

Facteurs de risque associés au développement de rhabdomyolyse chez les utilisateurs de statines

Marie-Hélène Bouchard

Titre de l'article : Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis.

Auteurs : Stephanie Schech, David Graham, Judy Staffa, Susan E. Andrade, Lois La Grenade, Margaret Burgess, David Blough, Andy Stegachis, K. Arnold Chan, Richard Platt et Deborah Shatin

Commanditaires : U.S. Food and Drug Administration

Cadre de l'étude : L'étude a été faite sur une cohorte de 252 460 patients qui entreprenaient un traitement hypolipémiant (statine ou fibraté) entre le 1er janvier 1998 et le 30 juin 2001. La cohorte a été créée à partir des bases de données électroniques (données démographiques, de soins de santé, d'hospitalisation et de médicaments) provenant de divers groupes chargés de la santé (Managed Care Organization) géographiquement dispersés à travers les États-Unis.

Devis : Étude rétrospective utilisant un devis cas-témoin niché dans une cohorte.

Objectif de l'étude : Identifier et caractériser les facteurs de risque associés à la rhabdomyolyse chez les patients utilisant une statine en monothérapie ou en combinaison avec un fibraté.

Patient : Tous les cas de rhabdomyolyse survenus chez les utilisateurs de statines (monothérapie ou combinaison) ont été sélectionnés (n=21) et ont été appariés à 10 témoins sélectionnés aléatoirement dans la cohorte de départ. Les cas de rhabdomyolyse étaient identifiés au moyen d'une série de codes diagnostiques (ICD-9) et ensuite confirmés par la revue des dossiers médicaux. Tous les cas impliquaient soit l'atorvastatine, soit la simvastatine ou soit la cérvastatine. Treize cas de rhabdomyolyse sont survenus chez les utilisateurs de statine en monothérapie et sept chez les patients utilisant une combinaison. Les témoins étaient sélectionnés parmi les patients n'ayant pas présenté de rhabdomyolyse. L'appariement était fait selon la date d'hospitalisation du patient pour une rhabdomyolyse (date index \pm 45 jours), le régime de soins de santé et la catégorie d'exposition : 1) cérvastatine seule, 2) ator-

vastatine ou simvastatine seule, 3) cérvastatine et fibraté, 4) atorvastatine ou simvastatine et fibraté. Les cas et les témoins devaient être affiliés au groupe de santé au moins un an avant la date index.

Points évalués : La prévalence de certains facteurs de risque de rhabdomyolyse a été évaluée chez les cas et les témoins à la date index. L'âge, le sexe, la dose d'hypolipémiant, la durée d'exposition, les comorbidités (diabète mellitus, hypothyroïdie, maladies rénale ou hépatique) et la comédication (inhibiteurs du CYP3A4 et fluoroquinolones) étaient identifiés à partir du fichier pharmaceutique de la base de données. Les comorbidités étaient identifiées à partir des codes diagnostiques et de la médication, dans l'année précédant la date index. L'exposition aux médicaments pouvant augmenter le risque de rhabdomyolyse était déterminée au moment de la date index. Cette exposition était séparée en deux catégories, les inhibiteurs du CYP 3A4 (cyclosporine, antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de la protéase, bloqueurs des canaux calciques) et les médicaments ayant une toxicité musculaire (fluoroquinolones). Quant à l'effet de la dose, il était déterminé par le calcul de la dose quotidienne reçue par le patient lors de la dernière prescription. L'exposition était ensuite catégorisée comme étant « élevée » si la dose quotidienne était supérieure ou égale à 0,8 mg de cérvastatine, 80 mg de simvastatine ou d'atorvastatine, 1200 mg de gemfibrozil ou 200 mg de fénofibrate. Dans le cas d'une combinaison, la dose reçue était considérée « élevée » si au moins un des deux agents était prescrit aux doses mentionnées ci-dessus. Finalement, la durée d'exposition était déterminée par le temps écoulé entre la première prescription de statine et la date index.

Résultats : Les statistiques descriptives indiquent que 57,1 % des cas était des femmes, comparativement à

Marie-Hélène Bouchard, B.Pharm, M.Sc., est pharmacienne consultante en recherche et consultation médicale



Aventis est fière d'accorder son soutien à la publication des *Chronique Évaluation critique de la documentation scientifique* de PHARMACTUEL.

34,5 %, des témoins. La moyenne de l'âge était de 66,2 ans pour les cas comparativement à 57,9 ans pour les témoins. La majorité des cas et des témoins utilisaient une « faible » dose de médicament. Cependant, une plus grande proportion de cas utilisaient une dose « élevée » de médicament, comparativement aux témoins (14,3 % vs 4 %). Que ce soit dans les analyses univariées ou multivariées, l'âge (variable dichotomique, ≥ 65 ans vs < 65 ans) était le seul facteur statistiquement significatif (OR=4,4 ; IC95 % : 1,5-14,1). La prévalence des comorbidités mesurées dans l'année précédant la date index était légèrement plus élevée chez les cas que chez les témoins (Tableau I). Dans les ana-

lyses multivariées, on a observé une tendance vers une augmentation du risque selon le sexe, la durée d'exposition, la dose utilisée, les comorbidités et la comédication mais ces facteurs n'étaient pas statistiquement significatifs.

Conclusions : Cette étude indique que l'âge augmente significativement le risque d'hospitalisation lié à la rhabdomyolyse chez les utilisateurs de statine. Bien que la différence ne soit pas significative, les femmes et les patients recevant une haute dose d'hypolipémiant ainsi que ceux ayant une maladie rénale semblent courir plus de risque de développer une rhabdomyolyse.

Grille d'évaluation critique

Les résultats sont-ils valables ?

Les patients ont-ils été assignés de façon aléatoire ?	NON. Le devis choisi ne permet pas la répartition aléatoire des sujets. L'étude cas-témoin est appropriée dans ce genre de problématique, puisque l'événement étudié est rare.
Les conclusions de l'étude tiennent-elle compte de tous les patients ayant participé à l'étude ?	NON. Le devis cas-témoins niché dans une cohorte limite l'analyse des facteurs d'exposition à un certain nombre de témoins. Les témoins sélectionnés peuvent ne pas être représentatifs de la cohorte initiale en raison de la mortalité et des pertes lors du suivi.
Les patients ont-ils été évalués dans le groupe auquel ils étaient répartis de façon aléatoire (intention de traiter) ?	NON APPLICABLE.
Les traitements ont-ils été faits à « l'insu » des patients, des médecins et du personnel concernés ?	NON APPLICABLE. L'utilisation des bases de données électroniques dans les études pharmacoépidémiologiques permettent d'identifier, de façon objective, les facteurs de risque préalablement définis.
Les groupes étaient-ils similaires au début de l'étude ?	NON. Dans cette étude, tous les patients sélectionnés utilisaient une statine (monothérapie ou combinaison). Cependant, l'objectif de l'étude étant d'identifier ce qui différenciait les cas et les témoins, il est normal que les groupes n'aient pas été similaires au début de l'étude.
Les groupes ont-ils été traités également à l'extérieur du cadre de recherche ?	NON APPLICABLE

Quels sont les résultats ?

Quelle est l'ampleur de l'effet du traitement ?	Les patients de plus de 65 ans ont 4 fois plus de risque d'être hospitalisés pour une rhabdomyolyse comparativement aux patients de moins de 65 ans. L'âge était le seul facteur de risque statistiquement significatif dans les analyses.
Quelle est la précision de l'effet évalué ?	Un intervalle de confiance de 95 % a été fixé.

Les résultats vont-ils m'être utiles dans le cadre de mes soins pharmaceutiques ?

Est-ce que les résultats peuvent être appliqués à mes patients ?	OUI. Les résultats permettent d'identifier certains facteurs de risque (réels ou potentiels), mais il n'y a rien de nouveau à ce qui était connu jusqu'à présent.
Est-ce que tous les résultats ou « impacts » cliniques ont été pris en considération ?	NON. Les auteurs n'ont pas évalué l'impact d'une combinaison de traitement sur le risque de rhabdomyolyse comparativement à une monothérapie. De plus, certains facteurs de risque identifiés n'ont pas été mesurés (IMC, groupe ethnique, consommation d'alcool).
Est-ce que les bénéfices obtenus sont cliniquement significatifs ?	OUI. Ils indiquent qu'une attention particulière doit être portée aux patients plus âgés, car ils courent plus de risques de contracter une rhabdomyolyse. Même si les covariables n'étaient pas statistiquement significatives, certaines ont été identifiées comme des facteurs de risque potentiels et indiquent qu'une certaine vigilance doit être exercée envers ces patients.

Tableau I : *Rapports de cote et intervalles de confiance obtenus par régression logistique conditionnelle (adapté de la référence 1)*

Variable	Cas (N=21) n (%)	Témoins (N=200) n (%)	OR ajusté†	IC95 %
Âge (= 65 ans vs < 65 ans)	12 (57,1)	53 (26,5)	4,36	1,45 – 14,13
Sexe (femme vs homme)	12 (57,1)	69 (34,5)	2,19	0,78 – 6,35
Durée du traitement (< 6 mois vs ≥ 6 mois)	17 (81)	118 (59)	2,69	0,76 – 12,10
Dose (Élevée* vs faible)	3 (14,3)	8 (4)	5,66	0,62 – 51,71
Diabète (Oui vs Non)	6 (28,6)	41 (20,5)	1,72	0,49 – 5,45
Maladie hépatique (Oui vs Non)	2 (9,5)	9 (4,5)	3,02	0,28 – 18,02
Maladie rénale (Oui vs Non)	2 (9,5)	3 (1,5)	6,11	0,45 – 61,17
Hypothyroïdie (Oui vs Non)	4 (19)	21 (10,5)	2,07	0,45 – 7,85
Tout médicament pouvant interagir	2 (9,5)	4 (2)	3,32	0,29 – 24,35
Inh. du CYP 3A4 (Exposé vs non exposé)	1 (4,8)	3 (1,5)	2,29	0,04 – 30,08
Fluoroquinolones (Exposé vs non exposé)	1 (4,8)	1 (0,5)	6,19	0,07 – 541,94

† Rapports de cote ajustés selon l'âge

* « Élevé » = dose ≥ 0,8 mg de cérvastatine ; ou ≥ 80 mg de simvastatine ou atorvastatine ; ou ≥ 1200 mg de gemfibrozil ; ou ≥ 200 mg de fénofibrate.

Discussion

La rhabdomyolyse a été associée aux médicaments hypolipémiants, incluant les statines et les fibrates. Cet effet secondaire reste toutefois rare, avec un taux d'incidence estimé à 0,44 par 10 000 personnes par année pour une monothérapie avec l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine et à 5,34 par 10 000 personnes par année avec la cérvastatine². Le risque d'effets secondaires augmente lorsque les statines sont utilisées en combinaison avec un taux d'incidence de 5,98 par 10 000 personnes par année pour l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine combinées à un fibrate et de 1 035 par 10 000 personnes par année pour la cérvastatine et un fibrate². La rhabdomyolyse étant un problème sérieux, il convient de pouvoir identifier les patients à risque afin de prévenir son apparition. Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés dans la littérature médicale mais n'ont jamais été confirmés par des études cliniques ou épidémiologiques. La présente étude vise à identifier ces facteurs et à quantifier leur impact sur le risque de rhabdomyolyse.

Les auteurs ont effectué une étude observationnelle à partir de bases de données électroniques. Le devis sélectionné était approprié puisque l'effet secondaire étudié est très rare. De plus, le devis cas-témoin niché dans une cohorte possède l'avantage de n'étudier l'exposition que

chez un nombre limité de sujets de la cohorte initiale sans en perdre la puissance statistique. L'un des points forts de l'étude est d'avoir confirmé les diagnostics de rhabdomyolyse chez des patients par une revue de leurs dossiers médicaux. La sensibilité de la détection des cas en est augmentée.

Les bases de données administratives comportent de nombreux avantages lors de recherches épidémiologiques observationnelles. Elles permettent d'obtenir un vaste échantillon à peu de frais. Cependant, les bases de données ne permettent pas d'identifier certains facteurs qui peuvent influencer le développement de la rhabdomyolyse (petite masse corporelle, abus d'alcool, race, hypothyroïdie non diagnostiquée)³. Ces facteurs ont pu influencer les résultats, puisqu'il était impossible d'en contrôler l'effet. Les auteurs n'ont pas discuté de cet élément dans l'article. Tel que nous l'avons mentionné précédemment, les auteurs ont pu avoir accès aux dossiers médicaux des patients ayant développé une rhabdomyolyse (les cas). Il aurait été intéressant de pouvoir faire la même chose avec une fraction des témoins afin de pouvoir y retrouver les variables ignorées.

L'utilisation des hypolipémiants est évaluée à partir du fichier pharmaceutique qui informe sur les médicaments qui ont été fournis aux patients par les pharmaciens.

Cependant, cette base de données ne permet pas de savoir si les patients ont réellement suivi leur thérapie. De plus, il est impossible de savoir si les patients recevaient des échantillons médicaux fournis par leur médecin. Cette limite a été abordée par les auteurs dans la discussion. Cependant, ceux-ci n'ont pas tenu compte de l'observance du traitement dans leurs analyses. Cette variable peut avoir un impact non négligeable sur les résultats et aurait pu être intégrée dans l'analyse. Pour mesurer l'exposition aux hypolipémiants, les auteurs se sont concentrés sur la dernière prescription avant la date index sans tenir compte du délai entre la date du service et la durée du traitement. Ainsi, il est possible que le patient ait renouvelé son ordonnance longtemps avant la date index et qu'il n'était plus exposé aux médicaments hypolipémiants au moment de la date index. Il est aussi probable que les patients ressentant des douleurs musculaires ou ayant eu des résultats de tests anormaux lors d'une visite de suivi aient pu cesser leur traitement.

Avec leurs résultats, les auteurs ont réussi à démontrer que l'âge était un facteur de risque important de rhabdomyolyse. Ils n'ont cependant pas été en mesure de confirmer ou d'infirmer certaines caractéristiques préalablement identifiées dans la littérature scientifique comme étant des facteurs de risque. Ceci est imputable à un manque de puissance statistique. Le nombre de cas et par conséquent le nombre de patients présentant chacun des facteurs de risque était trop faible. La taille de l'échantillon est une limite importante de cette étude, qui ne pouvait être évitée d'aucune manière d'un point de vue méthodologique.

Dans les facteurs intégrés dans les analyses statistiques, les auteurs n'ont pas introduit la variable « monothérapie vs combinaison » dans leur modèle. Il est évident que le petit nombre de cas de rhabdomyolyse survenus chez les patients utilisant une statine en monothérapie (13 cas) et une statine en combinaison avec un fibrate (8 cas) n'aurait pas permis d'atteindre le seuil de signification statistique. Cependant, il aurait été intéressant de voir le rapport de cote associé à cette variable dans l'analyse univariée.

Finalement, les auteurs ont fait certains choix contestables quant à la définition de la variable « dose » pour l'exposition au traitement. La valeur choisie pour dichotomiser la dose de statine ne tenait pas compte des différences de puissance entre les statines. L'atorvastatine est, en effet, deux fois plus puissante que la simvastatine^{4,5}. Il

aurait donc été plus approprié de catégoriser les doses dites « élevées » comme étant celles supérieures à 80 mg pour la simvastatine et celles supérieures à 40 mg pour l'atorvastatine. À la lumière des informations fournies dans l'article, il est impossible de savoir si cette modification aurait pu avoir un impact sur le facteur dans les analyses uni- et multivariées.

Cet article témoigne de la difficulté d'effectuer des études sur des effets secondaires événements rares. Il indique aussi qu'on doit exercer une grande vigilance lors de la planification et de l'analyse des études observationnelles, car elles sont un terrain propice aux biais.

Cette étude était justifiée par la pertinence de la question à laquelle elle essayait de répondre. Malheureusement, hormis l'âge, l'étude n'a pas permis d'identifier de manière certaine les autres variables liées au développement de rhabdomyolyse. Comme on le postulait dans la littérature médicale, l'étude a identifié des sous-groupes de patients courant un risque potentiel de développer une rhabdomyolyse associée aux statines. Les femmes, les patients utilisant de hautes doses d'hypolipémiants (statines ou fibrates) et les patients ayant une maladie rénale semblent être plus sujets à ce risque et devraient, par conséquent, être suivis de près en vue de prévenir la rhabdomyolyse.

Pour toute correspondance :
Marie-Hélène Bouchard
Pharmacienne consultante en recherche
et consultation médicale
394, rue Paul Berthiaume
Gatineau (Québec) J9J 3Y4
Téléphone : 819 682-2492
Courriel : bouchardmh@hotmail.com

Références

1. Schech S, Graham D, Staffa J, Andrade SE, La Grenade L, Burgess M et coll. Risk factors for statin-associated rhabdomyolysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007;16: 352-58.
2. Graham DJ, Staffa JA, Shatin D, Andrade SE, Schech SD, La Grenade L et coll. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs. *JAMA* 2004;292:2585-90
3. Garnier E. Statines, fibrates et rhabdomyolyse : quelles précautions prendre? *Le Médecin du Québec* 2005;40:18-20.
4. Maron DJ, Fazio S, Linton MF. Current perspectives on statins. *Circulation* 2000; 101:207-13.
5. Roberts WC. The rule of 5 and the rule of 7 in lipid-lowering by statin drugs. *Am J Cardiol* 1997;80:106-7.