

Statines et troubles musculaires : comparaison des notifications par les patients et les professionnels de santé

Comparison of Reports from Patients and Health Professionals: Statins and Muscle Disorders

Marie-Laure Laroche et Louis Merle

Centre Régional de Pharmacovigilance de Limoges, CHU Dupuytren, Limoges, France

Résumé

Contexte et méthodes : Nous avons comparé les signalements d'effets indésirables musculaires des statines (seules ou associées à un fibraté) effectués par des patients et des médecins au centre de pharmacovigilance de Limoges durant 2000 et 2001.

Résultats : Pour 28 déclarations provenant de malades (dont 21 pour la cérvastatine), il s'agissait de myalgies (diffuses dans 80 % des cas). La dose était normale. La créatine-phosphokinase (CPK) [six cas] était à $1,7 \pm 0,9$ N (valeur supérieure de la normale) [1–3,2 N]. Il y avait 13 notifications par les médecins : huit myalgies, cinq augmentations des CPK sans douleur (9 ± 9 N [1–20 N]). Il n'y avait aucun cas commun entre les déclarations des malades et des médecins. Les médecins déclaraient des effets plus graves et n'ayant pas nécessairement un retentissement clinique ; les malades déclaraient des effets moins précis.

Conclusion : Avant d'intégrer les déclarations des malades dans la base de données actuelle, une réflexion de fond devrait être menée.

Mots clés : statines, rhabdomyolyse, notification par les patients, notification médicale, cérvastatine

Abstract

Background and methods: Statin- and especially cerivastatin-induced muscle effects reported by patients and doctors to the Limoges centre of pharmacovigilance during the years 2000 and 2001 were compared. In both instances, only reports with complaints of muscle pain or modification of creatine phosphokinase (CPK) values and cases with one statin or one statin-fibrate association were selected.

Results: In the reports of 28 patients (21 involving cerivastatin), 80 % of the patients complained of diffuse myalgia. The dose was normal. The CPK value (six cases) was 1.7 ± 0.9 N (upper limit of normal) [1–3.2 N]. Thirteen medical reports were received at the pharmacovigilance centre during the years 2000 and 2001: eight myalgias and five increases in CPK without muscle pain (9 ± 9 N [1–20 N]). No common cases were identified among patients' and doctors' reports. Doctors tended to declare more severe effects, not necessarily associated with clinical signs. Patients' reports were at times inaccurate.

Conclusion: Before including patients' reports in the present pharmacovigilance database, a thorough reconsideration is necessary.

Keywords: statins, rhabdomyolysis, patients' reports, medical report, cerivastatin

Texte reçu le 13 janvier 2004 ; accepté le 20 janvier 2005

Les statines sont des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A), indiqués dans le traitement de l'hypercholestérolémie primaire (types IIa et IIb). Depuis la fin des années 1980, plusieurs statines ont été commercialisées. La cérvastatine (Staltor[®], Cholstat[®]) a fait son appari-

tion en France à partir de 1998. Les effets musculaires des statines sont connus depuis longtemps ; de nombreux cas de douleurs musculaires, d'élévation de l'activité créatine-phosphokinase (CPK) sérique, de rhabdomyolyse sont décrits depuis 1988 avec les différentes statines.^[1] En 2002, la US FDA (Food and Drug

Administration) démontrait un risque de rhabdomyolyse mortelle 10 à 50 fois plus élevé avec la cérvastatine, essentiellement pour des posologies fortes de 0,8 mg/jour.^[2] Le premier cas de rhabdomyolyse induite par la cérvastatine en association avec le gemfibrozil avait été décrit par Bermingham et al. en 2000.^[3] Les études épidémiologiques sur l'incidence des atteintes musculaires avec les fibrates et les statines, bien qu'incomplètes, permettent d'estimer cette incidence, considérée comme similaire pour tous les hypolipémiants, entre 0,1 % et 1 % pour toutes les pathologies musculaires (augmentation des CPK, myalgies, faiblesse musculaire) en monothérapie et de 2,5 % lors d'une association.^[4]

Le 8 août 2001, le laboratoire Bayer, titulaire de l'autorisation de mise sur le marché (AMM), annonçait par communiqué de presse le retrait du marché mondial de la cérvastatine. Cette décision était justifiée par le non-respect par les prescripteurs de la contre-indication de l'association cérvastatine-gemfibrozil et par le danger plus élevé de cette association. L'Afssaps (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) diffusait à son tour un communiqué qui indiquait la suspension d'AMM de Cholstat® et Staltor®, informait les prescripteurs de ne plus instaurer de nouveau traitement et d'interrompre tous les traitements en cours avec la cérvastatine. Elle incitait également les personnes traitées à interrompre leur traitement et à consulter en urgence.^[5] En juillet 2001, le nombre de patients traités par cérvastatine était estimé à 500 000 selon le laboratoire Bayer. Au moment du retrait du produit, on notait 34 observations de rhabdomyolyse dans la base de données de pharmacovigilance française, dont un cas mortel.^[5] La pharmacovigilance du laboratoire Bayer comptait 59 rhabdomyolyses mortelles : la majorité des cas était survenue aux Etats-Unis, la posologie la plus fréquente était de 0,8 mg/jour et la cérvastatine était souvent associée au gemfibrozil.

Le retrait de la cérvastatine du marché mondial a donc été brutal ; les praticiens ont été informés par voie de presse au même titre que les patients. La large couverture médiatique sur les raisons de ce retrait a amplifié l'incompréhension et le malaise, aussi bien chez les patients que chez les médecins. En septembre-octobre 2001, des associations de patients se constituaient. Leurs représentants étaient reçus par l'Afssaps ; il était décidé de mettre en place un recueil d'informations complémentaires sur les effets indésirables dont les patients déclaraient être victimes et qui n'auraient pas été transmis au système français de pharmacovigilance. L'une de ces associations, l'ADUVMAC (Association des utilisateurs victimes des médicaments anticholestérol) est localisée à Guéret dans la Creuse, un département qui dépend du centre régional de pharmacovigilance (CRPV) de Limoges. Cette association a recueilli les déclarations d'effets indésirables des

statines signalées par ses adhérents. Ces déclarations ont été ensuite transmises au CRPV de Limoges via l'Afssaps pour être examinées. Parallèlement, le centre a reçu un certain nombre de déclarations spontanées de médecins. L'objet de ce travail est de comparer les déclarations des patients et celles des professionnels de santé reçues entre 2000 et 2001 au CRPV de Limoges.

Matériels et méthodes

Les déclarations d'effets indésirables par les patients ont suivi un cheminement particulier, mis en place spécifiquement à la suite du retrait du marché de la cérvastatine. Une fiche de recueil standardisée a été élaborée par l'Afssaps et les associations de patients victimes de la cérvastatine. Cette fiche était remplie par le malade qui fournissait des renseignements administratifs sur lui-même, son médecin, décrivait l'effet ou l'événement indésirable dont il s'estimait victime, les médicaments qu'il suspectait (doses et dates de prescription) et les traitements associés. Cette feuille de recueil était envoyée à tous les adhérents de ces associations par courrier postal.

Une fois la feuille remplie, les patients la renvoyaient à leur association. Cette dernière se chargeait ensuite de transmettre à l'Afssaps l'ensemble des déclarations reçues. L'Agence redirigeait les questionnaires aux divers CRPV dont dépendaient les personnes déclarantes et contactait directement les médecins traitants par courrier. Chaque centre devait vérifier les déclarations faites par les patients et contactait à son tour le médecin traitant ou consultait les dossiers d'hospitalisation s'il y avait lieu. Il établissait une imputabilité selon la méthodologie habituelle de pharmacovigilance puis rédigeait un rapport à destination de l'Afssaps.^[6] Ce recueil particulier de notifications par des patients s'est déroulé durant l'année 2002.

Parallèlement, les CRPV ont recueilli les notifications d'effets indésirables avec les statines faites par les professionnels de santé depuis leur mise sur le marché français. Ces notifications étaient traitées de façon habituelle par les centres en déterminant un niveau d'imputabilité^[6] puis en les enregistrant dans la base de données du système français de pharmacovigilance.

Dans cette étude, les déclarations faites par les adhérents de l'association ADUVMAC et les notifications des médecins recueillies au CRPV de Limoges durant les années 2000 et 2001 ont été comparées. Dans les deux cas, seules les notifications ne comportant que des plaintes musculaires ou une modification du taux de CPK, ainsi que celles concernant une seule statine ou une statine associée à un fibrate, ont été retenues. Les caractéristiques des patients, le type de plainte, les valeurs des dosages de CPK, la durée du traitement et la posologie administrée ont été décrites.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/9027556>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/9027556>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)