

## STATINES ET TOXICITE MUSCULAIRE

La toxicité musculaire est un effet indésirable bien connu des statines. Sur base des résultats de l'étude SEARCH (simvastatine 80 mg p.j. versus simvastatine 20 mg p.j. chez des patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde), la *Food and Drug Administration* des Etats-Unis attire l'attention sur le risque accru de toxicité musculaire avec les doses élevées de simvastatine: l'incidence des myopathies était de 0,02% avec la dose de 20 mg (n=6.031); elle était de 0,9% avec la dose de 80 mg (n=6.033); 11 patients ont développé une rhabdomyolyse dans le groupe « 80 mg », alors qu'aucun cas n'a été signalé dans le groupe « 20 mg » [[www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm)]. Aux Etats-Unis, l'instauration d'un traitement par une statine se fait beaucoup plus couramment que chez nous à une dose élevée, avec les risques qui y sont associés [en

ce qui concerne l'utilisation de statines à dose élevée, voir Folia de septembre 2009]. En effet, le risque de toxicité musculaire est dose-dépendant pour toutes les statines et, dans les conditions réelles d'utilisation, il convient aussi de tenir compte d'autres facteurs de risque de toxicité musculaire, tels que l'utilisation concomitante d'ézétimibe, de fibrates, d'acide nicotinique (récemment commercialisé en association avec le laropirant: Tredaptive®, voir Folia de juin 2010) ou de médicaments qui inhibent le métabolisme de la statine (pour l'atorvastatine et la simvastatine, il s'agit des inhibiteurs du CYP3A4, y compris le jus de pamplemousse; pour la fluvastatine, il s'agit des inhibiteurs du CYP2C9; il faut surtout être attentif aux puissants inhibiteurs du CYP) [pour les interactions, voir Tableau Ie et Tableau If dans le Répertoire Commenté des Médicaments].

## GROSSESSE ET IECA, SARTANS ET INHIBITEURS DE LA RENINE

- Il est bien connu que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et les sartans sont contre-indiqués pendant toute la durée de la grossesse (risque d'insuffisance rénale, d'anurie, d'hypotension, d'oligohydramnios, d'hypoplasie pulmonaire et d'autres malformations chez le fœtus) [voir Folia d'août 2006]. Ces malformations congénitales sont pour la plupart liées au mécanisme d'action du médicament et elles peuvent dès lors être considérées comme un effet de classe. Sur base des données de la littérature et de notifications de cas, il apparaît que des cas d'oligohydramnios, de malformations congénitales et

de mort in utero suite à une exposition à un IECA ou à un sartan pendant la grossesse continuent à être rapportés, et ce malgré l'information disponible à ce sujet. Lorsqu'une femme traitée par un IECA ou un sartan envisage une grossesse, il convient de modifier le traitement antihypertenseur: en ce qui concerne les alternatives pouvant être envisagées pendant la grossesse, voir Folia de janvier 2005. Lorsqu'une grossesse est diagnostiquée chez une femme traitée par un IECA ou un sartan, celui-ci doit être immédiatement arrêté. Cet avertissement vaut également pour l'**aliskirène**, vu qu'il agit aussi sur le système rénine-angiotensine.