi les quelques centaines de milliers de patients n'ayant pas de rhabdomyolyse pour lesquels les dossiers médicaux n'ont pas été revus. Des travaux complémentaires sont nécessaires pour mieux définir la nature et l'amplitude du risque de rhabdomyolyse avec les fibrates en monothérapie et pour déterminer si les risques sont identiques ou non pour le gemfibrozil et pour le fénofibrate.

Il est possible que le nombre de patients traités par statines augmente de façon notable au cours des prochaines années.<sup>31</sup> Notre étude est donc rassurante puisqu'elle montre que le risque de rhabdomyolyse est relativement faible pour 3 statines couramment prescrites. Le risque étant élevé pour les patients traités à la fois par une statine et par un fibrate, tels que les diabétiques ayant une hypercholestérolémie et une hypertriglycéridémie, cela peut justifier que les médecins demandent à leurs patients d'arrêter ce type de traitement ou de

consulter si des symptômes évocateurs de rhabdomyolyse apparaissent.

**Contributions des auteurs :** le Dr Graham a eu un accès complet à toutes les données de l'étude et accepte la responsabilité des données et de l'exactitude de l'analyse des données.

**Conception et schéma de l'étude :** Graham, Staffa, Shatin, Andrade, La Grenade, Platt.

**Recueil des données :** Staffa, Shatin, Andrade, Schech, Gurwitz, Chan, Goodman.

**Analyse et interprétation des données :** Graham, Staffa, Shatin, Andrade, Schech, La Grenade.

**Rédaction du manuscrit :** Graham.

**Revue critique du manuscrit :** Graham, Staffa, Shatin, Andrade, Schech, La Grenade, Gurwitz, Chan, Goodman, Platt.

**Analyse Statistique :** Graham, La Grenade, Chan.

**Obtention du financement :** Staffa, Gurwitz.

**Aide administrative, technique ou matérielle :** Graham, Staffa, Shatin, Andrade, Schech, La Grenade, Gurwitz, Chan, Platt.

**Supervision de l'étude :** Staffa, Shatin, Andrade, Gurwitz.

**Financement/soutien :** cette étude était soutenue par 2 accords de coopération, FD-U-002067 (United Health Group) et FD-U-002068 (HMO consortium of Harvard-Pilgrim Healthplan, Fallon Community Health Plan, et Health Partners), de la US Food and Drug Administration.

**Rôle du sponsor :** la Food and Drug Administration (FDA) n'a pas participé au schéma et à la conduite de l'étude, au recueil, l'analyse et l'interprétation des données ou à la préparation, la revue ou l'approbation du manuscrit. Le Dr Graham et plusieurs coauteurs travaillent pour la FDA mais ont été investigateurs sans directives ou interférences de la part de la FDA.

**Remerciements :** nous remercions Margaret J. Burgess pour son aide à la programmation et au soutien technique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Ucar M, Mjörndal T, Dahlqvist R. HMG-CoA reductase inhibitors and myotoxicity. *Drug Saf.* 2000; 22:441-457.
2. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, et al. Statin associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002; 137:581-585.
3. Thompson PD, Clarkson P, Karas RH. Statin associated myopathy. *JAMA.* 2003; 289:1681-1690.
4. Ballantyne CM, Corsini A, Davidson MH, et al. Risk of myopathy with statin therapy in high-risk patients. *Arch Intern Med.* 2003; 163:553-564.
5. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. *Am J Med.* 2004; 116:408-416.
6. Clouâtre Y, Leblanc M, Ouimet D, Pichette V. Fenofibrate-induced rhabdomyolysis in two dialysis patients with hypothyroidism [letter]. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14:1047-1048.
7. Barker BJ, Goodenough RR, Falko JM. Fenofibrate monotherapy induced rhabdomyolysis [letter]. *Diabetes Care.* 2003; 26:2482-2483.

8. Gorritz JL, Sancho A, Lopez-Martin JM, et al. Rhabdomyolysis and acute renal failure associated with gemfibrozil monotherapy. *Nephron.* 1996; 74:437-438.

9. Layne RD, Sehbai AS, Stark LJ. Rhabdomyolysis and renal failure associated with gemfibrozil monotherapy. *Ann Pharmacother.* 2003; 38:232-234.

10. Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother.* 2001; 35:908-917.

11. Omar MA, Wilson JP, Cox TS. Rhabdomyolysis and HMG-CoA reductase inhibitors. *Ann Pharmacother.* 2001; 35:1096-1107.

12. Zocor. Physicians' Desk Reference. 58th ed. Montvale, NJ: Thompson PDR; 2004: 2113-2118.

13. Lipitor. Physicians' Desk Reference. 58th ed. Montvale, NJ: Thompson PDR; 2004: 2543-2546.

14. Gaist D, Garcia-Rodriguez LA, Huerta C, Hallas J, Sindrup SH. Lipid-lowering drugs and risk of myopathy. *Epidemiology.* 2001; 12:565-569.

15. Black C, Jick H. Etiology and frequency of rhabdomyolysis. *Pharmacotherapy.* 2002; 22:1524-1526.

16. Omar MA, Wilson JP. FDA adverse event report on statin-associated rhabdomyolysis. *Ann Pharmacother.* 2002; 36:288-295.

17. Staffa JA, Chang J, Green L. Cerivastatin and report of fatal rhabdomyolysis [letter]. *N Engl J Med.* 2002; 346:539-540.

18. Furberg CD, Pitt B. Withdrawal of cerivastatin from the world market. *Curr Control Trials Cardiovasc Med.* 2001; 2:205-207.

19. Shatin D, Drinkard C, Stergachis A. United Health Group. In: Strom BL, ed. *Pharmacoeconomics*. 3rd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2000:295-306.

20. Chan KA, Platt R. Harvard Pilgrim Health Care/Harvard Vanguard Medical Associates. In: Strom BL, ed. *Pharmacoeconomics*. 3rd ed. New York, NY: John Wiley & Sons; 2000:285-294.

21. McAlister FA, Straus SE, Guyatt GH, Haynes RB; Evidence-Based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. XX: integrating research evidence with the care of the individual patient. *JAMA.* 2000; 283:2829-2836.

22. Cottrell DA, Marshall BJ, Falko JM. Therapeutic approaches to dyslipidemia in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Curr Opin Cardiol.* 2003; 18:301-308.

23. Baker SK, Tarnopolsky MA. Statin myopathies: pathophysiological and clinical perspectives. *Clin Invest Med.* 2001; 24:258-272.

24. Evans M, Rees A. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on skeletal muscle: are all statins the same? *Drug Saf.* 2002; 25:649-663.

25. Backman JT, Kyrklund C, Kivistö KT, et al. Plasma concentrations of active simvastatin acid are increased by gemfibrozil. *Clin Pharmacol Ther.* 2000; 68:122-129.

26. Kyrklund C, Backman JT, Kivistö KT, Neuvonen M, Latila J, Neuvonen PJ. Plasma concentrations of active lovastatin are markedly increased by gemfibrozil but not by bezafibrate. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69:340-345.

27. Backman JT, Kyrklund C, Neuvonen M, et al. Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 72:685-691.

28. Prueksaritanont T, Subramanian R, Fang X, et al. Glucuronidation of statins in animals and humans. *Drug Metab Dispos.* 2002; 30:505-512.

29. Prueksaritanont T, Zhao JJ, Ma B, et al. Mechanistic studies on metabolic interactions between gemfibrozil and statins. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301:1042-1051.

30. Prueksaritanont T, Tang C, Qiu Y, et al. Effects of fibrates on metabolism of statins in human hepatocytes. *Drug Metab Dispos.* 2002; 30:1280-1287.

31. Kolata G. Health official surge sharply lower cholesterol levels. *New York Times.* July 13, 2004:A1.