

### Statines et déclin cognitif

De nombreuses études ont cherché à mettre en évidence un lien entre l'utilisation d'une statine et la survenue d'un déclin cognitif. Leurs résultats sont discordants. Une étude observationnelle d'une équipe italienne a inclus 329 sujets de plus de 65 ans [1] chez qui ont été recherchés un déficit cognitif et des symptômes dépressifs. Il n'a pas été noté de différence entre sujets dyslipidémiques ou non ; en revanche, chez les sujets dyslipidémiques, l'utilisation d'une statine est associée à des scores de déclin cognitif et de symptômes dépressifs accrus. Les auteurs évoquent une plausibilité biologique en raison d'une action des statines sur la synthèse du cholestérol dans le cerveau. De tels résultats ne permettent pas d'affirmer un lien de causalité mais ont le mérite d'attirer l'attention sur un sujet qui nécessite de nouvelles études.

**Mots clés :** inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase ; troubles cognitifs [*Cognition Disorders; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors*]

**Référence :**

1. Mandas A, Congiu MG, Abete C, Dessi S, Manconi PE, Musio M, et al. Cognitive decline and depressive symptoms in late-life are associated with statin use : evidence from a population-based study of Sardinian old people living in their own home. *Neurol Res.* 2014;36:247-54.

### Antihypertenseurs et chutes

Une équipe américaine a étudié la survenue de chutes responsables de lésions traumatiques sévères (fractures ou traumatismes crâniens) dans un échantillon représentatif de *Medicare* de 4 961 patients hypertendus âgés de plus de 70 ans (âge moyen 80 ans) dont 14 % ne recevaient pas de traitement antihypertenseur [1]. Le risque de chute était accru de 30 à 40 % chez les patients traités et multiplié par plus de 2 chez les patients traités qui avaient déjà été victimes d'une chute traumatique : RR = 2,31 (IC 95 % 1,01-5,29), sans qu'il soit possible de préciser le moment de la chute par rapport à la mise en route du traitement. Une autre étude avait noté un risque accru de 43 % de fracture de hanche dans les 45 premiers jours suivant la mise en route d'un traitement antihypertenseur [2]. En pratique, toute chute chez un patient traité par antihypertenseur doit conduire à réévaluer attentivement ce traitement. C'est aussi l'occasion de rappeler que d'autres classes thérapeutiques peuvent favoriser la survenue de chutes par des mécanismes variés [3] : hypoglycémie avec l'insuline, somnolence pour les benzodiazépines et les hypnotiques (une étude récente a montré un risque accru de fracture de hanche en institution chez les personnes recevant des hypnotiques non benzodiazépines (RR 1,66 ; 1,45-1,90) [4])

mais aussi antidépresseurs, neuroleptiques et certains antiarythmiques.

**Mots clés :** effets des médicaments et substances chimiques ; sujet âgé [*Aged; Drug Effects*]

**Références :**

1. Tinetti ME, Han L, Lee DS, McAvay GJ, Peduzzi P, Gross CP, et al. Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults [published online February 24, 2014]. *JAMA Intern Med.* doi :10.1001/jamainternmed.2013.14764.  
2. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, Tu K, Gomes T, Glazier RH. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med.* 2012;172:1739-44.  
3. Gervas J, Gorricio J. Multicasualty of falls and the role of drugs. *Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre.* www.dtb.navarra.es  
4. Berry S, Lee Y, Cai S, Dore DD. Nonbenzodiazepine sleep medication use and hip fractures in nursing home residents. *JAMA Intern Med.* 2013;173:754-61.

### Diurétiques, statines et apparition d'un diabète

L'étude randomisée NAVIGATOR a inclus 9 306 patients afin d'examiner les effets du natéglinide et du valsartan sur la survenue d'un diabète et d'évènements cardiovasculaires chez des sujets intolérants au glucose. Une nouvelle analyse s'est intéressée à l'effet des diurétiques, des bêtabloquants et des statines sur la survenue d'un diabète [1]. Pendant un suivi moyen de 5 ans, respectivement 915, 1 316 et 1 353 patients se sont vus prescrire des diurétiques, des bêtabloquants et des statines. Le risque d'apparition d'un diabète était accru pour les diurétiques (RR = 1,23 ; 1,06-1,44) et pour les statines (RR = 1,32 ; 1,14-1,48) mais non pour les bêtabloquants. Au total, une étude de plus en faveur du risque « diabétogène » lié à ces deux classes thérapeutiques. Une étude canadienne de cohorte suggère que toutes les statines ne sont peut-être pas égales vis-à-vis de ce risque [2] : le risque diabétogène paraît plus élevé avec l'atorvastatine, la rosuvastatine et la simvastatine qu'avec la pravastatine.

**Mots clés :** diabète de type 2 ; diurétiques ; inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase [*Diabetes Mellitus, Type 2; Diuretics; Hydroxymethylglutaryl-CoA Reductase Inhibitors*]

**Références :**

1. Shen L, Shah BR, Reyes EM, Thomas L, Wojdyla D, Diem P, et al. Role of diuretics,  $\beta$  blockers, and statins in increasing the risk of diabetes in patients with impaired glucose tolerance: reanalysis of data from the NAVIGATOR study. *BMJ.* 2013;347:f6745.  
2. Carter AA, Gomes T, Camacho X. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ.* 2013;346:f2610.

### Interaction gel de miconazole-AVK

Le Centre régional de pharmacovigilance de Bourgogne rapporte le cas clinique d'une patiente de 88 ans,



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 cêrivasatine. 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.