

## Rosuvastatine (et autres statines): ne perdez pas de vue la fonction rénale !

S'il est assez bien connu que les statines ont des effets indésirables sur le foie et sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique, on sait moins que certaines statines ont également été associées à un risque accru d'effets indésirables sur les reins. Ces statines nécessitent un ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale et sont même parfois contre-indiquées dans ce contexte (voir les symboles de reins affichés auprès des spécialités dans le Répertoire, et le tableau en bas de cet article). C'est notamment le cas de la **rosuvastatine**, comme vient le rappeler une vaste **étude observationnelle rétrospective américaine**, basée sur des données électroniques de patients.

Dans un groupe de patients ayant reçu une première prescription de rosuvastatine, un risque légèrement plus élevé d'effets indésirables rénaux (hématurie, protéinurie, mais aussi nécessité d'initier une dialyse) a été constaté au cours d'une période de suivi de 3,1 ans en moyenne, par rapport aux patients ayant reçu une première prescription d'atorvastatine. Ce risque semble augmenter avec la dose de rosuvastatine. Cette association entre la rosuvastatine et l'hématurie et la protéinurie était déjà connue au moment de l'introduction de la rosuvastatine, mais elle est maintenant confirmée pour la première fois par les résultats d'une étude post-commercialisation à grande échelle. En raison de sa conception observationnelle et rétrospective, cette étude ne permet pas d'établir une causalité.



- Étude observationnelle basée sur des données électroniques de patients, concernant 152 101 nouveaux utilisateurs de rosuvastatine et 795 799 nouveaux utilisateurs d'atorvastatine.
- Suivi moyen: 3,1 ans

	Taux d'incidence pour 1000 patients-années	RH (IC à 95%)
Hématurie	Rosuvastatine: 9,2 Atorvastatine: 8,6	1,08 (1,04 à 1,11)
Protéinurie	Rosuvastatine: 3,2 Atorvastatine: 2,8	1,17 (1,10 à 1,25)
Nécessité d'initier une dialyse	Rosuvastatine: 0,92 Atorvastatine: 0,80	1,15 (1,02 à 1,30)

- Le risque d'hématurie et de protéinurie semble augmenter avec les doses de rosuvastatine (ceci a été rapporté uniquement sous forme de graphique, sans mentionner de chiffres ni de test statistique). Concernant le risque de devoir initier une dialyse, aucune donnée n'est rapportée en fonction de la dose utilisée.
- En raison de sa conception observationnelle et rétrospective, cette étude ne permet pas d'établir une causalité. De plus, il n'est pas certain que les patients ayant reçu une ordonnance pour une statine ont effectivement pris la statine qui leur a été prescrite. Les résultats de l'étude peuvent aussi être faussés par la qualité de la collecte de données, qui n'a pas été réalisée spécifiquement en fonction de cette étude.

Pour 1 186 patients dans cette étude (moins de 1% de l'ensemble des utilisateurs de rosuvastatine), la fonction rénale justifiait une réduction des doses (initiales) de rosuvastatine selon les recommandations de l'agence américaine des médicaments (FDA). Il est remarquable que 80% de ces patients se sont vus prescrire une dose (initiale) trop élevée de rosuvastatine. Pour 44% de ces patients la dose était même contre-indiquée en raison de l'insuffisance rénale.



Ces recommandations américaines préconisent, en cas d'insuffisance rénale sévère, une dose initiale de 5 mg de rosuvastatine 1 x par jour, et une dose maximale de 10 mg 1 x par jour. Les recommandations européennes sont toutefois plus restrictives: en cas d'insuffisance rénale sévère, la rosuvastatine est totalement contre-indiquée, et la dose la plus élevée (40 mg une fois par jour) est également contre-indiquée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée.

Il n'existe pas de données à ce sujet dans le contexte belge, mais il est fort probable qu'en Belgique aussi, certains patients souffrant d'insuffisance rénale modérée ou sévère prennent une dose trop élevée de rosuvastatine. **Le CBIP rappelle donc l'importance de ne pas seulement cibler le LDL au moment d'instaurer ou d'assurer le suivi d'un traitement par statine, mais de penser à surveiller la fonction rénale et, si nécessaire, de réduire la dose de statine (voir le tableau en bas de cet article).**

Des ajustements de dose sont également recommandés pour la **pravastatine** et la **simvastatine** en cas d'insuffisance rénale, comme le signale le symbole des reins dans le Répertoire (voir tableau ci-dessous).

**Tableau. Posologies des statines ajustées à la fonction rénale**(basées sur les RCP, le Martindale, le *Farmacotherapeutisch Kompas* et le *British National Formulary*)

	Fonction rénale normale ou insuffisance rénale légère (ClCr > 60 ml/min)	Insuffisance rénale modérée (ClCr entre 30 et 60 ml/min)	Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min)
atorvastatine	10-80 mg p.j. en 1 prise	aucun ajustement posologique n'est nécessaire	aucun ajustement posologique n'est nécessaire
pravastatine 	10-40 mg p.j. en 1 prise	dose initiale: 10 mg p.j. en 1 prise; augmentation de la dose uniquement sous surveillance médicale stricte	dose initiale: 10 mg p.j. en 1 prise; augmentation de la dose uniquement sous surveillance médicale stricte
rosuvastatine 	5-40 mg p.j. en 1 prise	dose initiale: 5 mg p.j. en 1 prise dose maximale: 20 mg p.j. en 1 prise	contre-indiquée
simvastatine 	10-40 mg p.j. en 1 prise	aucun ajustement posologique n'est nécessaire	toute dose supérieure à 10 mg p.j. doit être envisagée avec prudence et administrée avec précaution, en cas de besoin
<p>: une réduction de la dose ou une contre-indication dans le RCP déjà à partir d'une insuffisance rénale modérée (à partir d'une clairance de créatinine égale ou inférieure à 60 ml/min), ou en cas d'insuffisance rénale en général sans préciser le degré de sévérité</p> <p>: une réduction de la dose ou une contre-indication dans le RCP en cas d'insuffisance rénale sévère (définie par une clairance de créatinine de 15 à 30 ml/min)</p>			

## Sources

- Shin JI, Fine DM, Sang Y, Surapaneni A, Dunning SC et al. Association of rosuvastatin use with risk of hematuria and proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2022 Jul 19; ASN.2022020135. Online ahead of print. doi: 10.1681/ASN.2022020135

## **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.